**Sacubitril/Valsartan**

Sinh lý bệnh học của suy tim liên quan đến một đáp ứng kém thích nghi mà trong đó hệ RAA được hoạt hóa. Sự hoạt hóa hệ RAA dẫn đến sự co mạch, tăng HA, tăng nồng độ aldosterol, tăng hoạt động hệ giao cảm và cuối cùng tái định dạng tim, tất cả đó gây ra bất lợi trong sự tiến triển của bệnh. Bằng cách ức chế các phân tử thích nghi kém, ức chế men chuyển và chẹn thủ thể AT1 đóng vai trò quan trọng trong giảm tỉ lện mắc và tỉ lệ tử vong do suy tim.

Đồng thời với đó, hệ natriuretic peptid cũng được hoạt hóa, làm tăng BNP và NT-pro BNP được tìm thấy trong suy tim chuyển biến nặng. Đây là 1 cơ chế bù trừ dẫn đến giãn mạch máu, tăng thải muối nước, hạ huyết áp, giảm hoạt hệ giao cảm và giảm nồng độ aldosterol. Hệ natriuretic peptid hoạt động một cách đối kháng với hệ RAA và tạo ra yếu tố thuận lợi trên bệnh học của suy tim. Natriuretic peptid bị phá hủy bởi enzyme neprilysin. Neprilysin cũng có vai trò trong phá hủy các chất khác bao gồm cả bradikinin và angiotensin II.

Sacubitril/valsartan là một sản phẩm kết hợp. sacubitril là tiền dược, chất hoạt hóa của nó có tác dụng như một chất ức chế neprilysin. Nó hoạt động thông qua ức chế tác động của neprilysin nhờ đó hạn chế sự phá huy của natriuretic peptid. Từ đó kéo dài thời gian tác động có lợi của các peptid này.

Valsartan là một chất chẹn thụ thể AT1, nó hoạt động bằng cách ức chế hệ RAA. Vì neprilysin phá vỡ angiotensin II, ức chế neprilysin sẽ dẫn đến một sự tích lũy angiotensin II. Vì vậy, các chất ức chế neprilysin không thể dùng đơn độc, nó phải được phối hợp với ARB để ức chế sự quá tăng lên quá mức của angiotensin II.

Một chất quan trọng cũng bị phá hủy bởi neprilysin là bradikinin; các chất ức chế neprilysin sẽ gây nên sự lắng đọng bradykinin. Do đó, sacubitril không được dùng với ức chế men chuyển, vì nguy cơ phù mạch do nếu dùng đồng thời hoặc dùng gần nhau. Trên thực tế, khi muốn chuyển đổi từ sử dụng ACEI sang sacubitril/valsartan trên bệnh nhân cần cách nhau tối thiểu 36h để giảm thiểu ngu cơ phù mạch.