

## NEBIVOLOL: BETA BLOKER GENERASI III SEBAGAI OBAT ANTIHIPERTENSI

Ni Putu Wirantari<sup>1</sup>, I Made Jawi<sup>2</sup>, Bagus Komang Satriyasa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

### ABSTRAK

Hipertensi merupakan *silent killer* karena menyebabkan komplikasi pada organ-organ vital tanpa disadari penderita. Beta bloker secara umum merupakan pilihan obat yang aman dan efektif sebagai langkah awal terapi hipertensi. Namun, pada pedoman terapi hipertensi saat ini dikatakan beta bloker sudah tidak sesuai digunakan sebagai *first line therapy* karena komplikasi yang ditimbulkan. Pada penggunaan atenolol didapatkan peningkatan kejadian kematian akibat kardiovaskular 24%, komplikasi jantung 14% dan komplikasi serebrovaskular 23%. Nebivolol merupakan beta bloker generasi III yang bersifat sangat selektif terhadap reseptor  $\beta_1$ -adrenergic dan mempunyai kemampuan sebagai vasodilator secara langsung, mampu menstimulasi aktivitas endothelial L-arginin/nitric oxide synthase, diharapkan nebivolol mampu menurunkan tekanan darah sehingga mencapai tekanan darah yang diharapkan.

**Kata kunci: nebivolol, beta bloker, hipertensi**

## NEBIVOLOL: A THIRD GENERATION BETA BLOCKER AS ANTIHYPERTENSION AGENT

### ABSTRACT

Hypertension is a silent killer because it causes complications in vital organs unwitting patients. Beta blockers are generally a choice of safe and effective drugs for initial treatment of hypertension. However, the current hypertension treatment guidelines said beta blockers were not suitable use as first-line therapy because of complications caused. On the use of atenolol found an increased incidence of cardiovascular death of 24%, 14% and cardiac complications 23% cerebrovascular complications. Nebivolol is a third-generation beta-blocker that is highly selective for  $\beta_1$ -adrenergic receptors and has the ability as a direct vasodilator was able to stimulate the activity of endothelial L-arginin/nitric oxide synthase, is expected nebivolol can reduce blood pressure so can achieve blood pressure that expected.

**Keywords: nebivolol, beta blocker, hypertension**

## PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan *silent killer* karena menyebabkan komplikasi pada organ-organ vital tanpa disadari penderita.<sup>1</sup> Beta bloker secara umum merupakan pilihan obat yang aman dan efektif sebagai langkah awal terapi hipertensi. Namun, pada pedoman terapi hipertensi saat ini dikatakan beta bloker sudah tidak sesuai digunakan sebagai *first line therapy* karena komplikasi yang ditimbulkan. Berdasarkan data penelitian dikatakan beta bloker menyebabkan komplikasi antara lain komplikasi kardiovaskular dan serebrovaskular.<sup>2</sup>

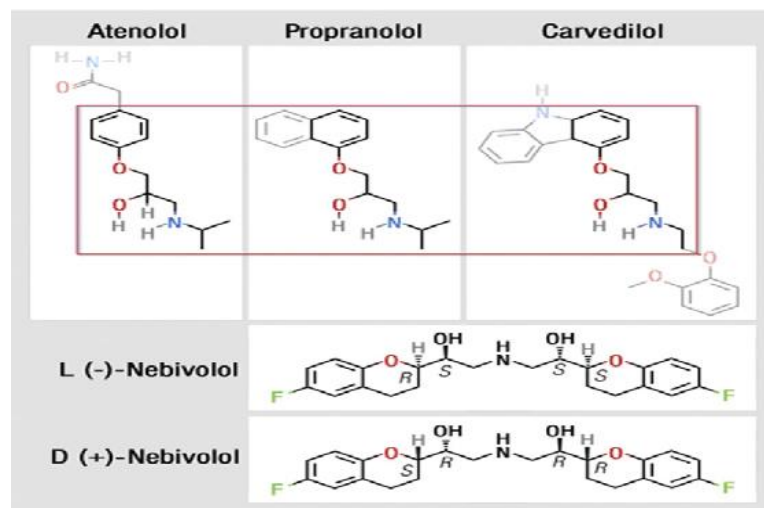
Berdasarkan data statistik tahun 2008, 1 dari 3 orang penduduk Amerika menderita hipertensi. Hipertensi juga dikatakan sebagai penyebab kematian pertama di Amerika.<sup>1</sup> Hasil survey JNC 6 didapatkan hanya 70% orang yang menyadari bahwa mereka mengalami hipertensi, sedangkan yang mendapatkan terapi hanya 59% dan yang bisa mencapai target kontrol tekanan darah hanya 34%.<sup>3</sup> Berdasarkan penelitian Dahlof (2005) pada penggunaan atenolol didapatkan peningkatan kejadian kematian akibat kardiovaskular 24%, komplikasi jantung 14% dan komplikasi serebrovaskular 23%.<sup>2</sup>

Nebivolol merupakan beta bloker generasi III yang bersifat sangat selektif terhadap reseptor  $\beta_1$ -adrenergic dan mempunyai kemampuan sebagai vasodilator secara langsung.<sup>4,5</sup> Nebivolol juga tidak mempengaruhi metabolisme karbohidrat dan lipid. Melalui penurunan denyut jantung dan resistensi perifer diharapkan nebivolol mampu menurunkan tekanan darah sehingga mencapai target tekanan darah yang diharapkan (<140/90 mmHg).<sup>6</sup>

Melalui tulisan ini diharapkan pembaca mengetahui mengenai karakteristik, keunggulan dan kelemahan nebivolol sebagai antihipertensi.

## KARAKTERISTIK NEBIVOLOL

Nebivolol ( $\alpha,\alpha'$ -[iminodimethylene]bis[6-fluoro-2-chrommethanol]) merupakan golongan beta-blocker generasi III yang bersifat sangat selektif terhadap reseptor  $\beta_1$ -adrenergic. Nebivolol adalah derivat dari propanolol yang mempunyai struktur D- dan L-isomer. Struktur D-isomer dari nebivolol yang mempunyai hubungan dengan sifatnya sebagai selective  $\beta_1$ -blocking dan mild vasodilator. Sedangkan L-isomer berperan menstimulasi  $\beta_3$ -receptor yang akan mengaktifkan eNOS.<sup>3</sup>



**Gambar 1.** Struktur Nebivolol dibandingkan dengan  $\beta$ -blocker lainnya<sup>4</sup>

## FARMAKOKINETIK

Nebivolol diabsorpsi dengan baik melalui pemberian secara oral dengan konsentrasi puncak dalam plasma tercapai setelah 0,5-2 jam dan waktu paruh sekitar 10 jam. Absorpsi nebivolol tidak dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, berat badan dan makanan.<sup>4,7</sup> Kadar stabil nebivolol dalam plasma tercapai dalam waktu 24 jam, sehingga pemakaiannya bisa digunakan sekali dalam sehari (*once daily dosing*).<sup>4</sup> Nebivolol dimetabolisme di hati dan mengalami *first pass effect* via *cytochrome (CYP)2D6 enzymatic pathway*. Nebivolol diekskresikan kurang dari 1% melalui urin sehingga tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan

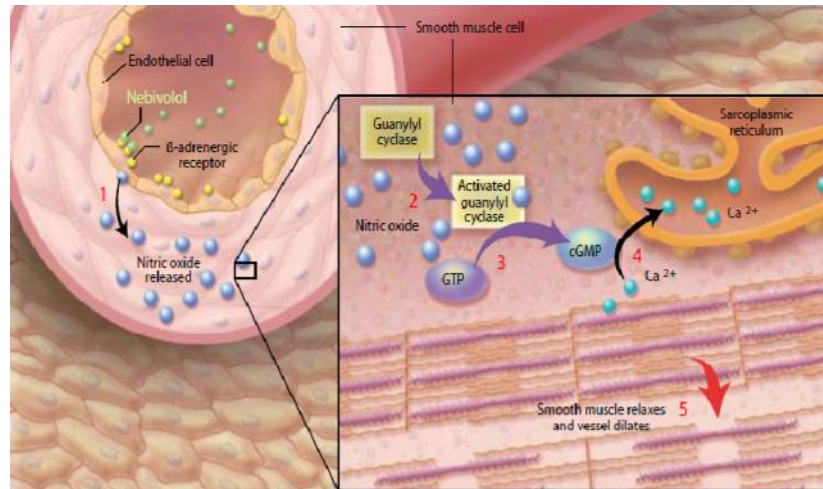
ginjal yang ringan sampai sedang, sedangkan untuk pasien dengan gangguan ginjal yang berat diperlukan adanya penyesuaian dosis. Dosis awal yang direkomendasikan pada pasien dengan gangguan ginjal adalah 2,5 mg per hari.<sup>7</sup>

## **FARMAKODINAMIK**

Nebivolol merupakan golongan beta-blocker yang secara umum mempunyai efek kronotropik negatif, menghambat jalur simpatis pada pusat vasomotor, menghambat reseptor  $\alpha_1$ -adrenoceptors, menekan aktivitas renin, dan menurunkan resistensi perifer. D-isomer yang mempunyai hubungan dengan sifatnya sebagai selective  $\beta_1$ -blocking dan mild vasodilator. Penghambatan pada reseptor  $\beta_1$ -blocking menyebabkan penurunan denyut jantung. Sedangkan L-isomer berperan menstimulasi  $\beta_3$ -receptor yang akan mengaktifkan eNOS sehingga terjadi pelepasan nitric oxide.<sup>5</sup>

Nitric oxide yang tersebar pada sel otot polos pembuluh darah mengaktifkan guanylyl cyclase. Guanylyl cyclase yang sudah aktif kemudian mengubah guanosine triphosphate (GTP) menjadi cyclic guanosine monophosphate (cGMP). cGMP selanjutnya menyebabkan pelepasan ion kalsium pada sitoplasma ke retikulum sarkoplasma. Lepasnya ion kalsium ini akan menimbulkan relaksasi pada elemen kontraktil dan dilatasi pembuluh darah.<sup>7,8,9</sup>

Nebivolol berperan dalam kardioproteksi dengan meningkatkan stabilitas dari plak sehingga mengurangi resiko terjadinya *coronary artery disease*. Nebivolol juga menghambat pembentukan neointima yang baru sehingga mencegah terjadinya aterosklerosis. Suatu penelitian menyatakan bahwa nebivolol efektif dalam meningkatkan toleransi dan menurunkan onset terjadinya angina saat melakukan aktivitas. Pada *heart failure* nebivolol juga berperan dalam menurunkan *stroke volume*, meningkatkan fungsi ventrikel dan vasodilatasi perifer.<sup>2,5</sup>



**Gambar 2.** Efek nebulivolol via nitric oxide pathway pada pembuluh darah <sup>5</sup>

## KEUNGGULAN

Suatu penelitian yang membandingkan antara atenolol dengan nebulivolol menyatakan bahwa atenolol secara signifikan meningkatkan kadar trigliserida dan lipoprotein. Nebulivolol juga menunjukkan peningkatan *high-density lipoprotein* dan penurunan kadar trigliserida sehingga pasien hipertensi yang disertai dengan gangguan metabolisme lipid tidak lagi menggunakan antihipertensi yang dikombinasikan dengan HMG-CoA reduktase inhibitor.<sup>10</sup>

Nebulivolol tidak mempengaruhi kadar gula darah tetapi kadar insulin sedikit menurun sekitar 10%. Indeks HOMA (*Homeostasis Model Assesment*: kadar gula darah puasa dikali kadar insulin puasa dibagi dengan 22,5) menunjukkan penurunan sebesar 20%. Penelitian yang lain menunjukkan nebulivolol tidak mempengaruhi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin, sedangkan atenolol menunjukkan efek yang buruk pada metabolisme glukosa.<sup>11</sup>

Nebulivolol mampu menurunkan denyut jantung saat istirahat dan saat melakukan pekerjaan. Penurunan denyut jantung saat istirahat lebih rendah atau hampir sama dengan beta-blocker lainnya (bisoprolol, metoprolol, atenolol), sedangkan penurunan denyut jantung saat

melakukan pekerjaan lebih rendah dibandingkan beta bloker yang lainnya. Bradikardi lebih jarang terjadi pada nebivolol sehingga toleransinya lebih baik dibanding yang lain.<sup>10</sup>

Beta-blocker mempunyai beberapa efek pada aliran darah koroner. Blokade pada reseptor  $\beta_1$ -adrenergic mengakibatkan penurunan heart rate (bradikardi). Bradikardi akan menurunkan konsumsi oksigen miokardium dan meningkatkan durasi diastole sehingga aliran darah ke pembuluh koroner bisa maksimal. Bila blokade pada reseptor  $\beta_1$ -dan  $\beta_2$ -adrenergic oleh nonselektif agen maka menstimulasi  $\alpha_1$ -adrenergic receptors yang bisa menyebabkan vasokonstriksi. Sedangkan nebivolol merupakan  $\beta_1$ -selective agen sehingga tidak menimbulkan efek vasokonstriksi. Pada penelitian yang membandingkan antara nebivolol dengan atenolol, nebivolol mempunyai peningkatan yang tidak signifikan pada *Coronary Flow Reserve* (kemampuan pembuluh koroner untuk berdilatasi saat peningkatan kebutuhan metabolik), sedangkan atenolol mempunyai peningkatan yang signifikan. Namun, nebivolol mempunyai kelebihan lain yaitu bisa menyebabkan vasodilatasi yang difasilitasi oleh nitric oxide.<sup>10</sup>

Beta-blocker sudah terbukti memiliki kemampuan dalam meningkatkan fungsi ventrikel setelah penggunaan dalam jangka waktu lama. Sedangkan nebivolol, mempunyai efek dalam meningkatkan fungsi ventrikel walaupun dalam jangka waktu pendek. Nebivolol juga dapat meningkatkan *peak filling rate* dan *compliance* ventrikel kiri, hal ini disebabkan karena vasodilatasi pembuluh darah perifer dan dilatasi vena sehingga volume ventrikel kanan berkurang dan pengisian pada ventrikel kiri menjadi lebih baik.<sup>10</sup>

Nebivolol juga mempunyai efek menghambat enzim yang menghasilkan superoksida ( $O_2^-$ ) seperti nicotinamidedifosfate [NAD(P)H] oxidase, mitokondria dan siklooksigenase. Superoksida berperan dalam pengaktifan peroksinitrat ( $ONOO^-$ ) yang menghambat eNOS dalam menghasilkan nitric oxide. Nebivolol dikatakan meningkatkan fungsi endotelium melalui

penurunan produksi superoxide, penurunan infiltrasi makrofag dan penghambatan [NAD(P)H] oxidase.<sup>10</sup>

## **KELEMAHAN**

Efek samping dari penggunaan nebivolol antara lain lemas, sakit kepala, bradikardia, insomnia dan pusing.<sup>5,7</sup> Penggunaan nebivolol masih kontraindikasi pada pasien dengan syok kardiogenik, *severe bradycardia*, *AV nodal block greater than first degree*, *decompesated heart failure* dan *severe hepatic disease*.<sup>5</sup> Perubahan konsentrasi plasma nebivolol meningkat ketika dikombinasikan dengan fluoxetine atau cimetidine. Penggunaan nebivolol yang dikombinasikan dengan nicardipine menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma pada kedua obat.<sup>7</sup>

## **RINGKASAN**

Nebivolol merupakan golongan beta-blocker generasi III yang bersifat sangat selektif terhadap reseptor  $\beta_1$ -adrenergic. Nebivolol diabsorpsi dengan baik secara oral, dimetabolisme di hati dan dieksresikan kurang dari 1% melalui urin. Nebivolol secara umum mempunyai efek kronotropik negatif, menghambat jalur simpatis pada pusat vasomotor, menghambat reseptor  $\alpha_1$ -adrenoceptors, menekan aktivitas renin, dan menurunkan resistensi perifer. Nebivolol mempunyai keunggulan antara lain tidak mempengaruhi metabolisme lipid dan karbohidrat, menurunkan denyut jantung saat istirahat dan saat melakukan pekerjaan, meningkatkan aliran darah koroner, meningkatkan kemampuan fungsi ventrikel, dan melawan stress oksidatif.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim. High Blood Pressure. CDC. 2012. (diakses 12 Januari 2012). Diunduh dari: URL: [http:// www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
2. Rosei EA, Rizzoni D. Metabolic Profile of Nebivolol, a  $\beta$ -Adrenoceptor Antagonist with Unique Characteristics. Departemen of Medical and Surgical Sciences, Clinica Medica, University of Brescia, Italy. 2007;67(8):1-11
3. Aram VC. National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). U.S. Departement of Health and Human Services; 2003;03:5233
4. Weiss R. Nebivolol: a novel beta-blocker with nitric oxide-induced vasodilatation. Androscoggin Cardiology Associates. 2006;2(3):303-3
5. Munzel T, Gori T. The Somewhat-Different  $\beta$ -Adrenergic Receptor Blocker. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(16):1491-1499
6. Gray CL, Ndefo UA. Nebivolol: A New Antihypertensive Agent. American Journal of Health-System Phramacy. 2008;65(12):1125-1133
7. Kamp O, Metra M, Bugatti S, Bettari L, Cas AD, Petrini N, et al. Nebivolol: Haemodynamic Effect and Clinical Significance of Combined  $\beta$ -Blockade and Nitric Oxide Release. Drugs. 2010;70(1):41-56
8. Broeders MAW, Doevendans PA, Bekkers BCAM, Bronsaer R, Gorsel EV, Heemskerk JWM, et al. Nebivolol: A Third-Generation  $\beta$ -Blocker That Augments Vascular Nitric Oxide Release. American Heart Association Journals. 2000;102:677-684
9. Schmidt A, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood Pressure-Lowering Effect of Nebivolol. Clin Drug Invest 2007; 27 (12): 841-849
10. Vikrant S, Tiwari SC. Essential Hipertention-Pathogenesis and Pathophysiology. Indian Academy of Clinical Medicine. 2001;2(3):140-161