Nebivolol: An Emerging Hope from The Beta-Blocker

Hipertensi, yang merupakan penyebab berbagai penyakit kardiovaskular, masih menjadi suatu tantangan dalam dunia medis. Di Indonesia, prevalensi hipertensi yang didapat melalui pengukuran pada usia ≥18 tahun adalah sebesar 25,8%.[1] Strategi tatalaksana hipertensi pun turut berkembang dengan adanya obat-obatan generasi baru.

Beta-blocker telah digunakan secara luas untuk terapi penyakit jantung iskemik, hipertensi, gagal jantung, serta beberapa penyakit non-kardiak. Namun, tidak semua *beta-blocker* adalah sama. Berbagai *beta-blocker* memiliki karakteristik yang berbeda-beda dalam hal selektivitas terhadap reseptor β, *intrinsic sympathomimetic activity* (ISA), aktivitas stabilisasi membran, lipofilisitas, mekanisme vasodilatasi, dan farmakokinetik. *Beta-blocker* golongan awal, seperti propranolol, menghambat adrenoreseptor β1 dan β2. Kemudian, *beta-blocker* yang selektif terhadap reseptor β1 dikembangkan. Perkembangan terbaru pada golongan ini adalah *beta-blocker* yang memiliki efek vasodilatasi, salah satunya adalah nebivolol.[2]

Nebivolol sebagai antagonis adrenoreseptor β1 generasi ketiga terbaru memiliki berbagai kelebihan dibandingkan dengan *beta-blocker* lainnya.

1. Nebivolol merupakan *beta-blocker* yang sangat selektif terhadap reseptor β1

Nebivolol memiliki 320 kali afinitas yang lebih kuat terhadap reseptor β1 daripada reseptor β2 di miokardium.[3] Selektivitas nebivolol terhadap reseptor β1 lebih tinggi daripada *beta-blocker* lain yang biasa digunakan dalam praktis klinis sehari-hari.[2]

2. Nebivolol memiliki efek vasodilatasi yang dimediasi oleh NO (*nitric oxide*)

Beberapa *beta-blocker* lain seperti carvedilol dan labetalol juga memiliki efek vasodilatasi yang diperoleh dari blokade reseptor adrenergik-α, sedangkan nebivolol memiliki efek vasodilatasi dengan meningkatkan NO melalui stimulasi *nitric oxide synthase* (NOS) di endotel.Vasodilatasi yang dimediasi oleh NO ini menurunkan resistensi vaskular perifer, meningkatkan *stroke volume* dan *ejection fraction*, serta mempertahankan *cardiac output*.[3]

3. Nebivolol menurunkan tekanan darah sentral

Terdapat kekhawatiran bahwa *beta-blocker* tidak efektif dibandingkan kelas antihipertensi lainnya dalam menurunkan tingkat mortalitas stroke dan kardiovaskular karena kurang efektif dalam menurunkan tekanan aorta sentral. Namun, vasodilating *beta-blocker* dapat menurunkan tekanan darah sentral dengan lebih baik.[4] Penelitian pada 40 orang dengan hipertensi yang belum mendapat terapi menunjukkan bahwa pemberian nebivolol 5 mg/hari selama 4 minggu mampu menurunkan *aortic pulse pressure* lebih baik daripada atelonol 50 mg/hari ($p<0.05$).[5] Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian lain yang juga membandingkan *aortic pulse pressure* setelah pemberian nebivolol dan atenolol (50 vs 54 mmHg; $p=0.02$).[6]

4. Nebivolol tidak mengganggu toleransi glukosa dan sensitivitas insulin

Penelitian menunjukkan bahwa pemberian nebivolol selama 4 minggu, baik sebagai terapi tunggal atau pun kombinasi dengan *hydrochlorothiazide*, tidak menimbulkan gangguan pada toleransi glukosa.[7] Penelitian lain bahkan menunjukkan bahwa nebivolol dapat memperbaiki stres oksidatif dan sensitivitas insulin yang dapat berkontribusi dalam menurunkan risiko kardiovaskular pada pasien dengan hipertensi.[8]

5. Nebivolol tidak menyebabkan disfungsi ereksi

Hingga 25% kasus disfungsi ereksi berhubungan dengan efek samping obat dan obat-obatan hipertensi dianggap paling sering menyebabkan efek samping ini. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan *beta-blocker* dan peningkatan risiko disfungsi ereksi. Nebivolol memiliki kelebihan karena kemampuannya untuk menstimulasi produksi NO. NO memiliki peran penting dalam fungsi erektil karena NO berperan dalam relaksasi otot trabekular *corpus cavernosum*, sehingga memfasilitasi ereksi. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa 29 dari 44 orang yang mendapat terapi *beta-blocker* (atenolol, metoprolol, atau bisoprolol) mengalami disfungsi ereksi. 20 dari 29 pasien tersebut (69%) mengalami perbaikan yang signifikan dari skoring disfungsi ereksi setelah terapi *beta-blocker* diganti dengan nebivolol selama 3 bulan. 11 dari 20 orang tersebut memiliki fungsi erektil yang kembali normal.[9]

ESC/ESH Guidelines tahun 2013 menyatakan bahwa berbagai kelas antihipertensi, termasuk *beta-blocker*, dapat digunakan sebagaiterapi inisiasi dan terapi *maintenance* untuk hipertensi, baik sebagai monoterapi atau pun kombinasi.Berbagai limitasi dari *beta-blocker* tradisional tidak ditemukan pada *beta-blocker* golongan baru seperti nebivolol. Meninjau hal tersebut dan berbagai kelebihan yang dimiliki nebivolol membuat generasi terbaru *beta-blocker* ini dapat digunakan untuk pilihan terapi lini pertama untuk hipertensi di praktis klinis sehari-hari. AS

Daftar pustaka:

1. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI; 2013.*
2. *Manrique C, Giles TD, Ferdinand KC, et al. Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2009 Jul;11(7):369-75.*
3. *Fongemie J, Felix-Getzik E. A Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence. Drugs. 2015;75(12):1349-1371.*
4. *Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. Curr Hypertens Rep. 2007 Aug;9(4):269-77.*
5. *Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. Am J Hypertens. 2008;21:663–7.*
6. *Dhakam Z, Yasmin, McEniery C, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. J Hypertens. 2008;26:351–6.*
7. *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.*
8. *Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J Hypertens. 2006 Mar;24(3):591-6.*
9. *Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. Asian J Androl. 2006 Mar;8(2):177-82.*

Drug	β_1/β_2-Selectivity	ISA	Lipophilicity	MSA	Ancillary Effects
Nonselective β-adrenergic antagonists					
Carteolol	0	+	Low	0	N/A
Nadolol	0	0	Low	0	N/A
Penbutolol	0	+	Moderate	0	N/A
Pindolol	0	++	High	+	N/A
Propranolol	0	0	High	++	N/A
Sotalol	0	0	Low	0	Additional antiarrhythmic effects
Timolol	0	0	High	0	N/A
Selective β-adrenergic antagonists					
Acebutolol	+	+	Moderate	+	N/A
Atenolol	+	0	Low	0	N/A
Betaxolol	++	0	Moderate	0	N/A
Bisoprolol	++	0	Moderate	0	N/A
Esmolol (IV only)	++	0	Low	0	N/A
Metoprolol	++	0	High	0	N/A
α_1-Adrenergic and β-adrenergic antagonists					
Labetalol	+	0	Low	0	α_1-adrenergic–blocking activity; direct β_2-vasodilatory activity
Carvedilol	0	0	Moderate	++	α_1-adrenergic–blocking activity; vasodilation
Selective β-adrenergic antagonists with ancillary properties					
Nebivolol	+++	0	Moderate	0	Endothelium-dependent, NO-mediated vasodilation

Abbreviations: ISA, intrinsic sympathomimetic activity; IV, intravenous; MSA, membrane-stabilizing activity; N/A, not applicable; NO, nitric oxide.

Sumber: Manrique C, et al. Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2009 Jul;11(7):369-75.