Nebivolol:
Once-daily Antihypertensive Agent with Excellent Safety Profile

Ilustrasi kasus

Seorang pasien berusia 75 tahun, dengan riwayat hipertensi, DM tipe 2, CKD, ulkus peptikum, BPH, gout, dan dislipidemia, berobat jalan dengan kesulitan mengontrol tekanan darah. Pasien memiliki riwayat intoleransi terhadap obat-obatan anti hipertensi, seperti bengkak pada *ankle* setelah mengonsumsi amlodipine. Pasien juga memiliki riwayat 2 kali dirawat dengan gangguan kesadaran karena hiponatremia yang disebabkan pengobatan diuretik thiazide. Pemberian ACE-I 2 tahun lalu menimbulkan batuk dan pasien juga tidak bisa mendapatkan ARB karena serum kreatinin yang meningkat dari 1,5 mg/dL ke 2,4 mg/dL. Kreatinin menurun menjadi 1,8 mg/dL setelah pengobatan ARB dihentikan. Kesulitan ini ditambah dengan banyaknya jumlah obat lain yang harus dikonsumsi dan pasien melaporkan sering lupa untuk meminum obat secara teratur. Saat ini pasien mendapat anti hipertensi doxazosin 4 mg sebelum tidur dan tekanan darah 160/80 mmHg.

* DM = diabetes mellitus; CKD = chronic kidney disease; BPH = benign prostatic hyperplasia; ACE-I = angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blocker

Pasien dalam kasus ini merupakan pasien berusia lanjut dengan komorbiditas multipel yang seringkali ditemukan pada pasien geriatri. Oleh karena itu, dibutuhkan obat anti hipertensi yang tidak memiliki efek negatif terhadap komorbiditas tersebut, seperti kadar gula darah, asam urat, profil lipid, dan lain-lain. Selain itu, compliance juga menjadi perhatian dengan banyaknya jumlah obat-obatan yang harus dikonsumsi oleh pasien. Dengan mempertimbangkan *safety profile* dan jumlah pemberiannya, nebivolol dapat menjadi pilihan yang tepat.

Nebivolol merupakan *beta-blocker* generasi ketiga yang memiliki karakteristik unik dengan adanya enantiomer d- dan l- yang memiliki efek farmakologis yang berbeda. Aktivitas blokade adrenoreseptor β1 yang sangat selektif ditentukan oleh d-nebivolol, sedangkan l-nebivolol meningkatkan NO dengan menghambat *endothelial NO synthase* (eNOS) *uncoupling* yang mengurangi inaktivasi NO.[1]

Nebivolol dapat ditoleransi dengan baik pada pasien dengan hipertensi. Uji klinis dan meta-analisis menunjukkan bahwa efek samping ringan hingga sedang yang timbul dari nebivolol tidak berbeda bila dibandingkan dengan placebo. Dosis hingga 30 mg (6 kali lipat dari dosis yang direkomendasikan) dapat ditoleransi dengan baik. Selain itu, efek samping yang sering ditemukan pada beta-blocker generasi awal tidak ditemukan pada nebivolol.[2]

Penggunaan terapi *beta-blocker* seringkali dihubungkan dengan efek sampingnya terhadap metabolisme glukosa, terutama jika dikombinasikan dengan golongan thiazide. Tetapi tidak semua *beta-blocker* adalah sama. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian nebivolol, baik sebagai terapi tunggal atau pun kombinasi dengan hydrochlorothiazide (HCTZ), tidak menimbulkan gangguan pada toleransi glukosa.[3] Penelitian lain yang membandingkan penggunaan terapi atenolol dan nebivolol memberikan hasil bahwa terapi nebivolol selama 24 minggu tidak meningkatkan kadar gula darah atau profil lipid (Gambar 1).[4] Data ini didukung juga oleh sebuah uji klinis yang berfokus pada pasien geriatri dan diabetes yang memberikan hasil bahwa terapi kombinasi nebivolol/HCTZ 5/12,5 mg/hari tidak menimbulkan perubahan yang signifikan pada kadar gula darah dan profil lipid.[5]

Contoh pasien dalam ilustrasi kasus merupakan pasien berusia lanjut yang memiliki toleransi rendah pada banyak terapi anti hipertensi. Pasien geriatri juga memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami hipotensi, bradikardia, serta efek samping lain dari *beta-blocker* jika dibandingkan dengan pasien berusia muda. Namun, penelitian menunjukkan bahwa nebivolol memiliki *safety profile* yang baik pada pasien geriatri. Uji klinis SENIORS yang melibatkan 2128 pasien berusia ≥ 70 tahun dengan riwayat gagal jantung menunjukkan bahwa nebivolol dapat ditoleransi dengan baik dan efektif dalam mengurangi mortalitas dan morbiditas.[6]

Pemilihan terapi anti hipertensi dengan pemberian satu kali sehari bagi pasien dalam ilustrasi kasus juga merupakan hal yang penting dimana pemberian terapi anti hipertensi satu kali sehari memiliki *adherence* yang paling tinggi dibandingkan dengan pemberian dosis multipel.[7] AS

Setelah pasien diberikan nebivolol 5mg/hari, tekanan darah turun menjadi 140/75 mmHg. Pasien tidak merasakan keluhan dan hasil laboratorium tidak menunjukkan adanya perubahan.

Daftar Pustaka

1. *Ignarro LJ. Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique beta-blocker, nebivolol. Cardiovasc Ther. 2008 Summer;26(2):115-34.*
2. *Cockcroft J. A review of the safety and efficacy of nebivolol in the mildly hypertensive patient. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(6):909-17.*
3. *Stears AJ, Woods SH, Watts MM, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. Hypertension. 2012 May;59(5):934-42.*
4. *Badar VA, Hiware SK, Shrivastava MP, Thawani VR, Hardas MM. Comparison of nebivolol and atenolol on blood pressure, blood sugar, and lipid profile in patients of essential hypertension. Indian J Pharmacol. 2011;43(4):437–40.*
5. *Malacco E. Nebivolol/hydrochlorothiazide (HCTZ) combination in patients with essential hypertension: a pooled analysis from five non-interventional studies with a focus on diabetic and elderly patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010 May;14(5):427-34.*
6. *Flather MD, Shibata MC, Coats AJ. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005 Feb;26(3):215-25.*
7. *Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2011; 7: 777–787.*

Parameters	Group A- Atenolol 50 mg/day (n=30)		Grup B- Nebivolol 5 mg/day (n=30)	
	Baseline	24 weeks	Baseline	24 weeks
Clinical				
SBP	160.13 ± 1.62	118.93 ± 0.87*	159.93 ± 1.62	116.73 ± 0.91*
DBP	97.13 ± 1.06	81.13 ± 0.78*	98.27 ± 1.09	79.66 ± 0.53*
HR	74.13 ± 1.00	60.8 ± 0.61*	73.33 ± 1.03	65.33 ± 0.79*
Metabolic (mg/dl)				
BSL	87.30 ± 1.79	104.73 ± 1.85*	87.20 ± 2.00	88.2 ± 1.60
TC	162.36 ± 2.99	184.20 ± 2.79*	159.87 ± 2.92	160.40 ± 3.03
TG	120.53 ± 3.84	137.3 ± 3.47*	114.77 ± 3.94	114.87 ± 3.67
VLDL	24.20 ± 0.78	27.43 ± 0.69*	22.97 ± 0.78	22.96 ± 0.73
HDL	44.27 ± 0.47	40.30 ± 0.39*	43.37 ± 1.08	43.47 ± 1.08
LDL	93.90 ± 3.15	116.47 ± 2.92*	93.53 ± 3.33	93.97 ± 3.46

Value are Mean ± SEM, *P < 0.001 as compared to baseline in each grup. SBP = Systolic blood pressure, DBP = Diastolic blood pressure, HR = Heart rate, BSL = Blood sugar level, TC = Total cholesterol, TG = Triglycerides, VLDL = Very low-density lipoprotein, HDL = High-density lipoprotein, LDL = Low density lipoprotein

Gambar 1. Perbandingan efek atenolol dan nebivolol terhadap parameter kardiovaskular dan metabolik pada pasien dengan hipertensi esensial.[4]