

## دور الأدوية المثبطة لأنزيم النيبريليسين في علاج قصور القلب والمقارنة مع العلاجات التقليدية

د. نتالي موسى\*، نوره عكاشه ، نور موسى

\* (كلية الصيدلة ، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني : [Nathali.moussa@manara.edu.sy](mailto:Nathali.moussa@manara.edu.sy))

### الملخص :

يعد انزيم النيبريليسين احد الانزيمات المحورية في الجسم ، حيث يلعب دوراً أساسياً في تنظيم مستويات العديد من الببتيدات النشطة وظيفياً. اثبتت الدراسات السريرية ان مثبطات انزيم النيبريليسين تساهم في تعزيز تأثير الببتيدات المفيدة مثل الببتيدات المدرة للصوديوم مما يؤدي الى تحسين وظيفة القلب وتقليل الضغط الدموي . ظهر العلاج المركب انترستو كأول دواء من فئة مثبطات مستقبلات الانجيوتنسين نيبريليسين وظهر تفوقاً سريرياً واضحاً مقارنة بالعلاجات التقليدية مثل مثبطات الانزيم المحول للأنجيوتنسين ومع ذلك هناك تحديات قائمة تتعلق بالتكلفة والتأثيرات الجانبية. يقدم البحث مقارنة شاملة بين العلاجات التقليدية والحديثة لقصور القلب ، مع التركيز على الية عمل المثبطات النيبريليسين

### Abstract:

Particularly those regulating cardiovascular function

Clinical studies have shown that NEP inhibitors enhance the effects of beneficial peptides such as natriuretic peptides leading to improve cardiac function and reduced blood pressure

The combination therapy sacubitril valsartan (Entresto) emerged as the first approved drug from the class of Angiotensin receptor – neprilysin inhibitors (ARNI) demonstrating superior clinical outcomes compared to traditional treatments like ACE inhibitors

However challenges remain regarding cost potential side effects and treatment efficacy in specific patient populations

This research presents a comprehensive comparison between traditional and modern heart failure therapies emphasizing the mechanism of action and clinical significance of NEP inhibitors in improving patient outcomes.

## I. المقدمة

النيبريليسين (Nepriylisin)، أو الإندوبيبتيداز المحايد، هو إنزيم واسع الانتشار في أنسجة مثل الجهاز العصبي المركزي والكلية وبطانة الأوعية الدموية. يتميز بقدرته على تحليل مجموعة متنوعة من الببتيدات الحيوية، مثل الأنسولين والمادة P والإندوثيلين-1 (ET-1)، من خلال شطرها في مواقع متعددة، خاصة على الجانب الأميني للأحماض الأمينية الكارهة للماء يلعب النيبريليسين دوراً حيوياً في تنظيم وظائف الجهاز القلبي الوعائي، إذ يقوم بتحطيم عدة ببتيديات vasoactive تشارك في التحكم بضغط الدم وتوازن السوائل، مثل الببتيدات المدرة للصوديوم (NPs)، الأنجيوتنسين I و II، البريدينيين، والمادة P يُعد هذا التحلل ضرورياً لتقليل تأثير هذه الببتيدات عندما ترتفع بشكل مفرط، مما يحافظ على التوازن الديناميكي للدم والدورة الدموية. كما يساهم النيبريليسين في تنظيم محور ACE2/Angiotensin-(1-7)، وهو مسار وقائي هام في الجهاز القلبي يُعرف الببتيد (1-7)-Ang بتأثيراته الموسعة للأوعية والمضادة للالتهاب، والتي تعاكس التأثيرات القابضة والمُسببة للالتهاب للأنجيوتنسين II. وعند تثبيط النيبريليسين، ترتفع مستويات (1-7)-Ang، مما يعزز تأثيراته المفيدة مثل خفض ضغط الدم، تقليل إعادة تشكيل عضلة القلب، والحد من الالتهاب.

لقد أظهرت الدراسات السريرية أن مثبطات النيبريليسين (NEPis) يمكن أن تحسن من حالة مرضى قصور القلب المزمن من خلال رفع مستويات الببتيدات المفيدة. كما أثبتت بعض المثبطات ثنائية التأثير مثل أوما باتريلات وفاسيدوتريل فعاليتها في خفض ضغط الدم وتحسين كفاءة القلب. ورغم هذه الفوائد، تترافق مع آثار جانبية مثل الدوخة، الوذمة، الغثيان، والنعاس، كما أظهرت بعض الدراسات الحيوانية إشارات إلى تأثيرات سلبية محتملة على الوظائف الإدراكية.

تُركز الأبحاث الحديثة على تطوير مثبطات نيبريليسين أكثر فاعلية وانتقائية لعلاج أمراض القلب، مع تحليل علاقات البنية بالنشاط الدوائي (SAR) وتصميم مركبات ذات فعالية بيولوجية محسنة

## II. قصور القلب

## A. تعريف قصور القلب وأنواعه:

قصور القلب (Heart Failure - HF) هو حالة سريرية مزمنة تنتج عن عدم قدرة القلب على ضخ الدم بكفاءة كافية لتلبية متطلبات الأنسجة من الأوكسجين والعناصر الغذائية. وقد يكون ناجماً عن خلل في الانقباض أو الامتلاء، مما يؤدي إلى انخفاض النتاج القلبي وتراكم السوائل في الجسم.

## B. الأسباب والعوامل المؤهبة:

تتعدد الأسباب المؤدية إلى قصور القلب، وتشمل:

- (1) مرض الشريان التاجي: ويُعد السبب الأكثر شيوعاً، حيث يحدث من تدفق الدم إلى عضلة القلب
- (2) ارتفاع ضغط الدم المزمن: الذي يؤدي إلى زيادة العبء على عضلة القلب وتضخمها.
- (3) أمراض صمامات القلب: مثل التضيق أو القصور الصمامي، مما يعوق تدفق الدم الطبيعي.
- (4) اعتلال عضلة القلب: بأنواعه المختلفة، بما في ذلك التوسعي والتضخمي.
- (5) اضطرابات نظم القلب: التي تؤثر على انتظام النبض وكفاءة الضخ.

### III. العلاجات التقليدية لقصور القلب:

تُعد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE inhibitors) ومثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) II من العلاجات الأساسية في تدبير قصور القلب، خاصة لدى المرضى الذين يعانون من انخفاض في الكسر القذفي .

- (a) تعمل هذه الأدوية من خلال تثبيط نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون ، وهو ما يُساهم في تقليل التضيق الوعائي والاحتباس المائي، وبالتالي خفض الضغط على القلب وتحسين الأعراض السريرية.
- (b) تُستخدم مثبطات ACE مثل إنالابريل وكابتوبريل بشكل واسع، بينما تُعد ARBs مثل فالسارتان بدائل مناسبة في حال عدم تحمل مثبطات ACE.

#### A. الآلية العلاجية والتأثيرات الفيزيولوجية:

تعمل مثبطات ACE و ARB على خفض الحمل القلبي والبعدي من خلال تقليل المقاومة الوعائية الطرفية وتقليل احتباس الصوديوم والماء. يؤدي ذلك إلى تخفيف الحمل على البطين وتحسين الوظيفة الانقباضية. كما تساعد على تقليل تركيز الألدوستيرون والأنجيوتنسين II، ما يحدّ من التليف القلبي ويُبطئ إعادة تشكيل العضلة القلبية. بالإضافة إلى ذلك، فإن مثبطات ACE ترفع من مستويات البراديكينين الذي يُعزز توسّع الأوعية ويُساهم في تحسين التدفق الدموي. هذه التأثيرات مجتمعة تُساهم في تحسين الحالة الهيموديناميكية للمريض وتقليل الأعراض المرتبطة بقصور القلب.

#### B. الفعالية السريرية والتوصيات:

أظهرت التجارب السريرية أن مثبطات ACE تقلل من معدلات الوفيات ودخول المستشفى لدى مرضى قصور القلب. كما أظهرت بعض الأدلة دورًا محدودًا لها في تحسين نوعية الحياة لدى مرضى قصور القلب الانقباضي، خاصة كبار السن. أما ARBs، فقد أثبتت فعاليتها في الحالات التي لا يتحمل فيها المرضى مثبطات ACE، مع نتائج قريبة في معظم المؤشرات السريرية. وتوصي الجمعيات العلمية العالمية مثل ESC و ACC/AHA باستخدام هذه الأدوية كخيار علاجي أول في تدبير قصور القلب، لما لها من تأثير إيجابي على الإنذار السريري وتحسين وظيفة القلب على المدى الطويل.

#### C. الآثار الجانبية والمقارنة مع العلاجات الأحدث:

ترتبط مثبطات ACE ببعض التأثيرات الجانبية مثل السعال الجاف، انخفاض ضغط الدم، اضطرابات الشوارد، وتدهور وظائف الكلى في بعض الحالات أما مثبطات ARB فتتميز بملف أمان أفضل فيما يخص السعال. ينبغي استخدام هذه العلاجات بحذر لدى المرضى المصابين بتضيق في الشريان الكلوي الثنائي، أو لدى الحوامل. ورغم ظهور خيارات دوائية أحدث مثل مثبطات النيبيريليسين المزدوجة (ARNI)، والتي أظهرت تفوقًا في تقليل الوفيات والاستشفاء، فإن مثبطات ACE و ARB لا تزال تحتفظ بدورها العلاجي، خاصة لدى المرضى غير القادرين على استخدام ARNI أو في حال محدودية توفره.

### IV. إنزيم النيبيريليسين (NEP):

يُعد إنزيم النيبيريليسين (NEP)، من الإنزيمات المحورية في جسم الإنسان، ويتميّز بانتشاره الواسع ووظائفه المتعددة. ينتمي إلى عائلة الببتيداز M13 يعتمد في نشاطه على وجود الزنك، ويقوم بتحليل الببتيدات النشطة وظيفيًا في مختلف أنظمة الجسم، لا سيما الجهاز القلبي الوعائي والعصبي والكلوي

**A. لمحة تاريخية عن مثبطات إنزيم النيبيريليسين (NEP):**

لفهم أهمية مثبطات إنزيم النيبيريليسين (NEPi) وتطورها العلاجي، من الضروري استعراض خلفية تاريخية موجزة حول تطور هذه الفئة الدوائية. تعود جذور فكرة تثبيط إنزيم Neprilysin إلى أوائل الثمانينيات، عندما تم التعرف على دور هذا الإنزيم في استقلاب الببتيدات المدرة للصوديوم مثل ANP و BNP، والتي تلعب دوراً مهماً في تنظيم ضغط الدم وتوازن السوائل. كانت أولى المحاولات العلاجية تهدف إلى تثبيط Neprilysin وحده، لكن سرعان ما تبين أن تثبيطه بشكل منفرد قد يؤدي إلى زيادة في الببتيدات الوعائية المضادة للفائدة مثل الأنجيوتنسين II، مما يحد من الفعالية العلاجية ويزيد من الآثار السلبية.

في التسعينيات، تم تطوير مركبات مزدوجة مثل Omapatrilat، والذي يجمع بين تثبيط ACE و Neprilysin. أظهر هذا الدواء نتائج واعدة من حيث خفض ضغط الدم، لكن استخدامه توقف لاحقاً بسبب ارتفاع خطر الإصابة بالوذمة الوعائية بشكل ملحوظ، وهو ما أدى إلى تعليق التطوير السريري لهذا النهج.

في عام 2014، ظهر العلاج Sacubitril/Valsartan (LCZ696) كمركب دوائي جديد يجمع بين مثبط Neprilysin (Sacubitril) ومثبط مستقبل الأنجيوتنسين II من النوع الأول (Valsartan)، ما وفر توازناً بين تعزيز الببتيدات النافعة وكبح نظام الرينين-أنجيوتنسين. أظهرت تجربة PARADIGM-HF نتائج سريرية قوية لصالح هذا العلاج، مما أدى إلى موافقة إدارة الغذاء والدواء

**(a) فشل تجربة التثبيط المزدوج لـ NEP و ACE مثل Omapatrilat:**

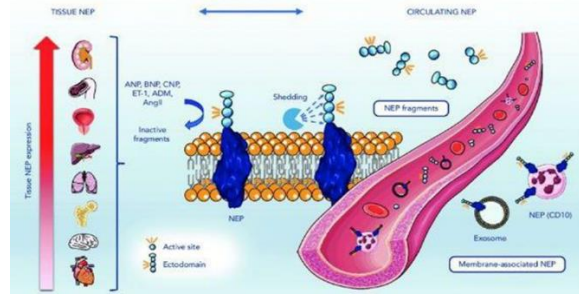
في تسعينيات القرن الماضي، ظهرت فكرة الجمع بين تثبيط إنزيم النيبيريليسين (NEP) والإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) بهدف تعزيز التأثيرات المفيدة للببتيدات الناتجة عن تثبيط NEP، إلى جانب كبح نظام الرينين-أنجيوتنسين. وقد تجسدت هذه المقاربة الدوائية في تطوير دواء Omapatrilat، الذي أظهر في البداية نتائج واعدة من حيث خفض ضغط الدم وتحسين بعض مؤشرات قصور القلب.

لكن سرعان ما ظهرت تحديات كبيرة، تمثلت في ارتفاع معدلات الإصابة بالوذمة الوعائية، وهي حالة خطيرة ناجمة عن تراكم مفرط للبراديكنين نتيجة التثبيط المزدوج لكل من NEP و ACE، وكلاهما مسؤول عن تفكيك هذا الببتيد. أدت هذه الآثار الجانبية إلى إيقاف تطوير Omapatrilat وإعادة تقييم فكرة الجمع بين هذين النوعين من المثبطات.

وقد قاد هذا الفشل إلى تطوير نهج بديل أكثر أماناً، يتمثل في الجمع بين مثبط للنيبيريليسين (Sacubitril) ومثبط لمستقبل الأنجيوتنسين من النوع الأول (ARB - فالسارتان)، ما أدى إلى ظهور عقار Sacubitril/Valsartan، الذي تم اعتماده لاحقاً كأول دواء من فئة ARNI.

**(b) ظهور Sacubitril/Valsartan واعتماده رسمياً:**

في عام 2014، ظهر العلاج Sacubitril/Valsartan (LCZ696) كمركب دوائي جديد يجمع بين مثبط Neprilysin (Sacubitril) ومثبط مستقبل الأنجيوتنسين II من النوع الأول (Valsartan)، ما وفر توازناً بين تعزيز الببتيدات النافعة وكبح نظام الرينين-أنجيوتنسين. أظهرت تجربة PARADIGM-HF نتائج سريرية قوية لصالح هذا العلاج، مما أدى إلى موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عليه عام 2015، ليكون بذلك أول دواء من فئة ARNI (Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitors) المعتمدة لعلاج قصور القلب ذو الكسر القلبي المنخفض.



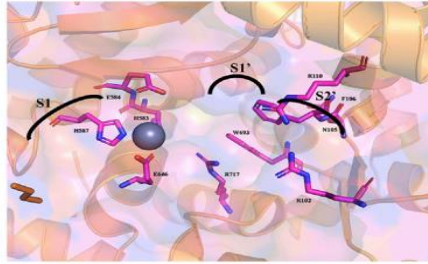
### (c) البنية الجزيئية للنبيريليسين:

يتكوّن النبيريليسين من 749 حمضًا أمينيًا، ويتألف تركيبه من ثلاثة أجزاء رئيسية:

- جزء داخل خلوي صغير.
- جزء يعبر غشاء الخلية.
- جزء خارجي كبير: يُعد هذا الجزء الأكثر أهمية، إذ يحتوي على الموقع النشط الذي يتضمن ذرة زنك مركزية ترتبط بأحماض

أمينية من نوع الهستيدين والجلوتامات، ويُحاط هذا الموقع بجيوب فرعية (S1, S1', S2') تسهّل تمييز الروابط الببتيدية المستهدفة. يتميز شكله الخارجي بأنه بيضاوي، ويتكون من نطاقين فرعيين متصلين بمنطقة رابطة، مما يعكس تصميمًا دقيقاً يساهم في اختيار الركائز المناسبة للتحليل.

B



A



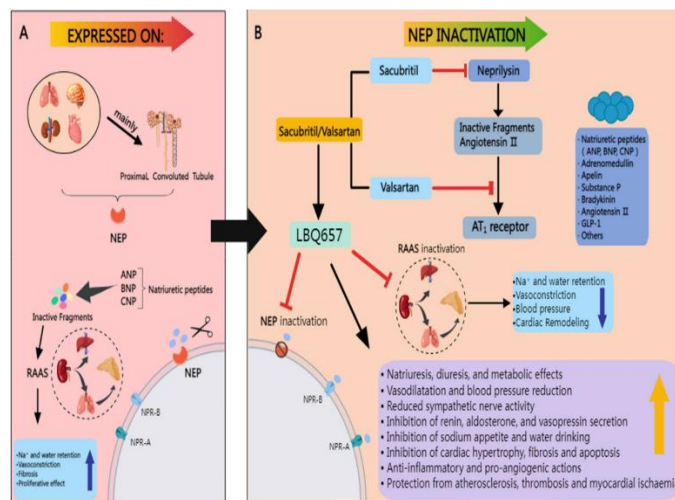
الشكل 12: A+B البنية الجزيئية لبنية NEP

**(d) آلية عمل النيرليسين ووظائفه البيولوجية:**

يلعب النيبريليسين دوراً جوهرياً في تنظيم مستويات أكثر من 50 نوعاً من الببتيدات النشطة وظيفياً، ويعد منظماً رئيسياً للتوازن بين التوسع والتضييق الوعائي، التوازن المائي والكهربي، وكذلك في العمليات العصبية والمناعية. من أبرز الببتيدات التي يكسرها:

- (1) الببتيدات الموسعة للأوعية مثل: ANP، BNP، CNP، البراديكنين، والمادة P.

- (2) الببتيدات المضيقية للأوعية مثل: الأنجيوتنسين أو 11



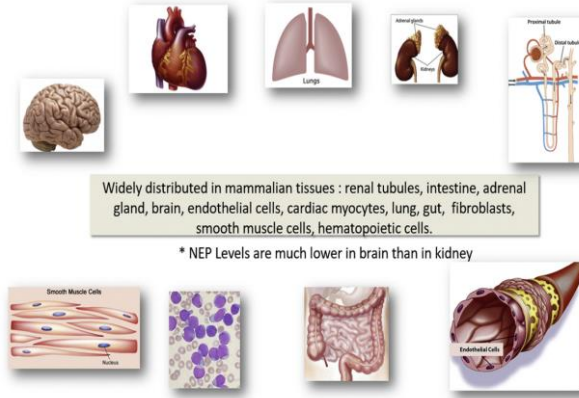
الشكل (2) الوظائف البيولوجية للنبيير ايليسين

(A) الرسم الشريطي ثلاثي الابعاد ( D ribbon3 ) للنطاق خارج الخلوي من إنويم النيريليسين (NEP) يقسم هذا النطاق إلى نطاقين فرعين: النطاق الفرعي 1 موضح باللون البرتقالي والنطاق الفرعي 2 باللون الأصفر ، أما منطقة الوصل بينهما فموضحة باللون الوردي.

(B) جيب الارتباط في المواقع النشط لإنزيم NEP ، مع تمييز الجيوب الفرعية (subsites) والاحماض الامينية المشاركة في الارتباط.

(e) **التوزيع النسيجي وأهميته السريرية**

يوجد النيبيريليسين بتركيزات عالية في الكلى (خاصة في الأنابيب القريبة)، كما يُعثر عليه في الرئتين، القلب، الأمعاء، الغدة الكظرية، والدماغ. كما يتواجد في الخلايا البطانية، الليفية، العضلية الملساء، وخلايا الدم. وتُظهر الأبحاث أن المستويات الذائبة من النيبيريليسين في الدم يمكن أن تُستخدم كمؤشر حيوي للتنبؤ بخطر الوفاة أو التدهور القلبي في مرضى قصور القلب.



الشكل (3) التوزيع النسيجي ل NEP

النيبريليسين (Neprilysin) موزع على نطاق واسع في معظم أنسجة الثدييات ، لكن بمستويات تعبير متفاوتة .

### (1) التوازن المعقد في وظيفة النيبريليسين :

يملك النيبريليسين تأثيرات مزدوجة على الجهاز القلبي الوعائي :

- **أثر مثبط:** من خلال تحليل الببتيدات، يُعطل تأثيراتها المفيدة مثل تعطيل نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAAS) ، ما قد يؤدي إلى احتباس السوائل وارتفاع ضغط الدم.
- **أثر محفز للتوسع الوعائي:** في ظروف أخرى، يمكن أن يساهم في خفض الضغط وتحفيز إدرار البول، من خلال تعزيز نشاط الببتيدات الموسعة للأوعية

Risks		Benefits	
Reduced breakdown of	Potential Adverse Effect	Reduced breakdown of	Potential Beneficial Effect
Angiotensin I	• Hypertension, vasoconstriction, fibrosis, heart failure	ANP	• Vasodilation, natriuresis, reduced filling pressures, ↑ cGMP
Angiotensin II	• Hypertension, vasoconstriction, fibrosis, heart failure	BNP	• Vasodilation, natriuresis, reduced filling pressures, ↑ cGMP
Endothelin I	• Hypertension, vasoconstriction, fibrosis, heart failure	CNP	• Vasodilation, natriuresis, reduced filling pressures, ↑ cGMP
Amyloid beta	• Alzheimer's Disease, Macular Degeneration	Endothelin	• Improvement in pain
Bradykinin	• Angiodema, hypotension	Bradykinin	• Vasodilation
Adrenomedullin	• Hypotension, shock	Adrenomedullin	• Vasodilation
Substance P	• Hypotension, shock		
Uncertain		Reduced breakdown of: corticotropin, gastrin, cholecystokinin-8, somatostatin, glucagon, VIP	

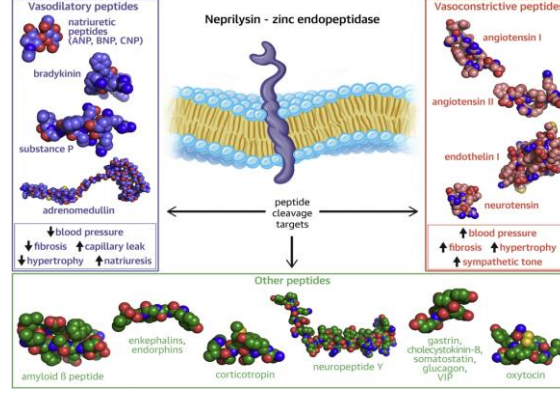
الشكل (4): فوائد ومخاطر NEP

يمكن ان يؤدي تثبيط إنزيم النيبريليسين إلى منع تكسير الببتيدات التي قد يكون لها تأثيرات مفيدة (الفوائد ، كما هو موضح على اليمين ) مقابل تأثيرات سلبية (المخاطر ، كما هو موضح على اليسار ) لدى المرضى المصابين ب قصور القلب . ولا تزال أهمية تقليل تكسير بعض الببتيدات غير مؤكدة ( كما هو موضح في الأسفل).



#### f) دور إنزيم NEP في الأمراض:

يلعب إنزيم النيبيريليسين (NEP) دوراً محورياً في استقلاب العديد من الببتيدات النشطة بيولوجياً، مثل الببتيدات الأميلويدية، والهرمون المحرر للكورتيكوتروبين، والهرمون المطلق للوتين، والأوكسيتوسين. ونتيجةً لذلك، يساهم NEP في تنظيم العديد من الأنظمة الفيزيولوجية، ويُعدّ هدفاً علاجياً واعدًا في عدد من الحالات المرضية، لاسيما أمراض القلب والأوعية الدموية.



الشكل (5) يبين أنواع الببتيدات التي يستهدفها NEP

تتضمن هذه المجموعة ببتيديات مهمة للجهاز القلبي الوعائي وأنظمة أخرى في الجسم ، وتشمل :

- ببتيديات موسعي للأوعية الدموية (مدرجة على اليسار ) مثل، الببتيدات المدرة للصوديوم ، البراديكينين ، والمادة P
  - ببتيديات مضيقة للأوعية الدموية (مدرجة على اليمين )
- مثل : الأنجيوتنسين I و II

#### (2) قصور القلب :

في سياق قصور القلب، يتدخل NEP في تنظيم ثلاثة أنظمة هامة:

- منظومة الببتيدات المدرة للصوديوم
- منظومة الرنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAAS)
- منظومة الكالليكرين-كينين.

يعمل NEP على تحطيم الببتيدات المدرة للصوديوم، ما يؤدي إلى تقليل فعاليتها، وبالتالي تقليل التأثيرات المفيدة مثل إدرار الصوديوم والماء، توسع الأوعية، وتنشيط التليف وضمور العضلة القلبية.

أظهرت الدراسات أن تثبيط NEP يزيد من توافر هذه الببتيدات ويعزز آثارها المفيدة، مما يساهم في:

- تحسين إدرار الصوديوم والماء .
- توسيع الأوعية الدموية وخفض الضغط.
- تقليل التليف القلبي وفرط التضخم العضلي.
- تأخير تطور قصور القلب وتحسين جودة الحياة.

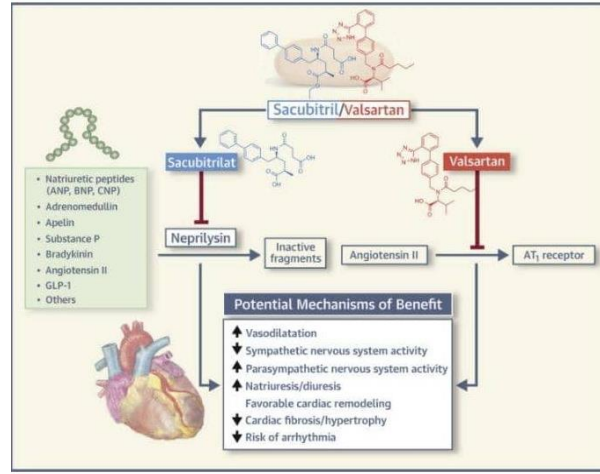


وبناءً على هذه الآلية، طُوّر العلاج المثلث المزدوج لمستقبلات الأنجيوتنسين والنيبريليسين (ARNIs)، مثل دواء ساكوبيتريل/فالسارتان، الذي أظهر فعالية سريرية كبيرة في تحسين نتائج المرضى المصابين بقصور القلب، خصوصاً من

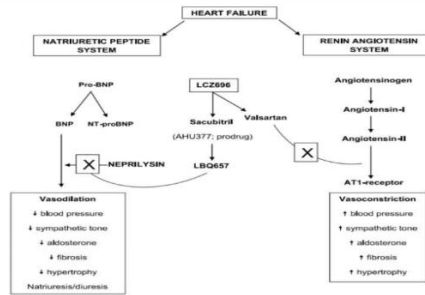
### (3) إنترستو : دواء ثوري لقصور القلب وارتفاع ضغط الدم

إنترستو، المكوّن من ساكوبيتريل وفالسارتان، يمثل نهجاً مزدوجاً وفعالاً في علاج قصور القلب وارتفاع ضغط الدم. يعمل الدواء على:

- تثبيط النيبريليسين، وبالتالي الحفاظ على مستويات الببتيدات المفيدة للقلب.
- حصر مستقبلات الأنجيوتنسين، ما يقلل من تأثيرات الأنجيوتنسين II الضارة.

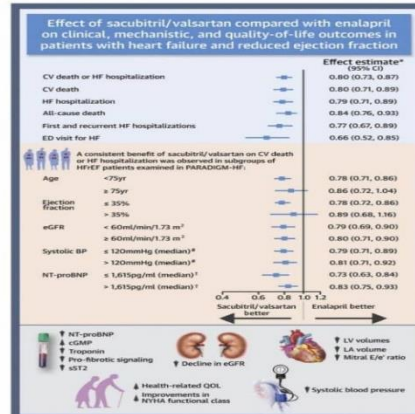


الشكل (6) آلية تأثير Sacubitril/Valsartan في علاج قصور القلب



الشكل (7) آلية عمل مركب Sacubitril/Valsartan من خلال التثبيط المزدوج لإنزيم Neprilysin ومستقبل AT1

**CENTRAL ILLUSTRATION** Effect of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril on Clinical, Mechanistic, and Quality-of-Life Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction



الشكل (8). نتائج دراسة PARADIGM-HF التي تقارن بين Sacubitril/Valsartan و Enalapril في خفض معدلات الوفيات والاستشفاء وتحسين المؤشرات السريرية لدى مرضى قصور القلب الانقباضي (HFrEF).

#### g) مقارنة العلاج التقليدي والحديث لقصور القلب :

شهدت العقود الأخيرة تطوراً ملحوظاً في علاج قصور القلب، مما أدى إلى تحسين جودة حياة المرضى وتقليل معدلات الوفيات المرتبطة بهذا المرض. وقد تمثلت العلاجات التقليدية في استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) إلى جانب المدرات البولية وحاصرات بيتا، وهي علاجات أثبتت فعاليتها في تحسين الأعراض وتقليل خطر الاستشفاء. إلا أن الحاجة إلى تحسين أكبر في النتائج السريرية دفعت نحو تطوير خيارات علاجية أحدث، أبرزها مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين والنيبريليسين (ARNIs) مثل دواء "ساكوبيتريل / فالسارتان (Entresto)" ، الذي أثبت فعالية فائقة في تحسين الوظيفة القلبية وتقليل معدل الوفيات. في هذا السياق، أجريت عدة دراسات سريرية للمقارنة بين العلاج التقليدي والحديث.

- من أبرز هذه الدراسات دراسة PARADIGM-HF متعددة الجنسيات، والتي شملت أكثر من 8,000 مريض من 47 دولة، أظهرت تفوق دواء Entresto على إنالابريل (Enalapril) في تقليل خطر الوفاة القلبية الوعائية بنسبة 20%، والحد من دخول المستشفى بنسبة 21%، مع تحسن الأعراض السريرية ونوعية الحياة.
- وعلى الصعيد المحلي، أجرت جامعة دمشق دراسة سريرية في مستشفى جراحة القلب الجامعي، شملت 48 مريضاً يعانون من قصور القلب مع انخفاض الكسر القذفي. أظهرت نتائج الدراسة أن المرضى الذين تلقوا علاج ARNI (ساكوبيتريل/فالسارتان) أبدوا تحسناً ملحوظاً في الأعراض السريرية (مثل الزلة التنفسية)، بالإضافة إلى تحسن في المؤشرات القلبية عبر تخطيط صدى القلب، بما في ذلك ارتفاع الكسر القذفي وتحسن أبعاد البطين الأيسر.
- وقد نُشرت هذه النتائج في مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية والطبية، مؤكدة فعالية وأمان العلاج الحديث في السياق السوري بالرغم من التحديات اللوجستية والدوائية.

## المراجع

- [1]Zhang, X., Hu, C., Tian, E., Shen, Y., Liu, W., & Li, J. (2024). Comprehensive review on neprilysin (NEP) inhibitors: Design, structure-activity relationships, and clinical applications. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1501407. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1501407>
- [2]Mann, D. L., Givertz, M. M., & McMurray, J. J. V. (2022). How to initiate and uptitrate GDMT in heart failure: Practical considerations. *Journal of the American College of Cardiology: Basic to Translational Science*, 7(5), 445–457. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.05.010>
- [3] عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف. (ARNI) فرفاوي، م. ع.، & القاسم، ع. (2024). دور مثبطات النيبيريليزين-مستقبلات الأنجيوتنسين[3] 40 (2).<https://journal.damascusuniversity.edu.sy/index.php/hea/article/view/3575> مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية، 40
- Shams, P., Malik, A., & Chhabra, L. (2025, February 26). Heart failure (congestive heart failure). *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499202>
- [4] 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. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
- [5] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27)