

دور الأدوية المثبتة لأنزيم النيريليسين في علاج قصور القلب والمقارنة مع العلاجات التقليدية

د. نتالي موسى *، نوره عكاشه ، نور موسى

(Nathali.moussa@manara.edu.sy)^{*} كلية الصيدلة ، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني :

الملخص :

بعد انزيم النيريليسين احد الانزيمات المحورية في الجسم ، حيث يلعب دوراً اساسياً في تنظيم مستويات العديد من البيتايدات النشطة وظيفياً

اثبنت الدراسات السريرية ان مثبتات انزيم النيريليسين تساهم في تعزيز تأثير البيتايدات المفيضة مثل البيتايدات المدرة للصوديوم مما يؤدي الى تحسين وظيفة القلب وتقليل الضغط الدموي . ظهر العلاج المركب انترستو كأول دواء من فئة مثبتات مستقبلات الانجيوتنسين نيريليسين واظهر تفوقاً سريراً واضحاً مقارنة بالعلاجات التقليدية مثل مثبتات الانزيم المحلول للأنجيوتنسين و مع ذلك هناك تحديات قائمة تتعلق بالتكلفة والتآثرات الجانبية.

يقدم البحث مقارنة شاملة بين العلاجات التقليدية والحديثة لقصور القلب ، مع التركيز على آلية عمل المثبتات النيريليسين

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

النيريليسين (Neprilysin)، أو الإندوبيتيداز المحايد، هو إنزيم واسع الانتشار في أنسجة مثل الجهاز العصبي المركزي والكلوي وبطانة الأوعية الدموية. يتميز بقدرته على تحليل مجموعة متنوعة من الببتيدات الحيوية، مثل الأنسولين والمادة P والإندوثيلين-1 (ET-1)، من خلال شطرها في موقع متعدد، خاصة على الجانب الأميني للأحماض الأمينية الكارهة للماء يلعب النيريليسين دوراً حيوياً في تنظيم وظائف الجهاز القلبي الوعائي، إذ يقوم بتحطيم عدة ببتيدات vasoactive تشارك في التحكم بضغط الدم وتوازن السوائل، مثل الببتيدات المدرة للصوديوم (NPs)، الأنجيوتنسين I و II، البريديين، والمادة P يُعد هذا التحلل ضرورياً لقليل تأثير هذه الببتيدات عندما ترتفع بشكل مفرط، مما يحافظ على التوازن الديناميكي للدم والدورة الدموية. كما يساهم النيريليسين 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 تعكس التأثيرات القابضة والمُسببة للالتهاب لأنجيوتنسين II. وعند تثبيط النيريليسين، 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 النيريليسين (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 وفاسيديوتيل فاعليتها في خفض ضغط الدم وتحسين كفاءة القلب. ورغم هذه الفوائد، ترافق مع آثار جانبية مثل الدوخة، الوزمة، الغثيان، والنعاس، كما أظهرت بعض الدراسات الحيوانية إشارات إلى تأثيرات سلبية محتملة على الوظائف الإدراكية.

تُركز الأبحاث الحديثة على تطوير مثبطات نيريليسين 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 وتراتم السوائل في الجسم.

B. الأسباب والعوامل المؤهبة:

تتعدد الأسباب المؤدية إلى قصور القلب، وتشمل:

- 1) مرض الشريان التاجي: ويعد السبب الأكثر شيوعاً، حيث يحدّ 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 يعيق تدفق الدم الطبيعي.
- 4) اعتلال عضلة القلب: بأنواعه المختلفة، بما في ذلك التوسيع والتضخم.
- 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) 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-الدوسيرون، وهو ما يساهم في تقليل التضيق الوعائي والاحتباس المائي، وبالتالي خفض الضغط على القلب وتحسين الأعراض السريرية.

(b) تُستخدم مثبطات ACE مثل إنالابيريل وكابتيريل بشكل واسع، بينما تُعد ARBs مثل فالسارتان بدائل مناسبة في حال عدم تحمل مثبطات ACE.

A. الآلية العلاجية والتآثيرات الفيزيولوجية:

تعمل مثبطات ACE وARB على خفض الحمل القبلي والبعدي من خلال تقليل المقاومة الوعائية الطرفية وتقليل احتباس الصوديوم والماء. يؤدي ذلك إلى تخفيف الحمل على البطين وتحسين الوظيفة الإنقباضية، كما تساعد على تقليل تركيز الألدosterون والأنجيوتنسين II، مما يحد من التليف القبلي ويُبطئ إعادة تشكيل العضلة القلبية. بالإضافة إلى ذلك، فإن مثبطات ACE ترفع من مستويات البراديكينين الذي يعزز توسيع الأوعية ويساهم في تحسين التدفق الدموي. هذه التأثيرات مجتمعة تساهم 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 الإنقباضي، خاصة كبار السن.

أما ARBs، فقد أثبتت فاعليتها في الحالات التي لا يتحمل فيها المرضى مثبطات ACE، مع نتائج قريبة في معظم المؤشرات السريرية. وتوصي الجمعيات العلمية العالمية مثل ESC وACC/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 المصابة بتضيق في الشريان الكلوي الثاني، أو لدى الحوامل. ورغم ظهور خيارات دوائية أحدث مثل مثبطات النيريليسين المزدوجة (ARNI)، والتي أظهرت تقوّاً في تقليل الوفيات والاستشفاء، فإن مثبطات ACE وARB لا تزال تحتفظ بدورها العلاجي، خاصة لدى المرضى غير القادرين على استخدام ARNI أو في حال محدودية توفره.

IV. إنزيم النيريليسين (NEP):

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

A. لمحة تاريخية عن مثبطات إنزيم النيريليسين (NEP):

لهم أهمية مثبطات إنزيم النيريليسين (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 البيتايدات المدرّة للصوديوم مثل ANP وBNP، والتي تلعب دوراً مهماً في تنظيم ضغط الدم وتوازن السوائل. كانت أولى المحاولات العلاجية تهدف إلى تثبيط Neprilysin وحده، لكن سرعان ما تبيّن أن تثبيطه بشكل منفرد قد يؤدي إلى زيادة في البيتايدات الوعائية المضادة للفائدة مثل الأنجيوتنسين II، مما يحدّ من الفعالية العلاجية ويزيد من الآثار السلبية.

في التسعينيات، تم تطوير مركبات مزدوجة مثل Omapatrilat، والذي يجمع بين تثبيط ACE وNeprilysin. 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 (LCZ696) Sacubitril/Valsartan كمركب دوائي جديد يجمع بين مثبط Neprilysin (Sacubitril) ومثبط مستقبل الأنجيوتنسين II من النوع الأول (Valsartan)، ما وفر توازناً بين تعزيز البيتايدات 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 - *Omapatrilat* و *ACE* و *NEP* مثل :

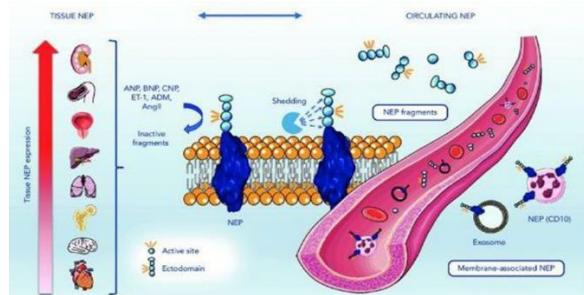
في تسعينيات القرن الماضي، ظهرت فكرة الجمع بين تثبيط إنزيم النيريليسين (NEP) والإإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) بهدف تعزيز التأثيرات المفيدة للبيتايدات الناتريوتريتية، إلى جانب كبح نظام الرينين-أنجيوتنسين. وقد تجسّدت هذه المقاربة الدوائية في تطوير دواء *Omapatrilat*، الذي أظهر في البداية نتائج واعدة 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 للبراديكينين نتيجة التثبيط المزدوج لكل من NEP وACE، وكلاهما مسؤول عن تفكك هذا البيتايد. 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 النيريليسين (Sacubitril) ومثبط مستقبل 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 (LCZ696) Sacubitril/Valsartan كمركب دوائي جديد يجمع بين مثبط Neprilysin (Sacubitril) ومثبط مستقبل الأنجيوتنسين II من النوع الأول (Valsartan)، ما وفر توازناً بين تعزيز البيتايدات 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 (Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors) ARNI المعتمدة لعلاج قصور القلب ذو الكسر القذفي المنخفض

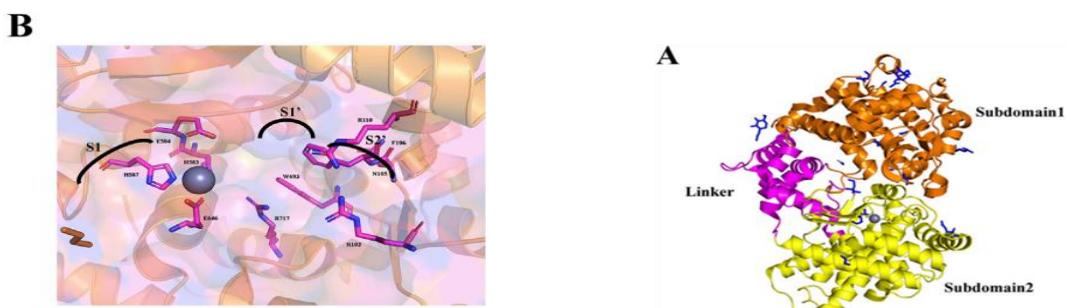


c) البنية الجزيئية للنيبوريلين:

يتكون النيبوريلين من 749 حمضًا أمينيًّا، 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 مركبة ترتبط بأحماض للتحليل.

أمينية من نوع الهيستيدين والجلوتامات، وتحاطط هذا الموقع بجيوبي فرعية ($S1$, $S1'$, $S2$, $S2'$) تسهل تمييز الروابط ال碧تية المستهدفة. يتميز شكله الخارجي بأنه بيضاوي، ويكون من نطاقين فرعيين متصلين بمنطقة رابطة، مما يعكس تصميمًا دقيقًا يسهم في اختيار الركائز المناسبة للتحليل.



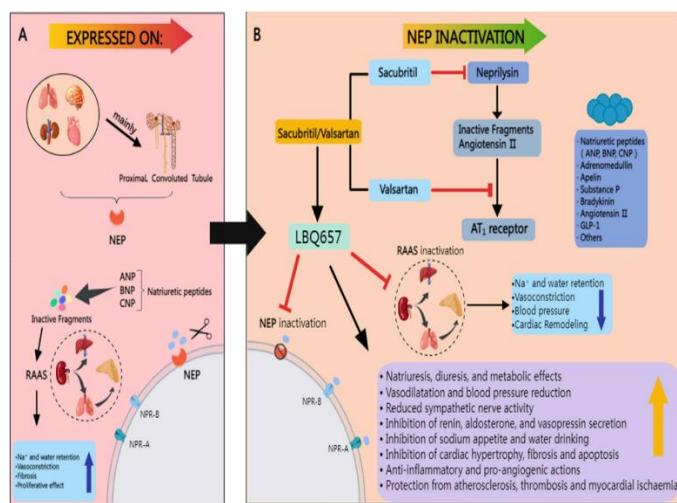
الشكل (12): A+B البنية الجزيئية لبنية NEP

d) آلية عمل النيريليسين ووظائفه البيولوجية:

يلعب النيريليسين دوراً جوهرياً في تنظيم مستويات أكثر من 50 نوعاً من البيتيدات النشطة وظيفياً، ويُعد منظماً رئيسياً للتوازن بين التوسيع والتضييق الوعائي، التوازن المائي والكهربائي، وكذلك في العمليات العصبية والمناعية. من أبرز البيتيدات التي يكسرها:

(1) الـ **البيتيدات الموسعة للأوعية** مثل: ANP، BNP، CNP، البراديكينين، والمادة P.

(2) الـ **البيتيدات المضيقة للأوعية** مثل: الأنجيوتنسين او

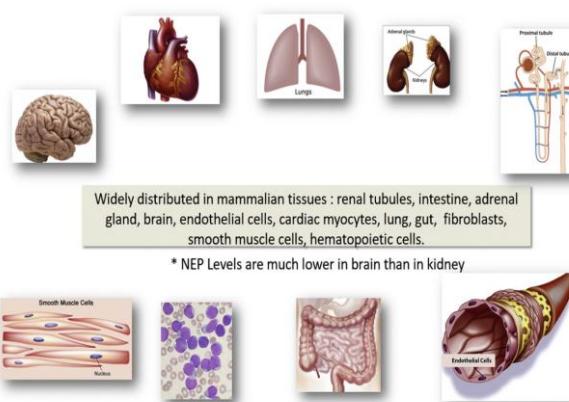


الشكل (2) الوظائف البيولوجية للنيريليسين

(A) الرسم الشريطي ثلاثي الأبعاد (3D ribbon) للنطاق خارج الخلوي من إنزيم النيريليسين (NEP) ينقسم هذا النطاق إلى نطاقين فرعين: النطاق الفرعى 1 موضح باللون البرتقالي والنطاق الفرعى 2 باللون الأصفر ، أما منطقة الوصل بينهما فموضحة باللون الوردي (B) جيب الارتباط في الموقع النشط لإنزيم NEP ، مع تمييز الجيوب الفرعية (subsites) والاحماض الأمينية المشاركة في الارتباط.

e) التوزيع النسيجي وأهميته السريرية

يوجد النيريليسين 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. وتحذر الأبحاث أن المستويات الدائمة من النيريليسين في الدم يمكن أن تُستخدم كمؤشر حيوي للتنبؤ بخطر الوفاة أو التدهور القلبي في مرض قصور القلب.



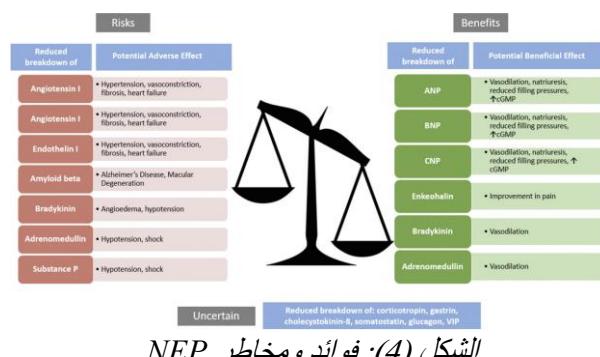
الشكل (3) التوزع النسيجي لـ NEP

النيبريليسين (Neprilysin) موزع على نطاق واسع في معظم انسجة التissues ، لكن بمستويات تعبير متباينة .

١) التوازن المعقّد في وظيفة النيبريليسين :

يمتلك النيبريليسين تأثيرات مزدوجة على الجهاز القلبي الوعائي:

- أثر مثبط: من خلال تحطيم البيتيدات، يُعطّل تأثيراتها المفيدة مثل تعطيل نظام البرينين-أجيوتسين-أدوسنيرون (RAAS) ، ما قد يؤدي إلى احتباس السوائل وارتفاع ضغط الدم.
- أثر محفز للتتوسيع الوعائي: في ظروف أخرى، يمكن أن يساهم في خفض الضغط وتحفيز إدرار البول، من خلال تعزيز نشاط البيتيدات الموسعة للأوعية

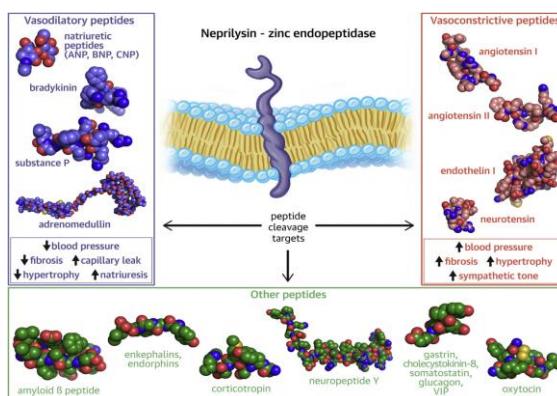


الشكل (4): فوائد ومخاطر NEP

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

٤ دور إنزيم NEP في الأمراض:

يلعب إنزيم النيريليسين (NEP) دوراً محورياً في استقلاب العديد من البيتيدات النشطة بيولوجياً، مثل البيتيدات الأميلوبيدية، والهرمون المحرر للكورتيكوتروبين، والهرمون المطلق للوتين، والأوكسيتوسين. ونتيجةً لذلك، يساهم NEP في تنظيم العديد من الأنظمة الفيزيولوجية، ويُعد هدفاً عالجياً واعداً في عدد من الحالات المرضية، لاسيما أمراض القلب والأوعية الدموية.



الشكل (5) يبيّن أنواع الـبيتيدات التي يستهدفها NEP

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

- بيتيدات موسعي للأوعية الدموية (درجة على اليسار) مثل، الـبيتيدات المدرّة للصوديوم ، البراديكينين ، والمادة P
- بيتيدات مضيقية للأوعية الدموية (درجة على اليمين) مثل : الأنгиوتونسين I و II

٥ قصور القلب :

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

- منظومة الـبيتيدات المدرّة للصوديوم
- منظومة الرينين-أنجيوتونسين-أldوستيرون (RAAS)
- منظومة الكالليكرين-كينين.

يعمل NEP على تحطيم الـبيتيدات المدرّة للصوديوم، ما يؤدي إلى تقليل فعاليتها، وبالتالي تقليل التأثيرات المفيدة مثل إدرار الصوديوم والماء، توسيع الأوعية، وتنبيط التليف وضمور العضلة القلبية.

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

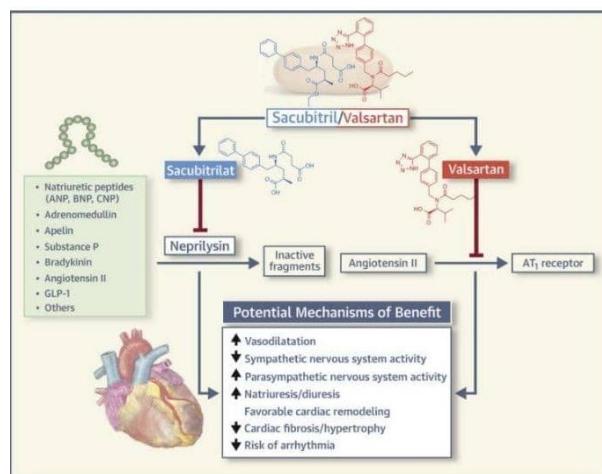
- تحسين إدرار الصوديوم والماء .
- توسيع الأوعية الدموية وخفض الضغط.
- تقليل التليف القلبي وفرط التضخم العضلي.
- تأخير تطور قصور القلب وتحسين جودة الحياة.

وبناءً على هذه الآلية، طُور العلاج المثبط المزدوج لمستقبلات الأنجيوتنسين والنيريليسين (ARNIs)، مثل دواء ساكوبيترين فالسارتان، الذي أظهر فعالية سريرية كبيرة في تحسين نتائج المرضى المصابين بقصور القلب، خصوصاً من

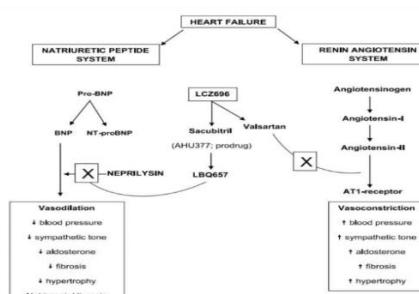
(3) إنترستو : دواء ثوري لقصور القلب وارتفاع ضغط الدم

إنترستو، المكون من ساكوبيترين فالسارتان، يمثل نهجاً مزدوجاً وفعالاً في علاج قصور القلب وارتفاع ضغط الدم. يعمل الدواء على:

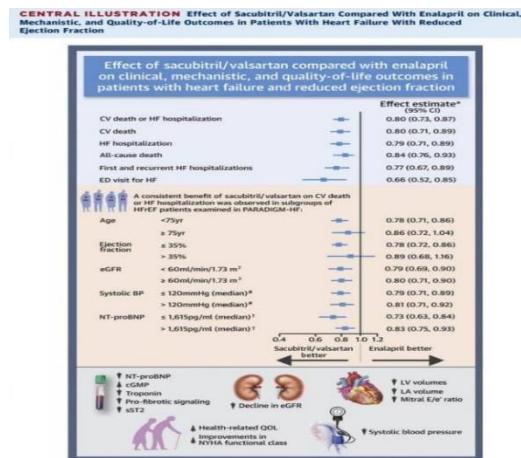
- تثبيط النيريليسين، وبالتالي الحفاظ على مستويات البيتايدات المفيدة للقلب.
- حصر مستقبلات الأنجيوتنسين، مما يقلل من تأثيرات الأنجيوتنسين II الضارة.



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



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



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

و) مقارنة العلاج التقليدي والحديث لقصور القلب :

شهدت العقود الأخيرة تطويراً ملحوظاً في علاج قصور القلب، مما أدى إلى تحسين جودة حياة المريض 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 فاعليتها 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 والنيريليسين (ARNIs) مثل دواء "ساكوبيرتيل / فالسارتان (Entresto)" ، الذي أثبت فعالية فائقة في تحسين الوظيفة القلبية وتقليل معدل الوفيات. في هذا السياق، أُجريت عدة دراسات سريرية للمقارنة بين العلاجين 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 (ساكوبيرتيل/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 ثُررت هذه النتائج في مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية والطبية، مؤكدةً 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.jacbs.2022.05.010>
- عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقاوم. (ARNI) فرفاوي، م. ع. & القاسم، ع. (2024). دور مثبطات النيريليزين-مستقبلات الأنجيوتنسين [3] مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية، 40(2).<https://journal.damascusuniversity.edu.sy/index.php/heaj/article/view/3575>
- 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)