



# 5-ci ÜRƏK ÇATIŞMAZLIĞINDA YENİLİKLƏR KONQRESİ

FAIRMONT HOTEL - FLAME TOWERS, BAKI

12-13 İYUN 2026

## Ürək çatışmazlığında yeni bir müalicə PARADİGMAS'ı

Doç. Dr. Yalçın VELİBEY  
13.06.2026



# Ürək çatışmazlığı epidemiologiyası

- 2023 TRends-HF tədqiqatı → Türkiyə ÜÇ prevalansı; **% 2.1**
- Türkiyə, ÜÇ başlangıç yaşı → Avropaya görə **8-10 il tez**

ARTICLE IN PRESS

Articles

## Trends in heart failure between 2016 and 2022 in Türkiye (TRends-HF): a nationwide retrospective cohort study of 85 million individuals across entire population of all ages

Ahmet Çelik,<sup>1\*</sup> İbrahim Ünal,<sup>2\*</sup> Aral Sahin,<sup>3\*</sup> Halil Fırat Çelikkaya,<sup>4\*</sup> Emre İzzet Karali,<sup>5\*</sup> Nami Akal,<sup>6\*</sup> Ersoy Arıgozden,<sup>7\*</sup> İzzet Demir,<sup>8\*</sup> Mustafa Ökan Ayvaz,<sup>9\*</sup> Mustafa Maber Uğurlu,<sup>10\*</sup> Ayhan Tarıncılar,<sup>11\*</sup> Yusuf Cassoğlu,<sup>12\*</sup> Rıza Demir Acar,<sup>13\*</sup> Soner Maharrıçlı,<sup>14\*</sup> Lale Dönmez,<sup>15\*</sup> Gökçe Murat,<sup>16\*</sup> İsmail Bircan,<sup>17\*</sup> and Mehmet Bektaş Filizsoy<sup>18\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Meriç University, Faculty of Medicine, Meriç, Türkiye  
<sup>2</sup>Department of Cardiology, Koç University, Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye  
<sup>3</sup>Department of Cardiology, Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Sivas, Türkiye  
<sup>4</sup>Department of Cardiology, Karabük University, Faculty of Medicine, Karabük, Türkiye  
<sup>5</sup>Department of Biostatistics and Medical Informatics, Meriç University, Faculty of Medicine, Iğdır, Türkiye  
<sup>6</sup>General Directorate of Information Systems, Ministry of Health, Ankara, Türkiye  
<sup>7</sup>Health Science University, Faculty of Medicine, Ankara City Hospital, Ankara, Türkiye  
<sup>8</sup>Department of Cardiology, Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye  
<sup>9</sup>Department of Cardiology, Ormanpazarı University, Faculty of Medicine, Edirne, Türkiye  
<sup>10</sup>Department of Cardiology, Health Science University, Faculty of Medicine, Kocaeli Kartal Heart Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye  
<sup>11</sup>Department of Cardiology, Health Science University, Faculty of Medicine, Sıgirci Erol Cardiocascular and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye  
<sup>12</sup>Deputy Minister of Health, Ministry of Health, Ankara, Türkiye  
<sup>13</sup>Department of Cardiology, Düzce Eylül University, Faculty of Medicine, Düzce, Türkiye

**Summary**  
**Background** Data on the burden of heart failure (HF) outside western countries are limited, but available data suggest it may present differently in other countries. The aim of this study was to examine the incidence, prevalence, and survival rates of HF in Türkiye, with a specific focus on how these rates vary according to age, sex, comorbidities, and socioeconomic status (SES).

The Latest Regional Health - Europe  
2023, 16, 100721  
Published online 000  
01/01/2023  
01/01/2023  
100721

## Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland

Mamas A. Mamas<sup>1,2,3\*</sup>, Matthew Sperrin<sup>3</sup>, Margaret C. Watson<sup>4</sup>, Alasdair Coutts<sup>5</sup>, Katie Wilde<sup>5</sup>, Christopher Burton<sup>6</sup>, Umesh T. Kadam<sup>7</sup>, Chun Shing Kwok<sup>1,2,8</sup>, Allan B. Clark<sup>9</sup>, Peter Murchie<sup>8</sup>, Iain Buchan<sup>3</sup>, Philip C. Hannaford<sup>8</sup>, and Phyo K. Myint<sup>8</sup>

Müasir ARNI + beta blokator + MRA + SGLT2 inhibitoru kombinasiyasını alan xəstələrin sağqalımı deyil !

Gerçək həyatdakı qarışıq və daha çox köhnə dönəm müalicə strategiyalarıyla izlənən ÜÇ populyasiyasının sağqalımıdır.



**MEN :**

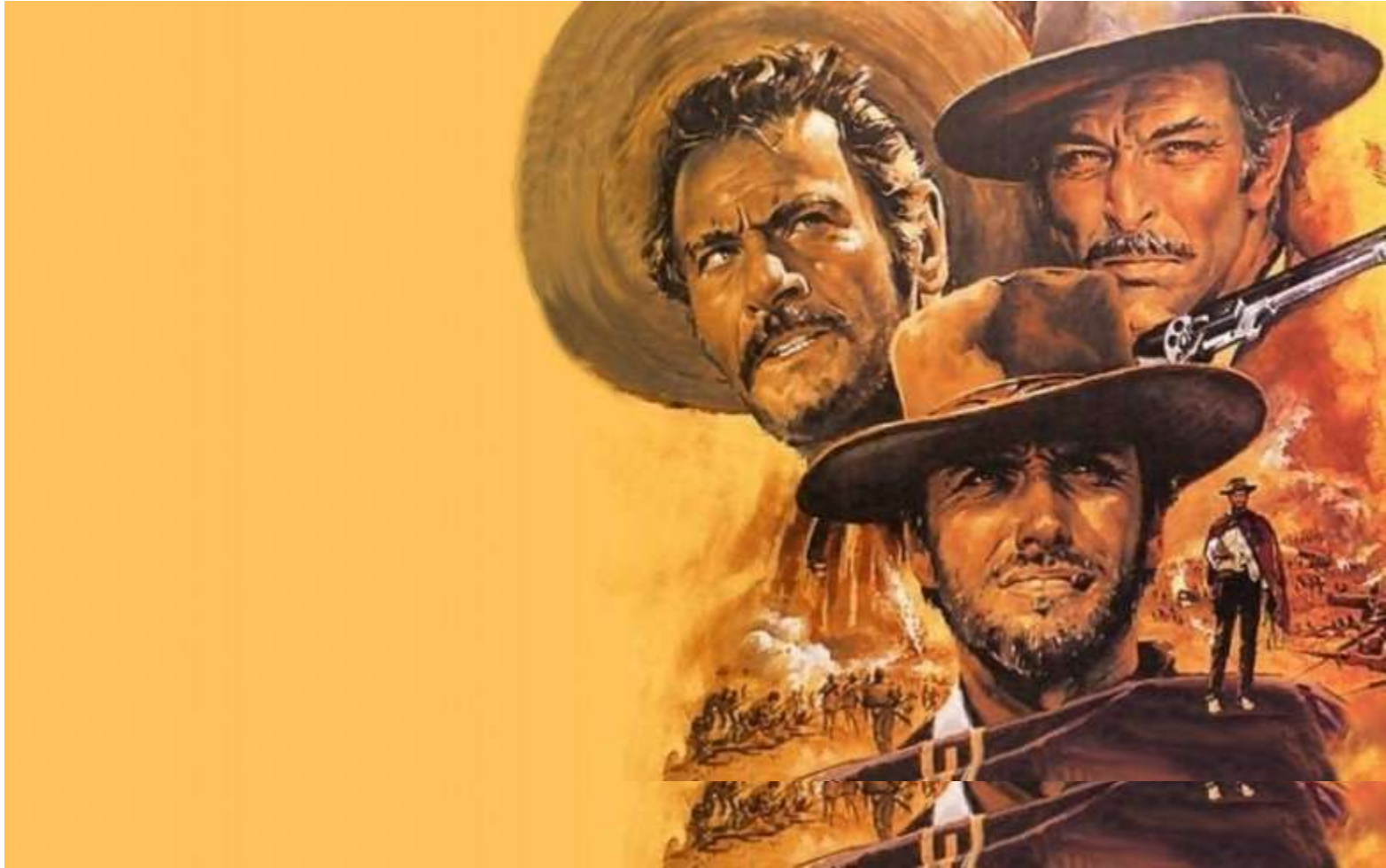
	<b>Prostate</b>	<b>Lung</b>	<b>Colorectal</b>	<b>Bladder</b>	<b>HF</b>
Prob[alive after 30d]	99.6% [99.5,99.8]	91.3% [90.5,92.1]	97.6% [97.1,98.0]	98.9% [98.5,99.4]	98.5% [98.2,98.7]
Prob[alive after 1y]	[92.1,93.7]	34.7% [33.3,36.2]	78.6% [77.3,79.9]	84.8% [83.2,86.4]	86.4% [85.7,87.0]
Prob[alive after 5y]	<b>68.3%</b> [66.8,69.8]	8.4% [7.4,9.6]	48.9% [47.0,50.9]	57.3% [54.5,60.2]	55.8% [54.6,57.1]

**WOMEN :**

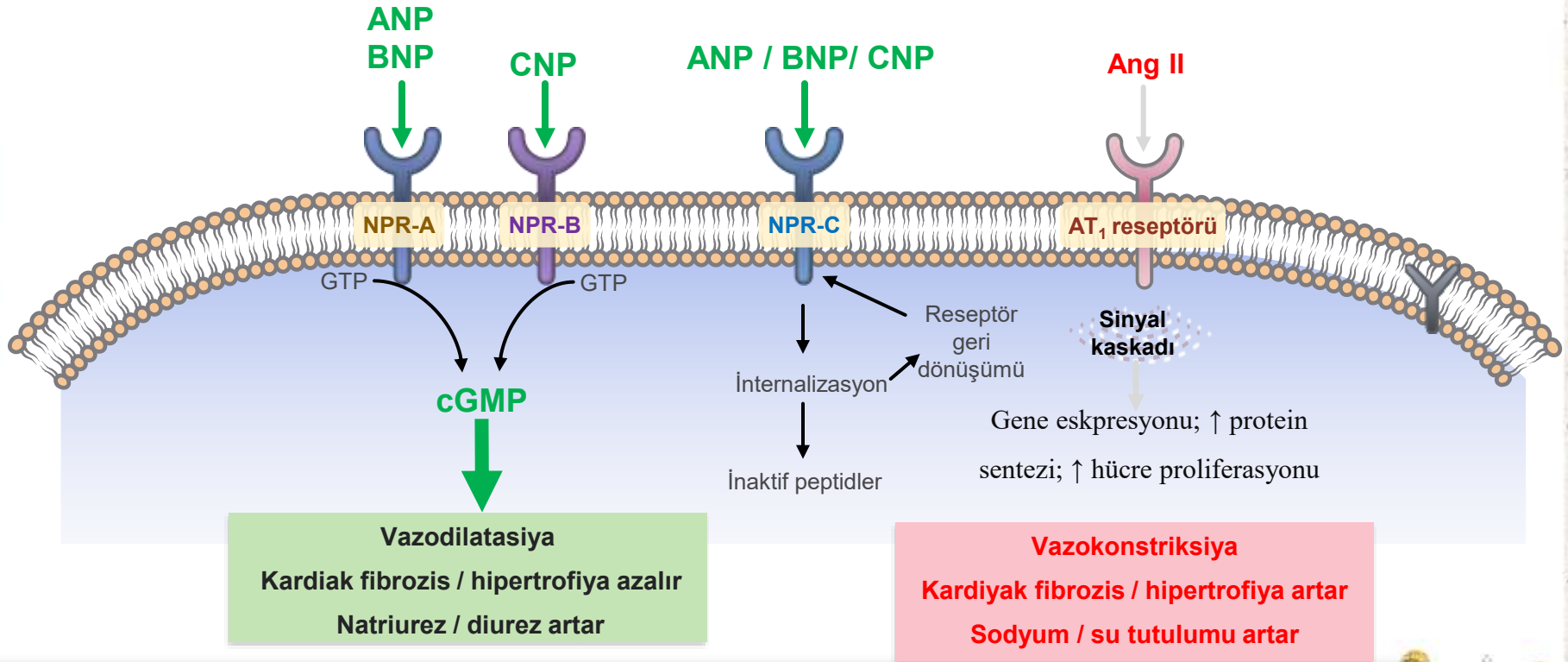
	<b>Breast</b>	<b>Colorectal</b>	<b>Lung</b>	<b>Ovarian</b>	<b>HF</b>
Prob[alive after 30d]	99.5% [99.3,99.6]	97.8% [97.3,98.3]	90.8% [89.9,91.7]	96.8% [95.9,97.8]	97.8% [97.5,98.1]
Prob[alive after 1y]	[94.8,95.6]	78.7% [77.3,80.1]	37.7% [36.2,39.4]	74.8% [72.3,77.3]	83.4% [82.6,84.2]
Prob[alive after 5y]	<b>77.7%</b> [76.7,78.8]	51.5% [49.4,53.6]	10.4% [9.1,11.8]	38.2% [34.9,41.9]	49.5% [48.2,50.8]



## The good, the Bad and the Ugly - 1966



# Yaxşı və pis



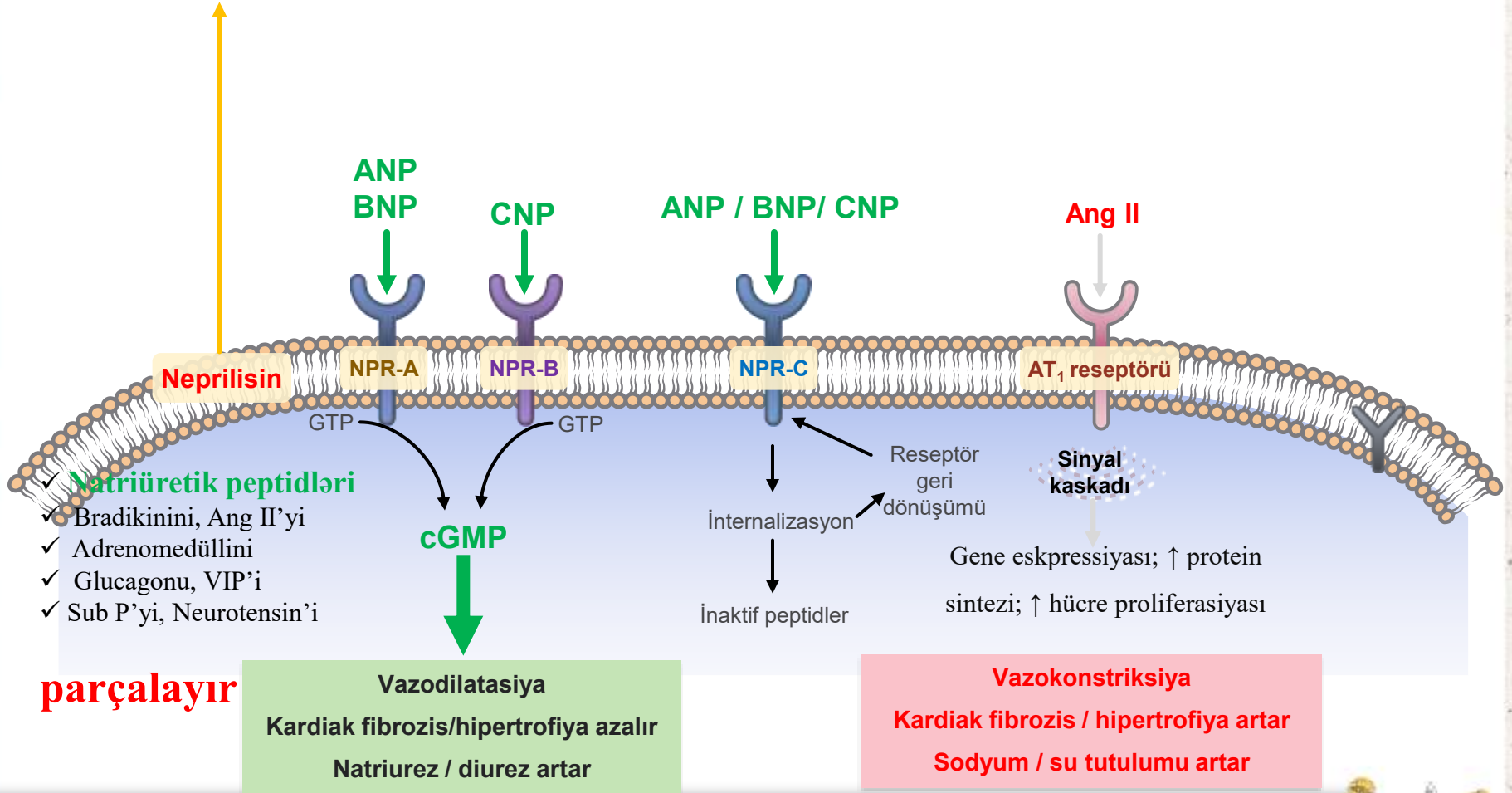
ANP=atriyal natriüretik peptid; Ang=anjiyotensin; AT<sub>1</sub> = anjiyotensin II tip 1; BNP=B-tipi natriüretik peptid; cGMP=siklik guanozin monofosfat; CNP=C-tipi natriüretik peptid; GTP=guanozin trifosfat; NP=natriüretik peptid; NPR=natriüretik peptid reseptörü; RAAS=renin anjiyotensin aldosteron sistemi

Levin et al. New Engl J Med 1998;339:321-8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419-26; Molkenkin. J Clin Invest 2003;111:1275-77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318-28; Guo et al. Cell Res 2001;11:165-80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594-605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780-3; Mehta and Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82-97; Langenickel & Dole. Drug Discov Today 2012;9:e131-9



✓ Neprilisin bir neytral endopeptidazdır.

✓ Neprilisin müxtəlif toxumalarda olmaqla birlikdə ən çox böyrəkdə tapılır.



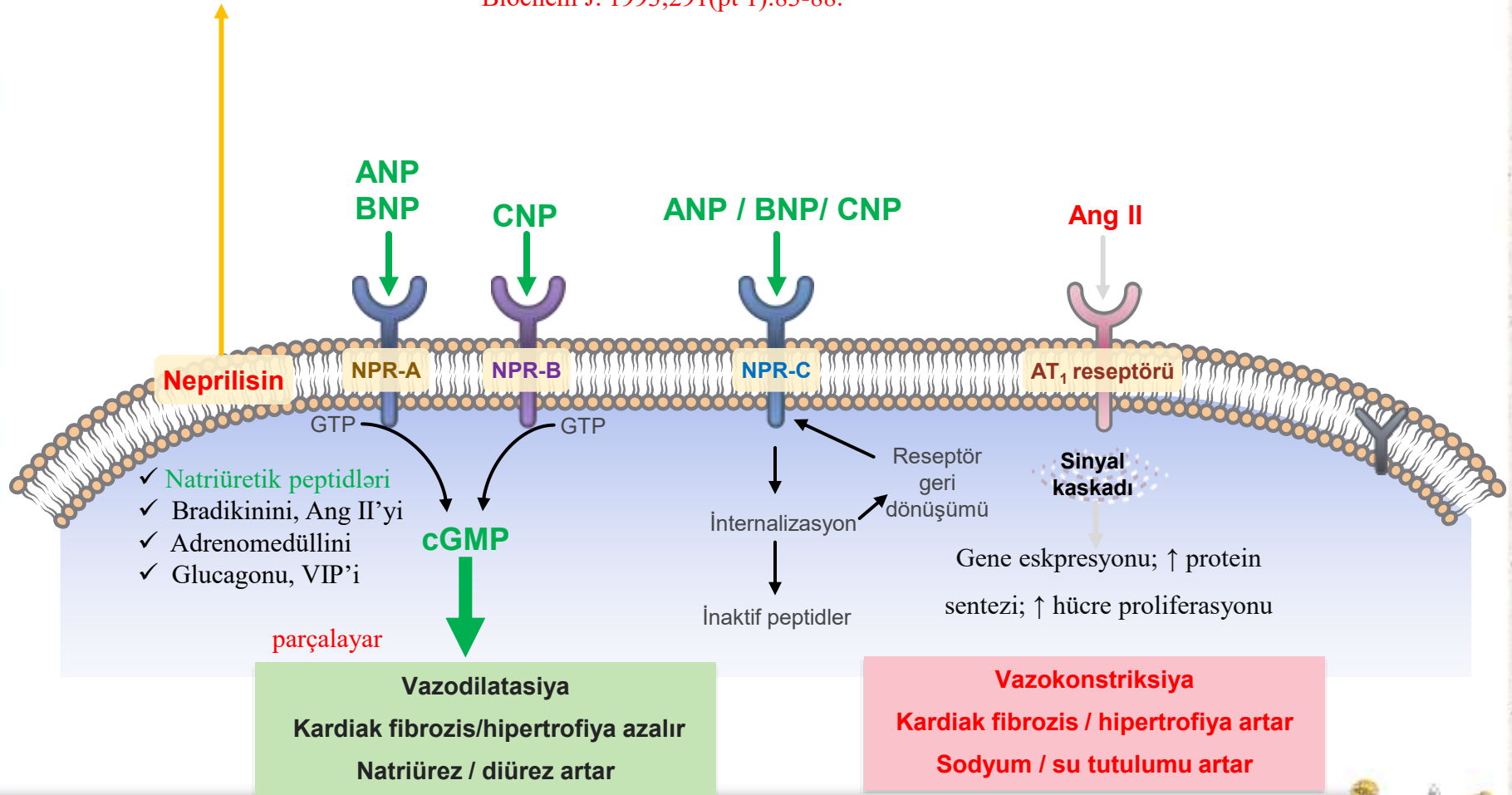
ANP=atriyal natriüretik peptid; Ang=anjiyotensin; AT<sub>1</sub> = anjiyotensin II tip 1; BNP=B-tipi natriüretik peptid; cGMP=siklik guanozin monofosfat; CNP=C-tipi natriüretik peptid; GTP=guanozin trifosfat; NP=natriüretik peptid; NPR=natriüretik peptid reseptörü; RAAS=renin anjiyotensin aldosteron sistemi

Levin et al. New Engl J Med 1998;339:321-8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419-26; Molkentin. J Clin Invest 2003;111:1275-77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318-28; Guo et al. Cell Res 2001;11:165-80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594-605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780-3; Mehta and Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82-97; Langenickel & Dole. Drug Discov Today 2012;9:e131-9



✓ Neprilisin, ANP və CNP'ye, BNP'dən daha yüksək bir affinitəyə sahibdir.

Biochem J. 1993;291(pt 1):83-88.



ANP=atriyal natriüretik peptid; Ang=anjyotensin; AT<sub>1</sub> = anjyotensin II tip 1; BNP=B-tipi natriüretik peptid; cGMP=siklik guanozin monofosfat; CNP=C-tipi natriüretik peptid; GTP=guanozin trifosfat; NP=natriüretik peptid; NPR=natriüretik peptid reseptörü; RAAS=renin anjyotensin aldosteron sistemi

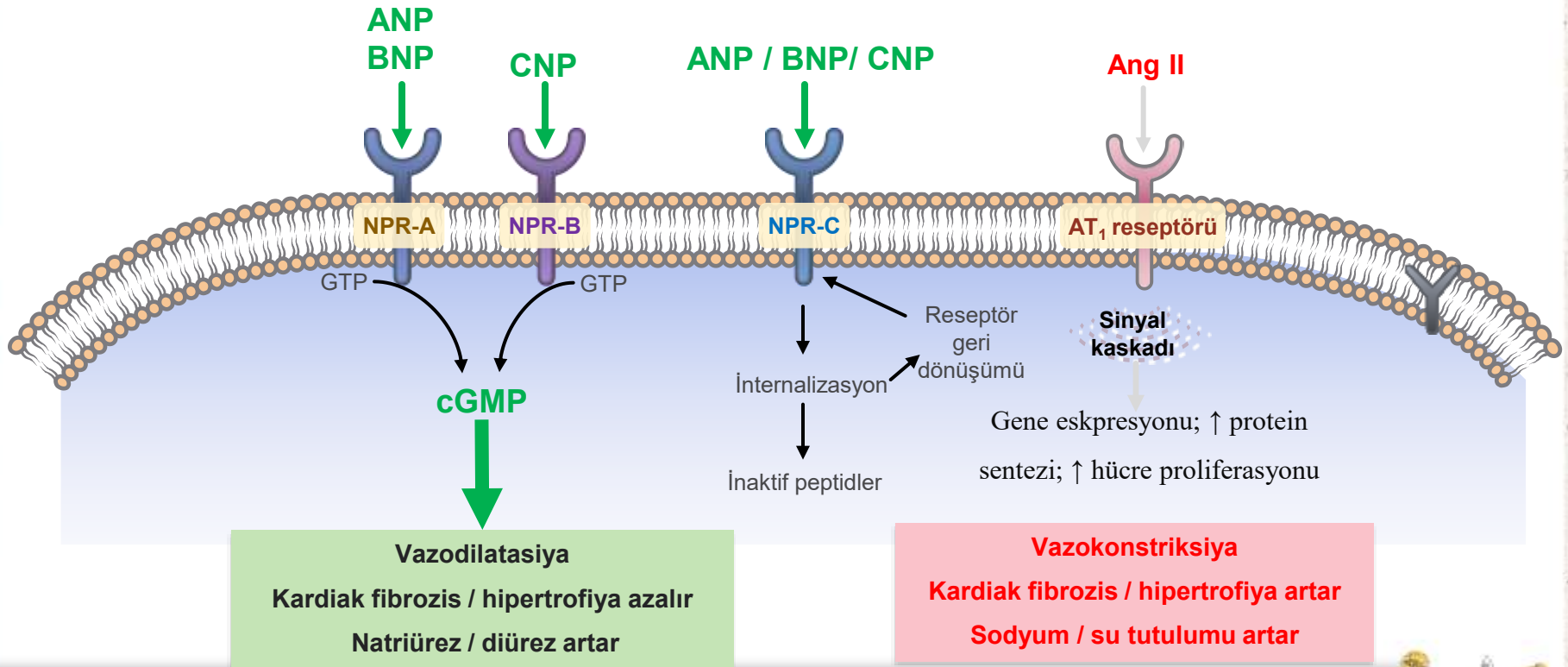
Levin et al. New Engl J Med 1998;339:321-8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419-26; Molkentin. J Clin Invest 2003;111:1275-77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318-28; Guo et al. Cell Res 2001;11:165-80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594-605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780-3; Mehta and Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82-97; Langenickel & Dole. Drug Discov Today 2012;9:e131-9



# Ürək çatışmazlığında

Natriüretik peptid sisteminə  
qarşı həssaslıq / cavab azalır

RAAS'ın aktivasiyası artır

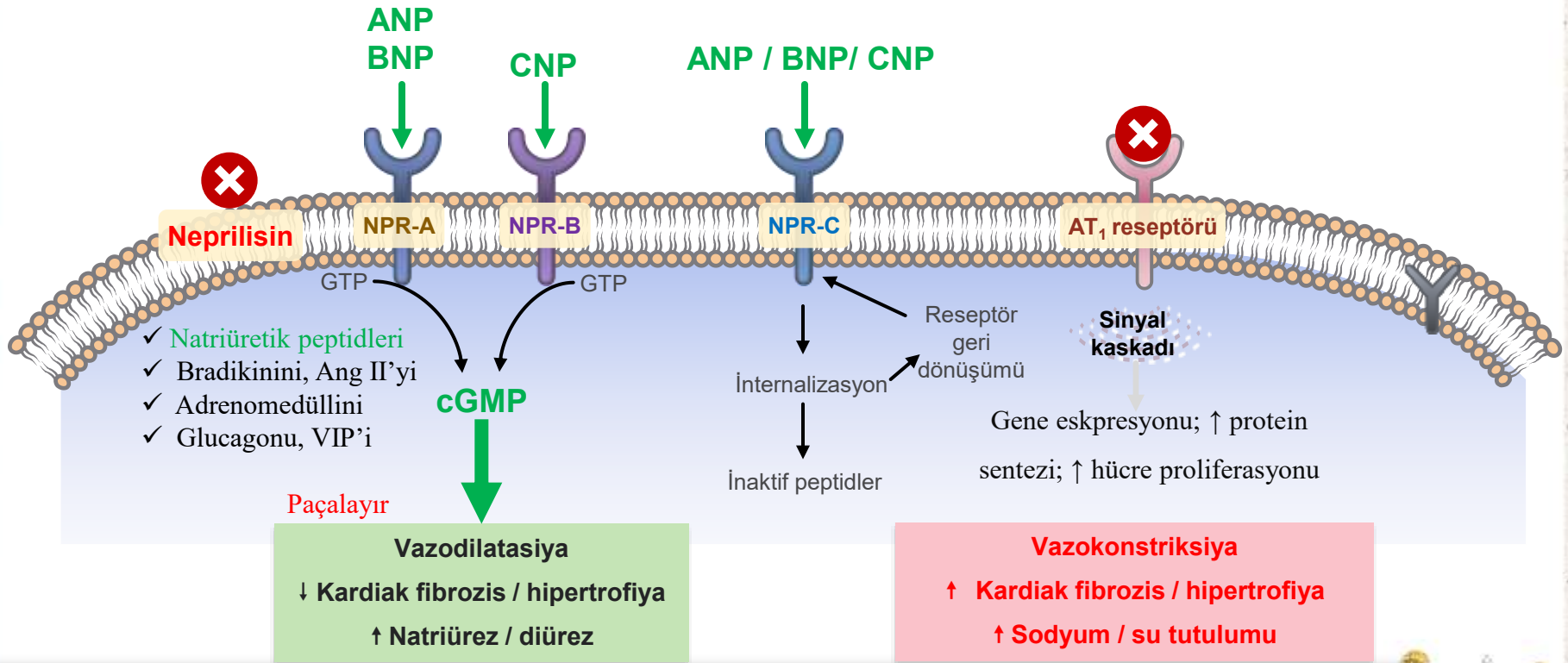


ANP=atriyal natriüretik peptid; Ang=anjyotensin; AT<sub>1</sub> = anjyotensin II tip 1; BNP=B-tipi natriüretik peptid; cGMP=siklik guanozin monofosfat; CNP=C-tipi natriüretik peptid; GTP=guanozin trifosfat; NP=natriüretik peptid; NPR=natriüretik peptid reseptörü; RAAS=renin anjyotensin aldosteron sistemi

Levin et al. New Engl J Med 1998;339:321-8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419-26; Molkentin. J Clin Invest 2003;111:1275-77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318-28; Guo et al. Cell Res 2001;11:165-80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594-605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780-3; Mehta and Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82-97; Langenickel & Dole. Drug Discov Today 2012;9:e131-9



# Hipotez



ANP=atriyal natriüretik peptid; Ang=anjiyotensin; AT1 = anjiyotensin II tip 1; BNP=B-tipi natriüretik peptid; cGMP=siklik guanozin monofosfat; CNP=C-tipi natriüretik peptid; GTP=guanozin trifosfat; NP=natriüretik peptid; NPR=natriüretik peptid reseptörü; RAAS=renin anjiyotensin aldosteron sistemi

Levin et al. New Engl J Med 1998;339:321-8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419-26; Molkentin. J Clin Invest 2003;111:1275-77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318-28; Guo et al. Cell Res 2001;11:165-80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594-605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780-3; Mehta and Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82-97; Langenickel & Dole. Drug Discov Today 2012;9:e131-9



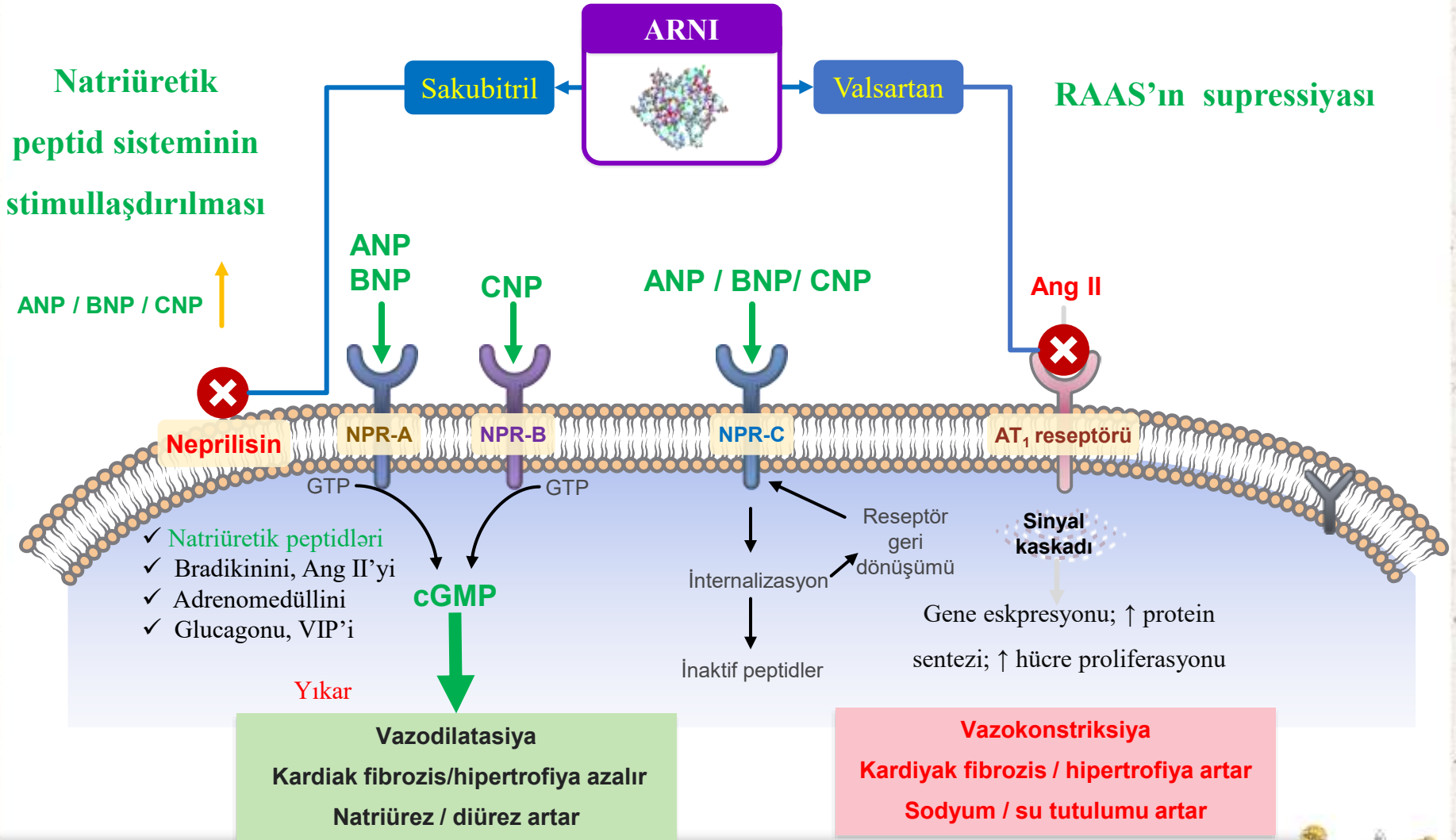
# Angiotenzin Reseptor-Neprilisin Inhibitoru



# Angiotensin Reseptor–Neprilisin inhibitoru (ARNİ) nədir ?

- LCZ696 (sacubitril + valsartan) ARNİ' nin ilk nümayəndəsidir.
- Sacubitril (AHU-377) bir ön dərmandır və esterazlar tərəfindən aktiv formu olan **Sacubitrilata** (LBQ657) çevrilir.

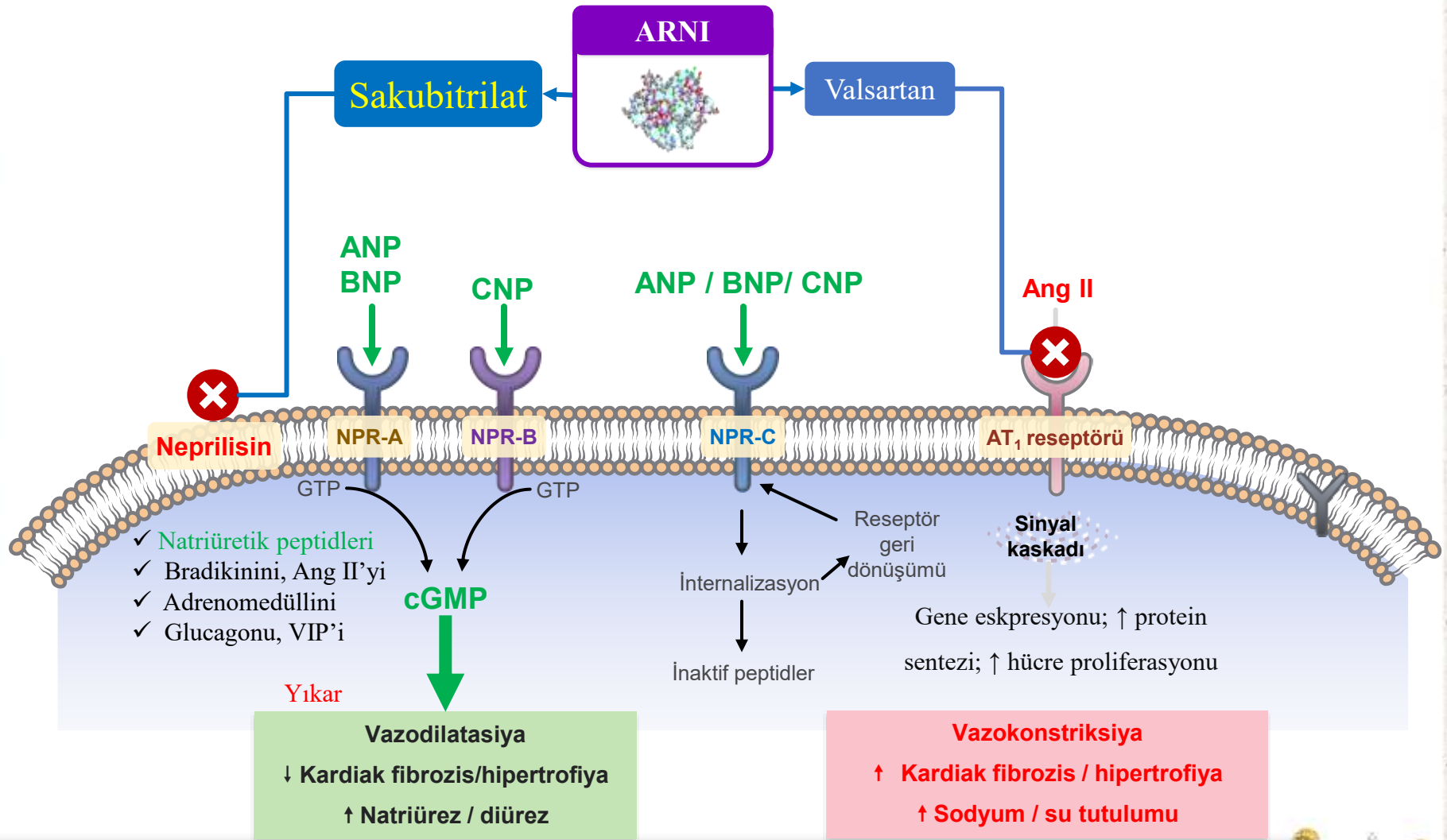




ANP=atriyal natriüretik peptid; Ang=anjyotensin; AT<sub>1</sub> = anjyotensin II tip 1; BNP=B-tipi natriüretik peptid; cGMP=siklik guanozin monofosfat; CNP=C-tipi natriüretik peptid; GTP=guanozin trifosfat; NP=natriüretik peptid; NPR=natriüretik peptid reseptörü; RAAS=renin anjyotensin aldosteron sistemi

Levin et al. New Engl J Med 1998;339:321-8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419-26; Molkentin. J Clin Invest 2003;111:1275-77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318-28; Guo et al. Cell Res 2001;11:165-80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594-605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780-3; Mehta and Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82-97; Langenickel & Dole. Drug Discov Today: Ther Strateg 2012;9:e131-9



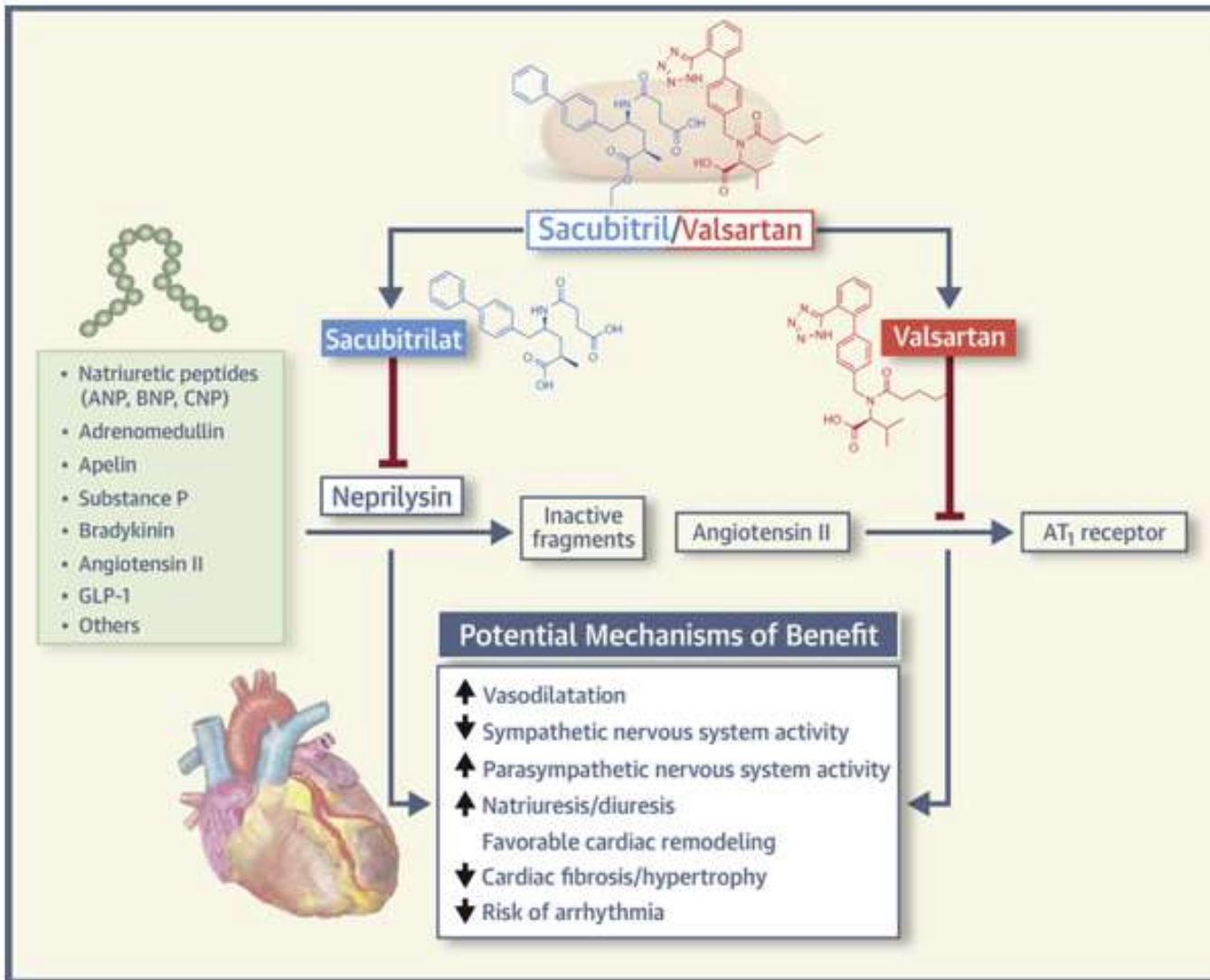


ANP=atriyal natriüretik peptid; Ang=anjyotensin; AT<sub>1</sub> = anjyotensin II tip 1; BNP=B-tipi natriüretik peptid; cGMP=siklik guanozin monofosfat; CNP=C-tipi natriüretik peptid; GTP=guanozin trifosfat; NP=natriüretik peptid; NPR=natriüretik peptid reseptörü; RAAS=renin anjyotensin aldosteron sistemi

Levin et al. New Engl J Med 1998;339:321-8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419-26; Molkentin. J Clin Invest 2003;111:1275-77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318-28; Guo et al. Cell Res 2001;11:165-80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594-605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780-3; Mehta and Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82-97; Langenickel & Dole. Drug Discov Today 2012;9:e131-9



**FIGURE 1** Mechanism of Action of Sacubitril/Valsartan



# ARNI FDA təsdiqi

7 iyul 2015



# PARADIGM-HF

Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact  
on Global Mortality and morbidity in Heart Failure

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 11, 2014

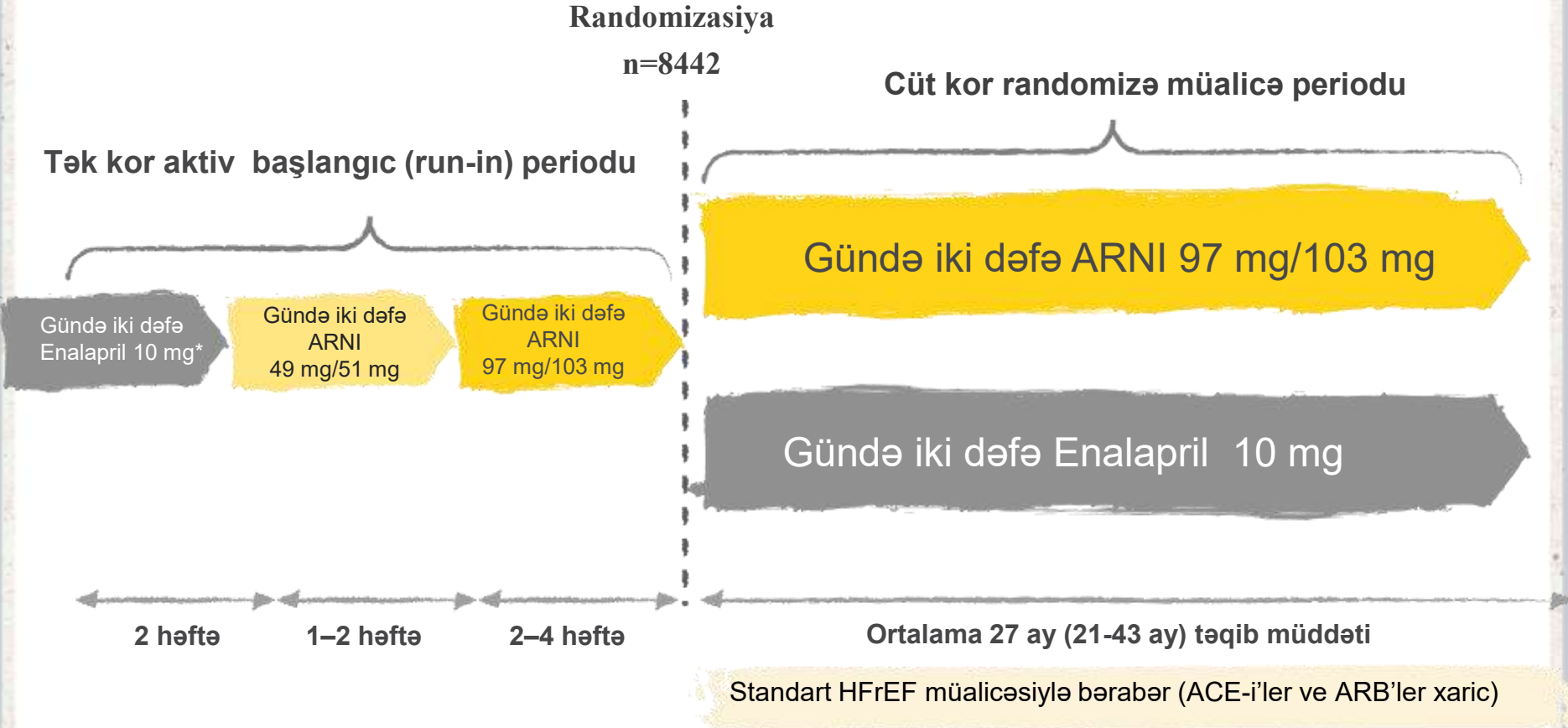
VOL. 371 NO. 11

### Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D.,  
Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D.,  
Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,  
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees\*



# PARADIGM-HF Çalışmasının Tasarımı



McMurray JJ, et al. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004

\*Halihazırda ARB'ler veya düşük dozlu ACE-i'ler ile tedavi edilmekte olan hastalara opsiyonel bir başlangıç periyodu dozu olarak 1-2 haftalığına günde iki kez enalapril 5 mg (toplam günlük doz 10 mg) verilmesini günde iki kez enalapril 10 mg (toplam günlük doz 20 mg) takip etti.



# Niyə Enalapril ?\*\*\*

➤ **HFrEF'de mortalitəyi azaltmada sübutu ən güclü olan ACE inhibitorudur**

✓ CONSENSUS (Enalapril 2 x 20 mg) - 1987

(Ortalama günlük enalapril dozu 18.4 mg/gün)

✓ SOLVD- Treatment (Enalapril 2 x 10 mg) – 1991

N Engl J Med. 1987;316(23):1429-1435.

N Engl J Med. 1991;325(5):293-302.



	Starting dose	Target dose
<b>ACE-I</b>		
Captopril <sup>a</sup>	6.25 mg <i>t.i.d.</i>	50 mg <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	10–20 mg <i>b.i.d.</i>
Lisinopril <sup>b</sup>	2.5–5 mg <i>o.d.</i>	20–35 mg <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	5 mg <i>b.i.d.</i>
Trandolapril <sup>a</sup>	0.5 mg <i>o.d.</i>	4 mg <i>o.d.</i>



➤ PARADIGM-HF tədqiqatına, ambulator xəstələr alınmışdır.



# Daxil edilmə kriteriyaları

✓  $\geq 18$  yaş xəstələr

✓ LVEF  $\leq$  %40\*

✓ NYHA sinif II–IV

✓ BNP  $\geq 150$  pg/mL (vəya NT-Pro BNP  $\geq 600$  pg/mL)

Vəya

BNP  $\geq 100$  pg/mL (vəya  $\geq$  NT-Pro BNP 400 pg/mL) və son 12 ayda DEF-ÜÇ səbəbiylə

xəstəxanaya yatış

SQT  $\geq 95$  mm Hg, eGFR  $\geq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> və serum K  $\leq 5.4$  mEq/L

\* Atım fraksiyası daxil etmə kriteriyası, bir protokol dəyişikliyi ilə sonradan  $\leq$  %35'e düşürülmüşdür.



**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	LCZ696 (N = 4187)	Enalapril (N = 4212)
Age — yr	63.8±11.5	63.8±11.3
Female sex — no. (%)	879 (21.0)	953 (22.6)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	2763 (66.0)	2781 (66.0)
Black	213 (5.1)	215 (5.1)
Asian	759 (18.1)	750 (17.8)
Other	452 (10.8)	466 (11.1)
Region — no. (%)		
North America	310 (7.4)	292 (6.9)
Latin America	713 (17.0)	720 (17.1)
Western Europe and other‡	1026 (24.5)	1025 (24.3)
Central Europe	1393 (33.3)	1433 (34.0)
Asia-Pacific	745 (17.8)	742 (17.6)
Systolic blood pressure — mm Hg	122±15	121±15
Heart rate — beats/min	72±12	73±12
Body-mass index§	28.1±5.5	28.2±5.5
Serum creatinine — mg/dl	1.13±0.3	1.12±0.3
Clinical features of heart failure		
Ischemic cardiomyopathy — no. (%)	2506 (59.9)	2530 (60.1)
Left ventricular ejection fraction — %	29.6±6.1	29.4±6.3
Median B-type natriuretic peptide (IQR) — pg/ml	255 (155–474)	251 (153–465)
Median N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (IQR) — pg/ml	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)
NYHA functional class — no. (%)¶		
I	180 (4.3)	209 (5.0)
II	2998 (71.6)	2921 (69.3)
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
IV	33 (0.8)	27 (0.6)
Missing data	7 (0.2)	6 (0.1)

> % 90



<b>Table 1. (Continued.)</b>		
<b>Characteristic</b>	<b>LCZ696 (N=4187)</b>	<b>Enalapril (N=4212)</b>
Treatments at randomization — no. (%)		
Diuretic	3363 (80.3)	3375 (80.1)
Digitalis	1223 (29.2)	1316 (31.2)
Beta-blocker	3899 (93.1)	3912 (92.9)
Mineralocorticoid antagonist	2271 (54.2)	2400 (57.0)
Implantable cardioverter–defibrillator	623 (14.9)	620 (14.7)
Cardiac resynchronization therapy	292 (7.0)	282 (6.7)



# Overwhelming efficacy

- Ara analizdə, **ARNI** qrupundakı xəstələrin həddindən artıq yarar görülməsi səbəbiylə tədqiqat erkən sonlandırılır. \*\*\*

**Data Safety Monitoring Board (DSMB) tərəfindən**



# Overwhelming efficacy

- US Carvedilol Heart Failure Program (1996)
  - RALES (1999)
  - COPERNICUS (2001)
  - COMPANION (2004)
  - EMPHASIS-HF (2011)
  - **PARADIGM-HF (2014)**

**PARADIGM-HF neden bu kadar özel?**

Karşılaştırmacı plasebo değildi.

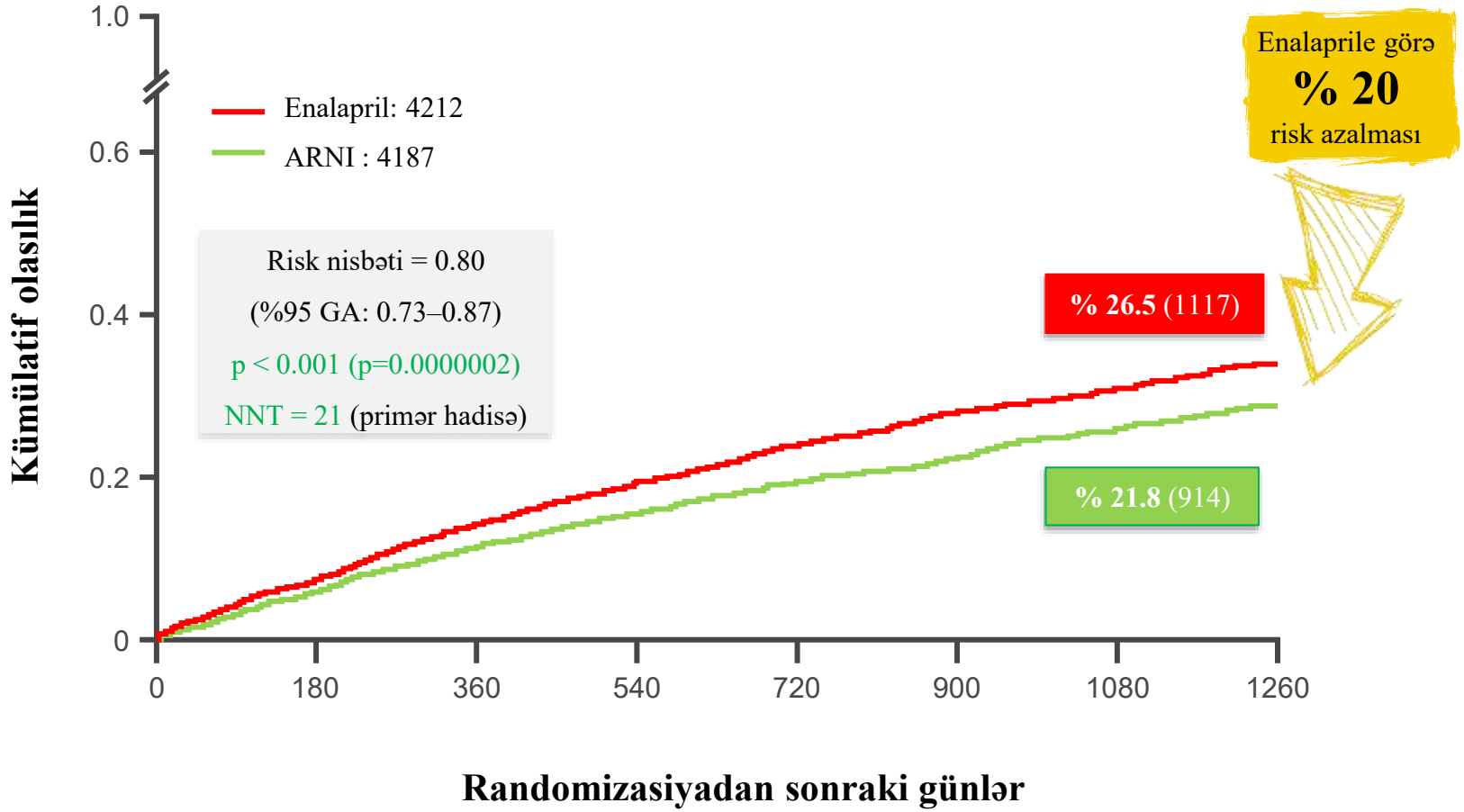
Karşısında zaten mortaliteyi azaltan “altın standart” bir tedavi olan **enalapril** vardı.

McMurray JJ, et al. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004



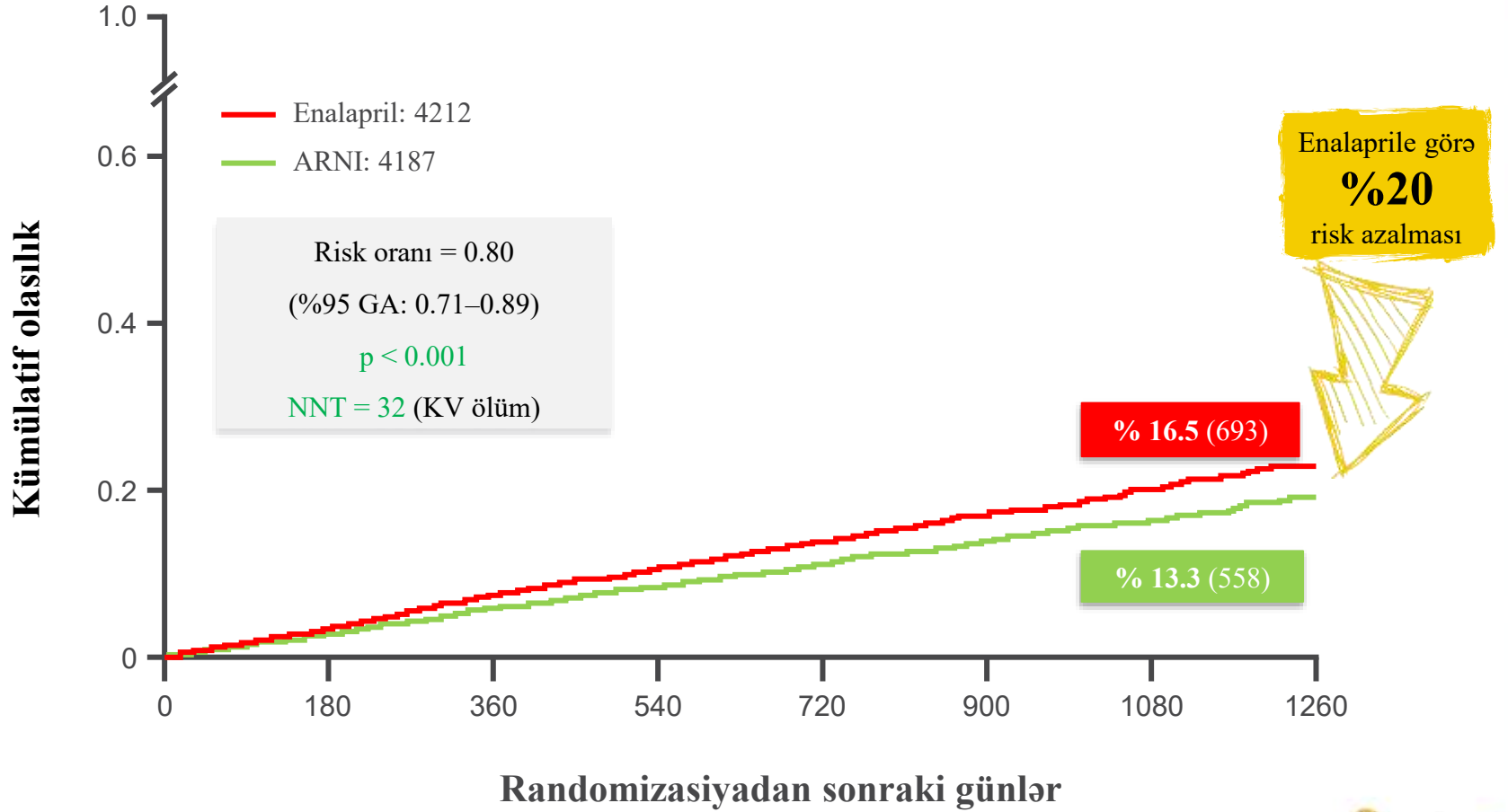
# İlkin Sonlanım Nöqtəsi:

## KV Ölüm və ya ÜÇ Səbəbiylə ilk xəstəxanaya yatış



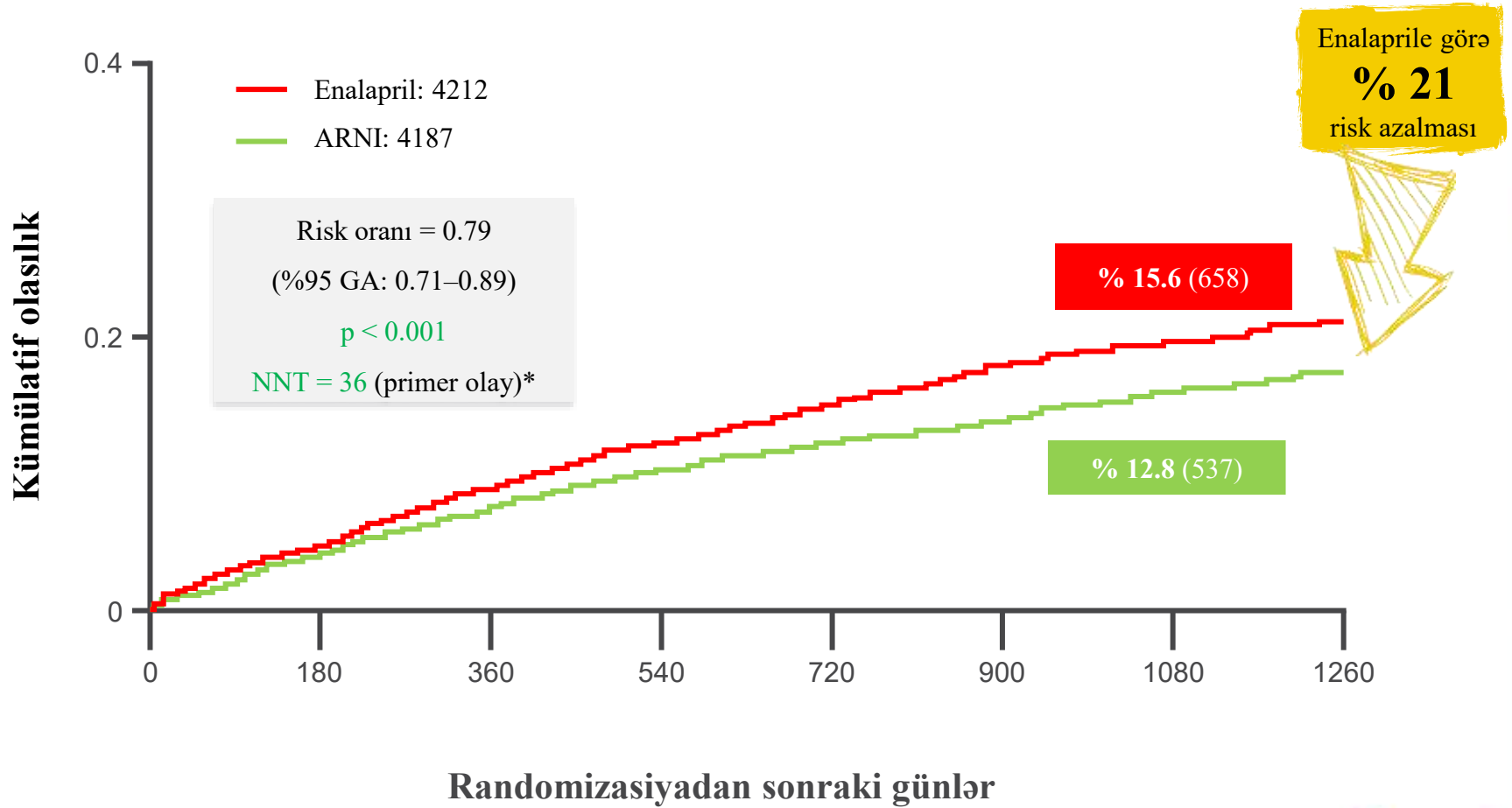
# İlkin Sonlanım Nöqtəsinin Komponentləri:

## KV Ölüm



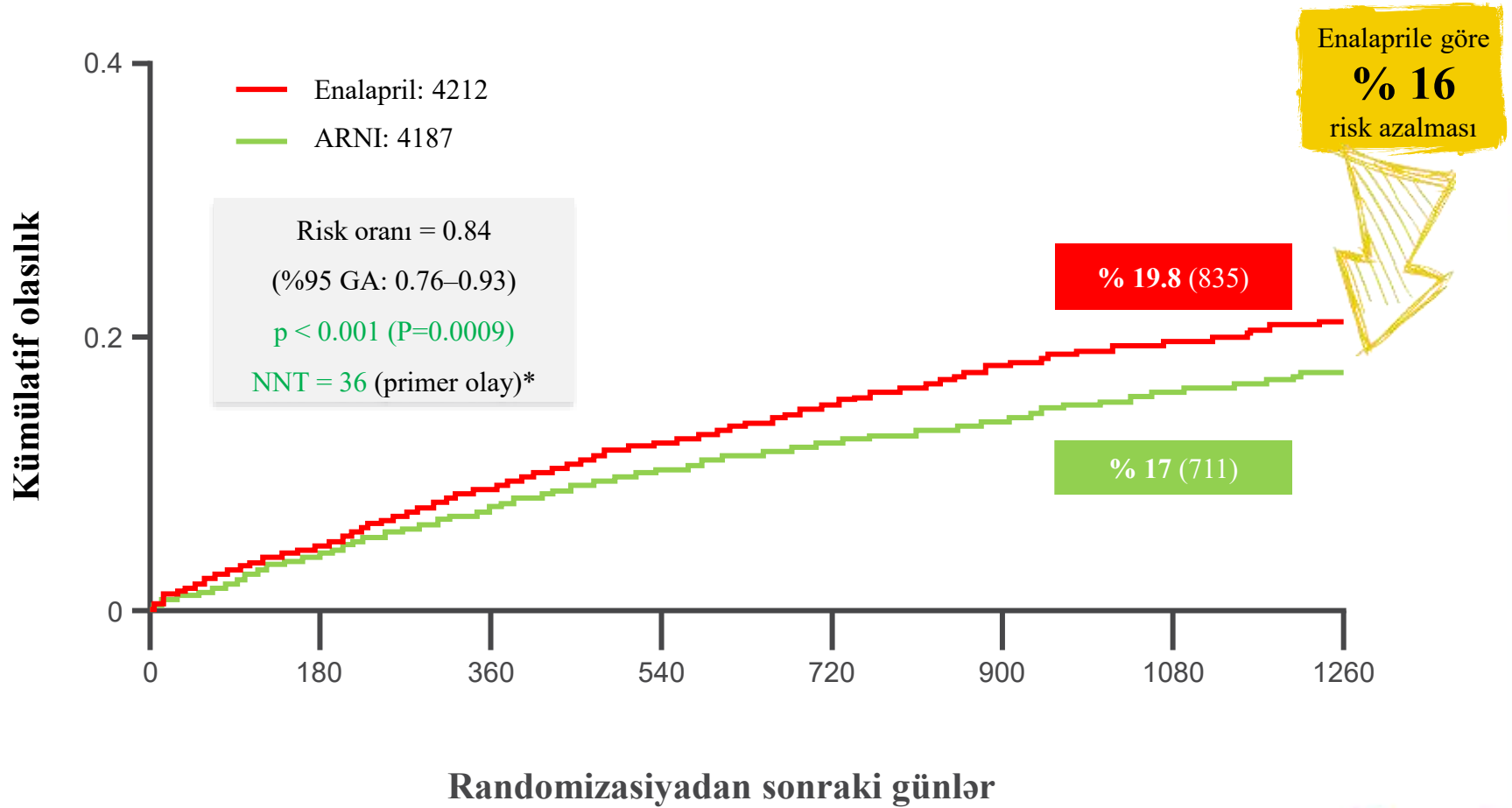
# İlkin sonlanım nöqtəsinin komponentləri:

## KY səbəbiylə xəstəxanaya yatış

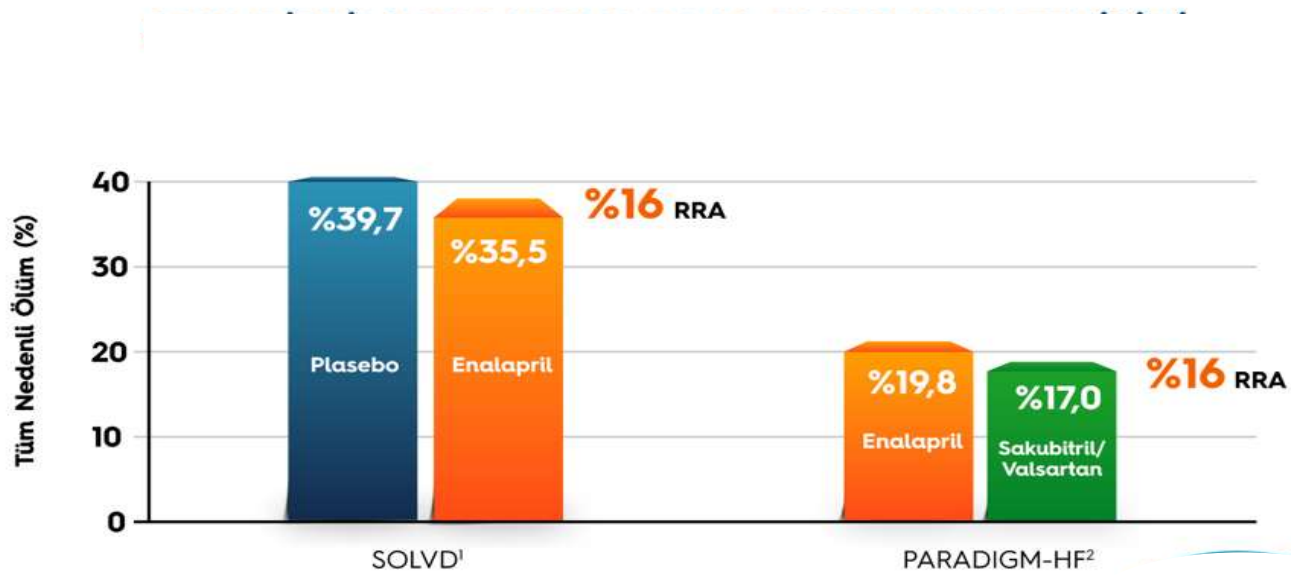


# İkincil Sonlanım nqtsinin komponentlri:

## Hr hansı bir sbb baēlı lm



## Sakubitril/valsartan RAAS blokajı t siri'ni iki qatına  ıxartmıřdır



RRA: R latif risk azalması

1. SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302. 2. McMurray JJV, et al. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.



## Kansas City Kardiomiopatiya anketi simptom skorunda yaxşılaşma

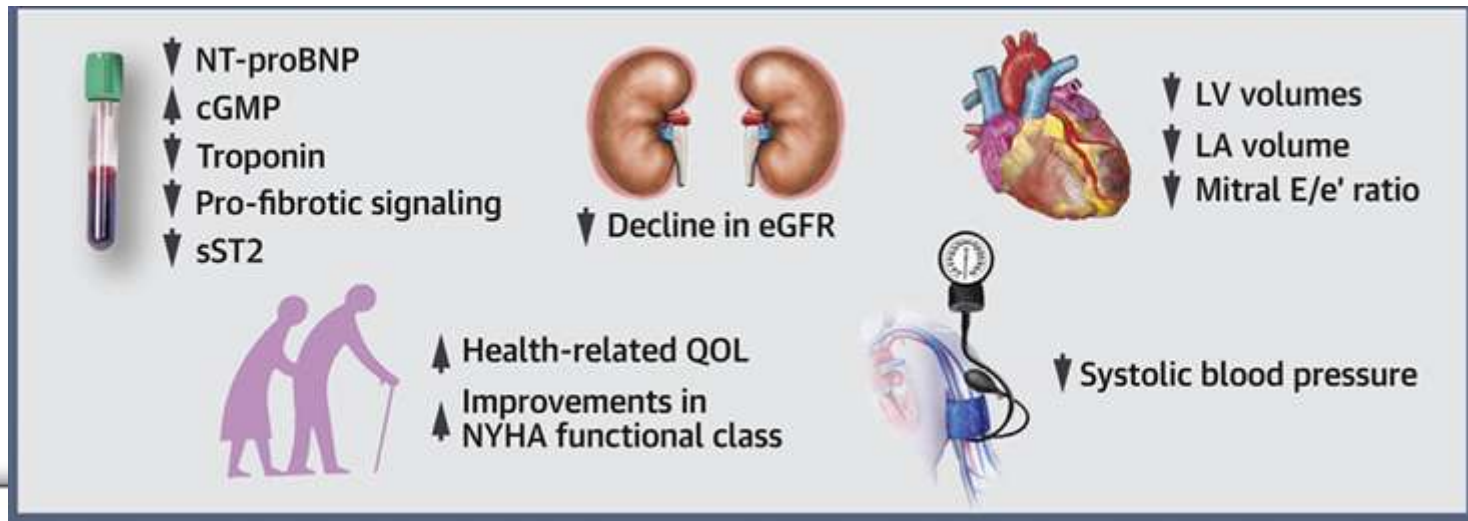
	ARNI (n=4187)	Enalapril (n=4212)	Müalicə təsiri	p
<b>8. ay KCCQ klinik özət skorunda dəyişim</b>	- 2.99 ± 0.36	- 4.63 ± 0.36	1.64 (0.63, 2.65)	0.001

KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire



# Effect of sacubitril/valsartan compared with enalapril on clinical, mechanistic, and quality-of-life outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction

		Effect estimate* (95% CI)
CV death or HF hospitalization		0.80 (0.73, 0.87)
CV death		0.80 (0.71, 0.89)
HF hospitalization		0.79 (0.71, 0.89)
All-cause death		0.84 (0.76, 0.93)
First and recurrent HF hospitalizations		0.77 (0.67, 0.89)
ED visit for HF		0.66 (0.52, 0.85)



# PARADIGM-HF tədqiqatının önəmi\*\*\*

- Bu tədqiqat, indiyə qədər ARNI ilə aparılmış ən böyük tədqiqatdır.
- *Sakubitril/Valsartan*, KV mortalitəni, bütün səbəblərə bağlı mortalitəni və xəstəxanaya yatışları azaldır.
- *Sakubitril/Valsartan* ÜÇ müalicəsində ən önəmli dərmanlar olan ACEİ-lərə üstün gələn ilk və tək dərmandır.



# PARADIGM-HF t dqiqtatının  n mi\*\*\*

## PARADIGM-HF

Yeni ilacın (ARNI) mevcut en iyi tedaviye (ACEI)  st nl g n  test eden bir  alıřmadır.



**Müasir guideline-lar nə məsləhət görür?**





**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2021) 42, 3599–3726

doi:10.1093/eurheartj/ehab368

**ESC GUIDELINES**

---

# **2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**

**Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)**

**With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC**

**Authors/Task Force Members: Theresa A. McDonagh\* (Chairperson) (United Kingdom), Marco Metra \* (Chairperson) (Italy), Marianna Adamo (Task Force Coordinator) (Italy), Roy S. Gardner (Task Force Coordinator) (United Kingdom), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael Böhm (Germany), Haran Burri (Switzerland), Javed Butler (United States of America), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Ovidiu Chioncel (Romania), John G.F. Cleland (United Kingdom), Andrew J.S. Coats (United Kingdom), Maria G. Crespo-Leiro (Spain), Dimitrios Farmakis (Greece), Martine Gilard (France), Stephane Heymans**

---



➤ ACE-İ, beta blokator və MRA müalicələri ilə **simptomatik qalan (NYHA II-IV)** uyğun xəstələrdə ACE-İ'nin yerinə ARNI'nin istifadəsi önərlməkdədir. (**Sınıfı I**, sübut səviyyəsi B\*\*\*)



➤ \*\*\* ACE-İ istifadə etməmiş (yəni de novo)

AFaÜÇ xəstələrində ARNİ müalicəsinin yeri  
varmı ?



➤ ACE-İ istifadə etməmiş (yəni de novo) AFaÜÇ xəstələrində birinci addım müalicə olaraq ARNİ müalicəsi düşünülə bilər (**Sınıfı IIb**, sübut səviyyəsi B).



Circulation

**AHA/ACC/HFSA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE**

2022 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



➤ ACEi vəya ARB müalicəsi alan xronik simptomatik (NYHA II vəya III) xəstələrdə, morbiditə və mortalitəni **daha da azaltmaq üçün** ARNI'yə keçilməsi məsləhət görülür. (**Sınıfı I**, sübut səviyyəsi B).



➤ ACEI və ya ARB istifadəsi sadəcə ARNI istifadəsinin mümkün olmadığı hallarda düşünülməlidir (**Sınıfı I**, sübut səviyyəsi A).



➤ Xəstəxanada yatan xəstələrdə ARNİ istifadəsi araşdırılmış və ARNİ enalapril ilə qarşılaşdırıldığında həm güvənli həm də təsirli olduğu görülmüşdür.

TRANSITION study. Eur J Heart Fail 2019;21:9981007.

PIONEER-HF Investigators. N Engl J Med 2019;380:539548.



ORIGINAL ARTICLE

# Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

Eric J. Velazquez, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H.,  
Adam D. DeVore, M.D., M.H.S., Carol I. Duffy, D.O., Andrew P. Ambrosy, M.D.,  
Kevin McCague, M.A., Ricardo Rocha, M.D., and Eugene Braunwald, M.D.,  
for the PIONEER-HF Investigators\*

129 sites in the United States.



Aşağı EF'li Kəskin Dekompansasiya olmuş ÜÇ ilə  
xəstəxanaya yatırılan xəstələr (n=881)

*Stabilizə edilən xəstələr*

Sakubitril/valsartan  
Gündə iki dəfə 97/103 mg\*



Enalapril  
Gündə iki dəfə 10 mg\*

Müalicəyə xəstəxanada başlanmışdır.

Tədqiqat dərmanı 8 həftə istifadə edilmişdir.

- ✓ **Effektivliklə əlaqəli dolayı biomarkerlərin qiymətləndirilməsi**
  - ✓ **Təhlükəsizlik və tolerabilliyin qiymətləndirilməsi**
  - ✓ **Klinik nəticələrin araşdırılması**



## PIONEER-HF t dqiqratına alınan xəstələr

**% 34**'ü

İlk dəfə (*de novo*) ÜÇ  
diaqnozu almışdı.

**% 52**'si

ACE-i/ARB müalicəsi  
almırdı

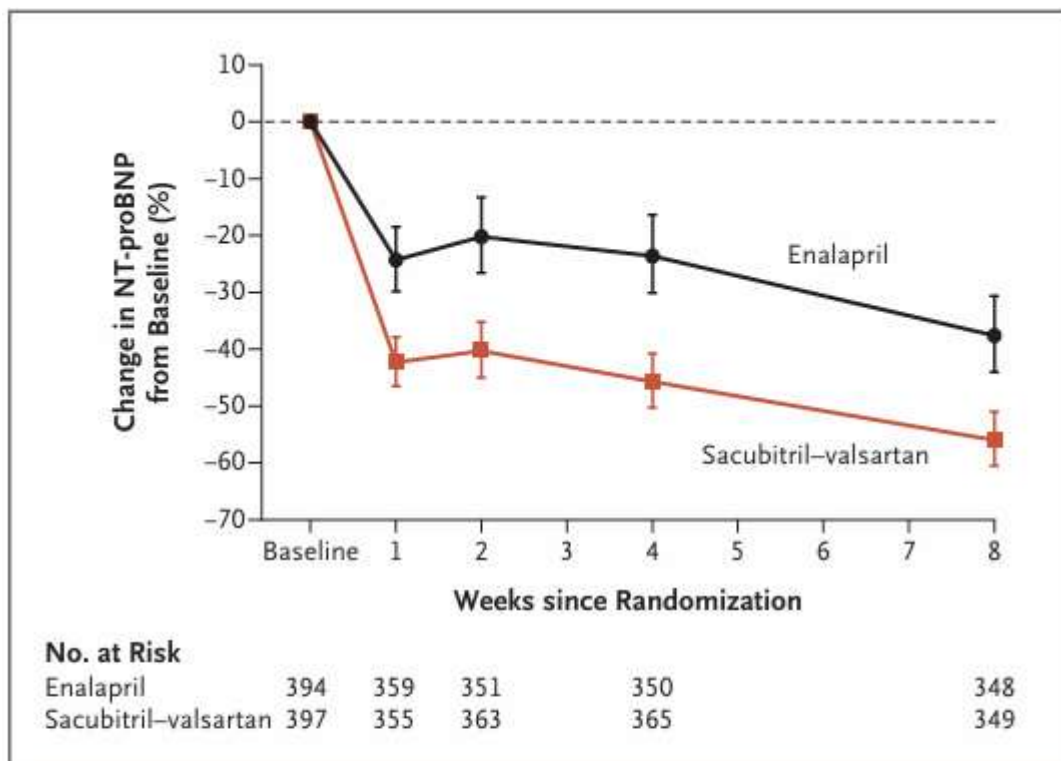
**% 88**'i

NYHA sınıf II/III



# NT-proBNP səviyyəsində başlanğıca görə dəyişim

## The primary efficacy outcome



HR 0.71 (95% CI 0.63, 0.80)

p<0.001

↓ %29

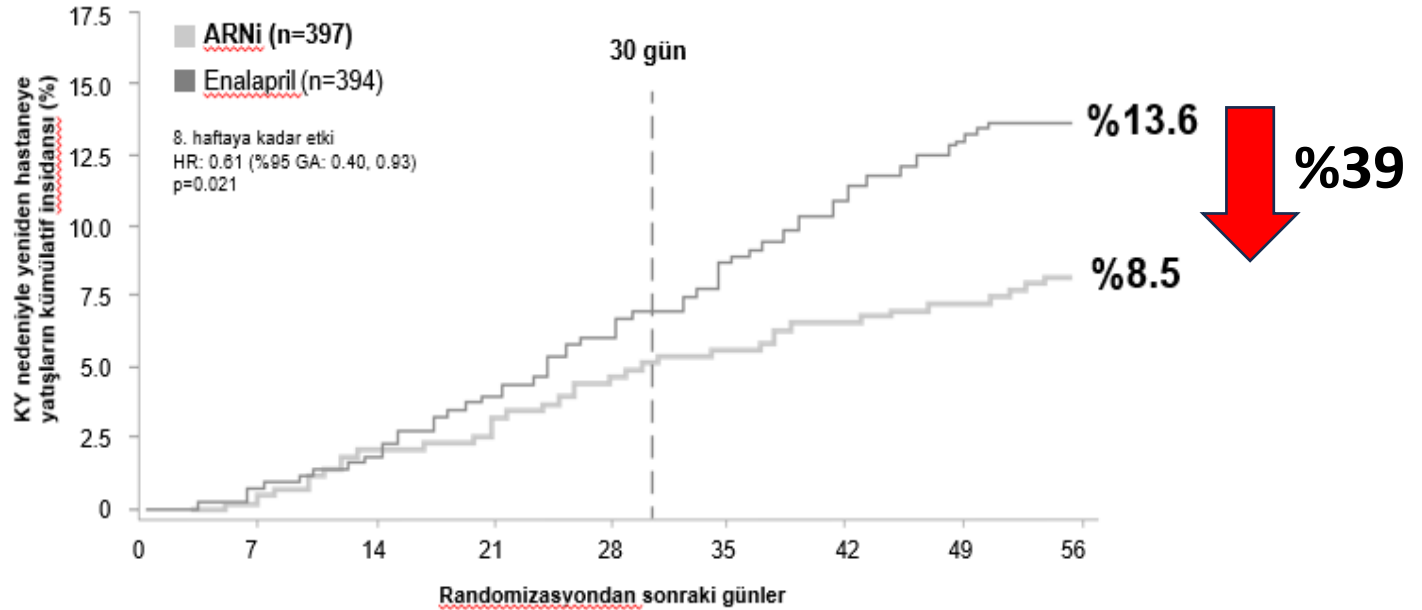
**Figure 2. Change in the NT-proBNP Concentration.**

The time-averaged reduction in the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration was significantly greater in the sacubitril-valsartan group than in the enalapril group; the ratio of the geometric mean of values obtained at weeks 4 and 8 to the baseline value was 0.53 in the sacubitril-valsartan group as compared with 0.75 in the enalapril group (percent change, -46.7% vs. -25.3%; ratio of change with sacubitril-valsartan vs. enalapril, 0.71; 95% CI, 0.63 to 0.81; P<0.001).



# ÜÇ səbəbli yenidən xəstəxanaya yatışda azalma

## Kalp yetersizliyi nədəni yenidən həstaneyə yatış



# Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction

**Milton Packer<sup>1,2\*</sup> and John J.V. McMurray<sup>3</sup>**

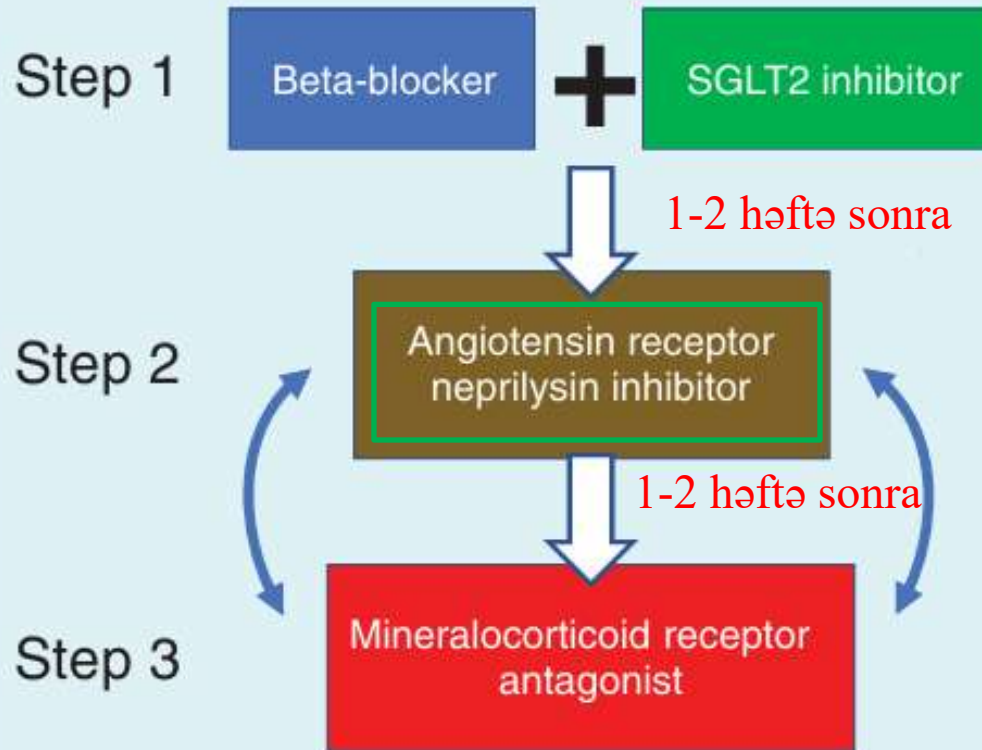
<sup>1</sup>Baylor University Medical Center, Dallas, TX, USA; <sup>2</sup>Imperial College, London, UK; and <sup>3</sup>British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, UK

*Received 15 January 2021; revised 18 February 2021; accepted 9 March 2021; online publish-ahead-of-print 7 May 2021*

**ARNI (sakubitril/valsartan) əsas müalicənin bir parçası olaraq qəbul edildi !**



# Rapid Sequencing



Step 1

Beta-blocker

+

SGLT2 inhibitor

1-2 høfte sonra

Step 2

Angiotensin receptor  
neprilysin inhibitor

1-2 høfte sonra

Step 3

Mineralocorticoid receptor  
antagonist

*All 3 steps achieved within 4 weeks  
Uptitration to target doses thereafter*



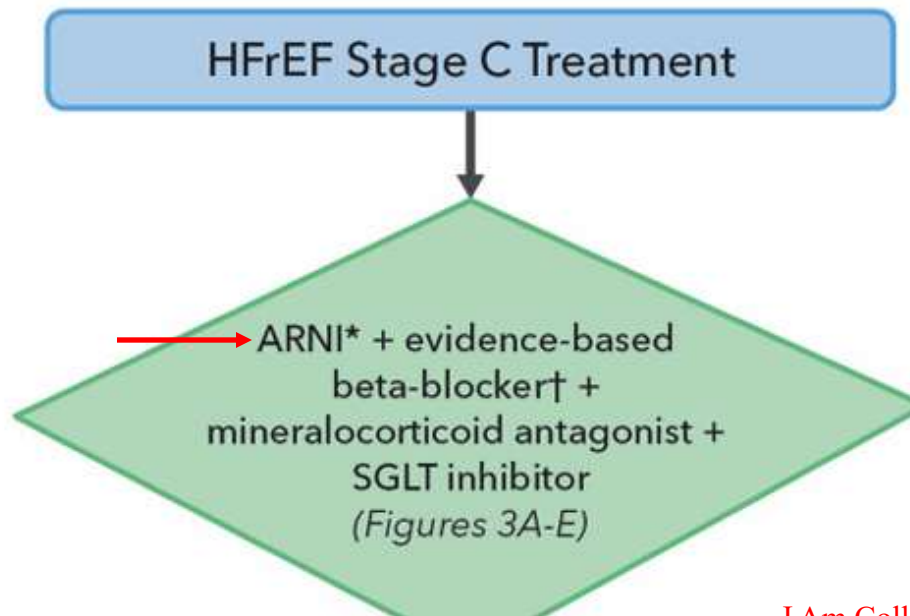
EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

# 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction



A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee

**FIGURE 2** Treatment Algorithm for Guideline-Directed Medical Therapy



# HFrEF müalicəsinin 4 əsas müalicə qrupu



**ARNI**

Beta-Bloker

**MRA**

**SGLT2I**



**CENTRAL ILLUSTRATION** Relative Risk Reduction of Different Pharmacological Treatment Combinations for Heart Failure

JAC  
© 2  
PUE

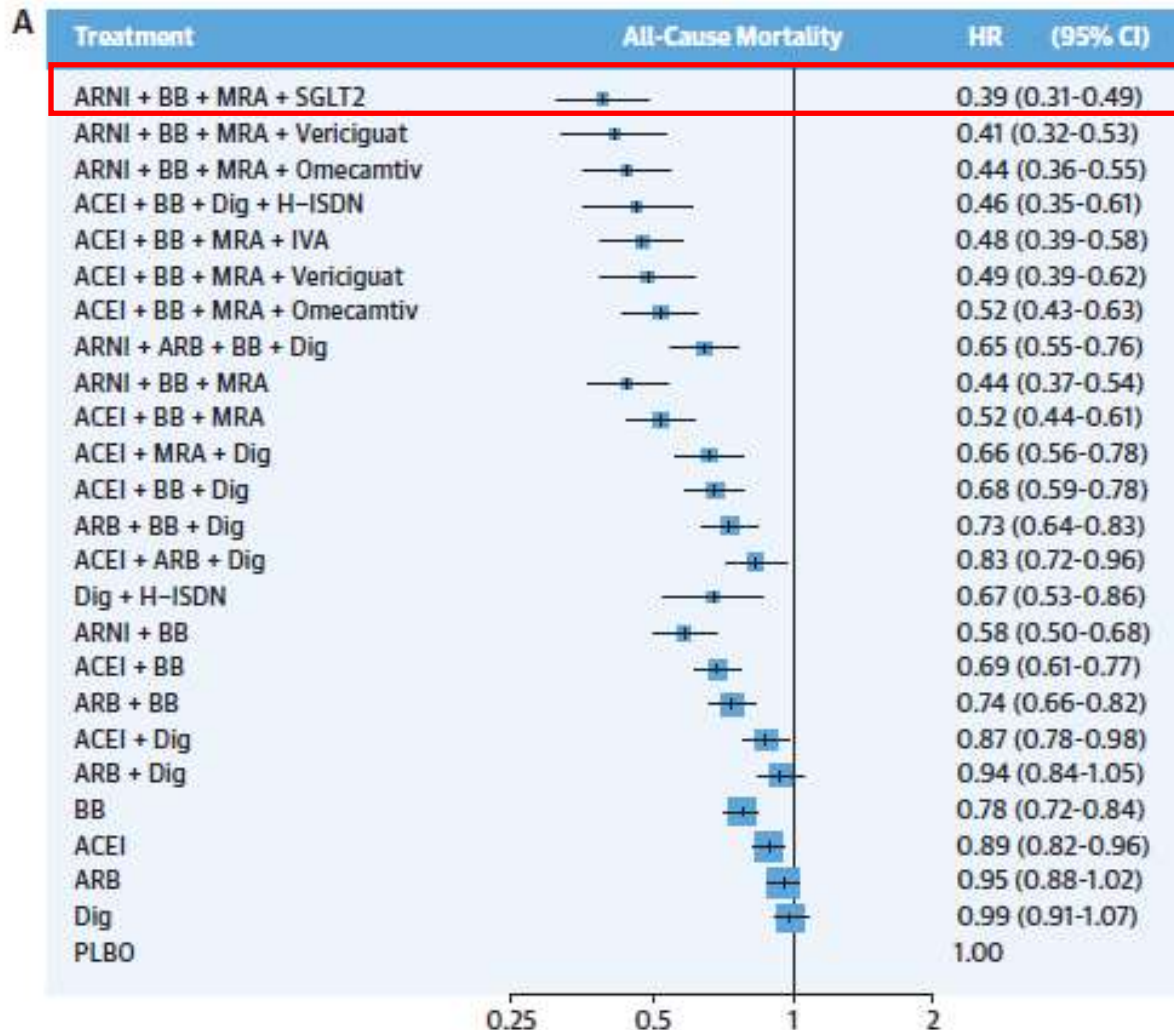
0, NO. 2, 2022

MI

CL

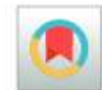
A  
M  
T  
R

Jas  
Ha  
Ca



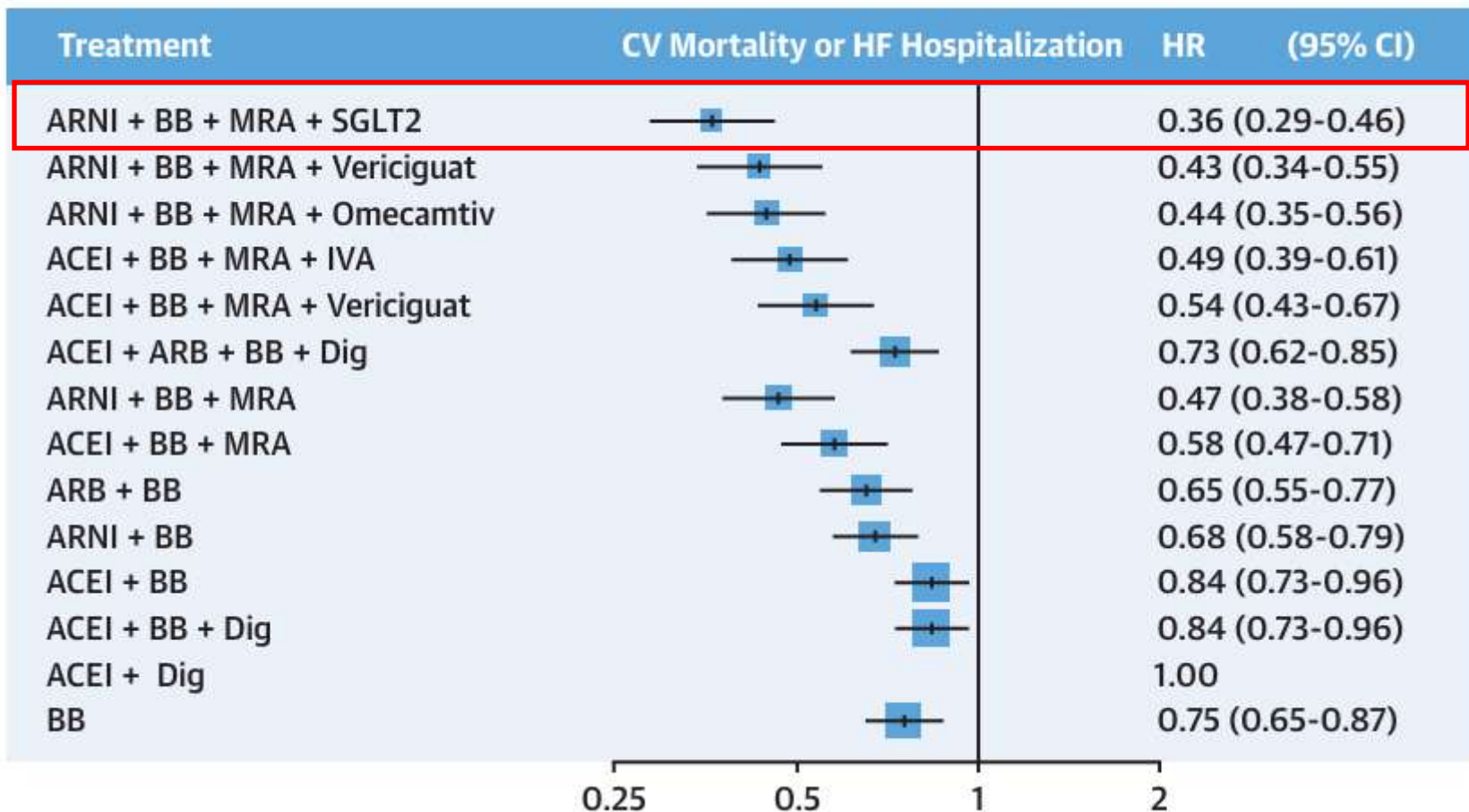
Tromp, J. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2022;10(2):73-84.

Combination of treatment effect on all-cause mortality (A), cardiovascular (CV) death or heart failure (HF) hospitalization (B), or CV mortality (C). ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB – angiotensin receptor blocker; BB – beta-blocker; Dig – digoxin; H-ISDN – hydralazine-isosorbide dinitrate; HF – heart failure; IVA – ivabradine; MRA – mineralocorticoid receptor antagonist; PLBO – placebo; SGLT2 – sodium glucose cotransporter-2 inhibitors.

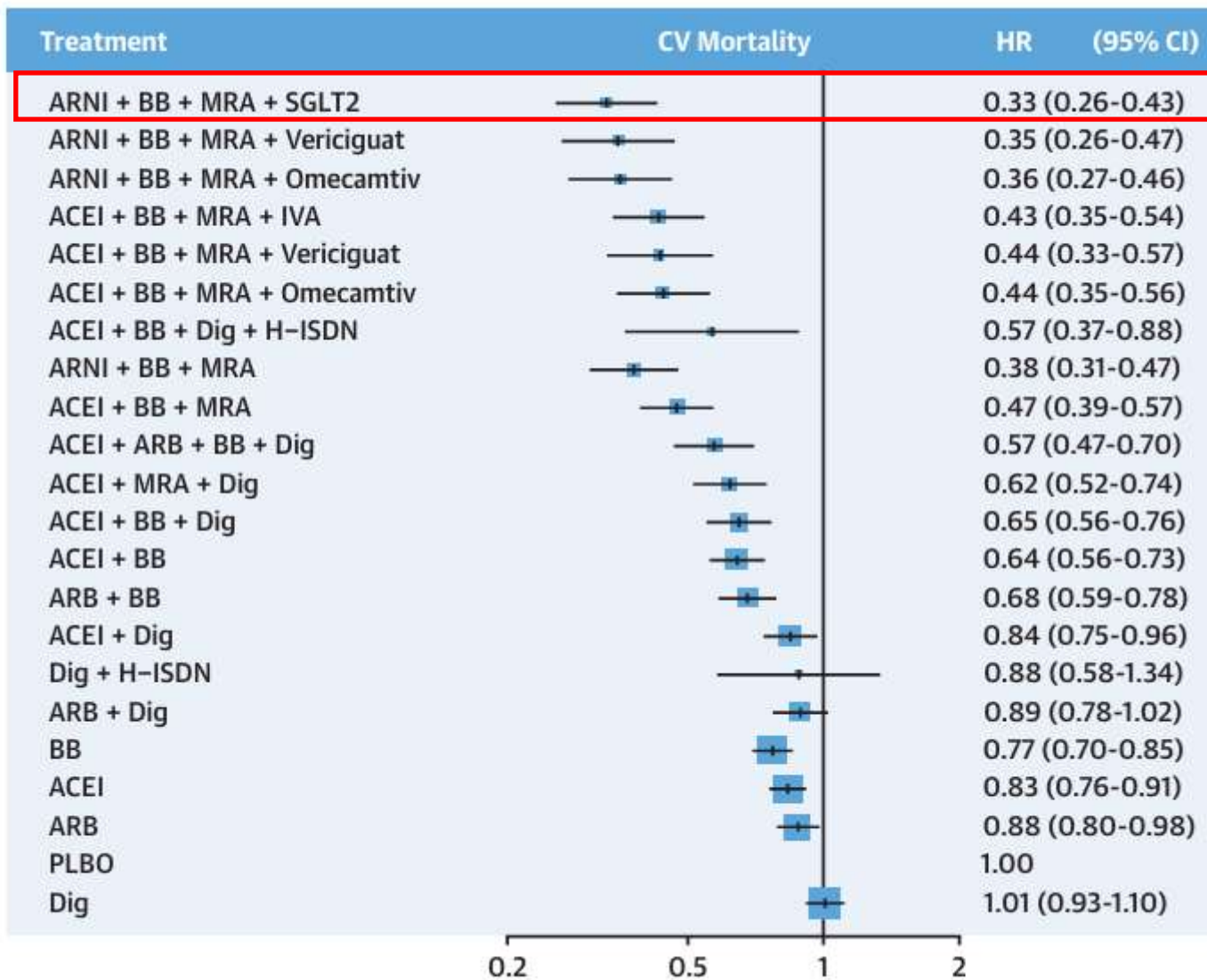


anand, MD,<sup>h</sup>

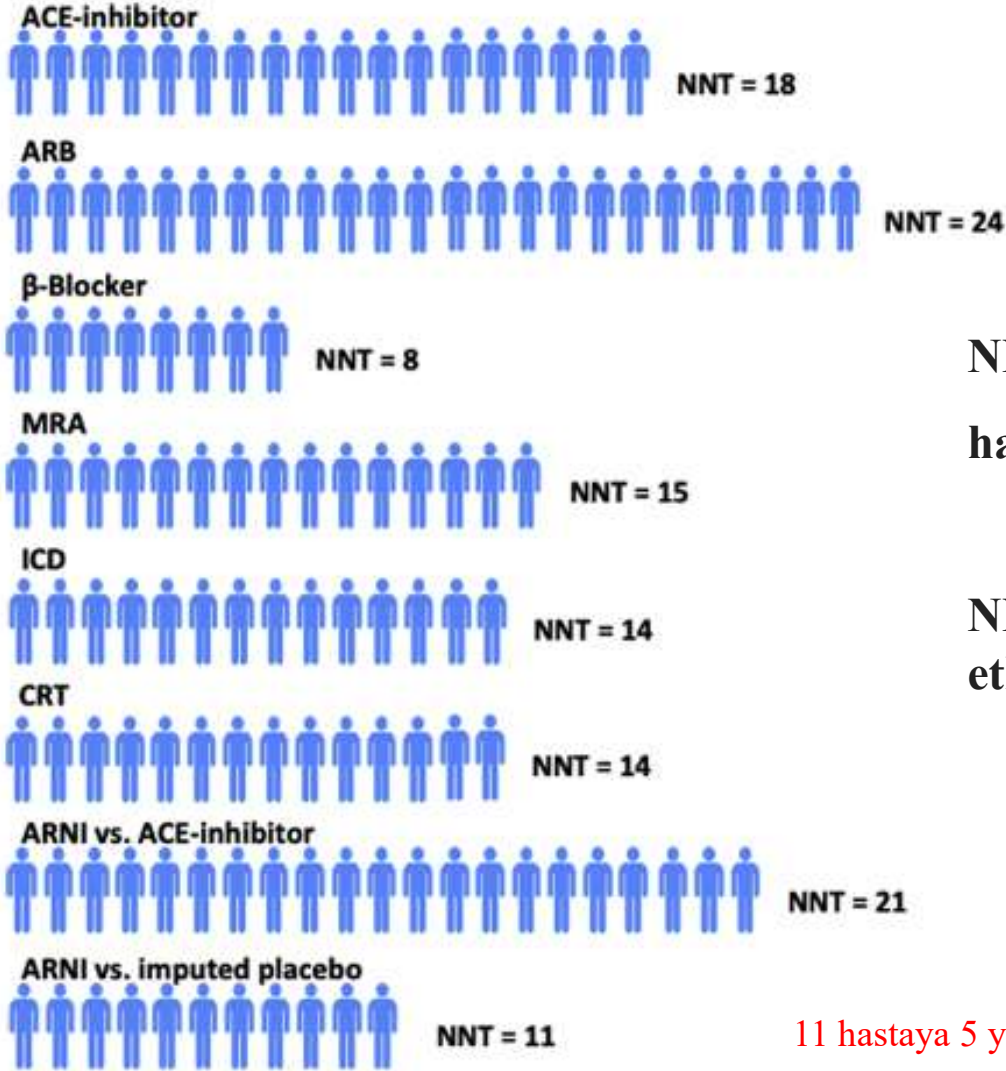


**B**

C



**FIGURE 3** Estimated 5-Year Number Needed to Treat for All-Cause Mortality



**NNT= Bir ölümün önlenmesi için kaç hastanın tedavi edilmesi gerektiği.**

**NNT ne kadar düşükse, tedavi o kadar etkilidir.**

**11 hastaya 5 yıl ARNI verirsiniz 1 ek ölüm önleniyor.**



# Xülasə

- **2021 sonrası ARNI** → əsas müalicə
- **ACEİ/ARB** → ARNI istifadə edilmirsə alternativ





**ESC**



European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2023) **44**, 2982–2993  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad344>

**FASTTRACK CLINICAL RESEARCH**

*Heart failure and cardiomyopathies*

# **Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a pre-specified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF**

**Muthiah Vaduganathan <sup>1</sup>, Robert J. Mentz<sup>2</sup>, Brian L. Claggett<sup>1</sup>, Zi Michael Miao<sup>1</sup>, Ian J. Kulac<sup>1</sup>, Jonathan H. Ward<sup>3</sup>, Adrian F. Hernandez<sup>2</sup>, David A. Morrow<sup>1</sup>, Randall C. Starling<sup>4</sup>, Eric J. Velazquez<sup>5</sup>, Kristin M. Williamson<sup>3</sup>, Akshay S. Desai<sup>1</sup>, Shelley Zieroth<sup>6</sup>, Martin Lefkowitz<sup>3</sup>, John J.V. McMurray<sup>7</sup>, Eugene Braunwald <sup>1</sup>, and Scott D. Solomon<sup>1\*</sup>**





466

with recent worsening HF event (HF hospitalization, urgent HF visit, or ED visit) within 30 days

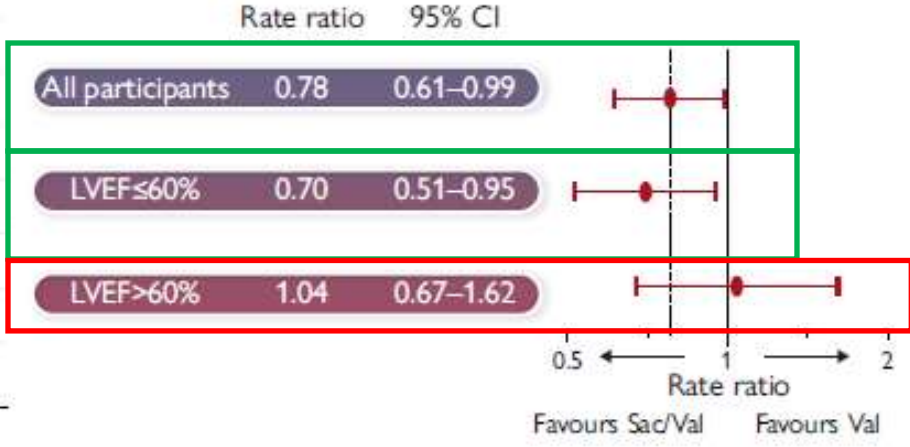
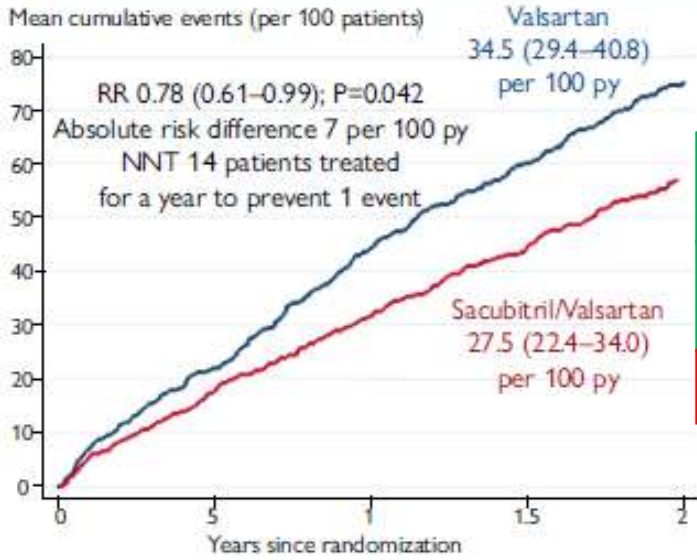


622

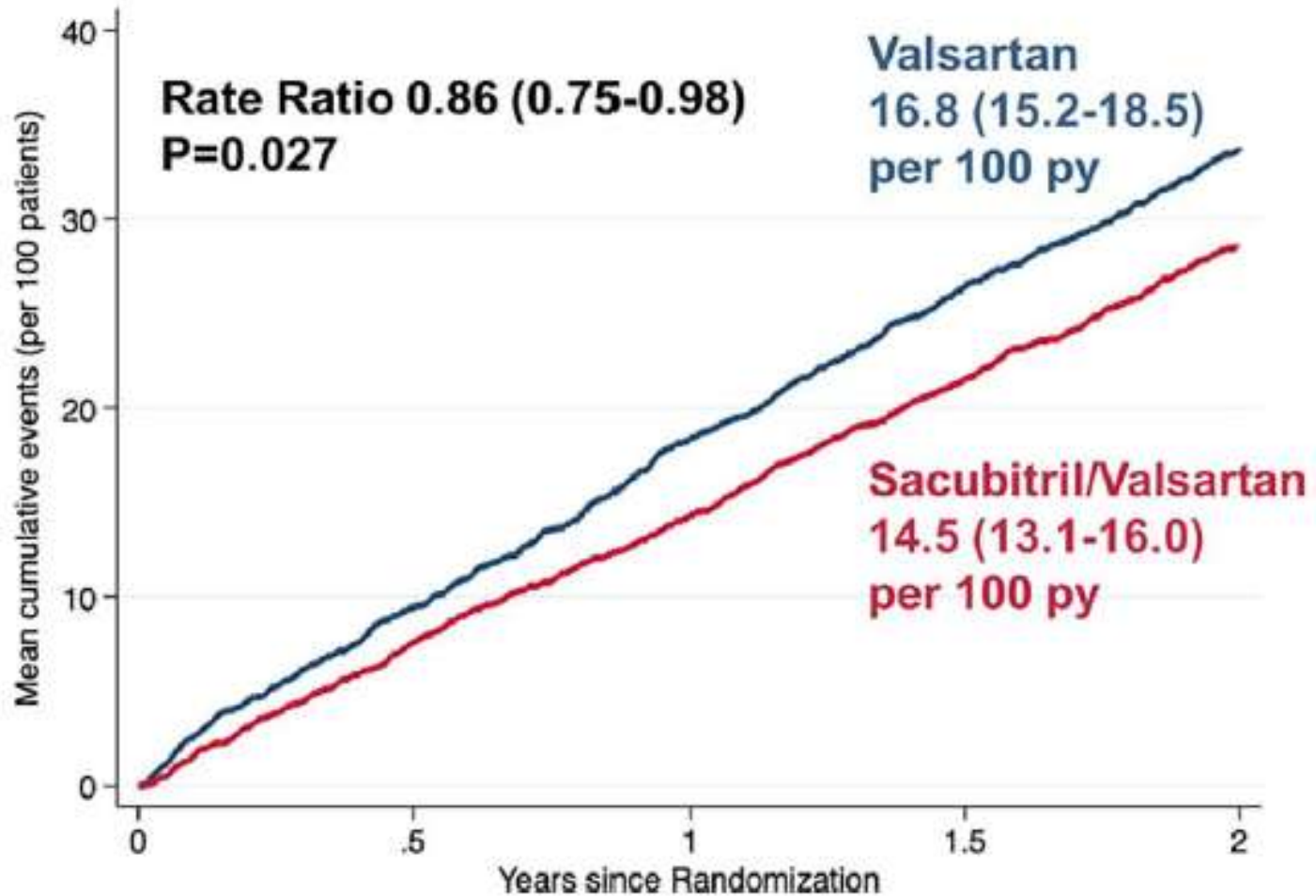
with recent HF hospitalization ≤30 days



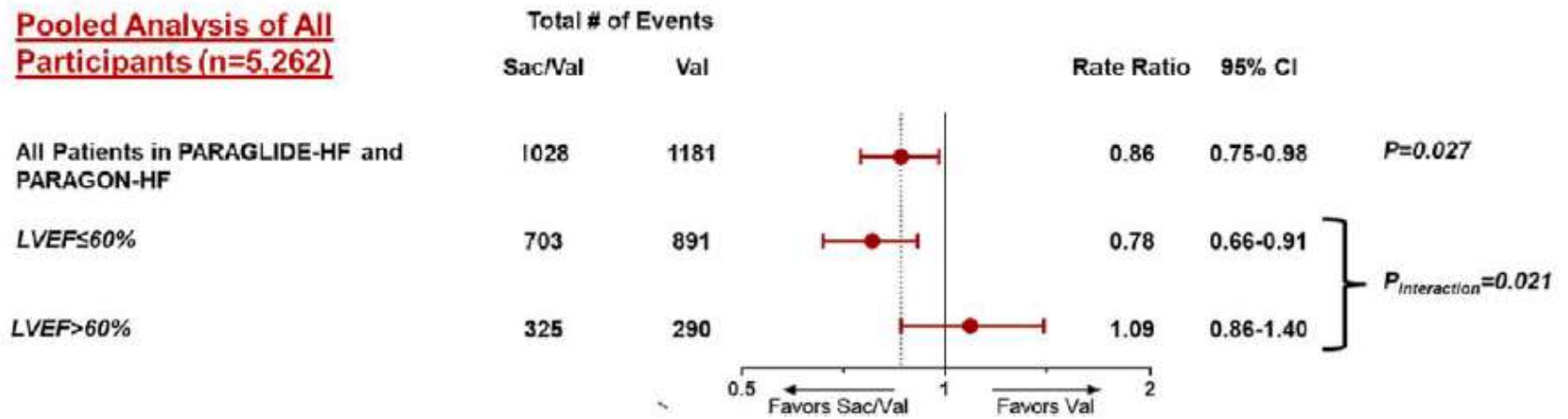
**Prespecified, participant-level pooled analysis (n=1 088)**  
**Primary endpoint: total worsening HF events and CV death**



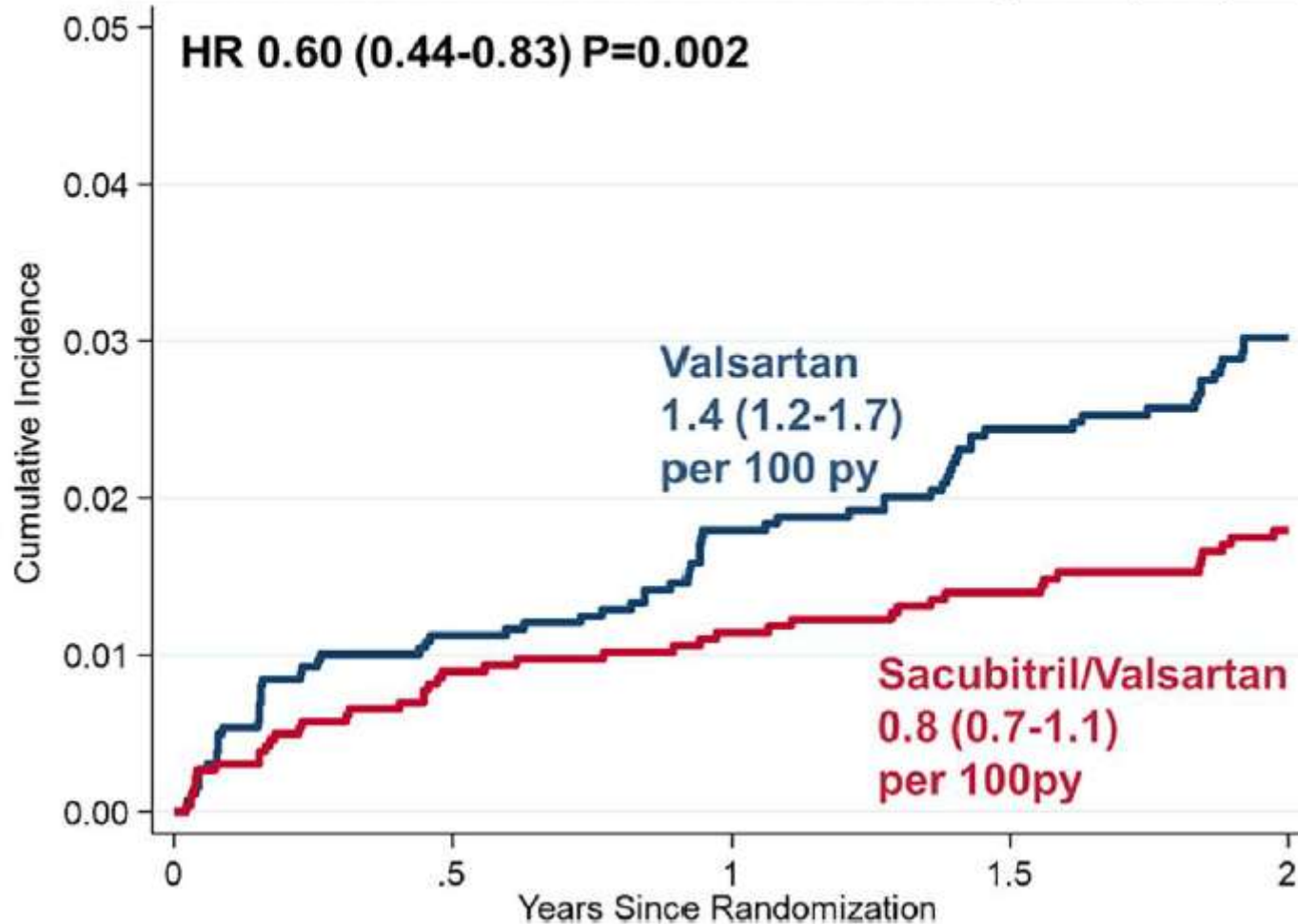
## Primary Cardiovascular Endpoint in Pooled Analysis of All PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF Participants (n=5,262)



**Pooled Analysis of All Participants (n=5,262)**



**Composite Renal Endpoint in Pooled Analysis of All PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF Participants (n=5,262)**



➤ **Avropada ve ABŞ'da ARNI istifadə nisbətleri ?**



# Contemporary medical therapy for heart failure across the ejection fraction spectrum: The **OPTIPHARM-HF** registry

Prospective, multicentre, observational study across 32 Italian HF centres

European Journal of Heart Failure (2025) 27, 2691–2704



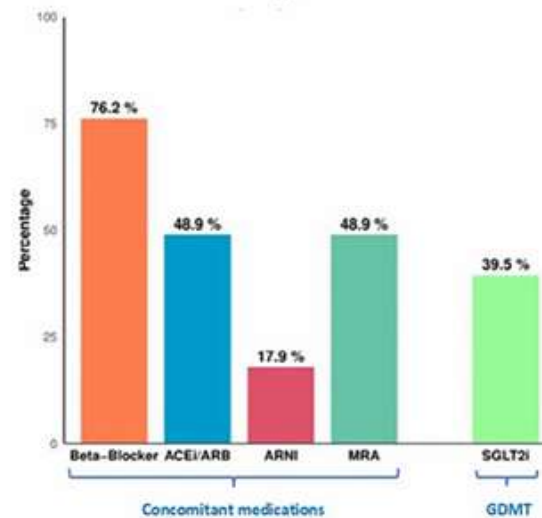
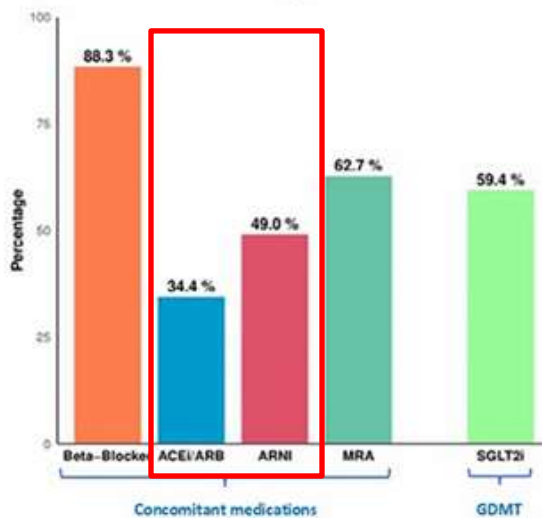
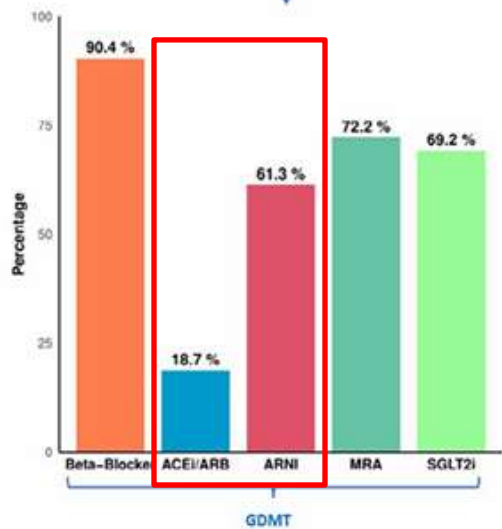


National HF population  
3054 patients

56% HFrEF

21% HFmrEF

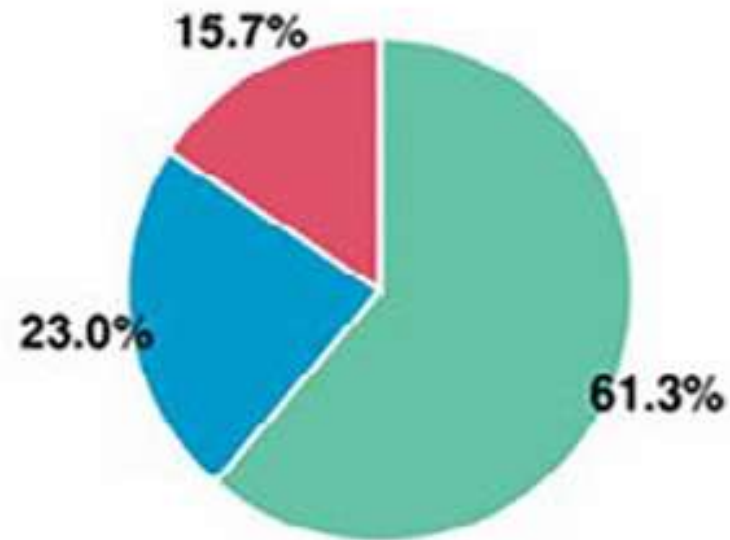
23% HFpEF



European Journal of Heart Failure (2025) 27, 2691–2704



## ARNI



■ Not treated, contraindications, side effects, intolerance ■ Not treated, other/unknown reasons ■ Treated

European Journal of Heart Failure (2025) 27, 2691–2704



FREE

Brief Report

# Angiotensin Receptor- Neprilysin Inhibitor Prescrib- ing Patterns in Patients Hos- pitalized for Heart Failure

Pratyaksh K. Srivastava, MD<sup>1</sup>; Alexandra M. Klomhaus, PhD<sup>2</sup>;  
Stephen J. Greene, MD<sup>3</sup>; [et al](#)

» [Author Affiliations](#) | [Article Information](#)



JAMA Cardiol

Published Online: December 11, 2024

2025;10;(3):276-283.

doi:10.1001/jamacardio.2024.3815



**%55**

**ACEİ/ARB istifadəsi zaman içində azalmışdır.**

**Artış böyük ölçüdə ACEİ/ARB → ARNI keçidindən qaynaqlanır.**



# ARNI istifadəsindəki artışı başlıca səbəbləri

- Guideline-ların ARNI-ni ön plana çıxarması
- PIONEER-HF və TRANSITION tədqiqatlarının təsiri
  - ACEI/ARB'dən ARNI'yə keçid (Therapeutic shift)
    - Klinik təcrübənin artması
- Dördlü müalicə” (Quadruple therapy) konseptinin yerləşməsi
  - Geri ödəmə və əlçatanlıq problemlərinin azalması
  - Ürək çatışmazlığı klinikaları və ixtisaslı həkim təqibi



ACEI / ARB

1987 - 2022

R.I.P.

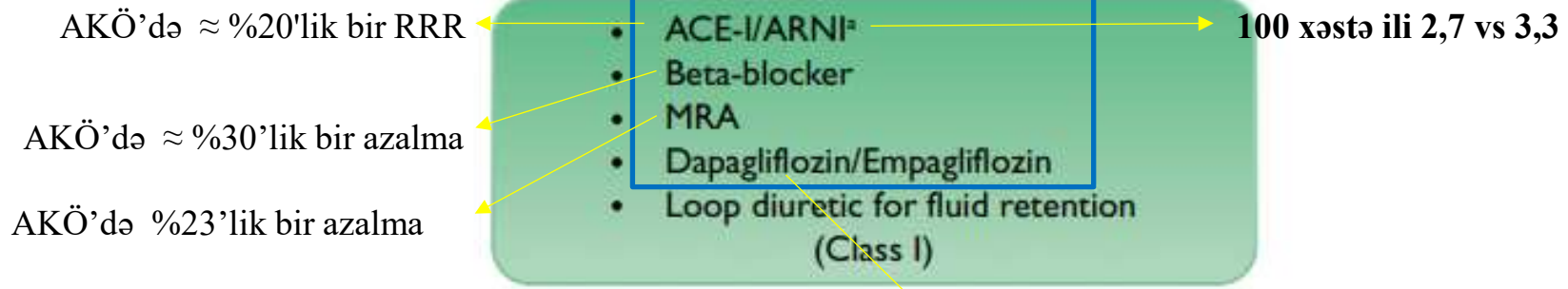
# **ARNI müalicəsinin digər müsbət təsirləri**



➤ **Hansı** medikal müalicələr ani ölüm riskini azaldır ?



Management of patients with HFrEF



Ciddi ventrikulyar aritmiya, resüsitə edilmiş CPA vəya ani ölüm: %5,9 vs %7,4 HR: 0,79 ;  $p=0,037$

J Am Coll Cardiol. 1999;33:598-604.

BMC Cardiovasc Disord. 2013;13:52.

Circ Heart Fail. 2013;6:166-173.

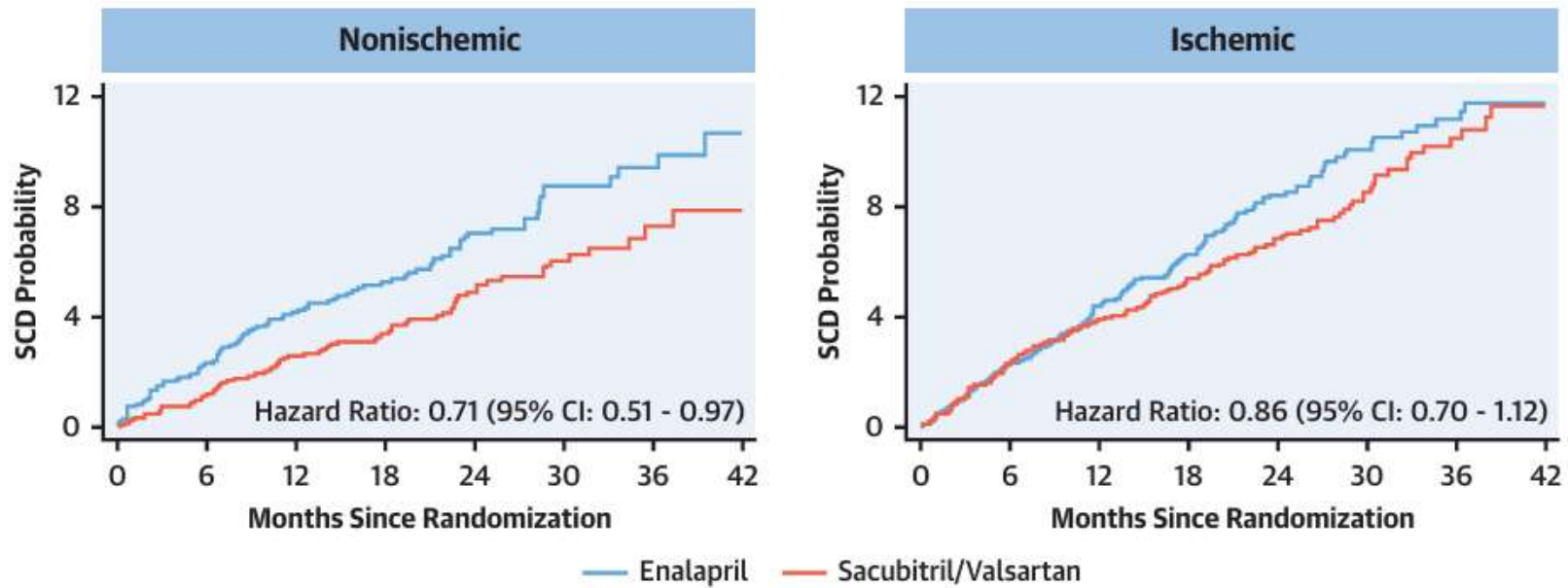
Eur Heart J. 2015;36:1990-1997.

JACC Heart Fail. 2020;8:844-855.

Eur Heart J. 2021;42:3727-3738.



## Sacubitril/Valsartan Effect on SCD in ICD-Eligible Patients Without an ICD



Rohde, L.E. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2020;8(10):844-55.

ARNI ani ölüm riskini azaldır.

ICD si olan xəstələrdə HR: 0.49 (95% CI:0.25-0.99,  $p=0.047$ )

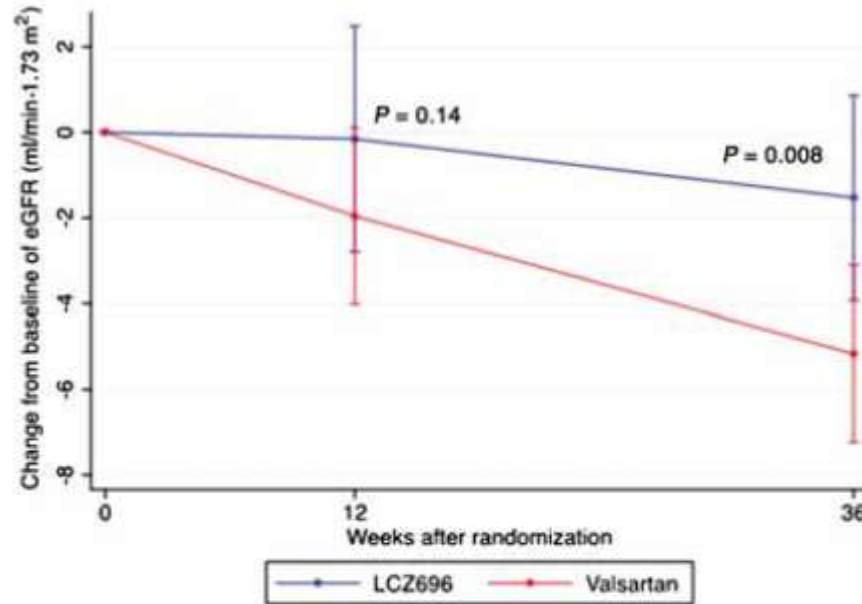
ICD yə uyğun olan ancaq ICD si olmayan xəstələrdə HR: 0.81 (95% CI:0.67-0.98,  $p=0.03$ )



# Renal ef neprilysi heart fai

Adriaan A. Vo  
Zile<sup>3</sup>, Burkert  
Lefkowitz<sup>7</sup>, Sc

<sup>1</sup>Department of Cardiology, U  
Brigham and Women's Hospita  
<sup>4</sup>Department of Internal Med  
Glasgow, UK; <sup>6</sup>University of Te



**Figure 2** Change from baseline of estimated glomerular filtration rate (eGFR) (mean  $\pm$  95% confidence interval) in patients with heart failure with preserved ejection fraction treated with LCZ696 (blue) or valsartan (red). eGFR, estimated glomerular filtration rate. *P*-value for differences in change from baseline, controlling for stratification criteria, and baseline value of the outcome of interest (eGFR).

# tor s with action

, Michael R.  
Shi<sup>7</sup>, Martin P.  
itors

nds; <sup>2</sup>Cardiovascular Division,  
Charleston, SC, USA;  
Germany; <sup>5</sup>University of Glasgow,

Enalapril ilə qarşılaşdırıldığında **ARNI** müalicəsi alanlarda GFR sürətində daha yavaş bir düşüş olur.



## Effect of with type 2 receiving system:

Milton Packer, Br

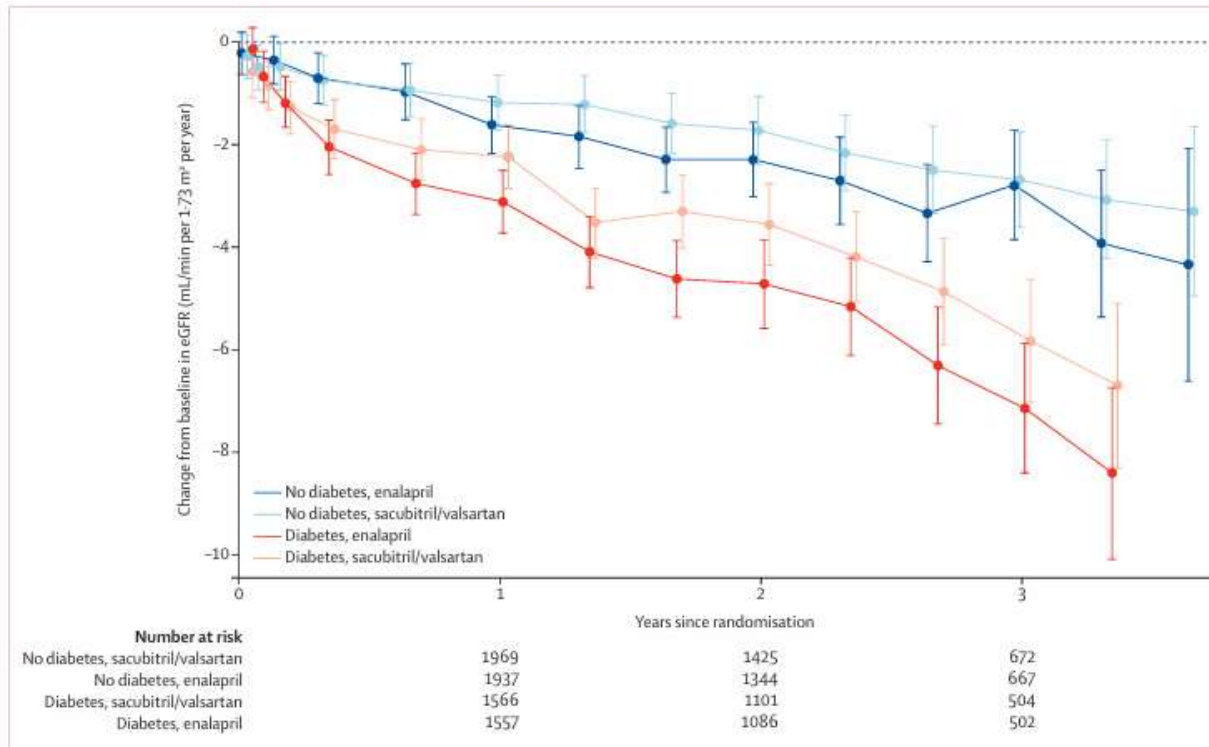


Figure 2: Change in eGFR in patients with and those without diabetes based on treatment assignment  
Error bars are 95% CIs. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

Enalapril ile qarşılaşdırıldığında **ARNI** müalicəsi alanlarda GFR sürətində daha yavaş bir düşüş olur.\*\*\*

HgbA1c dəyişikliklərdən əlaqəsiz olaraq diabetli xəstələrdə faydanın böyüklüyü daha çoxdur.\*\*\*





ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

## Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation

PRIME Study

Editorial, see p 1366

Duk-Hyun Kang, MD, PhD<sup>\*</sup>, Sung-Ji Park, MD, PhD<sup>\*</sup>, Sung-Hee Shin, MD, PhD, Geu-Ru Hong, MD, PhD, Sahmin Lee, MD, PhD, Min-Seok Kim, MD, PhD, Sung-Cheol Yun, PhD, Jong-Min Song, MD, PhD, Seung-Woo Park, MD, PhD, and Jae-Joong Kim, MD, PhD

Sacubitril/valsartanın HFrEF xəstələrindəki funksional MÇ üzərinə təsiri



## **EROA azalması**

$-0.058 \pm 0.095$  cm<sup>2</sup> (ARNI) versus  $-0.018 \pm 0.105$  cm<sup>2</sup> (Valsartan) ;  $p=0.032$

## **RV azalması**

(mean difference,  $-7.3$  mL; 95% CI,  $-12.6$  to  $-1.9$ ;  $p=0.009$ ).

*Circulation.* 2019;139:1354–1365.



➤ Minimum 3 aylıq optimal medikal terapiya sonrası LVEF'si > %35 olmaz isə:

❖ QRS müddəti < 130 msn isə NYHA II-III xəstələrə ICD implantasiyası məsləhət görülür.



➤ Farmakoterapiya, HFrEF müalicəsinin əsas daşdır və **cihaz müalicəsi(ICD, CRT, LVAD) düşünülmədən** öncə uygulanmalıdır.

❖ Yeni diaqnoz qoyulan ÜÇ-da ICD qərarı vermədən öncə dərman müalicəsinə cavabı görmək lazımdır. 

❖ Çünki bu xəstələrin önəmli bir hissəsində dərman müalicəsi ilə EF'də yaxşılaşma meydana gəlir və ICD'yə gərək qalmır.



CELIK, MITAT  
1422210  
\* 7/22/1970

STUDY 700700  
7/4/2023  
5:14:15 PM  
0 - 1/1

H

DR. SIYAMI ERSEK EAH

CELIK, MITAT

Examination

PostProc

Quant

Filming

densis Live

1 mGy  
22.0  $\mu\text{Gy}^2$

R

FL Card  
A  
KV 89  
mA 169  
D 53  
RAO

Existent Transfer Edit View Filter Sop Options Help

960 x 960

EE 10%  
DDO 50%

WG 1995  
WW 2600

CARD

Card

Coro

kV 96.0

mA 311.9

ms 7.0

Focus

Scene 10 s

Cu mm 0.0

Framerate 7.5 f/s

00:00:28

FL Card

kV 89.4

mA 169.8

ms 7.4

Cu mm 0.2

Pulserate 0.5 p/s

00:00

HU 0%

Disk free 32%

Small focus defect, SC  
Autotransfer is enabled again

WG 1995  
WW 2600

➤ Real həyatda bir çox xəstəyə medikal müalicə optimizasiyası edilmədən ICD taxılır.



ICD taxılan xəstələrin % **22.5'ində** ICD gərəksiz olduğu görülmüş



2/3'nin səbəbi: yeni diaqnoz edilmiş ÜÇ



## ➤ Gərəksiz ICD implantasiyası:

PM, ICD və CRT komplikasiyaları zənn edildiyindən daha çox

Eur Heart J. 2014 May;35(18):1186-94.

- ❖ Xəstələrə gərəksiz invaziv işləm.
- ❖ Uyğunsuz şok səviyyələri artır.
- ❖ Qaynaq \$ € ₺ israfı.

Uyğunsuz ICD şokları mortalitəni artırır



**RESEARCH LETTER**



Implantable Cardioverter-Defibrillator Eligibility  
After Initiation of Sacubitril/Valsartan in Chronic  
Heart Failure: Insights From PROVE-HF

G. Michael Felker, MD, MHS; Javed Butler, MD, MPH; Nasiren E. Ibrahim, MD; Ileana L. Piña, MD, MPH;  
Alan Maisel, MD; Devavrat Bapat, MS; Alexander Camacho, PhD; Jonathan H. Ward, PharmD;  
Kristin M. Williamson, PharmD; Scott D. Solomon, MD; James L. Januzzi, MD; for the PROVE-HF Investigators

Başlangıçda birincil qoruma ICD'yə uyğun AFaÜÇ xəstələrində

ACE inhibitorları ARNI ilə dəyişdirilmiş

6. ayda %32'sinin EF'si > %35 olmuş

12. ayda %62 sinin EF'si > %35 olmuş





## Effect of SACubitril/Valsartan on left ventricular ejection fraction and on the potential indication for Implantable Cardioverter Defibrillator in primary prevention: the SAVE-ICD study

Federico Guerra<sup>1</sup> · Ernesto Ammendola<sup>2</sup> · Matteo Ziacchi<sup>3</sup> · Vittorio Aspromonte<sup>4</sup> · Pier Luigi Pellegrino<sup>5</sup> · Giuseppe Del Giorno<sup>6</sup> · Gabriele Dell'Era<sup>7</sup> · Lorenzo Pimpini<sup>8</sup> · Francesco Santoro<sup>9,10</sup> · Roberto Floris<sup>11</sup> · Giulia Stronati<sup>1</sup> · Gerardo Nigro<sup>2</sup> · Pasquale Paolisso<sup>3</sup> · Alessandro Guido<sup>12</sup> · Giampiero Maglia<sup>4</sup> · Natale Daniele Brunetti<sup>5</sup> · Angelo Carbone<sup>6</sup> · Miriam Gravellone<sup>7</sup> · Roberto Antonicelli<sup>8</sup> · Michele Cannone<sup>9</sup> · Michele Accogli<sup>12</sup> · Antonio Dello Russo<sup>1</sup> · Pietro Palmisano<sup>12</sup>

Başlangıçda birincil koruma ICD'yə uyğun AFaÜÇ xəstələrində

ACE inhibitorları ARNI ilə dəyişdirilmiş

6. ayda **%25**'inin EF'si > %35 olmuş



➤ **Xəstələrin təxminən % 30-50'sində KRT-ya cavab alma bilmir**

❖ **Bu qrup “cavab verməyənlər” olaraq sinifləndirilir**

**KRT-ya cavabı artıran müdaxilələr nələrdir ?**



# ARNI (sakubitril/valsartan) müalicə seçimi

ESC HEART FAILURE

ESC Heart Failure 2020; 7: 4404–4407

Published online 11 September 2020 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ehf2.12988

SHORT COMMUNICATION

## The role of sacubitril/valsartan in the management of cardiac resynchronization therapy non-responders: a retrospective analysis

Kyeong-Hyeon Chun, Jaewon Oh, Hee Tae Yu, Chan Joo Lee, Tae-Hoon Kim, Jae Sun Uhm, Hui-Nam Pak, Moon-Hyoung Lee, Boyoung Joung and Seok-Min Kang\*

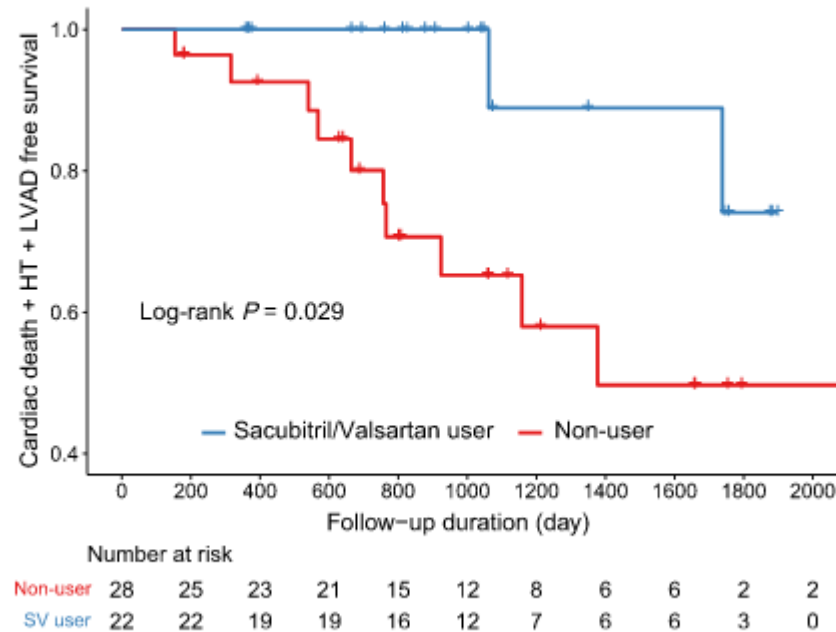
*Cardiology Division, Severance Cardiovascular Hospital, Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**KRT-ya cavab verməyən xəstələrdə ARNI'nin effektivliyi araşdırılmışdır.**

- 175 HFrEF-KRT xəstəsi təqib edilmiş
- 54 xəstə (müalicəyə cavab alınmayan)
- 22 (% 44) cavabsız xəstəyə Sac-Val müalicəsi verilmiş
- Ortalama 30 ay təqib edilmiş



**Figure 1** Kaplan–Meier survival curves according to sacubitril/valsartan (SV) treatment for cardiac death, heart transplantation (HT), and left ventricular assist device (LVAD) implantation.



Kardiak və bütün səbəblərə bağlı mortalitə, ürək transplantasiyası və LVAD ehtiyacı önəmli dərəcədə azalmış.



# Prospektiv müşahidəvi tədqiqat

ORIGINAL ARTICLE

OPEN

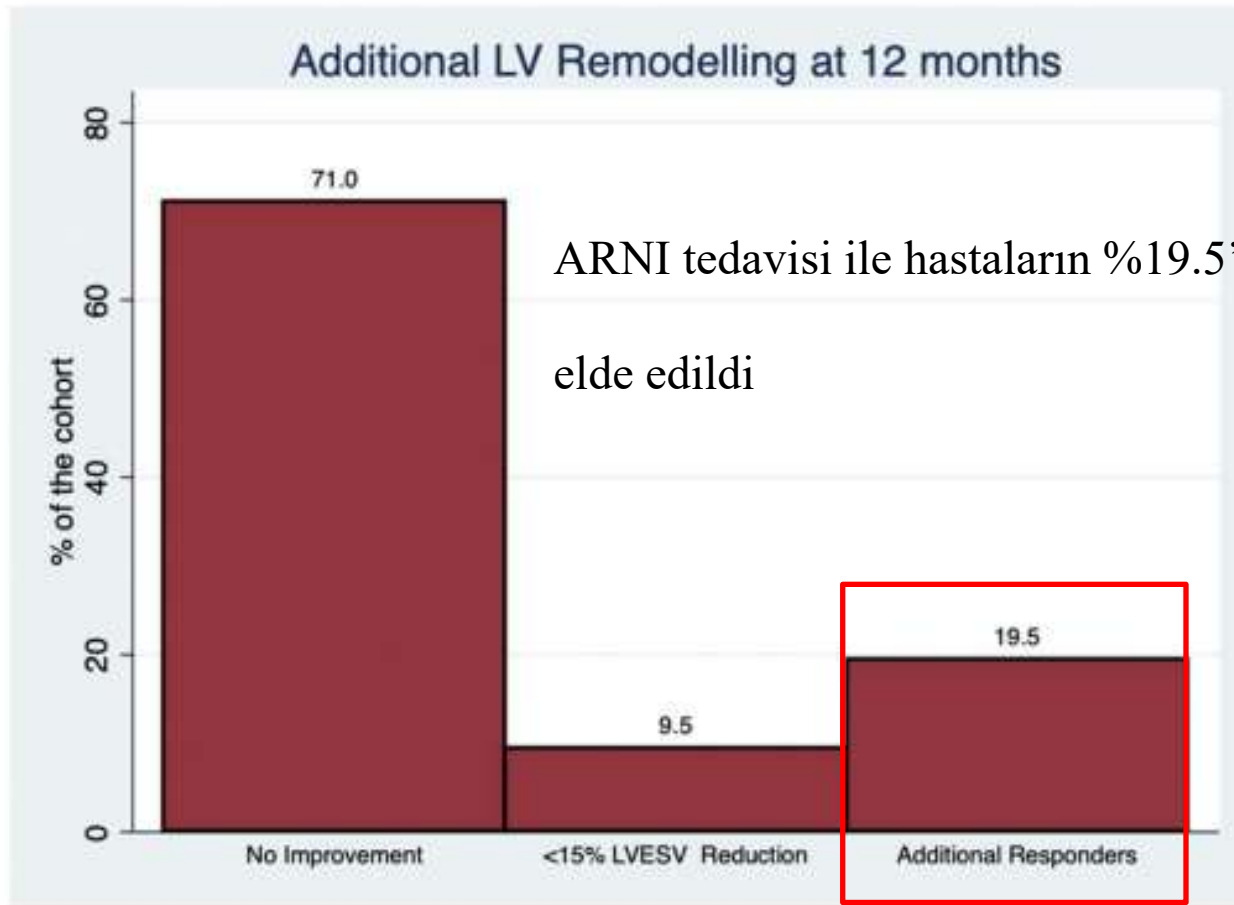
## Add-on Therapy With Sacubitril/Valsartan and Clinical Outcomes in CRT-D Nonresponder Patients

*Vincenzo Russo, MD, PhD,\* Ernesto Ammendola, MD,† Alessio Gasperetti, MD,‡ Roberta Bottino, MD,\* Marco Schiavone, MD,‡ Daniele Masarone, MD,† Giuseppe Pacileo, MD,† Gerardo Nigro, MD, PhD,\* Paolo Golino, MD, PhD,\* Gregory Y. H. Lip, MD,§ Antonello D'Andrea, MD, PhD,¶ Giuseppe Boriani, MD, PhD,|| and Riccardo Proietti, MD, PhD‡§*

- KRT-ya cavabsız 190 xəstəyə ARNI müalicəsi verilmiş
  - Yeni bir cavab: 12. ayda LVESV > %15 azalma

Birincil son nöqtə: əlavə cavab verənlərin səviyyəsi





**FIGURE 4.** Cohort stratification on the base of left ventricular end-systolic volume (LVESV) modification after 12 months from sacubitril-valsartan introduction.



**KRT-ya cavab verməyən xəstələrdə ACEI'lərin yerinə ARNI müalicəsi düşünülə bilər.**

ESC Heart Failure 2020; 7: 4404-4407.



# PRAISE-MR: ARNI in HFpEF with secondary MR



#HeartFailure26



**Presenter:** Sebastiaan Dhont (Hospital Oost-Limburg (ZOL) - Genk, Belgium)



## Conclusion

In the first randomised trial in atrial functional mitral regurgitation (AFMR) and HFpEF, sacubitril/valsartan improved exercise-induced pulmonary hypertension.



## Implications

Larger trials are needed to confirm if these improvements translate into better clinical outcomes.

## OBJECTIVE

To assess the impact of sacubitril/valsartan on exercise haemodynamics in patients with AFMR and HFpEF.

## METHODS

- HFpEF
- At least moderate AFMR



84 patients randomised 1:1  
2 centres in Belgium



Standard medical therapy (MRA + SGLT2i)



Standard medical therapy + sacubitril/valsartan

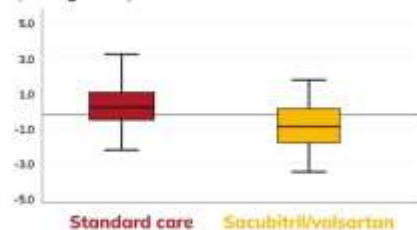
Cardiopulmonary testing with echo at baseline and 6 months

Endpoints were assessed by a blinded independent echo core lab

## RESULTS

- Sacubitril/valsartan promoted structural reverse remodeling and blunted the dynamic increase in MR during exercise

$\Delta$  slope (mmHg/L/min)



**Primary endpoint:**  
Mean difference between groups in  $\Delta$  in mPAP/CO slope at 6 months:  
-0.93 mmHg/L/min  
95% CI -1.80 to -0.07  
p interaction=0.035

- Sacubitril/valsartan also improved functional status and exercise capacity





HETERO

Rx **SACU VAN 50**

Sacubitrilo y Valsartán 24 mg/ 26 mg  
Tabletas Recubiertas

3 x 10 Tabletas Recubiertas

HETERO

Rx **SACU VAN 100**

Sacubitrilo y Valsartán 49 mg/ 51 mg  
Tabletas Recubiertas

3 x 10 Tabletas Recubiertas

HETERO

Rx **SACU VAN 50**

Sacubitrilo y Valsartán 24 mg/ 26 mg  
Tabletas Recubiertas

3 x 10 Tabletas Recubiertas

HETERO

Rx **SACU VAN**

Sacubitrilo y Valsartán 49 mg/ 51 mg  
Tabletas Recubiertas

3 x 10 Tabletas Recubiertas

HETERO

Rx **SACU VAN 200**

Sacubitrilo y Valsartán 97 mg/ 103 mg  
Tabletas Recubiertas

3 x 10 Tabletas Recubiertas



*Təşəkkür edirəm*



Sacubitril və valsartanın birlikdə verilməsinin ayrı ayrı verilməsinə nə üstünlüyü var? \*\*\*

➤ Bu 2 dərmanı tək molekul halında alanda:

✓ Biyoyararlanımı artmış olur.

• Valsartanın biyoyararlanımı, ayrı alınmasına görə  $\approx$  % 40-60 civarında artır.

✓ 2 dərman yerinə 1 dərman alınmış olur.

• Müalicəyə uyumluluq artır.



# *ARNI* müalicəsi \*\*\*

ACEI və ya ARB müalicəsi ilə eynizamanlı verilməməlidir.

Neqativ yan təsir risklərinin artması səbəbiylə.

McMurray JJ, et al. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.

European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726.

Circulation. 2022;145:e895-e1032.



# *ARINI* müalicəsi \*\*\*

ACEi-in son dozundan sonraki 36 saat içində verilməməlidir.

Anjioödem riski səbəbiylə

European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726.

Circulation. 2022;145:e895-e1032.



*ARNI* \*\*\*

Ac qarına və ya qida ilə birlikdə alınmalıdır.



- *ARNI*-dəki 26, 51 və 103 mg Valsartan, digər satışda olan tablet formullarındakı sırasıyla 40, 80 ve 160 mg Valsartana ekvivalentdir.\*\*\*



# HFrEF-li xəstələrdə *Neprilex* dozu

- ✓ Başlangıç doz: **2 x 24/26 mg \*\*\***
  - SQT: 100-110 mmHg olanlarda
  - eGFR 30-60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> olanlarda
- De novo müalicədə(ACEI və ARB müalicəsi almayanlarda)



**TABLE 3****Dose Adjustments of Sacubitril/Valsartan for Specific Patient Populations**

<b>Population</b>	<b>Initial Dose</b>
<i>High-dose ACE inhibitor</i> <i>&gt;10-mg total daily dose of enalapril or therapeutically equivalent dose of another ACE inhibitor</i>	<b>49/51 mg</b> <b>twice daily</b>
<i>High-dose ARB</i> <i>&gt;160-mg total daily dose of valsartan or therapeutically equivalent dose of another ARB</i>	
<i>De novo initiation of ARNI</i> <i>Low- or medium-dose ACE inhibitor</i> <i>≤10-mg total daily dose of enalapril or therapeutically equivalent dose of another ACE inhibitor</i>	<b>24/26 mg</b> <b>twice daily</b>
<i>Low- or medium-dose ARB</i> <i>≤160-mg total daily dose of valsartan or therapeutically equivalent dose of another ARB</i>	
<i>ACE inhibitor/ARB-naïve</i>	
<i>Severe kidney impairment* (eGFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</i>	
<i>Moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B)</i>	
<i>Elderly patients (age ≥75 y)</i>	

\*This population was not studied in the PARADIGM-HF trial. The statement is consistent with U.S. Food and Drug Administration-approved labeling indications.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor/neprilysin inhibitor; eGFR = estimated glomerular filtration rate; PARADIGM-HF = Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in HF.



# HFrEF-li xəstələrdə *Neprilex* dozu

	Starting dose	Target dose
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg <i>b.i.d.</i> <sup>c</sup>	97/103 mg <i>b.i.d.</i>

- ✓ **Başlangıç doz: 2 x 49/51 mg**
- Sabah saatlarında ac və ya tox



# HFrEF-li xəstələrdə *Neprilex* dozu

	Starting dose	Target dose
<b>ARNI</b>		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg <i>b.i.d.</i> <sup>c</sup>	97/103 mg <i>b.i.d.</i>

✓ **Hədəf doz: 2 x 97/103 mg**

Dozun ikiyə qatlanması ən erkən 2 həftə sonra edilməlidir.



# Dozlanma və verilmə qaydası\*\*\*

## Hədəf Doz

Gündə iki kez 97 mg /103 mg'dır.

**Başlangıç dozu:**  
Gündə iki dəfə  
**49 mg / 51 mg'dır**



**Hədəf doz:** Xəstənin toleransına görə doz ən erkən 2 həftə sonra **gündə iki dəfə 97 mg /103 mg'a** yüksəldilməlidir.



# Dozlanma

## ACE-i KULLANANLARDA

En az 36 saat önce **ACE-i BIRAKILMALI**

### Düşük doz\*

Başlangıç dozu  
günde iki kez  
**24 mg/26 mg**

2 ila 4 hafta sonra,  
hasta tolere  
edebildiği sürece  
dozu iki katına,  
günde iki kez  
**49 mg/51 mg**'a  
çıkarın

### Yüksek doz

Başlangıç dozu  
günde iki kez  
**49 mg/51 mg**,  
hastanın tıbbi  
durumuna göre

## ARB KULLANANLARDA

ARB BIRAKILMALI

### Düşük doz\*

Başlangıç dozu  
günde iki kez  
**24 mg/26 mg**

2 ila 4 hafta sonra,  
hasta tolere  
edebildiği sürece  
dozu iki katına,  
günde iki kez  
**49 mg/51 mg**'a  
çıkarın

### Yüksek doz

Başlangıç dozu  
günde iki kez  
**49 mg/51 mg**,  
hastanın tıbbi  
durumuna göre

## ACE-i VEYA ARB KULLANMAYANLARDA

Başlangıç dozu  
günde iki kez **24 mg/26 mg**

2 ila 4 hafta sonra,  
hasta tolere edebildiği sürece  
dozu iki katına,  
günde iki kez **49 mg/51 mg**'a  
çıkarın

Xəstələrdə preparatın dozumlülüyü ilə bağlı problemlər (simptomatik hipotenziya, hiperkalemiya, böyrək funksiyasının pozulması) yarandıqda, digər dərman vasitələrinin dozasının tənzimlənməsi və ya ARNI preparatının dozasının müvəqqəti olaraq azaldılması (aşağı titrasiyası) tövsiyə oluna bilər.



# “Wash out” m rh l si \*\*\*

ARB m alic si alan x st l r  c n g r kli deyil.

European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726.



*Neprilexi'in* təsiri nə zaman ortaya çıxır \*\*\*

## Zirvə təsirinə çatma zamanı

Sacubitril: 0.6-0.9 saat

Sacubitrilat: 1.8-2.7 saat

Valsartan: 1.6-4.9 saat



# *ARNI* \*\*\*

Ölkəmizdə maddiyat səbəbiylə bir çox xəstə ARNI istifadə edə bilmir.

49/51 mg 1x1 mi ?

49/51 mg 2x1/2 mi ?



# BFT (Ure, BUN, Kreatinin, K)

- Müalicə başlanğıcından 1-2 həftə sonra və son doz titrasiyasından 1-2 həftə sonra.
- Sonra hər 4 ayda bir BFT kontrolu.
- eGFR'de  $\leq 30$  mL/dəq/1,73/m<sup>2</sup>'yə qədər azalma qəbul edilə bilər.\*\*\*
- K'da  $\leq 5.5$  mmol/L'yə qədər bir artışı qəbul edilə bilər.\*\*\*



# Kimlərə olmaz

- ✓ Anjioödem anamnezi olan(səbəbi nə olursa olsun) xəstələrə.
- ✓ Hamilələrə(teratogenlik potensialı) və süd verən analara.
- ✓ Bilateral RAS-1 olanlara.
- ✓ ACEİ və ya ARB müalicəsi alanlara.
- ✓ Hipotenziya simptomları olanlara və ya SQT < 90 mmHg olanlara.
- ✓ Bir ACE inhibitoruna keçid etdikdən sonra ilk 36 saat içində



**TABLE 4** Contraindications and Cautions for Sacubitril/Valsartan, Ivabradine, SGLT Inhibitors, and Vericiguat

**Contraindications**

**Cautions**

**A. Sacubitril/Valsartan**

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Within 36 h of ACE inhibitor use</li><li>■ Any history of angioedema</li><li>■ Pregnancy</li><li>■ Lactation (no data)</li><li>■ Severe hepatic impairment (Child-Pugh class C)</li><li>■ Concomitant aliskiren use in patients with diabetes</li><li>■ Known hypersensitivity to either ARBs or ARNIs</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Kidney impairment:<ul style="list-style-type: none"><li>● Mild-to-moderate (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>): no starting dose adjustment required</li><li>● Severe* (eGFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>): reduce starting dose to 24 mg/26 mg twice daily; double the dose every 2-4 weeks to target maintenance dose of 97 mg/103 mg twice daily, as tolerated</li></ul></li><li>■ Hepatic impairment:<ul style="list-style-type: none"><li>● Mild (Child-Pugh class A): No starting dose adjustment required</li><li>● Moderate (Child-Pugh class B): Reduce starting dose to 24/26 mg twice daily; double the dose every 2-4 weeks to target maintenance dose of 97/103 mg twice daily, as tolerated</li></ul></li><li>■ Renal artery stenosis</li><li>■ Systolic blood pressure &lt;100 mm Hg</li><li>■ Volume depletion</li></ul> |
|--|---|



# Yan təsirlər

➤ Hipotenziya yaranarsa:

- ❖ Diuretiklərin və ya eyni zamanda antihipertenziv dərmanların dozunun düzəldilməsi
- ❖ Hipotenziyanın digər səbəblərinin (örn., Hipovolemiya) müalicəsi
- ❖ Sakubitril-valsartan dozunun azaldılması və ya keçici olaraq kəsilməsi daxildir.



# Böyrək və qaraciyər yetməzliyində

➤ eGFR  $\geq$  30 mL/dq/1.73 m<sup>2</sup> və ya Child-Pugh A : Başlanğıc doz 2 x 49/51 mg

➤ eGFR < 30 mL/dq/1.73 m<sup>2</sup> və ya Child-Pugh B: Başlanğıc doz 2 x 24/26 mg

➤ 2-4 həftədə bir doz artırılaraq hədəf doz: 2 x 97/103 mg



# Yan təsirlər

- Öskürək
- Hiperkalemiya
- Hipotenziya
- Anjioödem
- Böyrək yetməzliyi



# Yan təsirlər

- Böbrək funksiyaları pisləşən xəstələrdə doz düşürmə və ya dərmanın kəsilməsi məsləhət görülür.
- NSAİ dərmanlarla birlikdə istifadəsi, xüsusilə yaşlı və ya böyrək funksiya pozğunluğu olan xəstələrdə böyrək funksiyasının pisləşmə riskini artırır.



- Sakubitrilin kognitiv funksiyalara təsir edə bildiyini irəli sürən bir mexanizma vardır.
- Ancaq PARADIGM-HF tədqiqatında sakubitril-valsartan ilə enalapril qarşılaşdırıldığında demans ilə əlaqəli advers hadisələrdə artışı olmadığı təsbit edildi.



- BNP neprilisin tərəfindən parçalandığı üçün ARNI müalicəsi BNP səviyyələrinin yüksəlməsinə yol açır.
- NT-proBNP neprilisin tərəfindən parçalanmaz və buna görə də səviyyələri ARNI müalicəsi ilə artdırılmaz.
- ARNI müalicəsi alan xəstələrin BNP səviyyələri yüksək olur ancaq NT-proBNP səviyyələri azalır.

**Lancet. 2012;380:1387-1395.**



ARNI Enalapril

% 0.5 % 0.2

— ARNI  
— Enalapril

p = 0.13



# Öskürək

— ARNI  
— Enalapril

ARNI      Enalapril

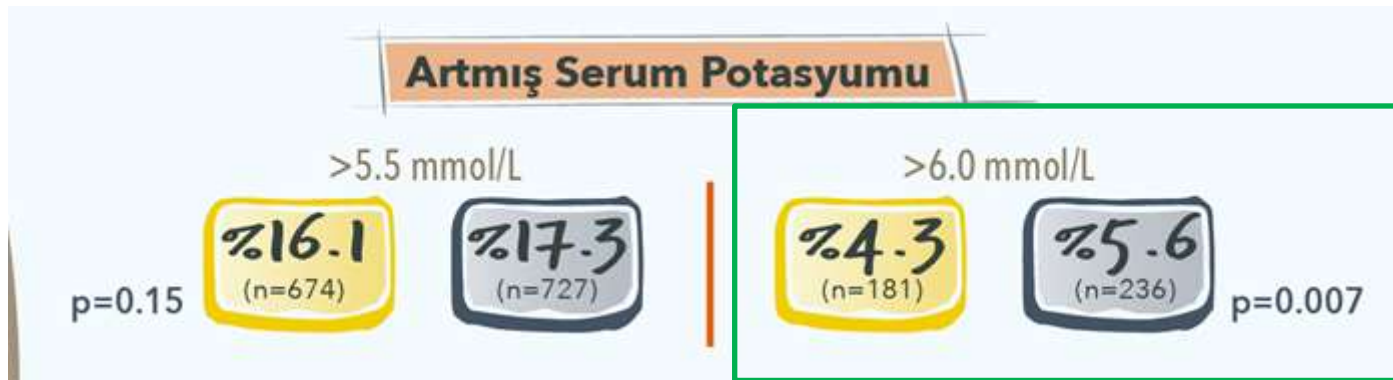
% 11.3

% 14.3

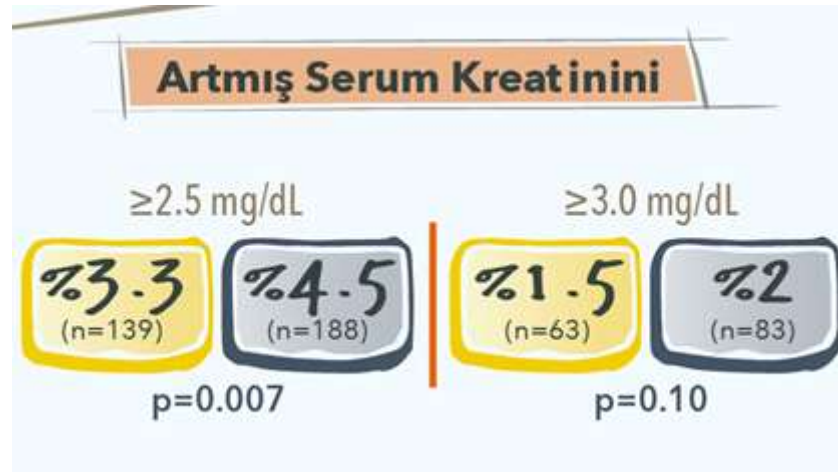
**p < 0.001**



- ARNI
- Enalapril



- ARNI
- Enalapril



- Enalapril müalicəsi alan xəstələrdə öskürək, serum kreatinin səviyyəsinin yüksəlməsi ( $\geq 2,5$  mq/dL) və hiperkalemiya ( $K^+ > 6$  mmol/L) statistik cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə daha tez-tez müşahidə olunmuşdur. \*\*\*



## Ən çox rast gəlinən arzuolunmaz hadisə

- ARNI
- Enalapril



**Riski minimuma endirmək məqsədilə, ARNI müalicəsinə başlamazdan əvvəl hipovolemiya və natrium çatışmazlığı hallarının korreksiyası tövsiyə olunur.**



# Tənqid \*\*\*

- Təlimatlarda tövsiyə olunan hədəf enalapril dozası gündə 2 dəfə 10-20 mq-dır.
- Lakin PARADIGM-HF tədqiqatında enalapril gündə 2 dəfə 10 mq dozada tətbiq edilmişdir.
- Bu tənqidin ciddi əhəmiyyəti yoxdur.
- İstifadə olunan doza hədəf dozadan əhəmiyyətli dərəcədə aşağı deyil.
- Bundan əlavə, gündəlik klinik praktikada enalapril əksər hallarda gündə 2 dəfə 10 mq dozada təyin olunur.



## Niyə sacubitril ilə valsartan birləşdirildi, amma losartan, candesartan və ya başqa bir ARB ilə birləşdirilmədi?

- Daha əvvəl **Omapatrilat** ilə aparılan təcrübə uğursuz olmuşdu. Omapatrilat həm ACEI-ni, həm də neprilizini inhibə edən preparat idi.
- Lakin ağır angioödem hallarının yüksək tezlikdə müşahidə olunması səbəbindən onun klinik inkişafı dayandırılmışdır.
- Valsartanın seçilməsinin mühüm səbəblərindən biri isə həmin dövrdə geniş və güclü klinik sübut bazasına malik olması idi.

VAL-HeFT

VALIANT



**Niyə sacubitril ilə valsartan birləşdirildi, amma losartan, candesartan və ya başqa bir ARB ilə birləşdirilmədi?**

➤ **Sakubitril və valsartanın farmakokinetik xüsusiyyətləri bir-biri ilə uyğunluq təşkil edirdi.**

✓ Sorulma (absorbsiya) profilləri,

✓ Yarımçıxılma dövrləri,

✓ Gündə iki dəfə tətbiq sxemləri oxşar idi.

➤ Bu uyğunluq sabit dozalı kombinasiya preparatının hazırlanmasını və klinik tətbiqini asanlaşdırmışdır.

