

## Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği: Farmakolojik Tedavisinin Gelişimi Üzerine Tarihsel ve Kuramsal Bir Deneme

### Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Historical and Theoretical Essay on Evaluation of Pharmacological Treatment

#### GÖRÜŞ PERSPECTIVE

Tarihsel süreç içinde fizyopatolojisini açıklamaya yönelik tüm çabalara karşın, kalp yetersizliği (KY) günümüzde de önemli bir sağlık sorunu ve mortalitesi, morbiditesi, maliyeti yüksek bir hastalıktır.

Bilginin ne olduğu felsefenin sürekli gündeminde olmakla birlikte, bilimsel bilginin 'ne'liği üzerine tartışmalar, bilimin rasyonel ve nesnel etkinlik olduğu ve birikimsel olarak ilerlemeye dayalı bir bilgi dalı olarak diğer disiplinlerden ayırt edilmesi gerektiği sonucuna varmıştır. Bu nedenle bir disiplin olarak 20. yüzyılın başlarında bilim felsefesinin gelişmesine yol açmıştır.<sup>1</sup> Ancak bilim tarihçi ve felsefecisi, Thomas S. Kuhn'un (1922-1996) 1962 yılında yayınlanan kitabı, Bilimsel Devrimlerin Yapısı<sup>2</sup> yaygın bilim imgesinin temel kabullerini sarsmış ve kitabın yayınlanmasından sonra mutlaklık/görelilik, evrensellik/öznellik, realizm/idealizm ikilemleri arasında yoğun tartışmalar başlamıştır.<sup>3</sup>

Kuhn, özellikle 1980 sonrası yazılarında kuram terimini kullanmakla birlikte, Bilimsel Devrimlerin Yapısı'nın hemen her sayfasında, bilimin kurucu unsurunu "paradigma" kavramı ile açıklar. Kuhn'a göre paradigma, hem belli bir topluluğun üyeleri tarafından paylaşılan inançların, değerlerin, tekniklerin bütünü temsil etmektedir, hem de model yahut örnek olarak kullanılan ve gerektiği zaman olağan bilimdeki bütün diğer bulmacaların çözümlenmesine temel oluşturarak kesin kuralların yerine kullanılabilen somut bulmaca çözümleneleridir.<sup>3</sup>

Kuhn'a göre bilimsel etkinlik çeşitli aşamalardan geçen bir süreç şeklinde işler (Şekil 1).<sup>2</sup>

- Paradigma öncesi dönem:** Bu dönemde belli bir araştırma alanıyla ilgili farklı görüşler ve bu görüşler arasında devamlı rekabet vardır. Benzer olgularla karşılaşan kişiler onları farklı yorumlar. Birbirleriyle rekabet halindeki görüşlerden birinin baskın çıkması yeni bir döneme geçişe neden olur.
- Olağan bilim dönemi:** Bu dönem bilimsel etkinliklerin bir paradigma çatısı altında sürdürüldüğü dönemdir. Artık paradigma bilimsel etkinliğin çerçevesini ve kurallarını belirlemektedir. Bu dönemde bilimsel etkinlik paradigmayı sorgulamaz, daha çok sorunlara çözüm bulmaya çalışır ki, Kuhn bunu "bulmaca çözme" olarak tanımlar.
- Kriz dönemi:** Olağan bilim döneminde kimi zaman bilim insanlarının içinden çıkmadığı sorunlar baş gösterebilir. Bu sorunlar paradigmanın sınırlarını zorlayabilir ki, bunlar aykırılık (anomali) olarak adlandırılır. Aykırılıkların sayıca ve türce arttığı ve çözüm çabalarının yetersiz kalmaya başladığı bu dönemde artık sorunları çözüme ulaştıracağı düşünülen yeni düşünceler ortaya atılmaya başlar.
- Bilimsel devrim:** Eğer çözüme direnen problem yeni bir kuram tarafından çözülebilirse bu durum "bilimsel devrim" olarak adlandırılır. Bu devrimlerin en önemli özelliği, eski bir paradigmanın yerini, onunla bağdaşmayan bir yenisinin tamamıyla ya da kısmen alması ve bilim insanlarının dünyaya bakış açısını değiştirmesidir. Bilimsel devrimler eski paradigmayı iptal ettikleri için bir direnç ile karşılaşılır. Çünkü hem olağan bilim dönemi yapısı gereği tutucudur, hem de Kuhn'a göre her iki paradigma arasında tercih yapılabilmesine olanak sağlayacak nesnel ve evrensel bir çerçeve (eşölçülemezlik) de yoktur.

Serdar Aksöyek 

Department of Cardiology, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

**Corresponding author:**  
Serdar Aksöyek  
✉ aksöyek@hotmail.com

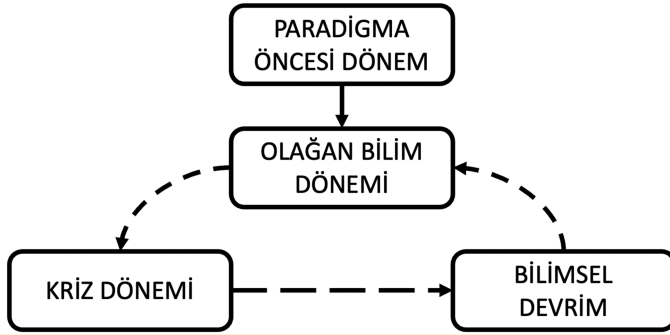
**Received:** November 19, 2022  
**Accepted:** February 20, 2023

**Cite this article as:** Aksöyek S. Heart failure with reduced ejection fraction: A historical and theoretical essay on evaluation of pharmacological treatment. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2023;51(6):431-435.

DOI:10.5543/tkda.2023.37807



Available online at [archivestsc.com](http://archivestsc.com).  
Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.



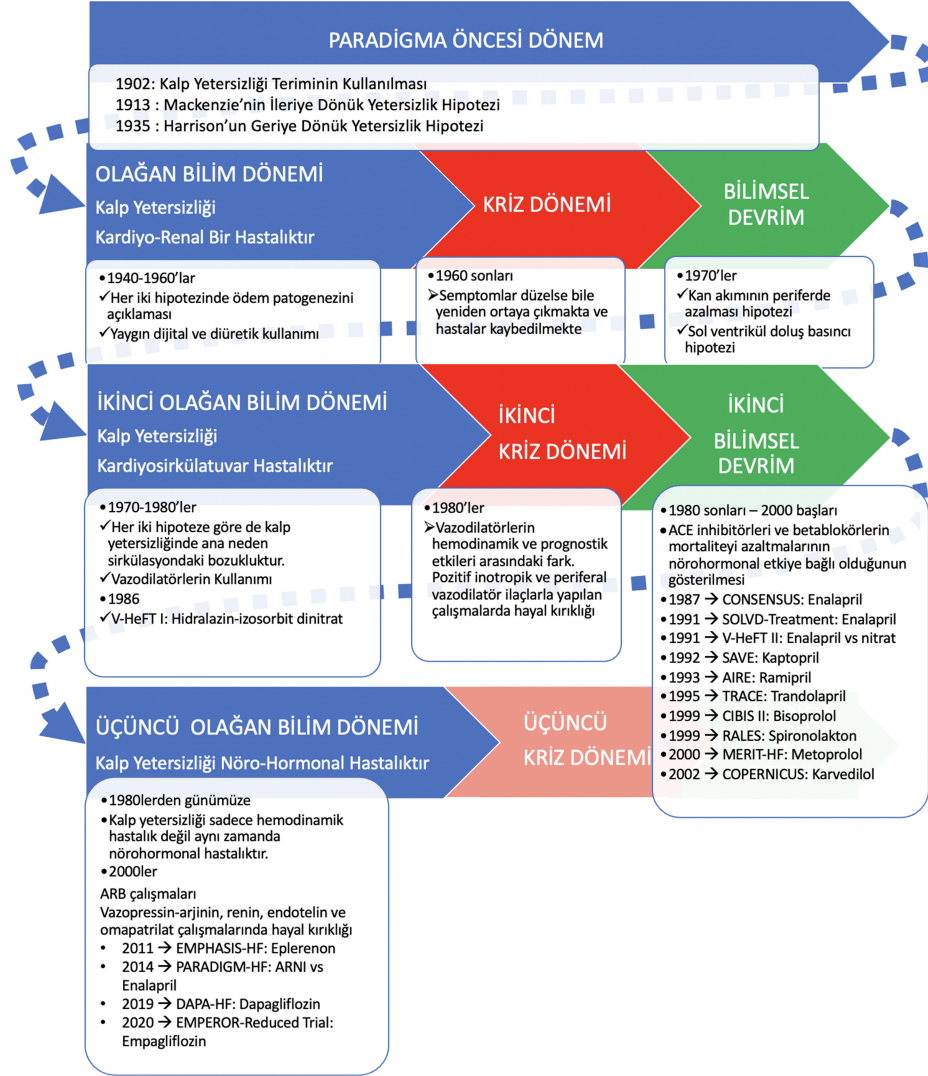
Şekil 1. Thomas S. Kuhn'un bilimsel etkinlik aşamaları.

Bilimsel devrim ile yeni paradigmanın kabulünden sonra süreç tekrar olağan bilim dönemine geçer. Eğer bu dönemde de yeni paradigmaya karşı aykırılıklar oluşur ve kriz dönemine girilirse, yeni bir bilimsel devrim oluşacaktır. Bu şekilde bilimsel süreç tekrarlayarak devam edecektir.

Thomas S. Kuhn'un çizdiği bilimsel etkinlik sürecini düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'nin fizyopatolojisindeki değişim sürecine uygulayacak olursak (Şekil 2);

- Paradigma öncesi dönem:** XX. yüzyılın başlarında KY terimi kullanılmaya başlandıktan sonra, James Mackenzie 1913'de ileriye dönük yetersizlik, Tinsley R. Harrison ise 1935'de geriye doğru yetersizlik hipotezlerini ileri sürmüşlerdir.<sup>4</sup> Bu iki görüş 1940'lara kadar rekabet etmiştir ki, bu dönem Kuhn'a göre paradigma öncesi döneme uymaktadır. Ancak gelişme Kuhn'un belirttiği gibi bu hipotezlerden birinin galip gelmesiyle sonuçlanmamıştır. Çünkü bu dönemde bilim insanları KY'yi akut bir hastalık olarak görmektedir ve her iki teori de ödemin (tarihsel terimlerle, hidrops veya dropsi) patogenezini açıklamak için gereklidir.<sup>5</sup>
- Olağan bilim dönemi; kalp yetersizliği kardiyorenal bir hastalıktır:** Her iki hipotezin birleştirilmesiyle 1940'lar ve 1960'larda hakim görüş olarak KY'nin kardiyorenal bir hastalık olduğu kabul edilmiştir.<sup>5</sup> Bu dönem Kuhn'a göre paradigmanın olduğu olağan bilim dönemini temsil etmektedir. Bu paradigmanın ortaya koyduğu modele göre, "KY ventriküllerin kanı yeterli miktarda alamaması veya periferik atamaması nedeniyle böbreklerde su ve tuz tutulumuna yol açmakta, sonuçta pulmoner ve sistemik ödem meydana gelmektedir" şeklinde tanımlanmıştır. Böylece dijitalis ve diüretik yaygın kullanım alanı bulmuştur. Kalp yetersizliğinin kardiyorenal paradigmasının geçerliliği hakkında kontrollü çalışmaya gerek duyulmamış, ödemin diüretiklerle çözülmesi yeterli görülmüştür. Hâkim olan kardiyorenal paradigmaya uymayan görüşler ya reddedilmiş ya da görmezden gelinmiştir. Bu paradigmaya göre kalp ve böbreğin perfüzyonu çok önemli olduğu için, sistemik kan basıncını düşürecek ilaçlardan kalp ve böbrek perfüzyonunu bozacakları için kaçınılmıştır.<sup>5</sup>
- Kriz dönemi:** Kardiyorenal paradigmaya göre esas sorun konjesyondur ve bu kaybolduğunda KY düzelmiş olarak kabul edilir. Fakat en önemli sorun, semptomlar düzelse bile, bir süre sonra yeniden ve daha ağır bir şekilde ortaya çıkması ve hastaların kaybedilmesidir. Tekrarlayan bu durum, paradigmaya önüne geçilemez aykırılık oluşturmuş ve bu aykırılık, sonuçta krize yol açmıştır.

- Bilimsel devrim:** Kriz baş gösterince 1960'ların sonları ve 1980'lerde KY'nin sadece kalbin hastalığı değil, kalp ile periferik dolaşım arasındaki etkileşim bozukluğu olduğu görüşleri ortaya atılmıştır. Bu dönemde bir hipoteze göre sorun kan akımının periferde azalması, diğer bir hipoteze göre ise sol ventrikül doluş basıncının artmasıdır.<sup>5</sup> Sonuçta Kuhn'un belirttiğinin aksine, yine rekabet halindeki bu iki görüşte galip gelen olmamıştır. Çünkü, aralarındaki farklara karşın her iki hipotezin de paylaştığı görüş, KY'nin sadece kalbe ait bozukluk olmadığı, ana nedenin sirkülasyondaki bir bozukluk olduğudur.
- İkinci olağan bilim dönemi; kalp yetersizliği kardiyosirkülatuar bir hastalıktır:** Bu değişiklikler yeni bir paradigmaya geçişi, yani KY'nin kardiyosirkülatuar bir hastalık olduğu kabulünü getirmiştir. Burada önemli bir nokta bu paradigma ile birlikte KY akut olmaktan ziyade kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir önemli nokta da, dikkatlerin böbrekten periferik kan damarlarına kaymasıdır.<sup>5</sup> Bu nedenlerle bilim insanlarının kalp yetersizliğine bakış açısında değişiklikler olmuştur. Yeni paradigmanın kabulü ile 1970'ler ve 1980'lerde ilgi periferik dolaşıma etki eden ilaçlara kaymış ve vazodilatör ilaçların kullanımı yaygınlık kazanmıştır. İlk bakışta, geniş katımlı V-HeFT<sup>6</sup> çalışmasındaki vazodilatör tedavinin mortaliteyi azaltması kardiyosirkülatuar paradigmaya güçlü bir destek vermiştir.
- İkinci kriz dönemi:** Ancak V-HeFT çalışmasında prazosin ve isosobid dinitrat- hidralazin kombinasyonundan oluşan iki vazodilatör tedavi karşılaştırılırken sadece isosobid dinitrat-hidralazin grubunda hastalığın doğal seyrine iyi etki gösterilebilmiştir.<sup>5</sup> Bu iki vazodilatör ajanın hemodinamik ve prognostik etkileri arasındaki fark kardiyosirkülatuar KY paradigması ile uyumsuzluk göstermektedir ki Kuhn'a göre paradigmaya aykırılık başlamıştır. Diğer vazodilatör ilaçlarla yapılan çalışmalarda da, hemodinamik düzelmenin her zaman klinik düzelme ile beraber gitmemesi<sup>7</sup> kardiyosirkülatuar paradigmanın geçerliliğini artık iyice tartışmaya açmıştır. Yani paradigmaya aykırılıklar giderek artmıştır. Aykırılıkların artması bilim insanlarını hemen paradigmadan vazgeçirmemiş, yeni bulmaca çözümleri için araştırmaları hızlandırmıştır. 1980'lerde KY'nin tedavisinde hem kalbin kontraktil gücünü artıran hem de periferik damarlarda vazodilatasyon yapan yeni pozitif inotropik ajanlar denemeye başlanmıştır. Ancak amrinon, milrinon, enoximon ve imazodan ile yapılan kontrollü çalışmalarda, semptomlarda ve egsersiz toleransında önemli bir düzelme saptanamamıştır.<sup>5</sup> Sonuçta kardiyosirkülatuar paradigmanın geçerliliği üzerine tartışmalar giderek artmış artık bir kriz dönemi başlamıştır.
- İkinci bilimsel devrim:** İlk olarak 1977'de bulunmasından sonra hipertansiyon tedavisinde yaygın kullanım alanı bulan anjiyotensin konverting enzim inhibitör (ACEi)leri vazodilatör etkileri nedeniyle KY'de denemeye başlanmıştır. Enalapril ile yapılmış olan CONSENSUS çalışması 1986 Oslo'daki toplantıda ilk sunulduğunda ciddi itirazlarla karşılaşmış, enalapril de vazodilatör olarak kabul edildiği için mortalitedeki ciddi azalmanın kabul edilemeyeceği iddia edilmiştir.<sup>8</sup> Yani, kardiyoloji topluluğu etkisi altında oldukları, kardiyosirkülatuar modelden vazgeçmek istememişlerdir. ACEi lerin hem periferik vazodilatör hem de nöro hormonal aktivitesi bilindiği için, kardiyosirkülatuar paradigmayı kurtarmak amacıyla,



**Şekil 2. T. Kuhn'un Bilimsel Etkinlik Sürecine Göre Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Fizyopatolojisindeki Değişim (ACE: Anjiyotensin konverting enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, ARNI: Anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü).**

KY'de hangi etkisinin baskın olduğu yolunda tartışmalar gündeme gelmiştir. Tartışmaları sonlandırmak için yapılan V-HeFT II<sup>9</sup> çalışmasında hem vazodilatör hem de nörohormonal etkisi olan enalapril, sadece vazodilatör etkisi olan isosorbid dinitrat-hidralazin kombinasyonu ile karşılaştırılmış, enalaprilin mortaliteyi daha fazla düşürdüğü görülmüştür. CONSENSUS<sup>10</sup> çalışmasında enalaprilin, tedavinin başlangıcında nörohormonal aktivasyonu çok fazla olan hastalarda mortaliteyi daha çok azalttığı gösterilince nörohormonal etki güç kazanmıştır. Zaman içinde, enalapril, kaptopril, ramipril ve trandolapril ile yapılan geniş katılımlı çalışmalarda ACEi lerin KY progresyonunu azalttığı ve yaşam süresini uzattığı doğrulanmıştır.<sup>11</sup>

Kalp yetersizliğinde beta bloker kullanımının kontrendike olduğu düşüncesi uzun bir süre kabul edildiği için beta blokör çalışmaları gecikmiştir. Buna karşın karvedilol, metoprolol ve bisoprolol ile 2000'li yıllarda yapılan çalışmalarda morbidite ve mortalitede önemli azalma gösterilmiştir.<sup>11</sup>

8. **Üçüncü olağan bilim dönemi; kalp yetersizliği nörohormonal bir hastalıktır:** Önceki modellerin yetersizliği,

deneysel ve klinik bulgular eşliğinde 1980'ler ve erken 1990'larda yeni bir paradigmanın gelişimine yol açmıştır. Artık KY'deki çoğu fizyolojik anormallikler hemodinamik terimlerle açıklanmaktan ziyade nörohormonal terimlerle açıklanmaya başlanmıştır. Yani, bilim insanlarının bakış açıları bir kez daha değişmiştir. Nörohormonal paradigma kabul edilince, nörohormonal sisteme etki eden ilaçlara yönelinmiştir. Artık bilim insanlarının önünde geniş bir çalışma alanı oluşmuştur ve araştırmacılar bu model üzerinde yoğun bulmaca çözümlerine girişmişlerdir.

Anjiyotensin reseptör bloklerinin (ARB) ACEi'lere üstünlüğü bulunamamış, ama ACEi alamayan hastalarda faydalı etkileri gösterilmiştir. Zamanla ACEi ve beta bloker tedavisine ARB eklenmesi de gündemden çıkmıştır.<sup>12</sup>

Aldosteron antagonisti ile yapılan çalışmada ACEi ve beta blokere eklendiğinde morbidite ve mortaliteyi azaltmalarının bulunması<sup>13</sup> ise nörohormonal paradigmayı pekiştirmiştir. Vazopressin-arginin, endotelin ve renin üzerine yapılan çalışmaların sonuçları ise başarısız olmuş, paradigmaya aykırılık oluşturan bu bulmacaların çözümleri ileriye ertelenmiştir.<sup>14-16</sup>

Son 10 yıldaki önemli gelişmelerden ilki natriüretik peptid sistemi üzerine olmuştur. Natriüretik peptidler günümüzde daha çok neprilisin olarak adlandırılan nötral endopeptidaz (NEP) aracılığıyla yıkıldıklarından ilgi NEP inhibitör (NEPi) lerine kaymıştır.<sup>17</sup> Daha önce hem NEP hem de ACE'i inhibe eden oral vazopreptidazlar geliştirilmişse de, omapatrilat ile yapılan çalışmalarda sık anjiyoödem görülmesi aşırı bradikinin birikimiyle açıklanınca,<sup>18</sup> NEPi yanında bradikinin yıkımına etkisi olmayan ARB'nin eklenmesi gündeme gelmiş ve sakubitril/valsartan kombinasyonu (LZC 696) ile yapılan PARADIGM-HF çalışmasında LCZ696'nın enalapril'e göre kardiyovasküler ve diğer nedenli ölümü, hastaneye yatış sıklığını azalttığı gösterilmiştir.<sup>19</sup> Çarpıcı sonuçları nedeniyle erken sonlandırılan bu çalışma uzun süredir KY'de önemli bir gelişme yaşamayan kardiyoloji topluluğunda büyük bir heyecan yaratmış ve uluslararası kılavuzlarında yerini alarak yıllardır ilk tedavi olan ACEi lerin tahtını sarsmıştır.<sup>20,21</sup> Çalışma o kadar etkili olmuştur ki- Kuhn'dan etkilenip etkilenmediklerini bilmemekle birlikte isminin PARADIGM oluşu nedeniyle olsa gerek, KY'de yeni bir paradigma oluştuğu ileri sürülmüştür.<sup>22,23</sup> Ancak dikkat edilirse bu çalışmada kullanılan ajanlar nörohormonal paradigma içinde uzun süredir bilinen moleküllerdir<sup>17</sup> ve burada yapılan Kuhn'un terimiyle başarılı bir bulmaca çözümüdür. Bu bulmaca çözümü ile KY'de kötü etkileri olan nörohormonal-renin anjiyotensin aldosteron sisteminin blokajı yanında, iyi etkileri olan nörohormonal-natriüretik peptid sistemin etkisinin artırılmasının tedavide yararı artıracağı gösterilmiştir.

Son önemli gelişmeler sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörlerinde (SGLT-2i) yaşanmıştır. Aslında antidiyabetik olarak geliştirilen bu ajanların klinik çalışmalarda yüksek kardiyovasküler riskli tip 2 diyabet hastalarında majör kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir. Bu azalmanın özellikle KY'ye bağlı hastaneye yatışların azalmasıyla ilişkili olduğu ve bu etkinin KY hastalarında da geçerli olması bilim insanlarında SGLT-2i'lerin tip 2 diyabet olsun, olmasın KY'li hastalarda klinik yarar sağlanacağı düşüncesini oluşturmuştur. Tüm klinik çalışmalarda<sup>24,25</sup>, tutarlı olarak standart tedaviye (ARNi veya ACEi, beta bloker, mineralokortikoid reseptör antagonisti) eklendiğinde mortalitede önemli düşüş saptanmasıyla, SGLT-2i leri KY kılavuzlarında<sup>20,26</sup> dördüncü tedavi olarak yerini almıştır.

Nörohormonal paradigma günümüzde de geçerli olmakla birlikte yeterli midir? Bu soruya verilecek yanıt tabii ki "hayır" dır. KY halen mortalitesi çok yüksek bir hastalıktır ve çözülmesi gereken birçok soru vardır. O zaman "KY'de paradigma nasıl değişebilir?" sorusu akla gelebilir. Kuhn'un rakip paradigmalar arasında tercih yapılabilmesine olanak sağlayacak nesnel ve evrensel bir ölçütün var olmadığı yani eşölçülemezlik iddiası en azından KY yönünden doğru değildir. Çünkü böyle bir ölçüt vardır, o da yaşam süresidir. Gelecekte mortaliteyi daha fazla düşürecek bir paradigma, nörohormonal paradigmanın yerini alabilecektir. Son yıllarda izlediğimiz gibi moleküler, genetik, epigenetik ve kök hücre tedavisi gibi yaklaşımların<sup>8</sup> mortaliteyi daha fazla düşürdüğü gösterilebilirse, günün birinde nörohormonal paradigmayı değiştirebilecekleri düşünülebilir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışmada hiçbir bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Declaration of Interests:** The author have no conflict of interest to declare.

**Funding:** The author declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Öztürk Ü. Thomas Kuhn'un paradigma kavrayışı üzerine analitik bir irdeleme. *Kaygı*. 2012;19:173-191.
- Kuhn TS. In: Kuyaş N., Çev. *Bilimsel devrimlerin yapısı*. İstanbul: Kırmızı Yay; 2005.
- Morkoç U. . Paradigmasız devrim: Yapıdan sonraki yol üzerine bir değerlendirme. *Vira Verita*. 2019;9:29-47.
- Binney N. The function of the heart is historically contingent. *Study Hist Philos Biol Biomed Sci*. 2018;68-69:42-55. [CrossRef]
- Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol*. 1993;71(9):C3-C11. [CrossRef]
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et.al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study (V-HeFT). *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-1552. [CrossRef]
- Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med*. 2001;110(7):37-46. [CrossRef]
- Katz AM. The "modern" view of heart failure: how did we get here? *Circ: Heart Failure*. 2008;1(1):63-71. [CrossRef]
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303-310. [CrossRef]
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects on enalapril on mortality in severe heart failure: results of the CO-operative north Scandinavian enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316(23):1429-1435. [CrossRef]
- Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart*. (6<sup>th</sup> ed.) Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. [CrossRef]
- Akut ve kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavisine yönelik 2012 ESC kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2012;(Suppl 3):77-137.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717. [CrossRef]
- Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Impact of a vasopressin Antagonist in congestive heart failure (activin CHF) Investigators: effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1963-1971. [CrossRef]
- Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy. *Hypertension*. 2019;74(6):1232-1265. [CrossRef]
- McMurray JJV, Krum H, Abraham WT, et al. Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2016; 374(16):1521-1532. [CrossRef]
- Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-nepri-lysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):1029-1041. [CrossRef]
- Cruden NLM, Fox KAA, Ludlam CA, Johnston NR, Newby DE. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 2004;44(6):913-918. [CrossRef]

19. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):993-1004. [\[CrossRef\]](#)
20. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. [\[CrossRef\]](#)
21. Maddox TM, Januzzi JL, Alle LA, et al. Update to the 2017 ACC Expert Consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;6:772-810. [\[CrossRef\]](#)
22. Sacks CA, Jarcho JA, Curfman GD. Paradigm Shifts in heart-failure therapy - a timeline. *N Engl J Med*. 2014;371(11):989-991. [\[CrossRef\]](#)
23. Ekmekçi A. Kalp yetersizliğinde değişen paradigma. *Ky Bul*. 2015; 1:1-3.
24. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. [\[CrossRef\]](#)
25. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020; 383(15):1413-1424. [\[CrossRef\]](#)
26. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145: e895-e1032. [\[CrossRef\]](#)