

دور مثبتات النيبريليزين-مستقبلات الأنجيوتنسين (ARNI) عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف

محمد عبد الله فرراوي¹، د. عمر القاسم²

¹ طالب ماجستير في الشعبة القلبية - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.
² مدرس دكتور في الشعبة القلبية - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

الملخص:

الهدف: يهدف البحث إلى دراسة تأثير حاصرات النيبريليزين- مستقبلات الأنجيوتنسين عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف HFrEF مقارنةً بالعلاج التقليدي من حيث السيطرة على الأعراض، والتغيرات الصدمية في بنية القلب، ومقدار التحسن المخبري، وعلى معدلات الاستشفاء وحوادث اللانظميات.

مواد البحث وطرائقه: دراسة حشدية مستقبلية، أجريت على المرضى المراجعين للعيادة القلبية في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي)، والذين يراجعون بأعراض قصور قلب، وذلك في الفترة ما بين 1/آذار/2020م و1/كانون الأول/2020م.

النتائج: ضم البحث 48 مريضاً (30 ذكراً، 18 أنثى) ممن شخص لديهم HFrEF، شكلوا أنفسهم مجموعتي الشاهد والمقارنة في مرحلتين منفصلتين خلال الدراسة. وجدنا أن ARNI يمتلك تأثيراً أفضل من العلاج التقليدي لقصور القلب من خلال: تخفيض درجة الزلة التنفسية إلى متوسط ($\pm 1.440.6$) وبفارق إحصائي هام عن العلاج التقليدي ($P\text{-value} < 0.001$)، تحسن في أقطار البطين الأيسر LVIDd، ($P\text{-value} = 0.004$)، LVIDs ($P\text{-value} < 0.0001$)، EF، تحسن مشعر كروية القلب ($P\text{-value} = 0.027$)، كما حَفَّضَ قيمة NT-proBNP إلى متوسط 399 بيكوغرام/ل وبفارق إحصائي هام عن العلاج التقليدي ($P\text{-value} = 0.001$). كما حَفَّضَ استخدام ARNI من نسب حدوث الاستشفاء عند المرضى بشكل أفضل من العلاج التقليدي ($P\text{-value} < 0.0001$)، وحَفَّضَ أيضاً نسب حدوث اللانظميات ($P\text{-value} < 0.001$)، بينما لم يكن لاستعمال ARNI دور مميز في خفض شدة قصور الصمام التاجي.

الاستنتاج: تفوق ARNI كخط علاجي لمرضى HFrEF على العلاج التقليدي (ACEI) من حيث قدرته على ضبط الأعراض وتحسين الزلة التنفسية، وتحسين وظيفة القلب وتقليل معدلات Remodeling، وتحسين قيم NT-proBNP وتفوق أيضاً على العلاج التقليدي بقدرته على خفض معدلات الاستشفاء، وخفض نسبة حدوث اللانظميات القلبية لدى المرضى.

الكلمات المفتاحية: حاصرات النيبريليزين- مستقبلات الأنجيوتنسين، ARNI، قصور القلب ناقص الجزء المقذوف، HFrEF.

تاريخ القبول: 2022/4/7

تاريخ الإيداع: 2022/2/16

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



Role of Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitors (ARNI) in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Mohamad Abdullah Farfarawi¹, Dr. Omar Alkasem²

¹Postgraduated Student In Cardiovascular Division – Internal Medicine Department - Faculty of Medicine - Damascus university.

²[Prof. Doctor in In Cardiovascular Division – Internal Medicine Department - Faculty of Medicine - Damascus University.

Abstract:

- **Objective:** The aim of the research is to study the effect of Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitors in HFrEF heart failure patients compared to classical treatment in terms of symptoms control, echocardiographic changes in heart structure, laboratory improvement, hospitalization rates and the incidence of arrhythmias..

- **Materials and Methods:** A Prospective Cohort Study, conducted on patients attending the cardiac clinic at Damascus University Hospitals (Al-Mowasat University Hospital, Al-Assad University Hospital), who were presented with symptoms of heart failure, during the period between 1/March/2020 and 1/December/2020.

- **Results:** The research included 48 patients (30 males, 18 females) diagnosed with HFrEF, who themselves formed the control and control groups in two separate phases during the study. We found that ARNI had a better effect than classical treatment of heart failure through: reduction in dyspnea score to mean (1.44±0.6) with a statistically significant difference from classical treatment (P-value<0.001), improvement of left ventricular diameters: LVIDd, LVIDs (P-value=0.004), EF (P-value<0.0001), improved cardiac spherical index (P-value=0.027), and reduced NT-proBNP value to a mean of 399 pg/l with a statistically significant difference from classical treatment (P-value=0.001). The use of ARNI also reduced the incidence of hospitalization in patients better than classical treatment (P-value<0.0001), and also reduced the incidence of arrhythmias (P-value<0.001), while the use of ARNI did not have a distinct role in reducing the severity of mitral valve regurgitation.

- **Conclusions:** ARNI as a line of treatment for HFrEF patients outperforms classical therapy (ACEI) in terms of its ability to control symptoms, improve dyspnea, improve cardiac function, reduce remodeling rates, and improve NT-proBNP values. It also outperformed classical treatment in its ability to reduce hospitalization rates, and reduce the incidence of cardiac arrhythmias in patients.

Key Words: Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitors, ARNI, Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, Hfref.



Submitted: 16/2/2022

Accepted:7/4/2022

Copyright: Damascus University Syria.

The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

أولاً: المقدمة:

إن قصور القلب هو متلازمة سريرية معقدة تتميز بأعراض وصفية (الزلة التنفسية، التعب، وذمة الكاحل)، قد تتشارك مع علامات منها: (ارتفاع ضغط الوريد الوداجي JVP، خراخر رئوية، وذمة محيطية)، وكل ذلك ناتج عن ضعف أدائية القلب، وتفعيل غير سوي هرموني عصبي للأنظمة الدورانية وأنظمة الكلية، مما ينتج عنه احتقان وقصور دوراني، Hooper (2014, Pflugfelder (1993, 1557)^[2]، وُتحقق مادة ARNI مقارنةً بالعلاج التقليدي فائدة أكبر عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف من ناحية عدد مرات الاستشفاء ومدتها والسيطرة على الأعراض وحدوث اللانظميات القلبية.

هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة تأثير حاصرات النيبيريليزين-مستقبلات الأنجيوتنسين عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف HFrefE مقارنةً بالعلاج التقليدي من حيث السيطرة على الأعراض، والتغيرات الصدوية في بنية القلب، ومقدار التحسن المخبري، وعلى معدلات الاستشفاء وحدوث اللانظميات.

ثانياً: مواد البحث وطرقه:

أجريت الدراسة على المرضى المراجعين للعيادة القلبية في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي)، والذين يراجعون بأعراض قصور قلب، وذلك في الفترة ما بين 1/آذار/2020م و 1/كانون الأول/2020م، والذين تحققت لديهم المعايير الآتية:

معايير الإدخال:

- عمر 18 سنة على الأقل.
- شدة الأعراض حسب NYHA class \geq II.
- EF < 40%.
- NT-proBNB \geq 600 pg/ml.

معايير الاستبعاد:

- هبوط التوتر الشرياني العرضي.
- التصفية الكلوية أقل من 30 مل/د.
- أرقام بوتاسيوم المصل أكبر من 5.4 ممول/ل.
- قصة سابقة لحدوث وذمة عرقية عصبية عند استعمال ACEI أو ARBS.
- تأثيرات جانبية غير متحملة لـ ACEI أو ARBS.
- المرضى الذين يرفضون المشاركة بالدراسة.

مواد وطرائق البحث:

تم أخذ المرضى المراجعين للعيادة القلبية في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي)، والذين يراجعون بأعراض قصور قلب، وذلك في الفترة ما بين 1/آذار/2020م و 1/كانون الأول/2020م، وبعد تحقيق المريض لمعايير البحث تم إجراء الآتي:

- تم جمع المعلومات التالية عن المرضى: العمر - الجنس - العمل - الأدوية المستخدمة لدى المريض مع جرعاتها - نمط الحياة (التدخين والكحول) - الشكاية الرئيسية و السوابق العائلية.
- تحديد تصنيف المريض حسب NYHA.
- إجراء ECG.
- تم طلب وظائف الكلى Urea و Creatinine بالإضافة للشوارد (Na--K)، وعيار NT-proBNP لكل المرضى.
- إجراء إيكو قلب، ومن خلاله تحديد القيم التالية: LVIDd و LVIDs، EF بطريقة Simpson، مشعر كروية القلب عن طريق تحديد القطر الطولاني و قطر منتصف البطين في مقطع رباعي الحجرات.
- إدخال مثبتات الأنزيم (إن لم تكن موجودة) والوصول بها إلى الجرعة الهدف (أو الجرعة القصوى المتحملة) مع كامل

قمنا بدراسة عدة متغيرات في الحالتين، وتأثير المادة الدوائية المدروسة على هذه المتغيرات ومقارنتها بالعلاج التقليدي، وتوصلنا إلى النتائج التالية:

1- دراسة العينة حسب الموجودات عند بدء الدراسة: 1-1- توزيع العينة حسب العمر:

الجدول (1): توزيع عينة الدراسة حسب العمر

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط
78	38	11.53	58.94

من الجدول (1) نلاحظ الآتي:

- بلغ متوسط عمر المرضى 58.94 ± 11.53 سنة،
 - تراوحت الأعمار من 38 إلى 78 سنة.
- ### 1-2- توزيع العينة حسب الجنس:

الجدول (2): توزيع عينة الدراسة حسب الجنس

النسبة المئوية	العدد	الجنس
62.5%	30	ذكور
37.5%	18	إناث
100%	48	المجموع

من الجدول (2) نلاحظ أنه بلغ عدد الذكور في عينة الدراسة 30 مريضاً بنسبة 62.5%، وعدد الإناث 18 مريضة بنسبة 37.5%.

1-3- توزيع العينة حسب درجة الزلّة التنفسية:

الجدول (3): توزيع عينة الدراسة حسب درجات الزلّة التنفسية

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط
4	2	0.56	2.94

من الجدول (3) نلاحظ أنه بلغ متوسط درجة الزلّة التنفسية 2.94 ± 0.56 ، وتراوحت الدرجات من 2 إلى 4.

للزوم القلبي لقصور القلب حسب ما هو موصى به، ثم مراقبة المرضى لمدة 3 أشهر يسجل خلالها عدد مرات الاستشفاء إن حدثت ومدتها، وحدثت لانظميات قلبية، تحسن الأعراض سريرياً، ثم إجراء إيكو قلب ومقارنته بالوضع القاعدي، مع عيار NT-proBNP.

- إدخال مادة ARNI عوضاً عن ACEI أو ARBS والوصول بها إلى الجرعة الهدف (أو الجرعة القصوى المتحملة) ومراقبة المرضى لمدة ثلاثة أشهر أخرى من النواحي السابقة نفسها، ثم إجراء إيكو قلب جديد وعيار جديد لل-NT-proBNP

الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآراءهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو من المشاركين في البحث أو من المُستهدفين من البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث، وفي بحثنا تم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية، الثقة، وسرية المعلومات، وذلك من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على نتائج الاستقصاءات التي تم إجراؤها لهم دون إلحاق الأذى بهم.

حجم العينة:

تم تضمين جميع الحالات التي حققت معايير البحث والتي بلغ عددها 48 حالة خلال فترة البحث.

ثالثاً: نتائج البحث:

في نهاية البحث اكتملت لدينا بيانات 48 مريضاً، خضعوا لكامل الإجراءات الواردة في خطة العمل، شكلوا أنفسهم مجموعة الشاهد (عند دراسة تأثير ACEI أو ARBS عليهم) ومجموعة المقارنة (عند دراسة تأثير ARNI).

6-1- توزيع العينة حسب درجة قصور الصمام التاجي:

الجدول (8): توزيع العينة حسب درجة قصور الصمام التاجي

النسبة المئوية	العدد	درجة قصور الصمام التاجي
37.5%	18	خفيف
50%	24	متوسط
12.5%	6	شديد
100%	48	المجموع

من الجدول (8) نلاحظ أن نصف عدد المرضى في عينة الدراسة كان لديهم قصور متوسط الشدة في الصمام التاجي، والثالث تقريباً كان لديهم قصور خفيف الشدة.

7-1- توزيع العينة حسب قيمة NT-proBNP:

الجدول (9): توزيع العينة حسب قيمة NT-prpBNP

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط
6438	698	1521.06	1993.06

من الجدول (9) نلاحظ أنه بلغ متوسط NT-proBNP المعايير لدى المرضى 1521.06 ± 1993.06 بيكوغرام/ل، وتراوحت القيم من 698 إلى 6438 بيكوغرام/ل.

2-2- دراسة تأثير استخدام ACEI و ARNI على المرضى

وإجراء الفرق بينهما:

1-2- دراسة الفرق في درجة الزلة التنفسية:

تم إجراء اختبار One Way ANOVA لدراسة الفرق في متوسط درجة الزلة التنفسية عند بدء الدراسة وبعد إعطاء ACEI وبعد إعطاء ARNI، فكانت النتائج كما يلي:

الجدول (4): النسب المئوية لدرجات الزلة التنفسية في عينة الدراسة

النسبة المئوية	العدد	درجة الزلة التنفسية
0%	0	1
18.8%	9	2
68.8%	33	3
12.5%	6	4
100%	48	المجموع

4-1- توزيع العينة حسب أقطار البطين الأيسر:

الجدول (5): توزيع العينة حسب أقطار البطين الأيسر

أقطار البطين الأيسر	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
LVIDd	6.11	0.55	5.2	6.8
LVIDs	5.19	0.48	4.3	5.7

من الجدول (5) نلاحظ الآتي:

- بلغ متوسط القطر الأعظمي للبطين الأيسر بالانقباض LVIDd: 6.11 ± 0.55 سم، وتراوحت القيم بين 5.2 سم و 6.8 سم.
- بلغ متوسط القطر الأعظمي للبطين الأيسر بالانقباض LVIDs: 5.19 ± 0.48 سم، وتراوحت القيم بين 4.3 سم و 5.7 سم.

5-1- توزيع العينة حسب مشعر كروية القلب:

الجدول (6): توزيع العينة حسب مشعر كروية القلب

المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
71.63	8.29	60	86

من الجدول (6) نلاحظ أنه بلغ متوسط مشعر كروية القلب 71.63 ± 8.29 %، وتراوحت القيم من 60% إلى 86%.

5-1- توزيع العينة حسب الكسر القذفي EF:

الجدول (7): توزيع العينة حسب الكسر القذفي EF

المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
28.25	5.7	15	38

من الجدول (7) نلاحظ أنه بلغ متوسط الكسر القذفي 28.25 ± 5.7 %، وتراوحت القيم من 15% إلى 38%.

الفرق في متوسط LVIDd عند بدء الدراسة وبعد إعطاء ACEI وبعد إعطاء ARNI، فكانت النتائج كما يلي:

الجدول (12): تغير قطر البطين الأيسر الانبساطي بعد الأدوية

LVIDd	المتوسط	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
عند بدء الدراسة	6.11	0.55	5.2	6.8
بعد نهاية فترة ACEI	5.94	0.49	5.0	6.6
بعد نهاية فترة ARNI	5.73	0.46	4.9	6.4
Total	5.93	0.52	4.9	6.8

من الجدول (12) نلاحظ وجود فرق في متوسط LVIDd بين الحالات الثلاث، حيث كان أكبر عند بدء الدراسة (6.11 سم)، ثم انخفض إلى 5.94 سم بعد نهاية فترة ACEI، ثم انخفض أكثر إلى 5.73 بعد نهاية فترة ARNI
P-value=0.002<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط LVIDd بين الحالات الثلاث، ولمعرفة أين يوجد الفرق الهام بين هذه الحالات تم إجراء اختبار Tukey Post Hoc:

الجدول (13): مقارنة تأثير الأدوية على قطر البطين الأيسر الانبساطي

الفرق بالمتوسط	P-value	الفرق بالمتوسط
الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ACEI	0.17	0.226
الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ARNI	0.38	0.001
الفرق بين ما بعد استخدام ACEI وبعد استخدام ARNI	0.21	0.110

من الجدول (13) نلاحظ وجود تحسن هام إحصائياً بنقصان LVIDd بين بدء الدراسة واستخدام ARNI (P-value=0.001)، بينما الفرق بالتحسن ما بين بدء الدراسة واستخدام ACEI غير هام إحصائياً (P-value=0.226)،

الجدول (10): تغير درجة الزلة التنفسية بعد استخدام الأدوية

درجة الزلة التنفسية	المتوسط	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
عند بدء الدراسة	2.94	0.56	2	4
بعد نهاية فترة ACEI	2.25	0.57	1	3
بعد نهاية فترة ARNI	1.44	0.61	1	3
Total	2.21	0.84	1	4

من الجدول (10) نلاحظ وجود فرق في متوسط درجة الزلة التنفسية بين الحالات الثلاث، حيث كان أعلى عند بدء الدراسة (2.94) ثم انخفض إلى 2.25 بعد نهاية فترة ACEI ثم انخفض أكثر إلى 1.44 بعد نهاية فترة ARNI
P-value=0.000<0.05
وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط درجة الزلة التنفسية بين الحالات الثلاث، ولمعرفة أين يوجد الفرق الهام بين هذه الحالات تم إجراء اختبار Tukey Post Hoc:

الجدول (11): مقارنة تأثير الأدوية على الزلة التنفسية

الفرق بالمتوسط	P-value	الفرق بالمتوسط
الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ACEI	0.69	0.001 >
الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ARNI	1.5	0.001 >
الفرق بين ما بعد استخدام ACEI وبعد استخدام ARNI	0.81	0.001 >

من الجدول (11) نلاحظ وجود تحسن هام إحصائياً بدرجة الزلة التنفسية بين بدء الدراسة واستخدام كل من ACEI (P-value<0.001) و ARNI (P-value<0.001)، وكذلك بعد استخدام ARNI مقارنة بـ ACEI (P-value<0.001).

2-2- دراسة الفرق في قطر البطين الأيسر الانبساطي LVIDd:

تم إجراء اختبار One Way ANOVA لدراسة

من الجدول (15) نلاحظ وجود تحسن هام إحصائياً بنقصان LVIDs بين بدء الدراسة واستخدام ARNI (P-value=0.000)، وكذلك يوجد تحسن هام إحصائياً ما بين استخدام ACEI و ARNI (P-value=0.004)، بينما الفرق بالتحسن ما بين بدء الدراسة واستخدام ACEI غير هام إحصائياً (P-value=0.062).

2-4- دراسة الفرق في الكسر القذفي EF:

تم إجراء اختبار One Way ANOVA لدراسة الفرق في متوسط EF عند بدء الدراسة، وبعد إعطاء ACEI، وبعد إعطاء ARNI، فكانت النتائج كما يلي:

الجدول (16): تغير الكسر القذفي بعد الأدوية

EF	المتوسط	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
عند بدء الدراسة	28.25%	5.71%	15%	38%
بعد نهاية فترة ACEI	32.25%	4.84%	24%	40%
بعد نهاية فترة ARNI	37.13%	5.68%	29%	52%
Total	32.54%	6.50%	15%	52%

من الجدول (16) نلاحظ وجود فرق في متوسط EF بين الحالات الثلاث، حيث كان أصغر عند بدء الدراسة (28.25%) ثم ارتفع إلى 32.25% بعد نهاية فترة ACEI ثم ارتفع أكثر إلى 37.13% بعد نهاية فترة ARNI (P-value=0.000 < 0.05)

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط EF بين الحالات الثلاث، ولمعرفة أين يوجد الفرق الهام بين هذه الحالات تم إجراء اختبار Tukey Post Hoc:

وكذلك الفرق بين ACEI و ARNI غير هام إحصائياً (P-value=0.110).

2-3- دراسة الفرق في قطر البطين الأيسر الانقباضي LVIDs:

تم إجراء اختبار One Way ANOVA لدراسة الفرق في متوسط LVIDs عند بدء الدراسة وبعد إعطاء ACEI وبعد إعطاء ARNI، فكانت النتائج كما يلي:

الجدول (14): تغير قطر البطين الأيسر الانقباضي بعد الأدوية

LVIDs	المتوسط	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
عند بدء الدراسة	5.19	0.48	4.30	5.70
بعد نهاية فترة ACEI	4.96	0.48	3.90	5.60
بعد نهاية فترة ARNI	4.62	0.56	3.20	5.40
Total	4.92	0.56	3.20	5.70

من الجدول (14) نلاحظ وجود فرق في متوسط LVIDs بين الحالات الثلاث، حيث كان أكبر عند بدء الدراسة (5.19 سم)، ثم انخفض إلى 4.96 سم بعد نهاية فترة ACEI، ثم انخفض أكثر إلى 4.62 سم بعد نهاية فترة ARNI (P-value=0.000 < 0.05)

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط LVIDs بين الحالات الثلاث، ولمعرفة أين يوجد الفرق الهام بين هذه الحالات تم إجراء اختبار Tukey Post Hoc:

الجدول (15): مقارنة تأثير الأدوية على قطر البطين الأيسر الانقباضي

الفرق بالمتوسط	P-value	الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ACEI
0.23	0.062	الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ACEI
0.57	0.000	الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ARNI
0.34	0.004	الفرق بين ما بعد استخدام ACEI وبعد استخدام ARNI

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط مشعر كروية القلب بين الحالات الثلاث، ولمعرفة أين يوجد الفرق الهام بين هذه الحالات تم إجراء اختبار Tukey Post Hoc:

الجدول (19): مقارنة تأثير الأدوية على مشعر كروية القلب

P-value	الفرق بالمتوسط	
0.276	2.5%	الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ACEI
0.0001 >	6.75%	الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ARNI
0.027	4.25%	الفرق بين ما بعد استخدام ACEI وبعد استخدام ARNI

من الجدول (19) نلاحظ وجود تحسن هام إحصائياً بنقصان مشعر كروية القلب بين بدء الدراسة واستخدام ARNI (P-value < 0.0001)، وكذلك يوجد تحسن هام إحصائياً ما بين استخدام ACEI و ARNI (P-value = 0.027)، بينما لم يكن الفرق بالتحسن ما بين بدء الدراسة واستخدام ACEI هاماً إحصائياً (P-value = 0.276)

2-6- دراسة الفرق في درجة قصور الصمام التاجي:

من الجدول (20) نلاحظ أنه كانت نسبة درجات قصور الصمام التاجي متساوية ما بين بدء الدراسة وبعد نهاية فترة ACEI:

- حيث كانت نسبة درجة القصور الخفيف 37.5% والمتوسط 50% والشديد 12.5%.

- بينما بعد نهاية فترة ARNI بقيت نسبة درجة القصور الخفيف 37.5% دون تغير.

- وازدادت درجة القصور المتوسط إلى 62.5% ولم يوجد أي درجة شديد (0%).

الجدول (17): مقارنة تأثير الأدوية على الكسر القلبي

P-value	الفرق بالمتوسط	
0.001	4%	الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ACEI
0.0001 >	8.88%	الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ARNI
0.0001 >	4.88%	الفرق بين ما بعد استخدام ACEI وبعد استخدام ARNI

من الجدول (17) نلاحظ أنه وجود تحسن هام إحصائياً بزيادة EF بين بدء الدراسة واستخدام كل من ACEI (P-value = 0.001) وكذلك بعد استخدام ARNI مقارنة ب ACEI (P-value < 0.0001).

2-5- دراسة الفرق في مشعر كروية القلب:

تم إجراء اختبار One Way ANOVA لدراسة الفرق في متوسط مشعر كروية القلب عند بدء الدراسة، وبعد إعطاء ACEI، وبعد إعطاء ARNI، فكانت النتائج كما يلي:

الجدول (18): تغير مشعر كروية القلب بعد الأدوية

مشعر كروية القلب	المتوسط	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
عند بدء الدراسة	71.63%	8.29%	60%	86%
بعد نهاية فترة ACEI	69.13%	8.18%	60%	85%
بعد نهاية فترة ARNI	64.88%	7.39%	56%	80%
Total	68.54%	8.389%	56%	86%

من الجدول (18) نلاحظ وجود فرق في متوسط مشعر كروية القلب بين الحالات الثلاث، حيث كان أكبر عند بدء الدراسة (71.63%)، ثم انخفض إلى 69.13% بعد نهاية فترة ACEI، ثم انخفض أكثر إلى 64.88% بعد نهاية فترة ARNI (P-value = 0.000 < 0.05)

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط NT-proBNP بين الحالات الثلاث، ولمعرفة أين يوجد الفرق الهام بين هذه الحالات تم إجراء اختبار Tukey Post Hoc:

الجدول (22): مقارنة تأثير الأدوية على قيمة NT-proBNP

الفرق بالمتوسط	P-value	
857.18	0.0001 >	الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ACEI
1593.81	0.0001 >	الفرق بين بدء الدراسة وبعد استخدام ARNI
736.63	0.001	الفرق بين ما بعد استخدام ACEI وبعد استخدام ARNI

من الجدول (22) نلاحظ وجود تحسن هام إحصائياً بنقصان قيمة NT-proBNP بين بدء الدراسة واستخدام كل من ACEI ($P\text{-value} < 0.0001$) و ARNI ($P\text{-value} < 0.0001$)، وكذلك بعد استخدام ARNI مقارنةً بـ ACEI ($P\text{-value} = 0.001$).

2-7- دراسة الفرق في NT-proBNP: تم إجراء اختبار One Way ANOVA لدراسة الفرق في متوسط NT-proBNP عند بدء الدراسة وبعد إعطاء ACEI وبعد إعطاء ARNI، فكانت النتائج كما يلي:

الجدول (20): مقارنة تأثير الأدوية على درجة قصور الصمام التاجي

درجة قصور التاجي	خفيف	متوسط	شديد	المجموع
عند بدء الدراسة	18 (37.5%)	24 (50%)	6 (12.5%)	48 (100%)
بعد نهاية فترة ACEI	18 (37.5%)	24 (50%)	6 (12.5%)	48 (100%)
بعد نهاية فترة ARNI	18 (37.5%)	30 (62.5%)	0 (0%)	48 (100%)

$P\text{-value} = 0.078 > 0.05$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في درجات قصور الصمام التاجي.

2-7- دراسة الفرق في NT-proBNP:

تم إجراء اختبار One Way ANOVA لدراسة الفرق في متوسط NT-proBNP عند بدء الدراسة وبعد إعطاء ACEI وبعد إعطاء ARNI، فكانت النتائج كما يلي:

الجدول (21): تغير قيمة NT-proBNP بعد الأدوية

أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط	NT-proBNP
6438	698	1521.06	1993.06	عند بدء الدراسة
2834	418	683.05	1135.88	بعد نهاية فترة ACEI
874	189	190.75	399.25	بعد نهاية فترة ARNI
6438	189	1163.13	1176.06	Total

من الجدول (21) نلاحظ وجود فرق في متوسط قيمة NT-proBNP بين الحالات الثلاث، حيث كان أعلى عند بدء الدراسة (1993.06)، ثم انخفض إلى 1135.88 بعد نهاية فترة ACEI، ثم انخفض أكثر إلى 399.25 بعد نهاية فترة ARNI $P\text{-value} = 0.000 < 0.05$

الجدول (23): نسب حدوث الاستشفاء بعد الأدوية

الاستشفاء	لم يحدث	حدث	المجموع
بعد نهاية فترة ACEI	18 (37.5%)	30 (62.5%)	48 (100%)
بعد نهاية فترة ARNI	42 (87.5%)	6 (12.5%)	48 (100%)

$P\text{-value} = 0.000 < 0.05$

الجدول (25): مقارنة نسب حدوث اللانظميات بعد الأدوية

اللانظميات	لم يحدث	حدث	المجموع
بعد نهاية فترة ACEI	21 (43.8%)	27 (56.3%)	48 (100%)
بعد نهاية فترة ARNI	42 (87.5%)	6 (12.5%)	48 (100%)

P-value=0.000<0.05

من الجدول (25) نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً، حيث قل عدد المرضى الذين حدث لديهم لانظميات بشكل كبير بعد نهاية فترة ARNI مقارنة بـ ACEI:

Odd Ratio (OR) = 9

أي أن نسبة رجحان حدوث لانظميات عند العلاج بـ ACEI أكبر بـ 9 مرات مقارنةً بالعلاج بـ ARNI.

2-11- دراسة الفرق في حالات اللانظميات بعد استخدام ACEI و ARNI:

الجدول (26): أنواع اللانظميات خلال مراحل الدراسة

نوع اللانظميات	بعد استخدام ACEI n=27		بعد استخدام ARNI n=6	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
تسرع بطيني	21	77.8%	6	100%
رجفان أذيني سريع	6	22.2%	0	0%

من الجدول (26) نلاحظ الآتي:

- كانت حالات اللانظميات التي حدثت بعد استخدام ACEI هي تسرع بطيني بنسبة 77.8% ورجفان أذيني سريع بنسبة 22.2%.
- بينما كانت حالات اللانظميات التي حدثت بعد استخدام ARNI كلها تسرع بطيني (100%).

2-12- دراسة ارتباط الكسر الفذفي EF بحدوث اللانظميات: كان متوسط EF عند المرضى الذين حدث لديهم لانظميات (32.36%) أصغر منه مقارنةً بالمرضى الذين لم يحدث لديهم لانظميات (35.9%)، ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

من الجدول (23) نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً، حيث قل عدد المرضى الذين حدث لديهم استشفاء بشكل كبير بعد نهاية فترة ARNI مقارنةً بـ ACEI: = 11.667 Odd Ratio (OR)
أي نسبة رجحان حدوث استشفاء عند العلاج بـ ACEI أكبر بـ 11.667 مرة مقارنةً بالعلاج بـ ARNI.

2-9- دراسة الفرق في أسباب الاستشفاء بعد استخدام ACEI و ARNI:

الجدول (24): مقارنة سبببات الاستشفاء بعد الأدوية

سبب الاستشفاء	بعد استخدام ACEI n=30		بعد استخدام ARNI n=6	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
لانظميات	27	90%	6	100%
إنتان بولي	6	20%	0	0%
إنتان رئوي	3	10%	0	0%

من الجدول (24) نلاحظ الآتي:

- كان عدد الأشخاص الذين حدث لديهم حالات استشفاء بعد استخدام ACEI 30 مريضاً، توزعت أسباب الاستشفاء كما يلي: لانظميات - إنتان بولي - إنتان رئوي.
- كان عدد الأشخاص الذين حدث لديهم حالات استشفاء بعد استخدام ARNI 6 مرضى فقط، وكلهم كان السبب في ذلك اللانظميات.

2-10- دراسة الفرق بين استخدام ACEI و ARNI في عدد المرضى الذين حدث لديهم لانظميات:

- كانت نسبة المرضى الذين حدث لديهم لانظميات بعد نهاية فترة ACEI 56.3%.
- ونسبة المرضى الذين حدث لديهم لانظميات بعد نهاية فترة ARNI 12.5%.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

الجدول (29): مقارنة دراستنا مع دراسة de Diego^[4]

دراسة de Diego ^[4]			دراستنا			مجال المقارنة
P	بعد ARNI	بعد ACEI	P	بعد ARNI	بعد ACEI	
<0.0002	1.5 ± 0.7	2.4 ± 0.4	0.000	1.44 ± 0.6	2.25 ± 0.6	متوسط درجة الزلة التنفسية
<0.01	35.1 ± 8	30.4 ± 4	0.000	37.13 ± 6	32.25 ± 5	متوسط EF
<0.01	1172 ± 955	1971 ± 1530	0.000	399 ± 191	1136 ± 683	متوسط NT- proBNP
0.034	10.8%	20.8%	0.000	12.5%	56.3%	نسبة الأشخاص الذين حدث لديهم لانظميات

من الجدول (29) نجد أن النتائج متقاربة بين الدراستين، مع دلالات إحصائية متشابهة، إذ نلاحظ الآتي:

- متوسط درجة الزلة التنفسية كان في دراستنا بعد فترة الـ ACEI 2.25، تحسن إلى 1.44 في نهاية فترة الـ ARNI مع قيمة P-value هامة إحصائياً، بينما كان المتوسط في دراسة de Diego (2017)^[4] 2.4 في نهاية فترة ACEI، تحسن إلى 1.5 في نهاية فترة ARNI مع فرق هام إحصائياً أيضاً.

- كان متوسط الكسر القذفي في دراستنا 32.25 في نهاية فترة الـ ACEI وتحسن إلى 37.13 بعد الـ ARNI بفارق إحصائي هام، وكان المتوسط في دراسة de Diego^[4] 30.4 بعد الـ ACEI وتحسن إلى 35.1 بعد الـ ARNI وبفارق إحصائي هام.

- تحسن بقيمة NT-proBNP في كلتا الدراستين ما بين ACEI وARNI وبفارق إحصائي هام، حيث كان متوسط القيم في دراستنا 1136 بيكوغرام/ل بعد ACEI و399 بعد الـ ARNI، وفي دراسة de Diego (2017)^[4] 1971 بيكوغرام/ل بعد ACEI تحسن إلى 1172 بعد الـ ARNI.

الجدول (27): ارتباط EF بحدوث اللانظميات

	اللانظميات	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري
EF	لم يحدث لانظميات	63	35.90	6.17
	حدث لانظميات	33	32.36	4.16

P-value=0.001<0.05

من الجدول (27) نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً في متوسط EF حيث يكون أقل عند حدوث اللانظميات، وكذلك فإن تحسن قيم الـ EF تقلل نسبة حدوث اللانظميات.

رابعاً: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة:

قمنا بمراجعة نتائج دراستين عالميتين تطرقتا لدراسة فعالية ARNI عند مرضى HFREF مقارنة بالعلاج التقليدي من عدة جوانب، وقمنا باستخلاص أهم النتائج ومقارنتها مع نتائج دراستنا:

1- لمحة عن دراسات المقارنة:

الجدول (28): لمحة عن دراسات المقارنة

العدد	السنة	الدولة	الباحث
48	2021	سوريا	دراستنا
8442	2014	بريطانيا	Paradigm ^[3]
120	2017	أسبانيا	de Diego ^[4]

من الجدول (28) نلاحظ الآتي:

- دراسات المقارنة من دول مختلفة وتراوحت سنوات نشرها ما بين 2014 و 2017.

- دراسة Paradigm^[3] (2014, 993-1004) هي الدراسة الأكبر والأشهر في هذا المجال، بلغ حجم عينة الدراسة فيها 8442 مريضاً، بينما كانت باقي الدراسات محدودة العدد نسبياً.

- المقارنة مع دراسة de Diego^[4]:

- كما نلاحظ تحسناً هاماً في نسبة حدوث اللانظميات لدى المرضى في كلتا الدراستين وبفارقٍ إحصائيٍّ هامٍ بين استخدام الـ ACEI و الـ ARNI، إذ كانت النسبة في دراستنا 56.3% بعد الـ ACEI و 12.5% بعد الـ ARNI، وكانت في دراسة deDiego^[4] (2017) 20.8% بعد الـ ACEI و 10.8% بعد الـ ARNI.

3-3 - المقارنة مع دراسة Paradigm^[3]:

الجدول (30): مقارنة دراستنا مع دراسة Paradigm^[3] من حيث درجات الزلّة التنفسية في المراحل المختلفة

دراسة Paradigm ^[3]		دراستنا		درجة الزلّة التنفسية
بعد ARNI	بعد ACEI	بعد ARNI	بعد ACEI	
4.3%	5%	62.5%	6.3%	1
71.6%	69.3%	31.3%	62.5%	2
23.1%	24.9%	6.3%	31.3%	3
0.8%	0.6%	0%	0%	4

من الجدول (30) نلاحظ الآتي:

- النسبة الأكبر من المرضى كان لديهم زلّة تنفسية من الدرجة الثالثة في نهاية فترة الـ ACEI، وبنسبة متقاربة: 62.5% في دراستنا و 69.3% في دراسة Paradigm^[3] (2014, 993-1004).

- في نهاية فترة الـ ARNI كان معظم المرضى في دراستنا لديهم زلّة تنفسية درجة أولى (62.5%)، ودرجة ثانية بنسبة أقل (31.3%).

- بينما في دراسة Paradigm^[3] (2014, 993-1004) كان معظم المرضى في نهاية فترة الـ ARNI لديهم زلّة تنفسية درجة ثانية (71.6%)، وثالثة بنسبة أقل (23.1%)، بينما كانت نسبة المرضى الذين لديهم زلّة تنفسية درجة أولى أقل من 5% في هذه المرحلة.

الجدول (31): المقارنة بين دراستنا ودراسة Paradigm^[3] من حيث نسب حدوث الاستشفاء

دراسة Paradigm ^[3]			دراستنا			المقارنة من حيث:
P	بعد ARNI	بعد ACEI	P	بعد ARNI	بعد ACEI	
<0.001	12.8%	15.6%	0.000	12.5%	62.5%	نسبة الأشخاص الذين حدث لديهم استشفاء

من الجدول (31) نلاحظ الآتي:

- كلتا الدراستين خلصتا إلى نتيجة متشابهة وهي أن استخدام الـ ARNI قلل نسبة حدوث الاستشفاء بفارقٍ إحصائيٍّ هامٍ:

- في دراستنا كانت نسبة حدوث الاستشفاء بعد الـ ACEI مرتفعة مقارنة بنظيرتها (62.5%)، انخفضت إلى (12.5%) بعد استخدام الـ ARNI.

انخفض متوسط درجة الزلة التنفسية فيها من 2.4 بعد ACEI إلى 1.5 بعد ARNI، بينما لم يكن لتحسن الزلة التنفسية دلالة إحصائية هامة في دراسة Paradigm^[3] (2014, 993-1004) حيث كانت الزلة التنفسية من الدرجة الثانية هي المسيطرة عند غالبية المرضى بعد استخدام ACEI وARNI على حدٍ سواء.

- كما كان لاستخدام ARNI تأثيراً مفيداً على قطر البطين الأيسر الانبساطي، إذ تراجع متوسطه من 6.11 سم عند بدء الدراسة إلى 5.7 سم بنهاية الدراسة، بينما لم يحدث استخدام ACEI تحسناً هاماً إحصائياً، وأحدث استخدام ARNI تحسناً في قطر البطين الأيسر الانقباضي، وبفارقٍ إحصائي هامٍ بين ARNI (4.96 سم) وACEI (4.6 سم)، في حين لم يكن لاستخدام ACEI أثر هام.

- بهذا نرى بأن ARNI قد أحدث تحسناً في وظيفة البطين الأيسر بشكلٍ أكبر من ACEI وبفارقٍ إحصائي هامٍ، وهو ما انعكس إيجاباً على قيمة الكسر القذفي EF، إذ ارتفع من متوسط 32.25% بعد نهاية فترة ACEI إلى متوسط 37.17% بعد ARNI، وهو ما أشارت إليه أيضاً دراسة de Diego^[4] (2017) إذ ارتفع متوسط EF من 30.4% إلى 35.1% ما بين ACEI وARNI.

- كان له أيضاً دورٌ هامٌ في تحسين بنية القلب وتقليل معدلات إعادة القولية Remodeling، إذ تحسن متوسط مشعر كروية القلب من 69.13% عند استخدام ACEI إلى 64.8% بعد استخدام ARNI، في حين أنه لم يكن للفارق في مشعر كروية القلب بين بدء الدراسة ونهاية فترة ACEI أهمية إحصائية.

- لم يحدث استخدام ARNI تغييراً هاماً في درجات قصور الصمام التاجي، ولم يكن لاستخدام ACEI أثر على ذلك أيضاً حسب نتائج دراستنا.

الجدول (32): مقارنة بين دراستنا ودراسة Paradigm^[3]

من حيث تغير EF

Paradigm ^[3] دراسة	دراستنا			EF		
	بعد ARNI	بعد ACEI	P			
0.71	53.5%	54%	0.539	43.8%	50%	≤ median
	46.5%	46%		56.2%	50%	> median

الجدول (33): مقارنة بين دراستنا ودراسة Paradigm^[3] من حيث

تغير NT-proBNP

Paradigm ^[3] دراسة	دراستنا			NT-pro BNP		
	بعد ARNI	بعد ACEI	P			
0.16	49.7%	50.3%	1	50%	50%	≤ median
	50.3%	49.7%		50%	50%	> median

رابعاً: مناقشة النتائج:

- حاولنا في هذا البحث تسليط الضوء على تأثير ARNI على مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف HFref، ومقارنته بتأثير العلاج التقليدي عند هؤلاء المرضى.

- اعتمدت عدة متغيرات في هذه الدراسة تمت عن طريقها مقارنة التأثير العلاجي للمواد الدوائية المدروسة، وهي: درجة الزلة التنفسية سريرياً، متغيرات صدوية على بنية القلب (أقطار البطين الأيسر بالانبساط والانبساط، الكسر القذفي، مشعر كروية القلب، درجة قصور الصمام التاجي)، ومشعر مخبري هام وهو NT-proBNP.

- لوحظ تحسن هام إحصائياً بدرجة الزلة التنفسية لدى استخدام ARNI (0.6±1.44) مقارنة باستعمال ACEI (0.7±2.25)، وهذه النتيجة مشابهة لنتيجة دراسة de Diego^[4] (2017) إذ

باستخدام ARNI إلى 10.8% ويفارق إحصائي هام عما كان عند استخدام ACEI.

- وكان الانخفاض في نسب حدوث اللانظميات مرتبطاً بتحسين الوظيفة القلبية حسب نتائج هذه الدراسة.

خامساً: المحددات والمعوقات:

- صعوبة التواصل مع المرضى، أو عدم قدرتهم على المراجعة في مواعيدهم بسبب مناطق السكن والسفر وصعوبة وصولهم إلى المشفى، وهذا ما أدى إلى تسرب قسم منهم واستثنائهم من الدراسة.

- انتشار جائحة كورونا خلال مرحلة الدراسة وما تبعها من صعوبة في متابعة أعراض المرضى والتواصل معهم.

سادساً: الخلاصة والتوصيات:

- تفوق ARNI كخط علاجي لمرضى HFrEF على العلاج التقليدي (ACEI) من حيث قدرته على ضبط الأعراض وتحسين الزلة التنفسية، وتحسين وظيفة القلب وتقليل معدلات Remodeling، وتحسين قيم NT-proBNP.

- تفوق أيضاً ARNI على العلاج التقليدي بقدرته على خفض معدلات الاستشفاء، وخفض نسبة حدوث اللانظميات القلبية لدى المرضى.

ونوصي في نهاية هذه الدراسة بما يلي:

- وفقاً لما جاءت به التوصيات العالمية، وما خلصت إليه دراستنا: فإن ARNI يُعدُّ أحد الخطوط العلاجية الرئيسية لدى مرضى HFrEF.

- على غرار الأثر النافع سريرياً وصدوياً، كان لـ ARNI أثره على المعايير المخبرية المعتمدة في الدراسة، وهي تحسن قيمة NT-proBNP: كان متوسط قيمها في بداية الدراسة 1993 بيكوغرام/ل، انخفض إلى 1135.8 بيكوغرام/ل بعد استخدام ACEI (وهو فرق هام من الناحية الإحصائية)، وانخفض إلى 399.25 بيكوغرام/ل في نهاية فترة ARNI ويفارق إحصائي هام عن العلاج التقليدي، أي أن ARNI يملك تأثيراً أفضل من العلاج التقليدي، وهذا ما جاءت به دراسة (2017) de Diego أيضاً حيث أشارت إلى انخفاض هام إحصائياً في قيم NT-proBNP ما بين استخدام ACEI (1971 بيكوغرام/ل) وARNI (1172 بيكوغرام/ل).

- انعكست كل تلك التأثيرات النافعة لـ ARNI على معدلات الاستشفاء عند المرضى المعالجين به، إذ انخفضت نسبة حدوث الاستشفاء من 62% في فترة ACEI إلى 12.5% بعد ARNI في دراستنا، وهو ما أشارت إليه أيضاً دراسة Paradigm (2014, 993-1004)^[3] التي انخفضت فيها نسبة حدوث الاستشفاء إلى 12.8% بعد استعمال ARNI ويفارق إحصائي هام (P-value<0.001) عما كان عليه عند استخدام ACEI في العلاج.

- كان السبب الرئيسي للاستشفاء في دراستنا هو حدوث اللانظميات، لكن استخدام ARNI أدى إلى تراجع ملحوظ في نسب حدوثها (56% من المرضى في فترة ACEI مقابل 12.5% بعد ARNI)، وهو ما جاء موافقاً لنتائج دراسة de Diego (2017)^[4] إذ انخفضت نسب حدوث اللانظميات

التمويل : هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. Hopper, I., Samuel, R., Hayward, C. *et al.* (2014). Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure? systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2014; 20:522.
2. Pflugfelder, P.W., Baird, M.G., Tonkon, M.J. *et al.* (1993). Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1557.
3. McMurray, J.J., Packer, M., Desai, A.S. *et al.* (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014;371:993–1004. for the PARADIGM-HF Investigators and Committees.
4. de Diego, C., Gonzalez-Torres, L., Nunez, J.M., Centurion, I.R., Martin-Langerwerf, D.A., Sangio, A.D. *et al.* (2017). Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2017; doi: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.

