

Nebivolol:

Beta-Blocker dengan Mekanisme Kerja Ganda Kardioselektif dan NO-Mediated Vasodilator yang Efektif dan Kardioprotektif

Hipertensi merupakan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dengan prevalensi global sekitar 40% yang semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia.¹ Walaupun demikian, mayoritas penderita hipertensi belum mencapai target tekanan darah yang diinginkan yang dapat diakibatkan oleh terapi yang kurang optimal.²

Selain melakukan terapi perubahan gaya hidup seperti berolahraga dan mengurangi berat badan untuk mencapai berat badan ideal, umumnya diperlukan obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah yang diinginkan. Panduan tatalaksana hipertensi yang dipublikasikan oleh *European Society of Hypertension and European Society of Cardiology (ESH/ESC)* pada tahun 2013 menyebutkan bahwa baik diuretik, *beta-blockers*, *calcium antagonists*, *angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor* ataupun *angiotensin receptor antagonists* semuanya dapat menjadi pilihan terapi inisial dalam mengatasi hipertensi.³

Rekomendasi penggunaan *beta-blocker* untuk kondisi penyakit tertentu seperti gagal jantung sudah diketahui sejak lama. Namun demikian, penggunaannya sebagai pilihan pertama untuk obat antihipertensi masih terbatas. Hal ini terutama disebabkan oleh kekhawatiran akan efek samping dari penggunaan *beta-blocker*, seperti menurunnya libido, disfungsi ereksi, terganggunya toleransi glukosa serta kadar lipid dalam darah hingga depresi.^{4,5}

Yang perlu diketahui, efek samping dari penggunaan *beta-blocker* seperti yang disebutkan di atas umumnya didapat dari studi-studi yang menggunakan *beta-blocker* yang tidak selektif, sementara tingkat selektivitas *beta-blocker* berbeda-beda tergantung jenisnya.

Berbagai jenis *beta-blocker* yang tersedia saat ini terbagi dalam tiga generasi yang berbeda yaitu generasi pertama: *beta-blocker* non-kardioselektif dan non-vasodilator seperti propranolol; generasi kedua: *beta-blocker* yang bersifat kardioselektif namun bukan merupakan vasodilator seperti bisoprolol, metoprolol dan atenolol; generasi ketiga *beta-blocker* yang bersifat vasodilator namun non-kardioselektif seperti carvedilol, dan terakhir *beta-blocker* yang juga termasuk generasi ketiga yang bersifat vasodilator dan kardioselektif seperti nebivolol.

Nebivolol merupakan agen

beta-blocker yang tergolong baru dengan tingkat selektivitas tertinggi terhadap β_1 -adrenoceptor dibandingkan *beta-blocker* lainnya, yaitu 321 kali lebih selektif untuk β_1 -adrenoceptor dibandingkan dengan β_2 -adrenoceptor. Dengan tingkat selektivitas yang tinggi terhadap β_1 -adrenoceptor ini, efek samping yang seringkali muncul akibat penggunaan *beta-blocker* yang tidak bersifat kardioselektif dapat diminimalisir. Bahkan apabila dibandingkan dengan *beta-blocker* kardioselektif lainnya seperti atenolol, nebivolol juga menunjukkan efek samping yang lebih minimal terhadap perubahan kadar glukosa darah dan profil lipid.⁶

Selain kekhawatiran akan efek samping penggunaan *beta-blocker* yang ternyata tidak terbukti signifikan apabila kita menggunakan *beta-blocker* dengan tingkat selektivitas yang tinggi terhadap kardiovaskular seperti nebivolol, seringkali kita ragu apakah *beta-blocker* memiliki efek antihipertensi yang sebanding

dengan golongan obat antihipertensi lain seperti *calcium antagonists*, *ACE inhibitors*, ataupun *angiotensin receptor antagonists*.

Sebuah metaanalisis oleh Van Bortel dkk menjawab kekhawatiran akan efektivitas *beta-blocker* sebagai antihipertensi, di mana *beta-blocker* dalam hal ini nebivolol memiliki efek antihipertensi yang sebanding bahkan lebih superior dibandingkan obat antihipertensi lain seperti *calcium antagonists* dan *angiotensin receptor antagonist* (OR 1,35; 95% CI 1,07-1,72; p=0,012).⁷

Selain melalui blokade β -adrenoceptor, efek antihipertensi nebivolol diperkuat dengan perannya sebagai vasodilator yang dimediasi melalui pelepasan nitric oxide (NO) dari endotel. Oleh karena mekanisme inilah nebivolol dikatakan memiliki mekanisme ganda dalam menurunkan tekanan darah serta secara independen juga bersifat protektif terhadap penyakit aterosklerosis.

Efek protektif nebivolol terhadap

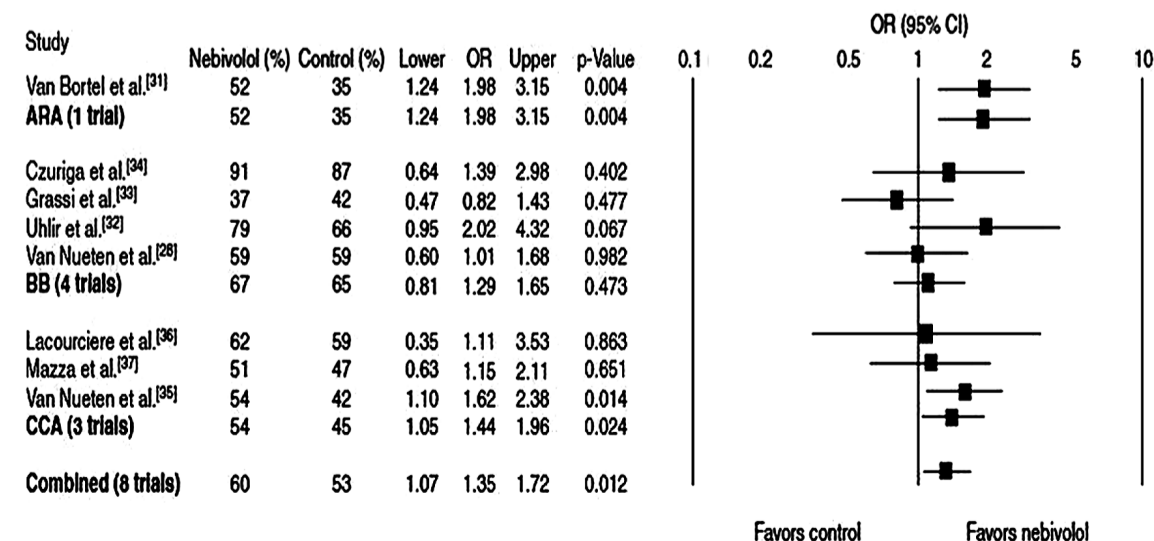
Tabel 1. Perbandingan Parameter Kardiovaskuler dan Metabolik Antara Penggunaan Atenolol dengan Nebivolol Selama 24 Minggu

Parameters	Mean differences from Baseline at 24 weeks	
	Atenolol (n=30)	Nebivolol (n=30)
SBP	41.2 ± 1.7531	43.2 ± 1.5050
DBP	16 ± 1.2930	18.6 ± 1.332
HR	-13.33 ± 0.84*	-8 ± 0.7311
BSL (mg/dl)	17.43 ± 1.316*	1.03 ± 1.234
TC (mg/dl)	21.83 ± 1.034*	0.53 ± 0.658
TG (mg/dl)	16.76 ± 1.986*	0.10 ± 0.887
VLDL (mg/dl)	3.23 ± 0.397*	0.00 ± 0.192
HDL (mg/dl)	-3.97 ± 0.301*	0.1 ± 0.402
LDL (mg/dl)	22.57 ± 1.06*	0.43 ± 0.695

Values are Mean ± SEM, *P < 0.001 as compared to nebivolol, 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

Sumber: Badar VA et al. 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

Gambar 1. Perbandingan Efektivitas Nebivolol Dengan Berbagai Obat Antihipertensi Lainnya



Keterangan: ARA=angiotensin receptor antagonists; BB=β-adrenoreceptor antagonists; CCA=calcium channel antagonists; combined=all studies combined; control=antihypertensive drug used as comparator in that study; lower=lower limit of 95%CI of OR;OR=odds ratio; p-value=p value of difference between nebivolol and control; upper limit of 95% CI of OR

Sumber: Bortel LM Van, Mascagni FFF. Efficacy and Tolerability of Nebivolol Compared with Other Antihypertensive Drugs. *Am J Cardiovasc Drugs.*2008;8(1):35-44



aterosklerosis dan penyakit jantung koroner yang dimediasi melalui NO ini menjadikannya sebagai antioksidan yang dapat memodifikasi penanda-penanda stres oksidatif dengan cara menurunkan kadar LDL plasma yang teroksidasi dan mereduksi *reactive oxygen species* (ROS) serta anion superoksida pada sel endotel. Tidak hanya terbatas pada hal ini, nebivolol bahkan dapat menghambat agregasi

platet dan proliferasi sel-sel otot polos arteri koroner (anti proliferasi).²

Dengan efektivitasnya sebagai antihipertensi melalui mekanisme ganda dalam menurunkan tekanan darah, serta bersifat protektif terhadap penyakit aterosklerosis dengan waktu paruh yang panjang dan efek samping yang minimal maka nebivolol dapat dipertimbangkan sebagai pilihan dalam terapi inisial hipertensi selain penggunaannya untuk kondisi penyakit tertentu seperti gagal jantung.⁷ MD

1. Mendis S, Puska P, Norrving B, editors. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011

2. Wojciechowski D, Papademetriou V. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(4):471-9

3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219

4. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS et al. *J Am Med Assoc.* 2002; 288:351-357

5. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. *Am J Hypertens.* 2004;11:1258-1265

6. Badar VA, Hiware SK, Shrivastava MP, Thawani VR, Hardas MM. *Indian J Pharmacol.* 2011;43(4):437-40

7. Bortel LM Van, Mascagni FFF. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(1):35-44