



Strategi terapi hipertensi terus berkembang seiring dengan perkembangan penelitian dan obat-obatan generasi baru. 11th Asia Pacific Congress of Hypertension yang diselenggarakan bersamaan dengan 9th Scientific Meeting of the Indonesian Society of Hypertension di Bali pada tanggal 4-6 Juni 2015 lalu dalam salah satu topik simposiumnya membahas *The Role of Vasodilatory Beta-Blockers in Hypertension*. Simposium tersebut dengan menghadirkan pembicara **dr. Low Lip Ping** (Singapura) dan **Prof. Alberto Zanchetti** (Italia).



dr. Low Lip Ping

Nitric Oxid (NO), Endothelial Function and Cardiovascular Disease

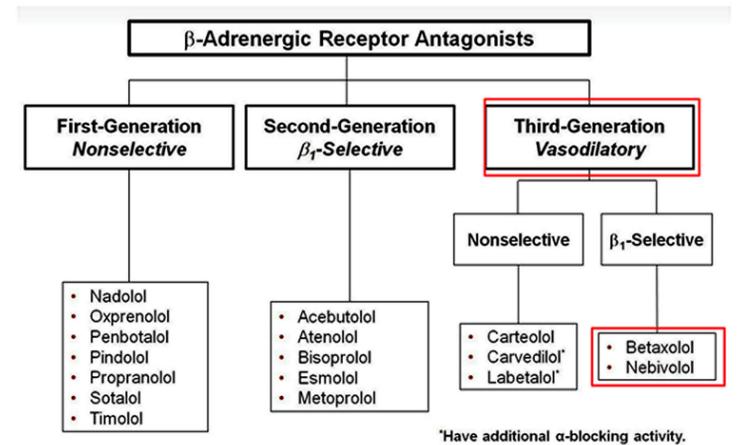
Endotel adalah lapisan sel berlapis tunggal yang berada di antara lumen pembuluh darah dan sel otot polos vaskular. Endotel menghasilkan berbagai mediator vasoaktif, salah satunya adalah mediator factor vasodilator, seperti NO dan *prostacyclin*. NO merupakan mediator interseluler yang mengatur fungsi-fungsi penting seperti aliran darah, agregasi trombosit, dan aktivitas neural. NO disintesis dari L-arginin yang dikatalisasi oleh NOS yang memiliki 3 isoform: nNOS, eNOS, dan iNOS. NO endotel diproduksi melalui kerja dari eNOS terhadap L-arginin sebagai respon terhadap vasodilator atau shear stress. NO yang dihasilkan akan berdifusi ke dalam otot polos vaskular dan menimbulkan relaksasi dengan cara mengaktivasi *guanylate cyclase* sehingga meningkatkan cGMP intraseluler. NO endotel memiliki peranan penting sebagai anti-aterogenik, seperti memperkuat vasodilatasi, menghambat

agregasi trombosit, menghambat migrasi leukosit, menghambat proliferasi dan migrasi otot polos, menghambat adhesi molekul, dan memiliki sifat anti-oksidan. Sehingga dikatakan jika terdapat penurunan sintesis atau kelainan pada NO hal tersebut akan meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis. Bagaimanakah hubungan antara hipertensi dengan NO? Pada pasien hipertensi terjadi penurunan produksi NO sehingga respon vasodilatasi endotel terhadap asetilkolin menurun dan resistensi vascular meningkat. Selain hipertensi, terdapat faktor risiko lain yang menyebabkan penurunan produksi NO seperti: dislipidemia, diabetes, dan merokok. Hal tersebut akan meningkatkan stress oksidatif yang menyebabkan disfungsi endotel dan penurunan produksi NO, serta meningkatkan zat-zat lain yang berperan dalam proses patologik

terbentuknya aterosklerosis. Terdapat faktor-faktor tertentu yang dapat mengganggu produksi NO oleh endotel. Salah satunya adalah *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) yang dapat bereaksi dengan NO membentuk *peroxy nitrite* (ONOO-) yang bersifat sangat sitotoksik dan menghambat kerja eNOS dalam membentuk NO, dan disebut eNOS *uncoupling*. Pada regulasi kardiovaskular dan tekanan darah, terdapat 2 reseptor adrenergik yang memiliki peranan penting, yaitu reseptor α dan β . Reseptor β 1 ditemukan terutama di jantung sekitar 75-80%, reseptor β 2 ditemukan di paru, ginjal dan pembuluh darah termasuk di jantung sekitar 20-25%, sementara reseptor β 3 banyak ditemukan di jaringan adipose, saluran cerna dan baru-baru ini ditemukan di arteri koroner dan dinding pembuluh darah. Dalam pembuluh darah, aktivasi reseptor adrenergik β 2 dan β 3 dapat menstimulasi produksi NO melalui eNOS di endotel. Saat ini, β -blocker generasi ketiga yang merupakan β -blocker vasodilator yang sering digunakan dalam praktek klinis adalah carvedilol dan nebivolol.

Carvedilol adalah antagonis reseptor β 3 dan non-selektif terhadap reseptor β 1 dan β 2. Efek vasodilatasi carvedilol dihasilkan dari blockade reseptor adrenergik α . Berbeda dengan carvedilol, nebivolol merupakan β 1-blocker yang sangat selektif dan secara unik mengaktivasi reseptor β 2 dan β 3 untuk menstimulasi eNOS dan menimbulkan vasodilatasi. Baru-baru ini telah ditemukan bahwa nebivolol juga berinteraksi dengan reseptor estrogen yang juga memiliki peran dalam produksi NO. Selain itu, nebivolol juga memiliki efek inhibisi terhadap NADPH oksidase yang pada akhirnya

dapat mengurangi radikal bebas dan degradasi NO. Sebagai kesimpulan dari presentasi dr. Low Lip Ping, dengan adanya aktivitas pada NO membuat nebivolol menjadi terapi anti hipertensi yang lebih sesuai untuk mengatasi kelainan kardiovaskular yang berhubungan dengan kelainan aktivitas NOS. Menimbang banyaknya kelebihan NO dalam system kardiovaskular dan system lainnya, tidak mengherankan apabila β -blocker generasi ketiga akan digunakan untuk kelainan kardiovaskular yang lebih luas di masa yang akan datang.



Prof. Alberto Zanchetti

Vasodilating Beta-blockers: A Different Class of Antihypertensive Agents

Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat perdebatan apakah β -blocker dapat menjadi terapi lini pertama untuk hipertensi. Hal ini didasari oleh beberapa penelitian yang tidak mendukung penggunaan β -blocker generasi terdahulu seperti penurunan tekanan darah yang tidak optimal, peningkatan risiko terjadinya stroke, dan peningkatan kejadian diabetes baru. Akan tetapi, tidak semua β -blocker adalah sama. Terdapat beberapa β -blocker dengan aktivitas vasodilator melalui mekanisme kerja yang berbeda-beda. Nebivolol memberikan efek vasodilatasinya dengan mengaktivasi produksi NO. Nebivolol memiliki 2 enansiomer, yaitu *d*-nebivolol yang

memiliki efek reseptor β 1 antagonis, dan *l*-nebivolol yang memberikan efek pelepasan NO dan menurunkan resistensi vascular sistemik. Nebivolol menurunkan resistensi perifer lebih baik bila dibandingkan dengan atenolol dan tidak menurunkan laju denyut jantung sebesar atenolol. Hal ini menunjukkan bahwa efek farmakologis nebivolol lebih fisiologis dibandingkan dengan atenolol. Kardio selektivitas nebivolol terhadap reseptor β 1 juga jauh lebih tinggi dibandingkan dengan β -blocker lain seperti bisoprolol, metoprolol, carvedilol, dan bucindolol. Terdapat peningkatan risiko stroke dalam penggunaan β -blocker generasi terdahulu, seperti yang dapat ditemukan pada atenolol yang memiliki limitasi

dalam pencegahan kejadian stroke. Namun berbeda dengan nebivolol yang tidak seperti β -blocker generasi terdahulu, nebivolol dapat menurunkan tekanan nadi aorta secara signifikan. Selain itu, tidak semua β -blocker sama dalam hal sensitivitas insulin. Nebivolol dapat memperbaiki stress oksidatif, sensitivitas insulin, dan meningkatkan kadar adiponektin pada pasien dengan hipertensi. Nebivolol juga tidak mengganggu toleransi glukosa, baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi. Beberapa kelebihan ini dapat membantu menurunkan risiko kardiovaskular pada pasien dengan hipertensi. Penelitian juga menunjukkan nebivolol aman dan dapat meningkatkan kualitas hidup. Salah satu kekhawatiran lain dalam penggunaan terapi β -blocker adalah disfungsi ereksi. Namun, penelitian menunjukkan, 69% pasien mengalami perbaikan fungsi erektil yang signifikan setelah terapi β -blocker diganti dengan nebivolol selama 3 bulan. Nebivolol juga

aman digunakan pada pasien hipertensi dengan penyakit arteri perifer. Studi SENIORS yang melibatkan 2128 pasien berusia rata-rata 70 tahun dengan gagal jantung kronis menunjukkan, nebivolol menurunkan risiko mortalitas dan admisi rumah sakit akibat kejadian kardiovaskular sebesar 14%, serta menurunkan risiko kematian jantung mendadak sebesar 38%. Keunggulan obat nebivolol dibandingkan dengan β -blocker tradisional membuat nebivolol dapat

digunakan sebagai pilihan terapi lini pertama. Hal ini didukung oleh *ESH-ESC Guidelines* tahun 2013 yang menyatakan bahwa β -blocker dan berbagai kelas terapi anti-hipertensi lainnya dapat digunakan dalam inisiasi terapi dan *maintenance*, baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi. Pada akhir presentasinya, Prof. Zanchetti menyimpulkan bahwa nebivolol dapat digunakan untuk mencapai berbagai target terapi dalam semua tahap dari kontinuitas penyakit kardiovaskular. ^{AS}

