

PERAN TERKINI BETA-BLOKER PADA PENGOBATAN KARDIOVASKULAR

OLEH :

**DR. dr. STARRY HOMENTA RAMPENGAN,
SpJP(K), FIHA, FICA, FACC, FAHA, FESC, MARS**



**BADAN PENERBIT
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia**

Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang -Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin editor dan penerbit.

Dicetak pertama kali oleh :

Badan Penerbit

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Jakarta, 2014

Pencetakan buku ini dikelola oleh :

Badan Penerbit FKUI, Jakarta

Website: www.bpfkui.com

Editor :

dr. Cholid Tri Tjahyono, SpJP(K), FIHA

Isi diluar tanggung jawab percetakan

ISBN 978-979-496-837-6

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penyusunan buku **“Peran Terkini Beta-Bloker Pada Pengobatan Kardiovaskular”**

Bertahun-tahun yang lalu James Black mendapati konsep asli dari β -bloker di akhir 1950-an (sehingga kepadanya patut diberikan hadiah Nobel untuk kedokteran dan kemudian Gelar kebangsawanan), penampilan pertama dari β -bloker di pasar (untuk penyakit jantung iskemik) di awal 1960-an, dan penemuan pada tahun 1964 oleh Brian Pritchard bahwa β -bloker bisa menurunkan tekanan darah.

Buku monograf ini memuat serangkaian farmakodinamik yang penting dari semua beta bloker, efek pemberian beta-bloker bagi penyembuhan berbagai penyakit kardiovaskular, serta efek buruknya. Buku monograf ini kami buat dengan harapan dapat berguna, terutama dalam bidang kesehatan, baik itu dapat memberikan kontribusi dalam pengobatan penyakit kardiovaskular saat ini, maupun sangat diharapkan buku ini dapat menjadi bahan acuan bagi mahasiswa bahkan mereka yang berprofesi dalam lingkup kesehatan.

Dalam kesempatan ini pula penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang boleh memberikan bantuan baik dalam bentuk tenaga, doa, kritik maupun saran sehingga membantu penulis dalam menyempurnakan buku ini.

Buku monograf ini tidak lepas dari kekurangannya, karena itu jika ada kritik dan saran yang membangun dari para pembaca, penulis akan menerima dengan senang hati untuk penyempurnaan buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Manado, September 2013
Penulis

Starry Homenta Rampengan

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih bagi para guru dan pembimbing saya, yang dengan tidak jemu-jemu memberikan saya pengetahuan, arahan, dukungan serta bimbingan. Mereka tidak pernah berhenti memberikan saya berbagai masukan yang sangat bermanfaat, memberikan saya semangat untuk terus berkarya, meneliti bahkan menulis buku. Buku ini saya tulis dengan berbagai dukungan dan semangat dari mereka. Mereka adalah guru saya yang sangat saya banggakan dan sangat memotivasi saya:

1. Prof. dr. Tonny H. Rampengan, SpA-K dan Prof. dr. Jenny Pangemanan, DAF, SpFK (mereka berdua adalah seorang ayah dan ibu yang sangat peduli dan selalu mendorong saya untuk terus berkarya).
2. Prof. dr. Lily I. Rilantono; Prof. Dr. dr. Idris Idham, SpJP(K); dr. Nani Hersunarti, SpJP(K); Prof. dr. Ganesja M. harimurti, SpJP(K); dr. Sunarya Soerianata, SpJP(K), Prof. Dr. dr. Budhi Sethianto, SpJP(K), Prof. dr. Harmani Kalim, MPH, SpJP(K), Dr. dr. Bambang Budi Siswanto, SpJP(K), FIHA, FAsCC, FAPSIC; Dr. dr. Muhammad Munawar, SpJP(K), FIHA, FESC, FACC, FSCAI, FAPSIC, FASCC, FCAPSC.
3. Prof. Dr. dr. Reggy L. Lefrandt, SpJP(K); dr. J. H. Awaloei, SpPD-KKV, SpJP; dr. R. A. Azis, SpJP (K), mereka adalah para guru saya yang selalu memberikan masukan.
4. Sahabat-sahabat saya yang selalu memberikan motivasi, dr. Surya Dharma, PhD, SpJP(K) dan dr. Dafsah Arifa Djuzar, SpJP(K).
5. Kepada para teman sejawat dr. Lucia Panda, SpPD, SpJP(K); dr. Janry A. Pangemanan, SpJP(K) yang telah begitu memotivasi dan memberi dukungan dalam penyelesaian buku monograf ini.
6. Seluruh tim Jade Cardiovascular Clinic, Sitti Nur Asti Abubakar, SKep, Stevi Grace Dungir, SSi, Fanty Julita Wowor, SKM, Ketlien Kawulusan, Stevianti Asista Lumombo, Amd.Kep, Richo Rumfaan, SKep, Ns, Febriani S. Tampoli, Amd.Kep. Sekali lagi terima kasih buat para guru dan pembimbing saya yang selalu setia dan aktif memberikan semangat dan motivasi untuk terus berkarya. Tuhan memberkati kalian.....

Salam,
Starry Homenta Rampengan

DAFTAR ISI

BAB I Farmakologi	1
Pendahuluan	1
1. Sifat Adrenoreseptor	1
2. Farmakodinamik	4
3. Farmakokinetik	27
Ringkasan dan Kesimpulan	34
BAB II β -bloker dan Efek-Efeknya pada Penyakit Jantung Iskemik, Penyakit Vaskular Perifer (meliputi aneurisma aorta), Pembedahan Non-Jantung (pada Kasus-Kasus dengan Risiko Tinggi), dan Proses Ateromatosa	37
Pendahuluan	37
1. Pasca Infark Miokard	37
2. Angina Pektoris dan Iskemia Kronik	41
3. Penyakit Arterial Perifer dan Pembedahan Non-Jantung pada Kasus yang Berisiko Tinggi	48
4. β -Bloker dan Plak pada Atheroma	53
Ringkasan dan Kesimpulan	57
BAB III β -bloker dan Hipertensi	59
Pendahuluan	59
1. Sentimen Anti- β -bloker Baru	59
2. Patofisiologi Hiperensi Utama/Primer	60
3. Kemungkinan Hubungan Mekanisme Inflamasi Obesitas Sentral dan Aktivitas Saraf Simpatetik yang Tinggi pada Pasien Hipertensi Diastolik Usia Muda/Usia Menengah	62
4. β -Bloker Lini Pertama dan Pasien Hipertensi Diastolik Usia Muda/Usia Menengah: Acak Mayor, Penelitian Terkontrol	65
5. β -Bloker Lini Pertama dan Hipertensi Sistolik pada Pasien Usia Lanjut	70
6. β -Bloker yang Diberikan Sebagai Terapi Lini Kedua pada Diuretik Lini Pertama atau Terapi Antagonis Kalsium pada Pasien Hipertensif Usia Lanjut	74
7. Apakah Perubahan-Perubahan Metabolisme dengan Terapi Berbasis β -Bloker/Diuretik Menyakitkan?	75
8. Dimana penghambat reseptor angiotensis bisa cocok diberikan?	76
9. Jadi Bagaimana Komite NICE Inggris bisa Mendapati Kesalahan Itu?	76
10. Hipertensi Sekunder	76
11. Pentingkah pemilihan β -Bloker dalam hal kemampuan?	77
Ringkasan dan Kesimpulan	80

BAB IV β -bloker dan Aritmia Jantung	85
Pendahuluan	85
1. Penanganan Klinis dari Aritmia dengan β -Bloker	86
Ringkasan dan Kesimpulan	97
 BAB V β -bloker dan Gagal Jantung	 99
Pendahuluan	99
1. Dua Tipe Utama dari Patofisiologi Gagal Jantung	99
2. β -Bloker dan Mortalitas dalam HFREF (Gagal Jantung Sistolik)	101
3. Mekanisme Aksi dari β -Bloker dalam Gagal Jantung Sistolik Sedang/ Berat (HFREF)	109
4. Gagal Jantung Sistolik Stadium Akhir dan Efek Bermanfaat dari β 2- Stimulasi Spesifik ditambah dengan β 1-Blokade Spesifik	112
5. Gagal Jantung Diastolik (HFNEF)	113
6. Kontraindikasi-Kontraindikasi pada β -Bloker dalam Gagal Jantung Kongestif	114
7. Pencegahan Gagal Jantung	114
8. Pilihan β -Bloker untuk Perawatan Gagal Jantung Sistolik (HFREF)	119
Ringkasan dan Kesimpulan	120
 BAB VI Efek Samping	 123
Pendahuluan	123
1. Kualitas Hidup	123
2. Efek Samping yang Berkaitan dengan Sistem Kardiovaskular	124
3. Efek Samping yang Berkaitan dengan Gagal Ginjal	134
4. Efek Samping yang Berkaitan dengan Sistem Pernafasan	137
5. Gangguan Metabolik	140
6. Efek Samping yang Berkaitan dengan Sistem Saraf Pusat	143
7. Disfungsi Seksual	144
8. Berat Badan	145
9. Kulit dan Ruam-Ruam	146
10. Induksi Aritmia	146
Ringkasan dan Kesimpulan	147
 DAFTAR PUSTAKA	 151

BAB 1

FARMAKOLOGI

PENDAHULUAN

Farmakologi β -bloker telah ditinjau dengan baik. Esensi farmakodinamik dari β -bloker diatur oleh sistem β -blokade, sebuah sifat yang dikuasai oleh semua β -bloker. Namun, efek-efek β -blokade murni sering dimodifikasi oleh hadirnya sifat-sifat tambahan seperti β_2 -blokade, aktivitas simpatomimetik intrinsik (*intrinsic sympathomimetic activity/ISA*) yang melibatkan satu atau lebih β_1 , β_2 , dan β_3 -adrenoseptor; α -blokade, dan aktivitas antiaritmik kelas III.

Farmakokinetik sebagian besar dipengaruhi oleh lipofilisitas (tingkat kelarutan lipid) dari agen, sifat-sifat yang mempengaruhinya seperti penyerapan, distribusi dalam tubuh, metabolisme, dan ekskresi, serta durasi aksi.

1. Sifat adrenoseptor

a). Distribusi

Adrenoseptor α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -, dan β_3 - didistribusikan melalui luar tubuh. Tabel 1.1 menunjukkan berbagai organ dimana munculnya adrenoseptor dan hasil stimulasinya.

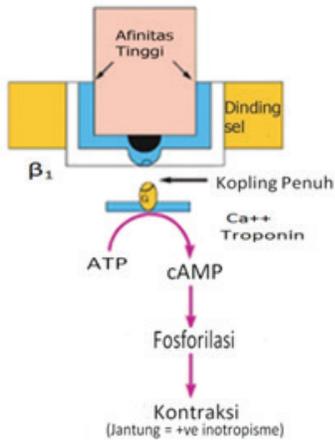
b). Struktur reseptor

Adrenoseptor merupakan membran glikoprotein dan berbagai subjenis yang serupa dalam struktur keseluruhannya. Agen-agen stimulatori (yaitu: noradrenalin atau pirbuterol) menempati situs reseptor dan mempengaruhi responnya lewat perubahan aktivitas enzim-enzim efektor intraselular, diantaranya: siklase adenil atau fosfolipidase dan beragam saluran ion → Gambar 1-1 dan 1.2. Pasangan antara reseptor-reseptor adrenergik pada enzim-enzim efektor dan saluran-saluran ion terjadi melalui sebuah proses yang melibatkan trifosfat neuklotida guanin → sebuah G-protein. G-protein ini dapat berperan baik dalam menstimulasi (Gs) ataupun menghambat (Gi).

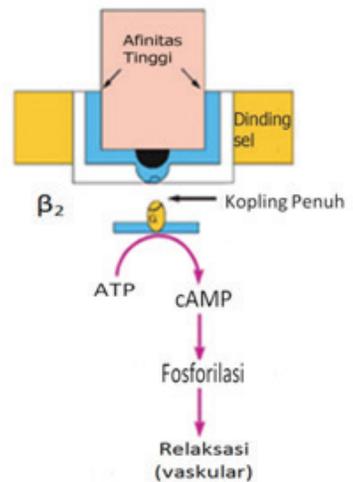
Reseptor-reseptor β dapat diregulasikan (diinternalisasikan) atau didesensitisasikan, melibatkan fosforilasi dari reseptor yang dikataliskan oleh protein kinase A (PKA). Proses pelepasan pasangan juga melibatkan β - adrenergik reseptor kinase (β -ARK).

Tabel 1-1. Distribusi sub tipe-sub tipe adrenoseptor dan efek-efek fisiologi dari stimulasi

Organ	Adrenoseptor predominan	Efek fisiologis dari stimulasi
Miokardium	$\beta_1 > \beta_2$	Peningkatan kontraktilitas dan denyut jantung
	β_3	Depresi jantung
Otot lunak-bronki	β_2	Bronkodilatasi
Otot lunak -vesel2 darah	α_1	Vasokonstriksi
	α_2	Vasokonstriksi
	β_2	Vasodilatasi
	β_3	Vasodilatasi
	β_1	Vasodilatasi (koroner)
Otot lunak -genitourinari	α_1	Kontraksi otot
	β_2	Relaksasi otot
	β_3	Relaksasi otot
Otot lunak -usus besar	β_2	Relaksasi
	β_3	Relaksasi
	α_2	Inhibisi lipolisis
Jaringan lemak	$\beta_2 > \beta_1$	Stimulasi lipolisis
	β_3	Stimulasi lipolisis dan termogenesis
	α_2	Agregasi
Platelet	α_2	Glikogenolisis
Hati	α_1	Glikogenolisis dan
	β_2	Glukoneogenesis
Pankreas	α_2	Penghambatan pelepasan insulin
	β_2	Stimulasi pelepasan insulin
Terminal simpatetik	α_2	Penghambatan pelepasan noradrenalin
	β_2	Stimulasi pelepasan noradrenalin
	β_2	Mengurangi lelah (aerobik)
Otot skeletal (<i>slow-twitch</i> fiber)	β_2	Meningkat pada tremor
Lipid darah	β_2	Trigliserida rendah
	β_2	HDL tinggi
Ginjal	β_1	Meningkatkan pelepasan renin
Mata	β_2	Peningkatan tekanan intraokular



Gambar 1-1. Aktivitas agonis penuh (misalnya: noradrenalin (norepinefrin) dan β_1 - reseptor jantung. ATP, trifosfat adenosin; cAMP, monofosfat adenosin siklik.(Dari Cruickshank JM, Prichard BNC. *Beta blockers in clinical practice*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994, pp 1-351.)



Gambar1-2. Aktifitas agonis penuh (misalnya: pirbuterol) dan reseptor β_2 - vaskular, ATP, trifosfat adenosin; cAMP, monofosfat adenosin siklik (Dari Cruickshank JM, Prichard BNC. *Beta blockers in clinical practice*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994, pp 1-351.)

- c). Sifat penghambat dan stimulasi adreseptor β , meliputi aktivitas simpatomimetik intrinsik.

β -bloker merupakan penghambat efek katekolamin endogen (seperti: noradrenalin dan adrenalin) pada situs adrenergik β . Noradrenalin atau norepinefrin menstimulasi reseptor-reseptor β_1 dan α , dan adrenalin (epinefrin) menstimulasi reseptor β_1 -, β_2 - dan α -. Jika tidak ada latarbelakang bunyi adrenergik, sebuah β -bloker tidak akan memiliki efek.

- d). Polimorfisme genetik (farmakogenetik)

Reseptor β_2 - dan β_1 - bertujuan untuk mempengaruhi polimorfisme genetik. Jenis-jenis tertentu dari β_1 ialah berkaitan dengan pengaturan, β_1 -reseptor yang resisten, dan denyut jantung yang buruk ataupun tak ada sama sekali serta respon tekanan darah terhadap β - blokade; sebaliknya, sebuah respon tekanan darah yang

paling baik muncul dalam varian 47 Set 389 Arg/Ser 389 Arg. Dengan demikian, bidang farmakogenetik-farmakogenetik ini akan berpotensi memampukan pasien, berdasarkan fenotipnya, dapat diobati, atau tak dapat diobati, cukup memadai.

Nada Simpatetik Rendah — Keadaan Basal (Mis.: Tidur)			
	Tidak Antagonis	Antagonis: β -Blokер tanpa ISA	Antagonis: β -Blokер dengan ISA
Organ Efektor	Katekolamin	Katekolamin	Katekolamin
Efek Fisiologi	 Stimulasi lemah	 Blok dari Basal Endogen Tonus	 Blok dari Basal Endogen Tonus tapi, Stimulus Lemah

Gambar 1-3. Sifat penghambat β -adrenoreseptor, efek aktivitas simpatomimetik intrinsik (ISA) dalam munculnya katekolamin-katekolamin level rendah (misalnya: tidur).

High Sympathetic Tone—Stimulated State (e.g., Exercise)			
	No Antagonist	Antagonist: β -blocker without ISA	Antagonist: β -blocker with ISA
Effector organ	Catecholamines	Catecholamines	Catecholamines
Physiological effect	 Full stimulation	 Blockade	 Blockade, but weak stimulation

Gambar 1-4. Sifat penghambat β -adrenoreseptor, efek ISA dengan hadirnya katekolamin-katekolamin level tinggi (misalnya: olahraga).

Jenis-jenis polimorfik tertentu dari β -reseptor yang telah diregulasikan, reseptor-reseptor insensitif, dan genotip Gly/Gly secara berkaitan erat dengan perkembangan hipertensi.

2. Farmakodinamik

a). Rasio-rasio β_1 -/ β_2 -selektivitas

Gambar 1-5. Menggambarkan rasio-rasio β_1 -/ β_2 -selektif dari IC118.551 (antagonis β_2 -selektif total); propranolol, yang menghambat β_1 - dan β_2 -reseptor secara bersamaan; tiga agen β_1 -selektif sederhana (metoprolol, atenolol, dan betaxolol); dan bisoprolol β_1 -

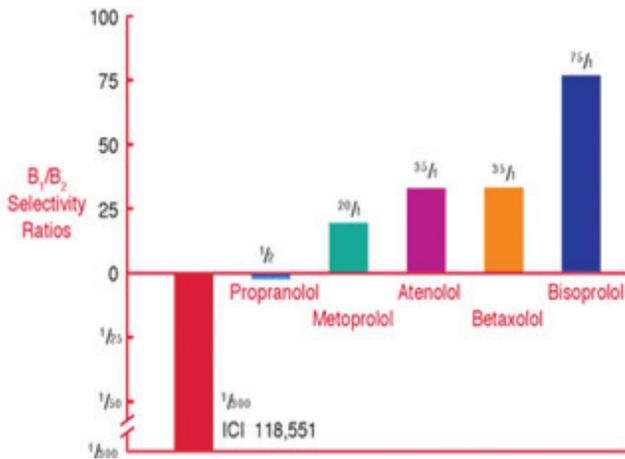
selektif yang tinggi. Dengan demikian, untuk bisoprolol β_1 -selektif yang tinggi dengan dosis 5-10 mg, 70%-85% dari penempatan β_1 -reseptor berbanding nol (kira-kira) dari penempatan β_2 -reseptor → Gambar 1-6. Dicatat bahwa β_1 -selektivitas berkurang pada dosis tinggi (seperti: >10mg).

Adanya perdebatan apakah nebivolol kekurangan atau kelebihan β_1 -selektif dibanding bisoprolol; namun seperti nebivolol yang mengandung ISA, penjelasan hal tersebut akan dibahas pada bagian berikutnya mengenai ISA.

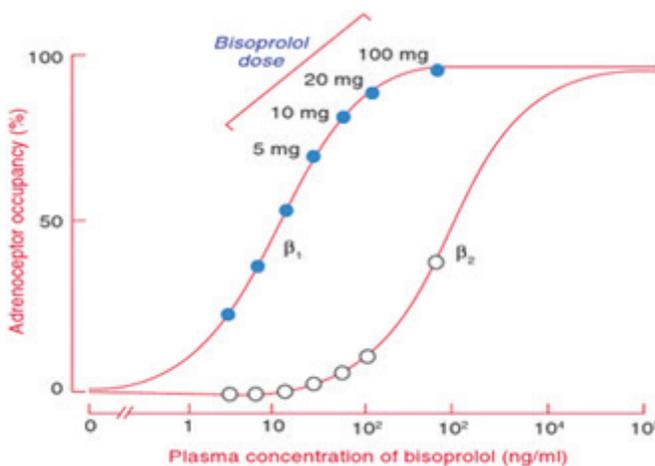
b) β_1 -selektivitas tinggi (Bisoprolol)

i). Denyut jantung

Seperti β -bloker non-ISA lainnya, bisoprolol 5-20 mg mengurangi denyut jantung saat istirahat dan berolahraga sekitar 20%.



Gambar 1-5. Rasio β_1 -/ β_2 -selektivitas dalam uji pengikatan-ligan.



Gambar 1-6. Penempatan β_1 - dan β_2 -adrenoreseptor setelah dosis-dosis yang berbeda dari bisoprolol (uji tikus).

ii). Curah jantung (fraksi ejeksi dan tekanan kapiler pulmonal).

Seperti β -bloker non-ISA lainnya, mengkonsumsi banyak bisoprolol mengurangi curah jantung saat istirahat dan berolahraga sekitar 20%. Efek-efek fraksi ejeksi dan tekanan kapilerpulmonal (pada pasien koroner) saat beristirahat dan berolahraga cukup kecil, mengindikasikan inotropisme negatif. Namun pada terapi kronis (1-tahun) pada pasien hipertensi usia pertengahan, bisoprolol 5 mg tiap hari (perbedaan non-selektif dan agen-agen β_2 selektif sedang), telah menyebabkan curah jantung tanpa perubahan, fraksi ejeksi, diameter jantung, sementara diwaktu yang sama mempengaruhi sebuah aksi anti-hipertensif (tekanan darah diastolik) yang bermakna besar dibanding *angiotensin receptor blocker*(ARB).Tabel 1-2a.

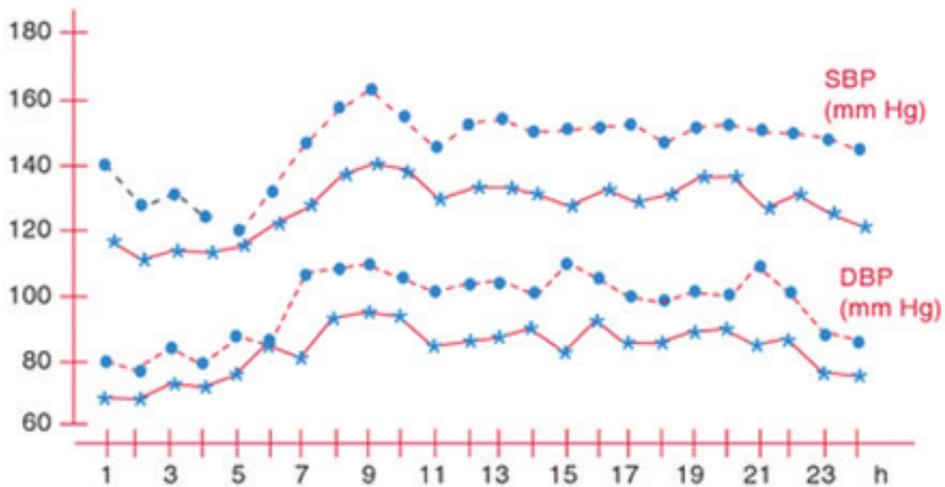
iii). Aliran darah otot, resistensi vaskular,dan kepatuhan

Pada pasien dengan klaudikasi, setelah 1 bulan terapi, bisoprolol 10 mg tidak menyebabkan perubahan yang signifikan pada vaskular yang resisten atau aliran darah tungkai saat beristirahat dan berolahraga dan tidak berbeda dari penghambat enzim pengubah-angiotensi (ACE) lisinopril, kedua obat ini memperbaiki secara signifikan selama proses berjalan. Yang lainnya juga telah menunjukkan bahwa bisoprolol tidak memiliki efek pada vaskular yang resisten.

Pemenuhan vaskular atau elastisitas, ini diperbaiki oleh bisoprolol dan velositas gelombang denyut diperlambat.

iv). Tekanan darah

Tekanan darah secara positif berkaitan dengan curah jantung dan resistensi perifer total.Dengan demikian, karena bisoprolol tidak menurunkan resistensi vaskular, maka jelas bahwa penurunan awal tekanan darah dengan bisoprolol dihasilkan secara murni dari penurunan curah jantung. Namun jika hasil dari studi sebelumnya membandingkan bisoprolos dengan losartan→(lihat tabel 1-2a)→dikonfirmasikan, itu terlihat saat lebih dari satu tahun, adanya sebuah “penyesuaian hemodinamik kembali” dimana penurunan tekanan darah saat ini berasal dari penurunan resistensi vaskular (sedikit merefleksikan ketiadaan β_2 -blokade).



Gambar 1-7. Menggambarkan pengendalian tekanan darah 24 jam yang baik setelah setahun pemberian bisoprolol 10 mg sekali sehari.

v). Resistensi jalan nafas dan permeabilitas alveolus

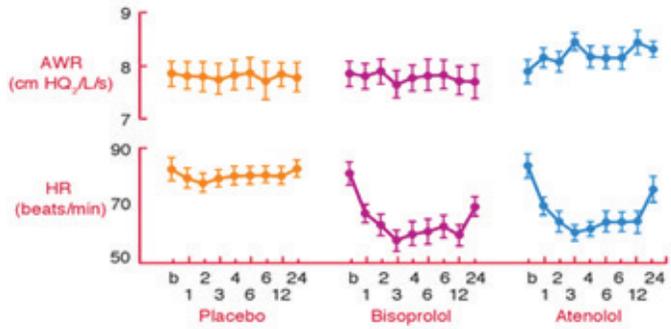
Jalan nafas kecil (bronkiolus) dibawah kendali β_2 -reseptor. Dengan demikian, bisoprolol, berlawanan dengan atenolol β_1 -selektif yang sangat sederhana, tidak mempengaruhi resistensi jalan nafas (AWR) pada pasien dengan penyakit jalan nafas obstruktif→Gambar 1-8. Bisoprolol, didosiskan diatas 10 mg per hari, membiarkan aksi penuh bronkodilator dari sebuah β_2 -stimulan seperti salbutamol. Dengan demikian, Menghindari pemberian β_2 -blokade memberikan sebuah faktor keamanan yang substansial kepada pasien yang menderita penyakit jalan nafas obstruktif yang reversibel.

β -reseptor juga muncul dalam membran alveolus dan sangat banyak dari varietas β_2 , yang bertanggung jawab (lewat regulasi transportasi natrium untuk pembersihan kelebihan cairan pada ruang udara alveolus, dimana β_2 -stimulasi memberi keuntungan pada edema paru. Dengan demikian pada pasien gagal jantung, difusi karbon monoksida berkurang secara signifikan dan volume oksigen puncak saat berolahraga pada non-selektif karvedilol dibandingkan dengan bisoprolol→Tabel 1.2b →diperburuk pada ketinggian.

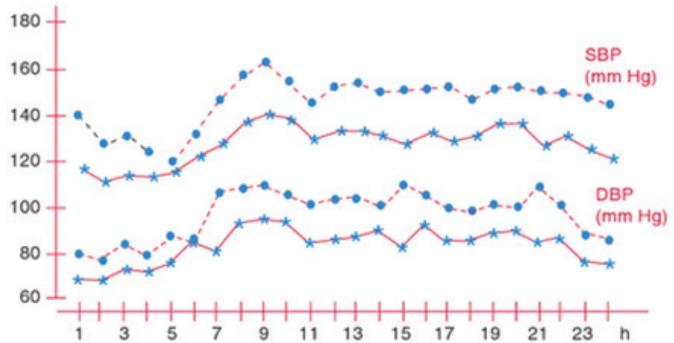
Tabel 1-2a. Efek-efek bisoprolol 5 mg VS losartan pada pasien hipertensif, didosiskan untuk 1 tahun, pada hemodinamik jantung dan tekanan darah

Parameter	LOSARTAN			BISOPROLOL			
	Garis dasar	1 Tahun	Nilai P	Garis dasar	1 Tahun	Tindak lanjut	Nilai p
Fraksi ejeksi	58,6±31	59,1±32	NS	60,8±33	60,3±32		NS
Diameter akhir diastolik	50,3±8,3	49,4±8,1	NS	49,5±8,1	50,1±8,9		NS
Diameter akhir sistolik	31,7±2,3	32,4±2,1	NS	30,6±2,2	32,1±2,1		NS
Curah jantung (L/min)	5,63±2,13	5,67±2,7	NS	5,46±2,3	5,39±2,3		NS
Tekanan darah (mmHg)	154/92,1±16,5/11,6	128/79,3±12/8,4	Bermakna	156/94,7±15,5/10,6	127/75,3±12/8,8		Bermakna (vs. berdasarkan TDS & TDD serta vs. losartan untuk TDD)

Gambar 1-8. Perubahan dalam resistensi jalur pernapasan (AWR) dan denyut jantung (HR) sebelum dan sesudah dosis oral tunggal dari plasebo, bisoprolol 20 mg, dan atenolol 100 mg (*desaincross-over*) pada 12 pasien iskemik dengan penyakit gangguan jalur pernapasan kronis.



Gambar 1-7. Kontrol tekanan darah 24 jam setelah pemberian dosis 4 minggu dari bisoprolol (*---*---*) dibandingkan dengan plasebo (“-----”).



vi). Gangguan Metabolik

Sebagaimana ditunjukkan dalam Tabel 1.1, perubahan metabolik melibatkan gula darah dan gangguan lipid yang dibawah pengaruh reseptor-reseptor β_2 . Dengan demikian, bisoprolol 5-10 mg akan memiliki sedikit atau tidak ada efek parameter metabolik seperti lipid. →Gambar 1-9, gula darah/hemoglobin A1c (HB A19) dan gula darah pasca-insulin dan perubahan laktat.

vii) Efek-efek neurohumoral

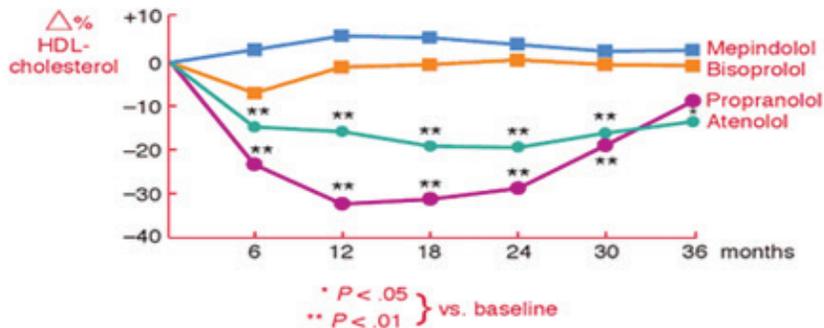
a). Aktivitas plasma Renin/Angiotensin/Aksis Aldosteron

Dalam pasien hipertensif, bisoprolol secara signifikan menurunkan PRA, besaran efeknya sama pada yang diproduksi oleh atenolol. Penurunan terbesar dalam PRA dan tekanan darah muncul pada mereka yang memiliki PRA pada level awal tinggi.

Pada pasien dengan gagal jantung sistolik, 90% pasien merespon bisoprolol dengan penurunan PRA yang jelas, seperti penurunan dalam angiotensin II dan level-level aldosteron. Tabel 1-2c.

b). Level-level katekolamin plasma

Pada pasien hipertensif, bisoprolol tidak memiliki efek atas kadar noradrenalin plasma, dan atas level-level adrenalin, yang memiliki atau tidak memiliki efek depresan.



Gambar 1-9. Perubahan plasma trigliserida dan level-level lipoprotein densitas tinggi (HDL) dalam pasien hipertensif normokolesterolemik setelah terapi jangka panjang dengan propranolol (non-selektif), atenolol (β_1 selektif sedang), mepindolol (non-selektif dengan ISA), dan bisoprolol (β_1 -selektif yang tinggi).

Pada pasien gagal jantung, bisoprolol secara signifikan mengurangi level noradrenalin plasma → (lihat Tabel 1-2). Selama periode lebih dari 6 bulan, level-level noradrenalin plasma turun secara signifikan dari 533 menjadi 402 pg/ml, dibandingkan dengan kenaikan yang signifikan pada kelompok kontrol dari 369 menjadi 474 pg/ml.

c). Peptida Natriuretik Atrium dan otak

Peptida natriuretik atrial (ANP) dan peptida natriuretik otak (BNP) dihasilkan dalam miosit-miosit kardial dalam respon terhadap peningkatan tekanan dinding miokard.

Tabel 1-2C. Efek-efek Bisoprolol (lawan kelompok kontrol acak) selama 6 bulan terhadap parameter-parameter Neurohumoral pada 54 pasien dengan gagal jantung moderat/parah

Parameter	BISOPROLOL		
	Titik Awal	Bulan ke-6	Nilai p
Noradrenalin pekat (pg/ml)	533	402	<0,05
Plasma, aktifitas renin (ng/ml/jam)	1,2	0,42	<0,05
Angiotensin plasma II (pg/ml)	17,1	13,1	<0,05
Aldosteron Plasma	173	148	<0,05

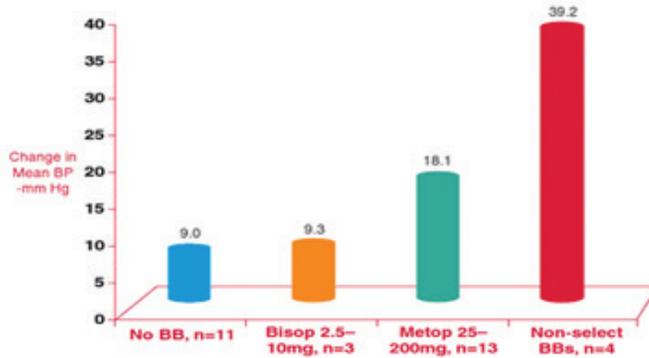
Level-level ANP dan BNP yang tinggi dalam gagal jantung adalah berkaitan dengan sebuah prognosis yang buruk.

Pada pasien usia menengah yang hipertensif, bisoprolol adalah agen antihipertensi yang paling baik dibandingkan dengan α -blokade, penghambat kalsium, penghambat ACE, dan terapi diuretik. Dalam studi tersebut, bisoprolol meningkatkan ambang batas level BNP, berbeda dengan agen-agen lainnya.

Pada pasien gagal jantung sistolik, bisoprolol secara signifikan menurunkan kadar ANP dan BNP. Penurunan terbesar dalam BNP muncul dalam β 1-reseptor genotip CC dan CB (terdiri dari 90% dari semua kasusnya, yang turun sekitar 35%-37%).

viii) Interaksi adrenalin.

Adrenalin (epinefrin) merupakan suatu β 1-, β 2-stimulan dan α -reseptor dan secara jelas meningkat saat pasien merokok dan hipoglisemia yang dipicu insulin. Saat hadirnya β 1-, dan β 2-blokade, terjadi perlindungan dari α -konstriksi, mengakibatkan respon hipertensif yang jelas dan refleksi bradikardi. Perubahan-perubahan ini menghilang ketika menghindari pemberian β 2-blokade (yaitu: bisoprolol 5-10 mg) lihat Gambar 1-10.



Gambar 1-10. Interaksi diantara adrenalin (epinefrin) dan β -bloker (BB); dibandingkan dengan kelompok kontrol, agen-agen β 1-non selektif dan β 1-selektif sedang (metoprolol) menyebabkan kenaikan rata-rata tekanan darah yang signifikan; sebaliknya, pemberian bisoprolol β 1-selektif yang tinggi tidak membuat perubahan pada tekanan darah. Pemberian infus berkaitan dengan pemberian β -blokade pra-operatif.

C). Non-selektifitas tanpa ISA (propranolol, timolol) dan β 1-selektifitas yang sederhana tanpa ISA (atenolol, metoprolol).

i) Denyut jantung

Sebagaimana bisoprolol pemberian β -selektif yang tinggi, propranolol non-selektif dan timolol dan atenolol β -selektif yang sangat sederhana dan metoprolol menurunkan denyut jantung sekitar 20%. Gambar 1-11.

ii) Curah jantung

Seperti dengan bisoprolol β 1-selektif akut, propranolol, timolol, atenolol dan metoprolol yang kesemuanya menurunkan curah jantung sekitar 20% (lihat Gambar 1-11); namun tak sama dengan yang didosiskan secara kronis dengan bisoprolol, propranolol, timolol, atenolol, dan metoprolol, curah jantung tetap menurun dalam terapi kronis (lihat Gambar 1-11).

iii) Resistensi vaskular, kepatuhan dan aliran darah otot

Atenolol dan metoprolol β -selektif sederhana meningkatkan resistensi vaskular dalam terapi oral kronis, sekitar 10%, kemudian propranolol dan timolol non-selektif meningkatkannya sekitar 15% (lihat Gambar 1-11). Hal ini berbeda dengan terapi akut yang mana resistensi vaskular dinaikkan sekitar 20-30% oleh keempat agen ini (lihat Gambar 1-11). Penurunan dalam resistensi vaskular selama beberapa hari selanjutnya adalah pemicu penurunan tekanan darah yang tercatat pada pasien yang merespon terapi kronis.

Pada pasien dengan klaudikasio berselang, aliran darah tungkai saat istirahat tidak dipengaruhi oleh propranolol. Selama/setelah olahraga, aliran darah

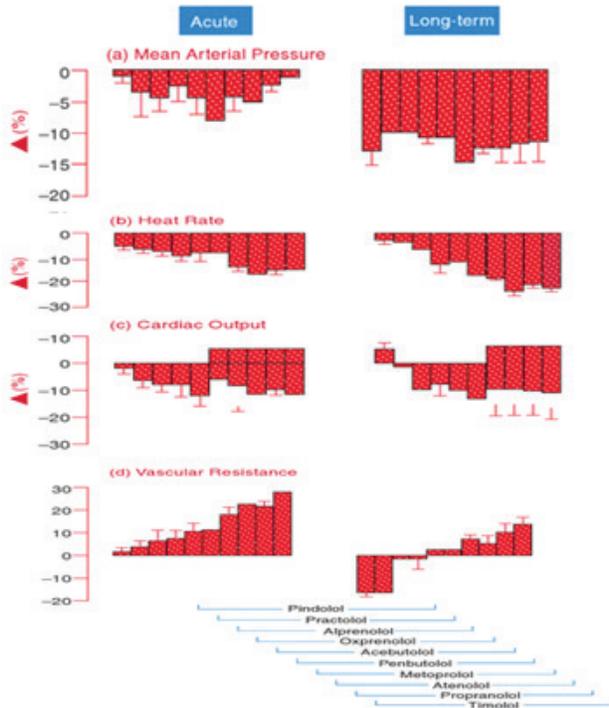
menurun ataupun tetap sama dan selama berjalan (dibandingkan dengan plasebo) tidak terganggu.

Seperti propranolol, atenolol maupun metoprolol tidak menurunkan aliran darah otot, namun sebuah penurunan aliran darah saat berolahraga dilaporkan pada para klaudikasio dengan atenolol namun bukan dengan metoprolol. Selama berjalan tidak dipersingkat oleh metoprolol dalam klaudikasio.

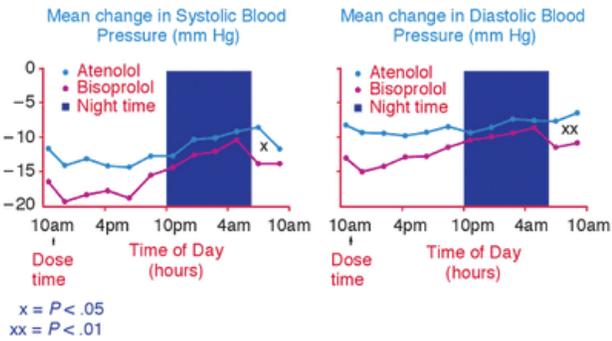
Propranolol bisa memperburuk pemenuhan vaskular, meskipun atenolol tampak netral

iv). Tekanan darah (meliputi efek-efek usia dan ras)

Dalam pasien hipertensi, β_2 -blokade murni (yaitu: ICI 118.55) berkaitan dengan kenaikan 7 sampai 5 mmHg dalam tekanan darah dibandingkan dengan plasebo. Dengan demikian hal tersebut dapat memprediksikan bahwa β -bloker nonselektif dan β -selektif secara sebagian bisa kurang efektif dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan dengan sebuah agen yang memblokade β_2 -reseptor (contoh: bisoprolol 5-10 mg).



Gambar 1-11. Konsekuensi-konsekuensi dari pendosisan akut dan kronis dengan beta-bloker dengan kelas ISA yang berbeda; pindolol, practolol, alprenolol, oxprenolol, acebutolol, dan penbutolol--dibandingkan dengan yang tanpa ISA.

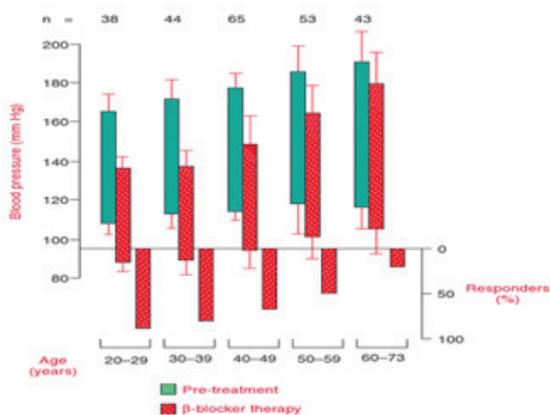


Gambar 1-12. Efek-efek atenolol (50-100 mg sekali/hari) dan bisoprolol (10-20 mg sekali/hari) dalam pengendalian tekanan darah selama 24 jam pada pasien hipertensi.

Dalam beragam perbandingan antara atenolol nonselektif dan atenolol β_1 -selektif sederhana pada pasien hipertensi, dalam rata-rata, atenolol menurunkan DBP sekitar 4 mmHg lebih dari propranolol. Pada gilirannya, atenolol lebih rendah dibanding bisoprolol β_1 -selektif sekitar 4 mmHg jika dinilai dari pemantauan ambulatori 24 jam. Keuntungan bisoprolol diatas atenolol lebih khusus dapat terlihat selama subuh “periode rentan” Gambar 1-12.

Kendali tekanan darah oleh β -blokade berdasarkan tingkatannya adalah tergantung pada usia. Pasien yang berusia tua, umumnya kurang berespon dengan baik dibanding pasien usia muda/usia menengah yang menderita hipertensi→Gambar 1-13. Hal ini kemungkinan paling tidak karena, level renin yang rendah yang mendominasi pasien yang berusia tua. Dengan demikian, penurunan tekanan darah adalah terjadi dengan baik pada pasien berusia muda (lihat Gambar 1-13)- yang level-level reninnya cenderung tinggi tapi rendah pada pasien tua. Hubungan renin/tekanan darah dan responnya terhadap propranolol ditunjukkan dalam Gambar 1-14. Namun, faktor lainnya dalam buruknya respon pada β -blokade pada pasien tua adalah berkurangnya β -sensitifitas.

Ras adalah penting. Pasien berkulit hitam, paling banyak, merespon dengan buruk terhadap propranolol→Gambar 1-15- dan hal ini kemungkinan karena rendahnya level-level renin yang mendominasi pada pasien kulit hitam dengan hipertensi. Hal yang sama juga terjadi pada responnya terhadap atenolol dan metoprolol. Namun, β -bloker bisa menjadi agen antihipertensif yang efektif pada beberapa pasien kulit hitam--sekali lagi, kemungkinan berhubungan dengan renin.



Gambar 1-13. Beta-bloker mengontrol tekanan darah paling baik pada pasien muda/usia menengah yang menderita hipertensi; responden diklasifikasikan berdasarkan capaian tekanan darah diastolik 99 mmHg.

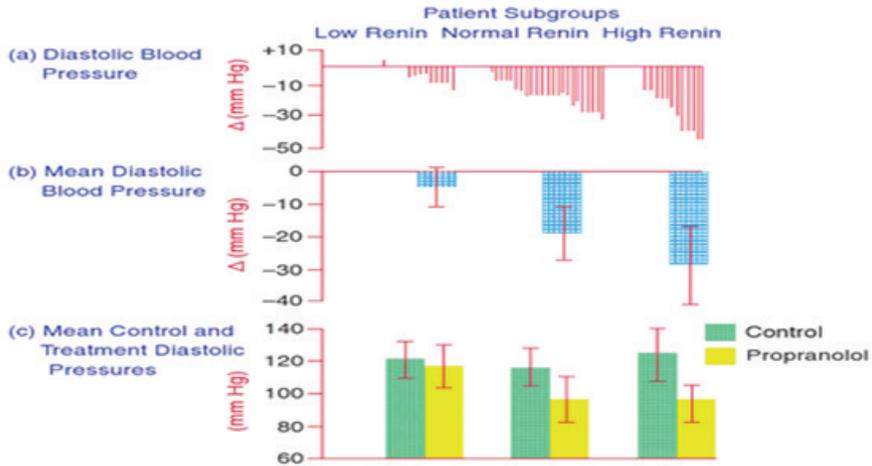
Sebaliknya, orang Asia Selatan, Cina, dan Jepang yang menderita hipertensi merespon β -bloker dalam cara yang sama seperti orang kaukasia.

Efek-efek dalam tekanan darah sentral (aorta) dicakup dalam bab hipertensi.

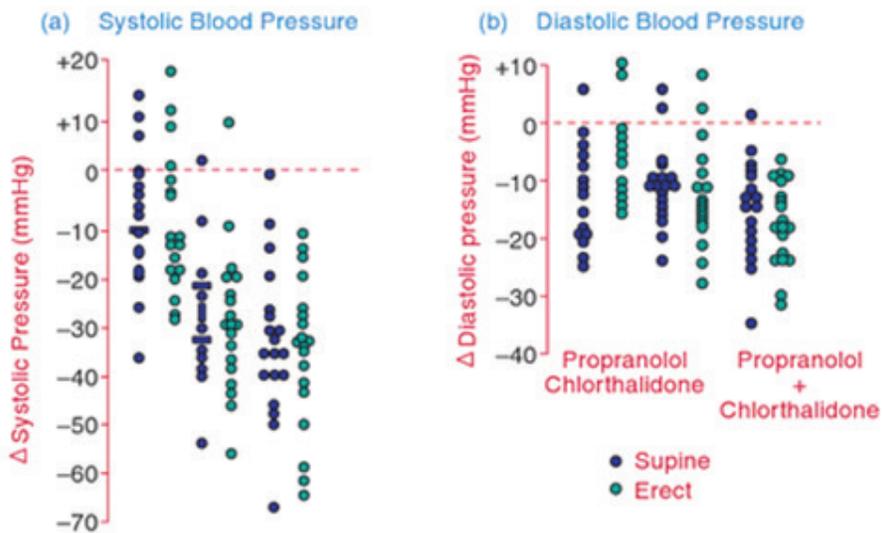
v). Resistensi jalan nafas

Pasien dengan penyakit jalan nafas reversibel labil berpotensi retan terhadap β -bloker. Gambar 1-16 menunjukkan efek-efek yang beragam dari β -bloker dalam menekan volume pernapasan dalam 1 detik (FEV) sebelum dan setelah isoprenalin β_2 -stimulan. Hal ini jelas bahwa atenolol β -selektif sederhana dengan dosis sedikit mungkin memicu penurunan dalam FEV, dan dengan dosis besar memperbolehkan isoprenalin menginduksi bronkodilatasi. Sebagian metoprolol β_1 -selektif dan acebutalol menyebabkan penurunan 20% dalam FEV dan hanya sebagian yang memperbolehkan isoprenalin yang dapat menguntungkan untuk induksi bronkodilatasi. β -bloker non-selektif sisanya (meliputi ISA, contohnya: oxprenolol dan pindolol) menginduksi penurunan yang jelas dalam FEV, yang non-responsif terhadap β_2 -stimulasi.

Keuntungan bisoprolol diatas atenolol dibawah kondisi semacam ini telah dijelaskan → (lihat Gambar 1-8).



Gambar 1-14. Pengendalian tekanan darah, dalam hubungannya dengan status renin plasma, dengan β -bloker (propranolol). Kendali terbaik muncul dalam mereka dengan status renin

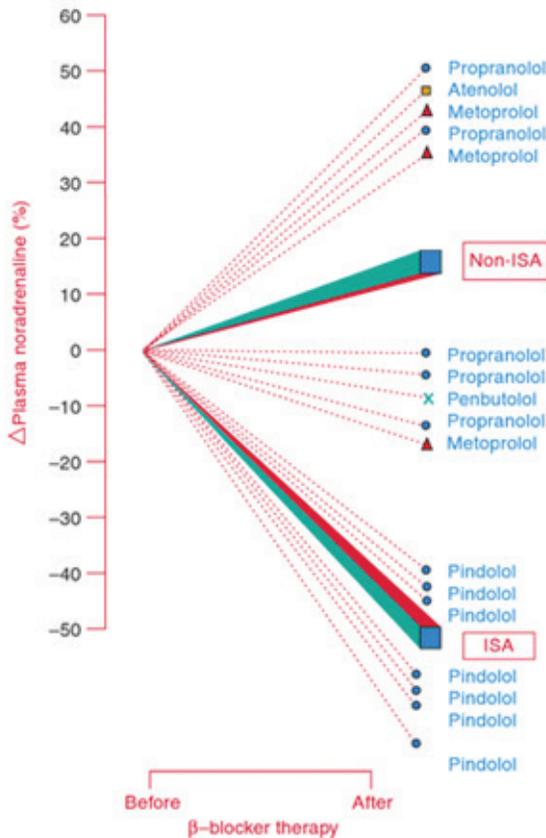


Gambar 1-15. Pengendalian tekanan darah pada pasien hipertensif kulit hitam dengan β -bloker (propranolol), diuretik, dan kombinasinya dengan dua kendali yang buruk yang muncul dengan propranolol sendiri.

Pada pasien gagal jantung sistolik yang menggunakan ACE-*penghambats*, metoprolol awalnya menyebabkan sebuah penurunan level-level PRA yang jelas, namun setelah 1 tahun, efek-efek ini akan memudar. Pada penelitian yang sama, ada tren yang kuat dalam menurunkan level-level aldosteron dalam setahun.

b). Kadar plasma katekolamin

Pada pasien hipertensi, nadolol non-selektif dan propranolol jelas meningkatkan level-level noradrenalin plasma, sebagaimana β 1-selektif atenolol dan metoprolol sedang --Gambar 1-16b.



Gambar 1-16b. Efek dari beragam β -bloker dalam level-level noradrenalin plasma dalam pasien hipertensif saat beristirahat; ISA (pindolol) menghasilkan penurunan dalam kadar noradrenalin.

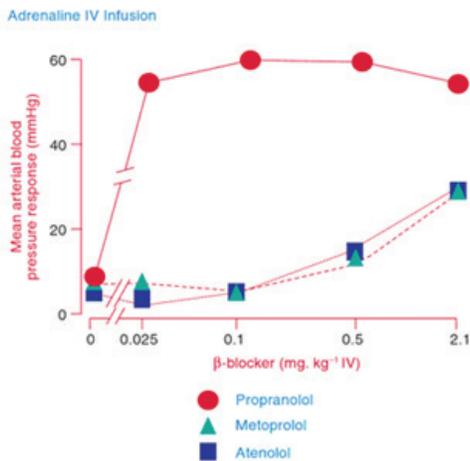
c) Atrium dan peptida natriuretik otak

Pada pasien dengan penyakit jantung koroner, β -bloker meningkatkan induksi ANP dan BNP saat olahraga.

Pada gagal jantung sistolik, pendosisan awal dengan metoprolol berkaitan dengan kenaikan dalam level-level BNP, yang kemudian menurun secara signifikan dalam pendosisan kronis, tingkat penurunan ini menjadi penanda prognosis yang baik.

viii) Interaksi Adrenalin

Ketika propranolol diberikan secara intravena saat munculnya adrenalin intravena, kenaikan ini dalam hasil tekanan darah bisa jelas (60 mmHg), namun hampir sama dengan β -selektif sederhana atenolol dan metoprolol \rightarrow (lihat Gambar 1-10). Respon hipertensif ini tak diragukan lagi bertanggung jawab karena hilangnya keuntungan (tidak ada penurunan dalam frekuensi infark miokard) pada perokok yang menerima β -bloker non-selektif (propranolol dan oxprenolol) yang mengurangi selektif metoprolol dan atenolol (lihat selanjutnya dalam bab hipertensi), serta berpotensi membahayakan untuk penderita diabetes yang tergantung pada insulin yang menerima β -bloker non-selektif atau selektif sederhana.



Gambar 1-17. Efek propranolol, atenolol, dan metoprolol pada tekanan darah dalam munculnya level-level adrenalin yang tinggi. Respon hipertensif yang muncul dengan propranolol non-selektif.

D). β -bloker dengan ISA (pindolol, oxprenolol, dan nebivolol)

ISA dari pindolol dan oxprenolol beraksi melalui β_1 -serta β_2 -reseptor. Beberapa pendapat mengklaim bahwa nebivolol tidak mengandung ISA, dan yang lainnya tidak setuju. ISA dari nebivolol bisa beraksi melalui β_1 -reseptor atau β_2 -reseptor (atau keduanya). Kedua β_2 - dan β_3 -stimulator menghasilkan pelepasan nitrit oksida (NO). Pada arteri dan ventrikel manusia, ISA dari nebivolol tampak beraksi melalui β_2 - reseptor. Ada banyak perdebatan mengenai β_3 -adrenoreseptor sebagai sebuah target terapeutik.

i). Detak jantung

Penurunan detak jantung berkurang dengan agen-agen yang mengandung ISA \rightarrow (lihat Gambar 1-11) \rightarrow dan pada malam hari (ketika latar belakang aktivitas saraf simpatetik adalah rendah \rightarrow (lihat Gambar 1-3), detak jantung bisa dinaikkan oleh pindolol \rightarrow Gambar 1-18.

ii). Curah jantung

Supresi pada curah jantung adalah kekurangan β -bloker dengan β_1 atau β_2 dengan ISA dan bahkan bisa meningkat --- (lihat Gambar 1-11). Namun, β_1 -

stimulasi, sebagaimana muncul dengan nebivolol, dan β 2-stimulasi dengan bopindolol dan celprolol, menghasilkan pelepasan NO. β 1-stimulasi atau NO, dapat memiliki sebuah efek depresijantung, yang tidak menguntungkan untuk pasien dengan gagal jantung.

iii) Aliran darah otot dan resistensi vaskular

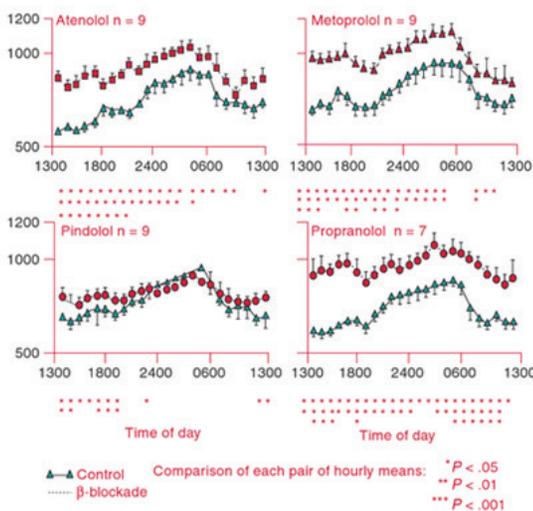
Berbeda pada β -bloker non-ISA, resistensi vaskular akhirnya bisa menurun dengan β -bloker yang mengandung ISA seperti pindolol dan practolol → (lihat Gambar 1-11)→ dan nebivolol. Hal ini bisa bersamaan dengan sebuah kenaikan dalam aliran darah otot saat beristirahat. Namun, pada penderita klaudikasio, aliran darah tungkai menurun dan jarak berjalan kaki tanpa nyeri berkurang (bahkan lebih dibandingkan dengan atenolol)→Gambar 1-19. Kemungkinan ini merupakanbeberapa bentuk vaskular *steal* yang responsibel.

Hal ini mungkin merupakan keterlibatan aksi vasodilatasi dari nerbivolol, dalam bagian stimulasi reseptor estrogen, karena antagonis estrogen tamoxifen mengurangi aksi vasodilator nebrivolol.

iv) Tekanan darah

Penurunan tekanan darah di siang hari dengan pindolol dan oxprenolol adalah sama pada beta-bloker lainnya (lihat Gambar 1-11). Namun tekanan darah nokturnal (sebuah kemampuan untuk memprediksi kejadian kardiovaskular di hari mendatang), yang mana dikendalikan dengan baik oleh β -bloker seperti bisoprolol → (lihat Gambar 1-12), tidak diturunkan oleh pindolol →Gambar 1-20.

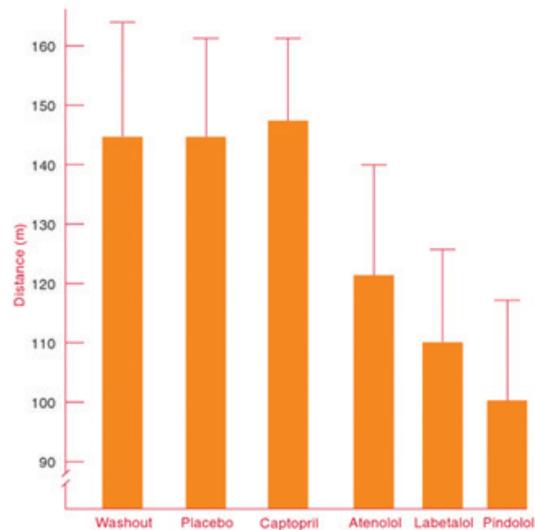
Efek-efek dalam tekanan darah sentral dicakup dalam bab hipertensi.



Gambar 1-18. Efek ISA (pindolol) dan tanpa ISA (atenolol, metoprolol, dan propranolol) pada interval denyut (interval panjang = detak jantung lambat/HR) pada pasien hipertensi. Pindolol meningkatkan detak jantung pada malam hari.

v) Resistensi jalan nafas

β -bloker non-selektif dengan ISA, seperti pindolol, beraksi seperti β -bloker murni pada pasien dengan penyakit jalan nafas reversibel, menginduksi penurunan dalam FEV₁, dan menghambat efek stimulan β_2 (lihat Gambar 1-16a).



Gambar 1-19. Efek obat antihipertensi pada jarak berjalan kaki pada pasien hipertensif dengan klaudikasio kontinyu. β -bloker vasodilatasi (labetalol dengan tambahan aksi α -bloker dan pindolol dengan ISA yang tinggi) secara signifikan mempersingkat jarak dalam berjalan kaki yang bebas nyeri.

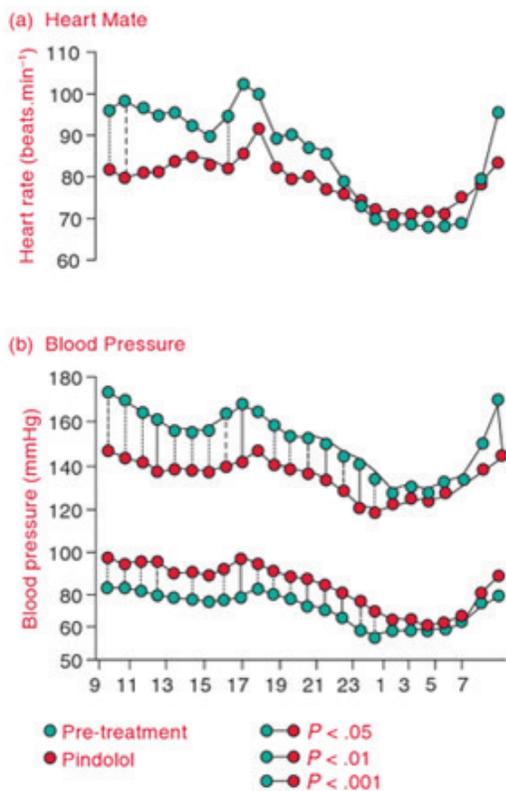
vi) Gangguan Metabolik

β -bloker yang mengandung ISA sedikit menyebabkan atau tanpa gangguan metabolik---(lihat Gambar 1-9). Nebivolol tidak memiliki efek dalam sensitivitas insulin. Signifikansi klinis dari temuan-temuan ini dapat diperdebatkan.

vii) Efek-efek neurohumoral

a) Plasma renin/angiotensin/aksis aldosteron

Pada pasien hipertensi, β -bloker dengan ISA, seperti pindolol dan oxprenolol, sangat menurunkan PRA, lebih baik dibandingkan dengan β -bloker tanpa ISA→Gambar 1-21. Perubahan-perubahan ini ditambah penurunan dalam level-level aldosteron, tidak berkorelasi dengan penurunan dalam tekanan darah.



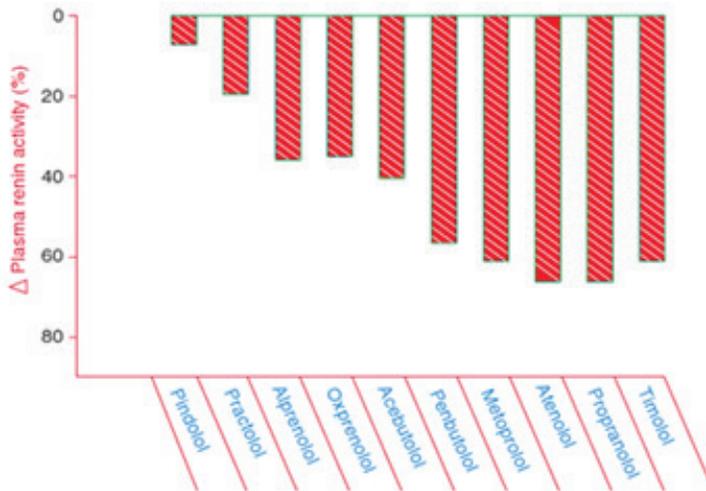
Gambar 1-20. Efek-efek terapi pindolol kronis (ISA tinggi) dalam tekanan darah dan detak jantung selama 24 jam. Tidak ada perlindungan antihipertensi

b) Level-level katekolamin plasma

Dalam hipertensi, berbeda dengan β -bloker non-selektif dan β 1-selektif sederhana (atenolol dan metoprolol), pindolol (dengan ISA) jelas menurunkan level-level plasma noradrenalin plasma--(lihat Gambar 1-16).Sebagaimana penurunan dalam PRA, penurunan dalam tekanan darah tidak berkaitan dengan menurunnya noreadrenalin plasma.

viii) Interaksi adrenalin

β -bloker non-selektif dengan interaksi ISA dengan adrenalin dalam sebuah model yang sama dengan apa yang dari β -bloker non-selektif tanpa ISA (contohnya: sebuah kenaikan yang jelas dalam tekanan darah bisa muncul)→(lihat Gambar 1-10).



Gambar 1-21. β -bloker dengan ISA (yaitu: pindolol) memiliki efek yang kurang dalam mensupresi aktifitas renin plasma (PRA) dibandingkan β -bloker tanpa ISA (yaitu:propranolol).

E). β -bloker / α -bloker non-selektif

(Labetalol dan carvedilol)

i) Detak jantung

Karena α -bloker menginduksi vasodilatasi, efek-efek labetalol dan carvedilol terhadap detak jantung agak kurang dengan sebuah β -bloker klasik seperti propranolol. Dengan labetalol intravena, ada sedikit efek bradikardi (Gambar 1-22). Diberikan secara oral, labetalol dan carvedilol keduanya menurunkan detak jantung saat istirahat dan saat berolahraga namun kurang luas dengan sebuah β -bloker yang lurus.

ii). Curah jantung

Labetalol intravena memiliki sedikit efek pada curah jantung (lihat Gambar 1-22) dan sama halnya dengan labetalol dan carvedilol yang diberikan secara oral.

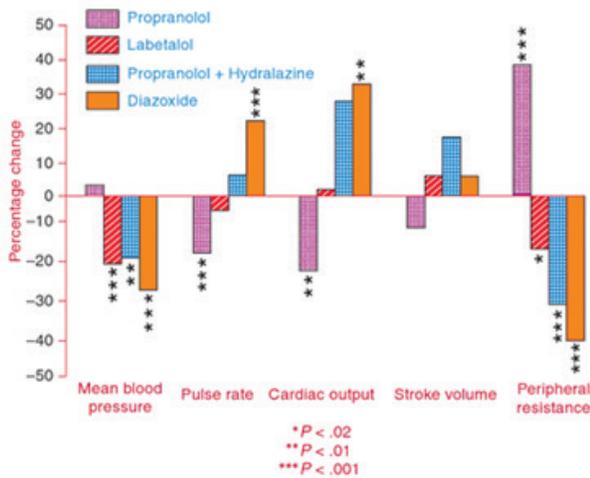
iii). Aliran darah otot dan resistensi vaskular

Labetalol intravena menurunkan resistensi perifer (lihat Gambar 1-22), namun memiliki sedikit efek pada aliran darah otot. Pada pasien dengan klaudikasio berselang, labetalol oral cenderung menurunkan aliran darah otot dan dibandingkan dengan plasebo, secara signifikan menurunkan jarak berjalan kaki bebas nyeri (lihat Gambar 1-19) dan kombinasi atenolol dan nifedipin dimana tidak hanya jarak berjalan kaki yang menurun tapi juga temperatur pada kaki yang dipengaruhi menurun.

iv) Tekanan darah

Tak sama dengan propranolol intravena, labetalol intravena mempengaruhi sebuah penurunan yang jelas dalam tekanan darah----(lihat Gambar 1-22). Labetalol intravena bisa kemudian menjadi sebuah agen yang berguna untuk perawatan hipertensi.

Labetalol oral menurunkan tekanan darah saat berolahraga dan saat beristirahat, meskipun tekanan darah saat beristirahat bisa kurang dikendalikan dengan baik dibandingkan dengan β -bloker lainnya, dan pada level olahraga yang tinggi, periode pasca olahraga bisa mengalami pusing dan mendekati sinkop. Dosis pertama dari carvedilol oral dapat menginduksi sinkop pada pasien penderita hipertensi usia tua.



Gambar 1-22. Perubahan-perubahan hemodinamik pada pasien hipertensi mengikuti labetalol intravena, propranolol, diazoxide, dan kombinasi propranolol dan hydralazine.

vi) Resistensi jalan nafas dan permeabilitas alveolus

Seperti dengan β -bloker non-selektif lainnya, bronkospasme berat telah dilaporkan dengan labetalol dan carvedilol. Carvedilol kurang ampuh dibandingkan dengan bisoprolol mengenai permeabilitas alveolus, menghasilkan penurunan level puncak VO₂ pada pasien gagal jantung (buruk pada ketinggian).

vii) Gangguan metabolik

Gangguan metabolik meliputi lipid-lipid darah, gula darah, dan resistensi insulin tidak muncul dengan carvedilol.

viii) Efek-efek neurohumoral

a). Renin plasma/angiotensin/aksis aldosteron

Dalam hipertensi, labetalol telah terbukti menurunkan PRA. Carvedilol secara signifikan menurunkan PRA dan aldosteron.

Pada pasien gagal jantung yang menggunakan penghambat ACE, carvedilol menginduksi sebuah penurunan PRA akut, namun hal ini tidak muncul setelah satu tahun terapi.

b). Level-level katekolamin plasma

Dalam hipertensi, labetalol menginduksi sebuah peningkatan dalam level-level noradrenalin. Carvedilol tidak menyebabkan perubahan kadar adenalin.

Dalam gagal jantung, carvedilol terbukti menurunkan level-level plasma noradrenalin.

c) Atrium dan peptida natriuretik otak

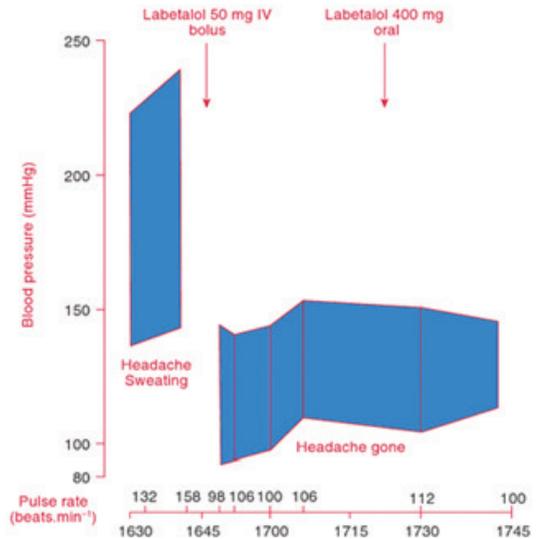
Dalam hipertensi, carvedilol menyebabkan sebuah kenaikan level-level ANP. Dalam gagal jantung, satu penelitian menunjukkan bahwa setelah terapi 6 bulan, carvedilol, berlawanan dengan sebuah penghambat ACE, tidak menurunkan level-level BNP. Berlawanan dengan penelitian-penelitian lainnya yang menunjukkan bahwa terapi kronis dengan carvedilol menurunkan BNP dan ANP dan penurunan dalam BNP berkaitan dengan sebuah prognosis yang baik.

vii) Interaksi adrenalin

Bersamaan dengan α -blokade, respon hipertensif diamati dalam β -bloker non-selektif seperti propranolol dalam kemunculan level-level adrenalin yang tinggi---(lihat Gambar 1-10 dan 1.17)--yang tidak terlihat dalam labetalol. Dengan jelas, intravena yang diikuti oleh labetalol oral sangat efektif dalam menurunkan tekanan darah dan gejala-gejala feokromositoma--Gambar 1-23.

Tabel 1-3. Profil-profil farmakokinetika dari beberapa beta-bloker yang paling umum digunakan

B-bloker	Kelarutan lemak x= larut air xxxxx= larut lemak	Sejauh mana diserap (% dosis)	Waktu dari kadar darah puncak (jam)	Plasma waktu paruh (jam)	<i>First-past (liver) elimination (%)</i>	Bioavailabilitas sistemik	Dimetabolisasi (hati)	Metabolit aktif
Atenolol	x	40-60	2-4	6-10	0	50	Tidak	Tidak
Bisoprolol	xx	>90	2-3	10-12	<10	90	Ya (50%)	Tidak
Carvedilol	xxx	85	1,5	6-7	60-75	25	Ya	Tidak
Labetalol	xxxxx	>90	1-2	3-6	60-70	30-40	Ya	Tidak
Metoprolol	xxx	>90	1-3	3-4	25-50	50-75	Ya	Ya (Lemah)
<i>tartrate slow reelease-succinate</i>				12-24				
Nevibolol	xxxxx	90	1-4	13	70	12-96	Ya	Ya
Oxprenolol	xxx	90	1-1,5	1-2	25-80	20-75	Ya	Tidak
Pindolol	xx	>90	0,5-1	2-5	20	80	Ya	Tidak
Propranolol	xxxxx	>90	1-3	3-4	70	30	Ya	Tidak
<i>slow reelease</i>				10-12				
Sotalol	x	>90	2-3	7-15	0	>90	Tidak	Tidak
Timolol	xxx	>90	1-4	2-5	50-60	40-50	Ya	Tidak



Gambar 1-23. Efek intravena, diikuti oleh oral, labetalol terhadap tekanan darah dan gejala dari seorang pasien krisis hipertensi karena sebuah feokromositoma.

3. Farmakokinetika

Sebuah penentu mayor dari sebuah profil farmakokinetika dari sebuah obat, meliputi β -bloker, adalah solubilitas lipid-nya (lipofilisitas). Seperti sebuah aturan umum, β -bloker lipid yang dapat larut dengan tinggi, seperti propranolol atau metoprolol, akan (a) dengan cepat dan secara lengkap diserap dari saluran gastrointestinal, (b) dengan berat dimetabolisme dalam hati, (c) sangat terikat pada protein-protein plasma, (d) secara luas disalurkan ke seluruh jaringan dan bagian-bagian tubuh, dan (e) memiliki reaksi dalam plasma dengan singkat (dan farmakologika) (yang bisa diperpanjang dengan formulasi pelepasan lambat).

A). Penyerapan dan ketersediaan biologis

i) Efek dari makanan

Penyerapan β -bloker non-metabolik yang larut dalam air seperti sotalol dan atenolol berkurang sekitar 20% karena makanan. Sebaliknya, ketersediaan biologis lipofilik, agen-agen yang terserap dengan baik seperti metoprolol dan propranolol meningkat karena makanan (kemungkinan karena meningkatnya portal aliran darah yang menciptakan sebuah birau fungsional yang mengakibatkan berkurangnya pembersihan).

Makanan tidak memiliki efek pada penyerapan/ketersediaan biologis dari sebuah β -bloker seperti bisoprolol dengan keseimbangan (renal/hepatik) ekskresi/metabolisme.

ii) Efek-efek dari obat-obat lain

Kalsium dan hidroksida aluminium mengurangi penyerapan atenolol sekitar 25%. Furosemid tidak memiliki efek terhadap penyerapan atenolol namun mengubah pembersihan propranolol, mengakibatkan kenaikan 50% level darah dengan kenaikan β -blokade. Ampisilin mengurangi penyerapan atenolol sekitar 50%, dengan kehilangan sekitar 50%, namun tidak memiliki efek dalam atenolol.

Dosis kronis dari metoprolol dan propranolol, namun tidak pada atenolol, meningkatkan level-level diazepam dalam darah sekitar 25%. Propranolol dapat menyebabkan kenaikan relevan secara klinis pada warfarin serum dan waktu protrombin--Gambar 1-24. Quinidin dan propafenon jelas meningkatkan level-level metoprolol dalam darah --- Gambar 1-25.

B) Distribusi

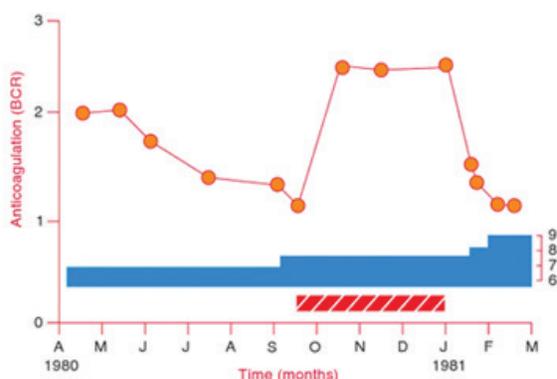
Kelarutan lipid yang tinggi berkaitan dengan besarnya volume distribusi, khususnya dalam pasien obese yang reaksi propranololnya diperpanjang.

Pentingnya secara khusus adalah kemampuan β -bloker melintasi jalur darah-otak. Pada manusia, kontra dengan atenolol yang dapat larut dengan air, agen-agen lipofilik propranolol, oxprenolol, dan metoprolol yang muncul dengan kadar yang tinggi dalam jaringan otak--Gambar 1-26.

C) Eliminasi dan metabolisme

i) Renal

Agen-agen yang terlarut dalam air seperti atenolol dan sotalol, yang semata-mata di-eksresikan lewat ginjal, berakumulasi dengan munculnya disfungsi renal mengakibatkan sebuah eliminasi reaksi obat yang luas.



Gambar 1-24. Interaksi obat dengan propranolol dan warfarin pada pria berusia 63 tahun dengan trombosis dalam vena. Pemberian propranolol menghasilkan sebuah peningkatan yang jelas dalam waktu protrombin. BCR, rasio terkoreksi british.

Gambar 1-27 sebuah penyesuaian dosis adalah penting, penggunaan β -bloker yang dihapuskan oleh metabolisme hepatic atau memiliki sebuah modus ekskresi seimbang antara ginjal dan liver, seperti bisoprolol. Agen-agen yang terlarut dalam air seperti atenolol dapat dihapuskan dengan mudah lewat hemodialisis, seperti pada bisoprolol.

ii) Metabolisme hepatic

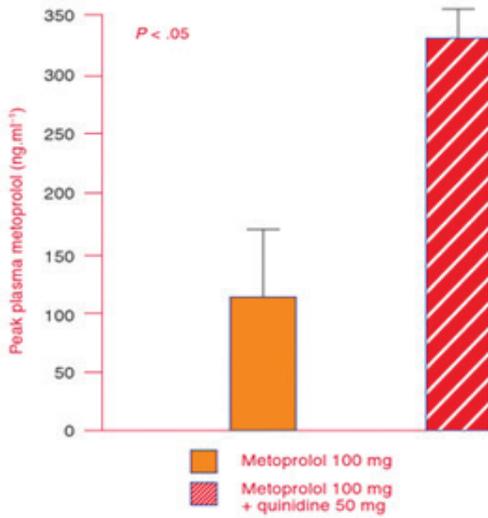
Pada pasien dengan disfungsi hepatic, agen-agen lipofilik seperti propranolol, oxprenolol, dan metoprolol, yang dieliminasi lewat metabolisme hepatic, akan berakumulasi ---Gambar 1-28--- dan memerlukan penyesuaian dosis, tidak seperti sotalol dan atenolol yang dapat larut dengan air, yang tidak perlu penyesuaian dosis.

Pada gagal ginjal, sebuah agen dengan ekskresi yang diseimbangkan seperti bisoprolol juga bisa dipertimbangkan. Gambar 1-29a dan 1-29b menggambarkan hal ini dengan baik, dimana akumulasi obat muncul hanya dalam bentuk-bentuk yang parah dari fiber dan gagal ginjal.

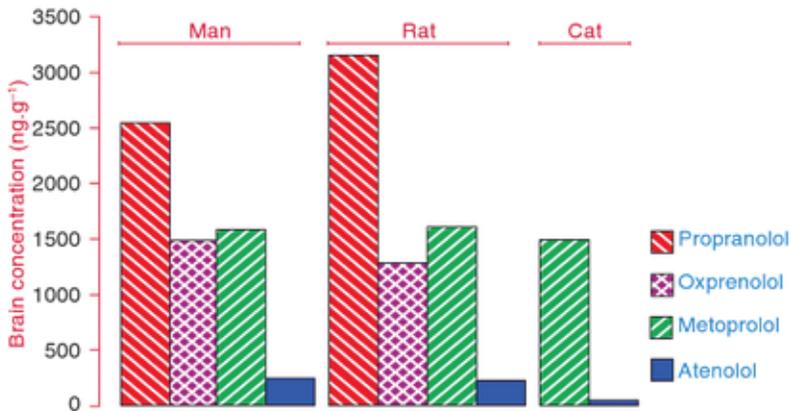
iii) Pasien usia tua

Pembersihan ginjal merusak pada pasien usia lanjut, dengan tingkat filtrasi glomerulus menurun 35%-40% pada pasien berusia 60-80 tahun. Seperti halnya dengan aliran darah hepatic yang menurun 40-45% pada pasien usia lanjut dengan kerusakan aksi enzim liver.

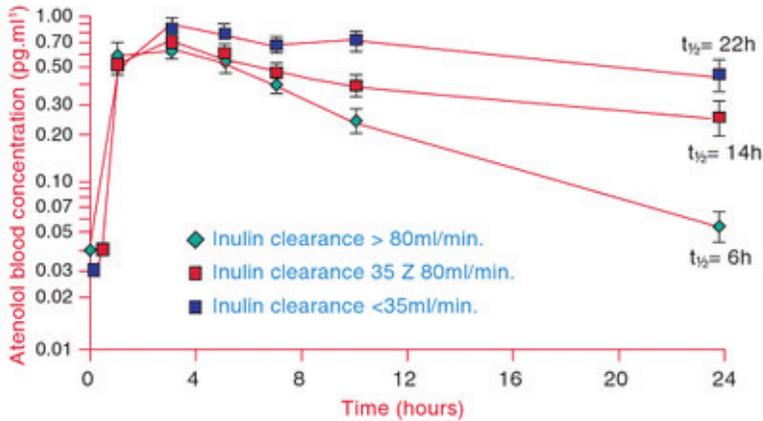
Dengan demikian, level-level darah dari atenolol yang diekskresikan secara renal dan propranolol yang dimetabolismekan secara hepatic --Gambar 1-30-- dan metoprolol meningkat, kemungkinan mengharuskan penyesuaian dosis. Sebuah β -bloker dengan ekskresi yang diseimbangkan (antara ginjal dan liver; seperti bisoprolol) memiliki eliminasi reaksi obat yang sama pada pasien muda dan pasien usia lanjut, dengan demikian tidak memerlukan penyesuaian dosis.



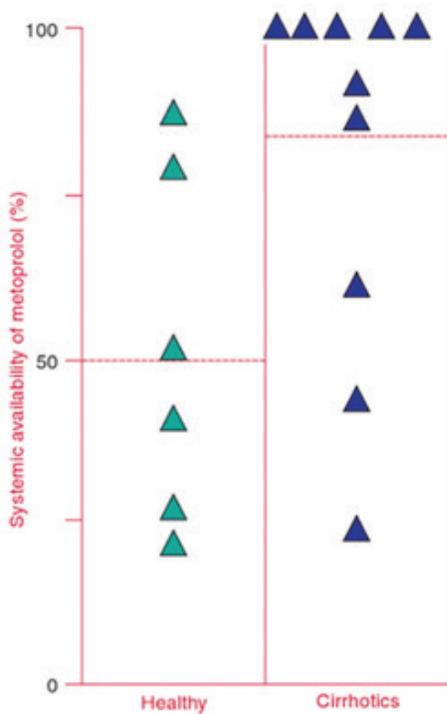
Gambar 1-25. Dalam lima metabolisme eks-tensif dari metoprolol, quinidin oral telah menyebabkan tiga kali lipat dalam puncak kadar plasma metoprolol.



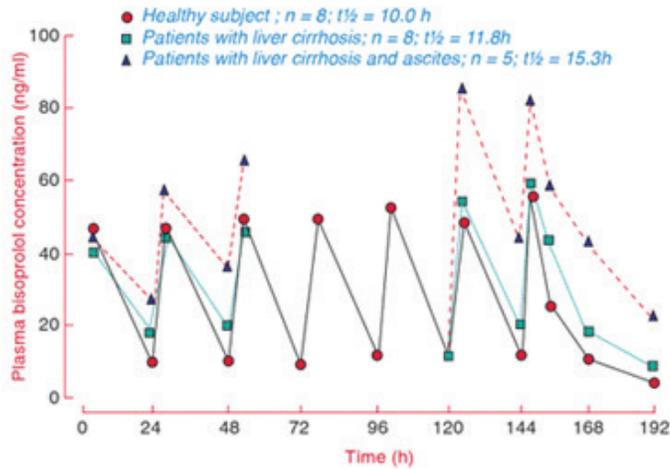
Gambar 1-26. Kadar β -bloker dalam otak pada manusia, tikus, dan kucing. Catat kadar yang sangat rendah dari atenolol hidrofilik dibandingkan dengan kadar yang tinggi dari tiga agen lipofilik propranolol, metoprolol, dan oxprenolol.



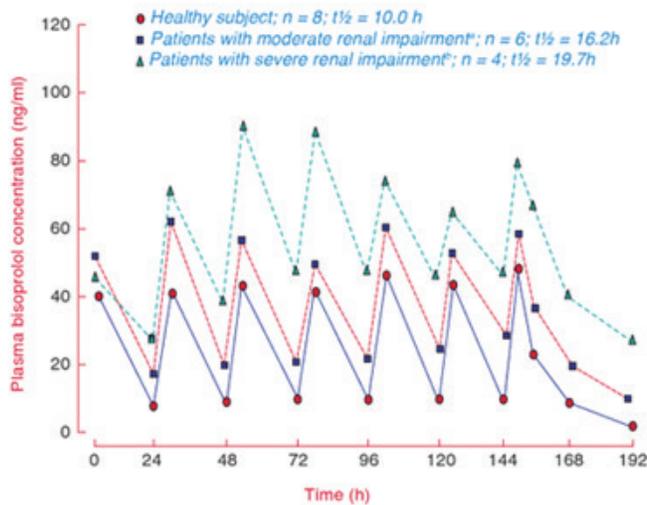
Gambar 1-27. Eliminasi dari atenolol pada tingkat disfungsi renal yang berbeda. Perhatikan hasil eliminasi reaksi dari atenolol sekitar tiga kali lipat lebih panjang pasien dengan disfungsi renal berat dibandingkan dengan yang fungsi renal-nya normal.



Gambar 1-28. Dalam 10 subjek dengan sirosis hepatic, bioavailabilitas sistemik dari metoprolol meningkat sampai 84% dibandingkan dengan 50% pada 6 subyek sehat.



Gambar 1-29a. Hasil level-level plasma dari dosis oral kronis bisoprolol pada subyek sehat dan subyek yang menderita sirosis hati. Hanya dalam kasus yang berat dengan asites dimana reaksi bisoprolol meningkat sekitar 50%.



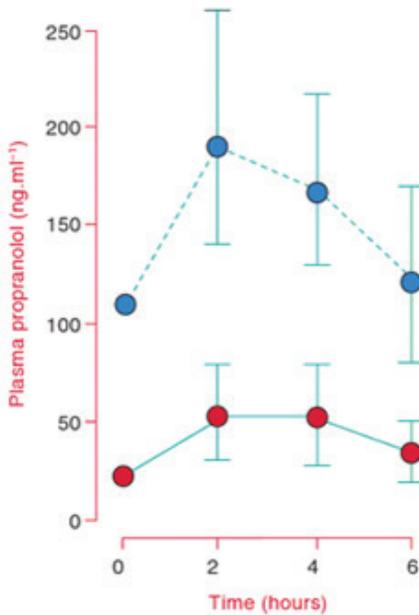
Gambar 1-29b. Hasil level plasma dari bisoprolol dosis oral kronis (10mg) pada subjek yang sehat dan subjek yang ginjalnya terganggu.

iv) Metabolisme yang lambat (polimorfisme genetik)

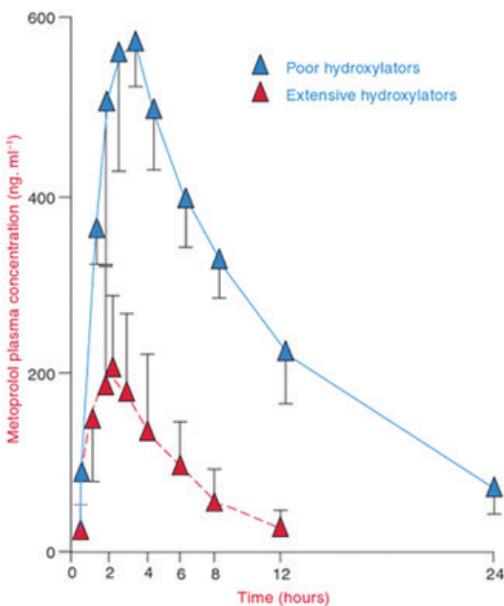
Polimorfisme genetik menghasilkan dua ekstensif-fenotip dan metabolime yang buruk--khususnya relevan dengan hepatic sitokrom sistem P450. Dengan demikian, sebuah β -bloker yang dimetabolismekan seperti metoprolol menunjukkan 17 kali lipat variasi kadar plasma pada pasien yang mengambil dosis yang sama. Metabolisme yang buruk dari metoprolol bisa menunjukkan

3 kali lipat kenaikan dalam level-level darah puncak ditambah sebuah reaksi plasma (Gambar 1-31) berpotensi menghasilkan peningkatan respon farmokologi yang tak diharapkan dan efek samping. Hal ini sama terjadi juga pada nebivolol.

Metabolisme yang buruk semacam itu berjumlah sekitar 8-10% dari populasi orang kulit putih di UK dan mungkin 30% orang cina.



Gambar 1-30. Efek dari usia pada level-level darah propranolol (40mg qd) pada lima pasien tua (lingkaran biru) dan empat pasien muda (lingkaran merah) yang menderita hipertensi. Perhatikan hampir empat kali lipat peningkatan dalam level-level darah puncak pada pasien tua.



Gambar 1-31. Efek dari oksidasi fenotip pada metabolisme metoprolol (200mg). Perhatikan kenaikan 3 kali lipat dalam puncak level-level plasma pada 6 metabolizer yang buruk lawan 6 metabolizer ekstensif.

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

1. Adrenoreseptor α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , dan β_3 didistribusikan keluar melalui tubuh. Reseptor-reseptor β_1 muncul dalam jantung dan ginjal (stimulasi menghasilkan pelepasan renin dari aparatus *juxtaglomerular*).
2. Noradrenalin katekolamin endogen dan adrenalin menstimulasi adrenoreseptor: β_1 dan α dalam kasus noradrenalin serta β_1 , β_2 , dan α pada kasus adrenalin.
3. B-bloker menempati reseptor-reseptor β (dan kadang juga reseptor α , yaitu: labetalol dan carvedilol) dan secara kompetitif menghambat efek-efek adrenalin dan noradrenalin (tingkat penghambatan/respon akan tergantung pada genotip--farmakogenetik reseptor- β pasien); beberapa β -bloker tidak hanya menghambat efek-efek adrenalin dan noradrenalin namun juga secara sebagian menstimulasi reseptornya--ISA).
4. B-bloker menempati reseptor-reseptor β_1 dan β_2 pada tingkat yang berbeda sebagaimana direfleksikan pada rasio selektifitas β_1 -/ β_2 ; ICI 118.551 adalah β_2 -selektif yang tinggi, bisoprolol adalah β_1 -selektif yang tinggi, dengan posisi-posisi menengah dipegang oleh propranolol dan oksiprenolol (keduanya non-selektif) dan atenolol dan metoprolol (keduanya β_1 -selektif sedang).
5. Tingkat denyut jantung saat beristirahat dan berolahraga berkurang sekitar 20%, namun tidak begitu dengan β -bloker dengan ISA atau yang disertai dengan α -blokade.
6. Curah jantung berkurang secara akut oleh β -bloker sekitar 20% namun agak kurang jika ISA ada (dan bahkan bisa meningkat dengan level-level ISA yang tinggi, yaitu: pindolol). Dengan terapi kronis, curah jantung tetap rendah dengan agen-agen non-selektif dan β_1 -selektif moderat namun kembali ke level-level awal dengan bisoprolol β_1 -selektif yang tinggi (terapi 1 tahun), agaknya merefleksikan absennya β_2 -blokade.
7. Resistensi vaskular berkurang sekitar 15% dengan agen-agen nonselektif yang didosiskan secara kronis, 10% oleh β_1 -selektif sederhana (atenolol, metoprolol), dan diturunkan oleh β -bloker dengan level-level β_2 ISA yang tinggi (pindolol) atau sebuah α -blokade (carvedilol), dan setelah jangka panjang, β_1 -selektif tinggi dosis rendah dari bisoprolol pada pasien hipertensi; aliran darah otot dan jarak berjalan kaki (klaudikasio berselang) sedikit dipengaruhi oleh β -bloker.
8. Tekanan darah dinaikkan oleh β_2 -blokade lewat vasokonstriksi. Dengan demikian, absennya β_2 -blokade (bisoprolol) berkaitan dengan kendali tekanan darah yang baik (pada pasien muda/usia menengah yang menderita hipertensi diastolik, kemungkinan berat badan berlebih, dengan aktivitas saraf renin/simpatetik yang tinggi) dibandingkan dengan β -bloker non-selektif (yaitu: propranolol) atau β -bloker selektif sederhana (yaitu: atenolol, metoprolol). α -blokade (yaitu: carvedilol) berkaitan dengan penurunan postural dalam tekanan darah (khususnya pada dosis pertama). B2 (yaitu: pindolol) dan β_3 (yaitu: nebivolol) ISA menurunkan tekanan darah secara utama lewat sebuah

penurunan resistensi perifer. B-bloker klasik kurang efektif dalam menurunkan tekanan darah karena berkaitan dengan status renin yang rendah (yaitu: pada pasien usia lanjut yang menderita hipertensi sistolik dan pasien kulit hitam yang menderita hipertensi).

9. AWR dan permeabilitas alveolus besar dibawah kendali reseptor β_2 . Agen-agen non selektif (yaitu: propranolol dan carvedilol) dan agen-agen β_1 -selektif (atenolol dan metoprolol) dapat meningkatkan AWR, menginduksi bronkokonstriksi, dan menghambat keuntungan bronkodilatori yang menyehatkan dari stimulan-stimulan β_2 ; yang juga menurunkan pembersihan kelebihan cairan dari ruang udara alveolus, jelas tak sesuai pada pasien dengan edem paru. Potensi-potensi masalah semacam itu bisa dihindari dengan dosis yang rendah, β_1 -selektifitas yang tinggi (bisoprolol).
10. Perubahan-perubahan metabolik mempengaruhi gula darah, Hb, dan lipid-lipid yang secara besar dibawah pengaruh β -blokade (propranolol dan atenolol dan metoprolol) dan bisa dihindari dengan β_1 -selektifitas tinggi (bisoprolol), ISA (yaitu: pindolol, nebivolol), atau blokade α (yaitu: carvedilol).
11. β -bloker memodifikasi sistem neurohumoral: (a) β_1 -blokade dapat mengakibatkan penurunan dalam aktifitas renin plasma/angiotensi/aksis aldosteron pada pasien hipertensi dan gagal jantung sistolik, dengan efek ini dikurangi oleh ISA; (b) dalam hipertensi, agen-agen nonselektif dan β_1 -selektif sedang menyebabkan sebuah peningkatan, β_1 -selektifitas tinggi (bisoprolol) tidak menghasilkan perubahan dan agen-agen ISA (pindolol), sebuah penurunan dalam level-level noradrenalin plasma (tidak berkaitan dengan penurunan tekanan darah); dalam gagal jantung sistolik, β_1 -blokade menyebabkan penurunan level-level noradrenalin plasma; (c) dalam hipertensi, β -bloker menyebabkan sebuah peningkatan dalam peptida natriuretik ANP dan BNP; pada gagal jantung sistolik, β_1 -blokade menyebabkan penurunan dalam ANP dan BNP (berkaitan dengan prognosis yang berkembang).

BAB 2

β-BLOKER DAN EFEK-EFEKNYA PADA PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK, PENYAKIT VASKULAR PERIFER (MELIPUTI ANEURISMA AORTA), PEMBEDAHAN NON-JANTUNG (PADA KASUS-KASUS DENGAN RISIKO TINGGI), DAN PROSES ATEROMATOSA

PENDAHULUAN

Ini merupakan ide asli James Black dimana sebuah molekul seharusnya mampu menghambat aksi dari adrenalin dan noradrenalin hormon-hormon stress, dalam teori, mampu memodifikasi efek-efeknya terhadap miokardium iskemik-- yaitu mengurangi atau menghapuskan angina pektoris dan mengurangi risiko infark. β-bloker merupakan hasil dari pemikiran ini, sehingga Ia dianugerahi penghargaan Nobel untuk pengobatan.

1. Pasca infark miokard

Topik ini telah secara luas ditinjau.

A). Intervensi dini (intravena diikuti orak dalam 12-24 jam setelah onset nyeri)

i) Pembebasan nyeri

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa β-blokade intravena menghasikan pemulihan nyeri. Keuntungan ini secara khusus digambarkan oleh atenolol (lawan saline) dalam skor subjektif dan objektif nyeri yang secara signifikan berkurang---Gambar 2-1. Pemulihan nyeri erat kaitannya dengan penurunan tekanan darah-produk tingkat denyut jantung dan mengurangi keperluan akan diamorfin.

ii) Ukuran infark dan reinfarksi

Penurunan ukuran infark (pelepasan enzim CK-MB (MB isoenzim dari kreatin kinase) erat kaitannya dengan penurunan tingkat denyut jantung pada pasien yang menerima β-bloker---Gambar 2-2a. β-bloker menurunkan ukuran infark sebagaimana dinilai dari pelepasan enzim sekitar 30%, namun keuntungan ini

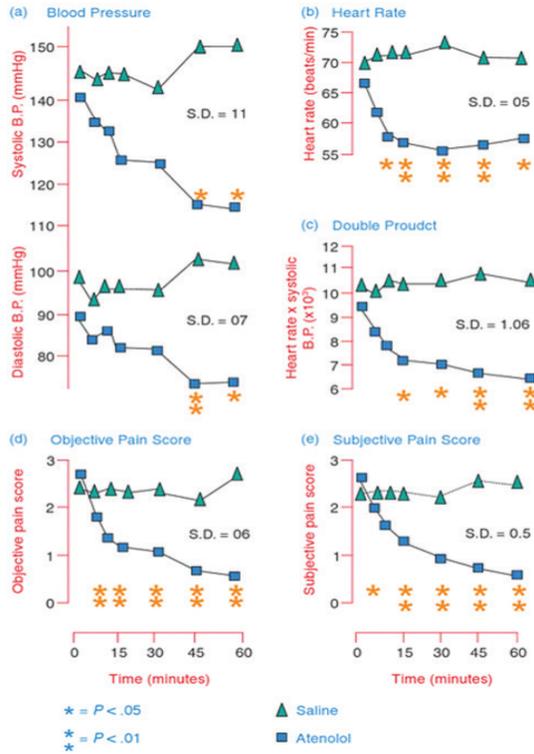
hanya muncul ketika β -bloker intravena diberikan dalam 4 jam atau 4 jam dari onset gejala-gejala--Gambar 2-2v. Ketika ukuran infark dinilai dengan elektrokardiogram (EKG) gelombang R menghilang, prosesnya hampir lengkap dalam 12 jam, dan pemulihan gelombang-R pada mereka yang menerima β -blokade berlanjut meningkat sampai diatas 1 tahun pasca infark.

Tingkat reinfarksi, seperti ukuran infark, juga berkaitan dengan penurunan tingkat gagal jantung. Pada percobaan besar (n=45,852) COMMIT (clopidogrel dan metoprolol dalam infark miokard), tingkat reinfarksi menurun oleh metoprolol (intravena diikuti oleh oral) dengan sebuah signifikan 18% lawan lacebo.

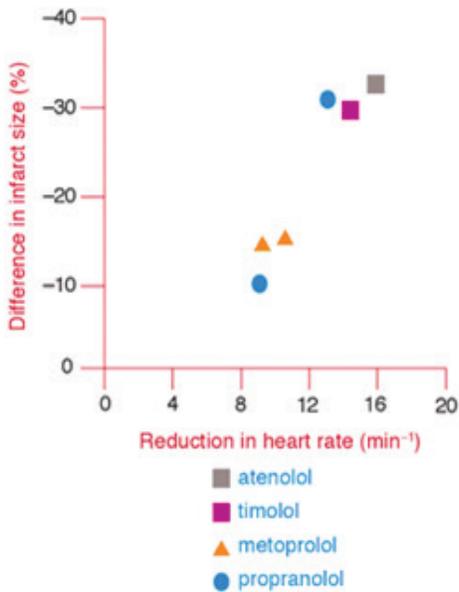
iii). Kematian

Penelitian MIAMI (metoprolol dalam infark miokard akut) dengan 5z78 pasien yang membandingkan lacebo lawan intravena (dalam 24 jm dari onset) diikuti oral (200 mg/hari) metoprolol untuk 2 minggu menghasilkan sebuah penurunan non-signifikan 13% dalam tingkat kematian. Penelitian ISIS-1 (penelitian internasional pertama dari orang-orang yang bertahan dengan infark) dalam 16,105 pasien yang menerima intravena diikuti oleh atenolol oral/100mg/hari) untuk 1 minggu lawan kontrol acak menghasilkan sebuah penurunan signifikan 15 % dalam kematian kardiovaskular di rumah sakit (secara besar karena prevensi ruptur jantung)--Gambar 2-4.Pada tindak lanjut 1 tahun, kematian-kematian vaskular masih secara signifikan menurun. Dalam percobaan COMMIT terbaru, yang melibatkan perbandingan plasebo lawan intravena (tak sama dengan MIAMI) dan ISIS-1 dilanjutkan oleh trombolisis) diikuti oleh metoprolol oral untuk 1 bulan, tidak menghasilkan penurunan dalam tingkat kematian namun sebuah penurunan signifikan 18% dalam reinfarksi dan sebuah penurunan 17% dalam ventrikular fibrilasi. Namun, keuntungan ini tak berimbang dengan kenaikan syok kardiogenik sebesar 30%.

Dengan demikian, intravena diikuti oleh β -blokade oral harus diberikan hanya pada pasien yang secara hemodinamik stabil.



Gambar 2-1. Intervensi dini pasca infark miokard dengan subjek acak menggunakan salin atau atenolol intravena. Penurunan yang signifikan dari skor nyeri obyektif dan subjektif yang muncul dengan atenolol.

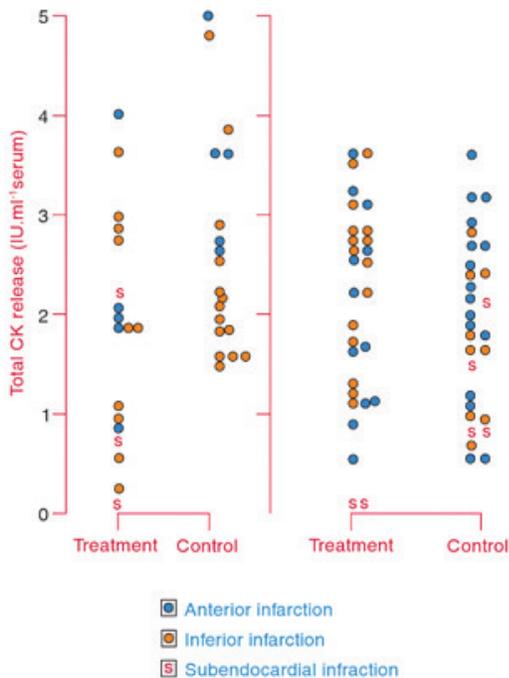


Gambar 2-2a. Efek beta-bloker pada ukuran infark (dinilai dengan pelepasan CK-MB (MB isoenzim kreatin kinase) berkaitan dengan penurunan tingkat denyut jantung. Beta-bloker dimulai IV dalam 12 jam dari onset nyeri dan dilanjutkan secara oral.

B) Intervensi terlambat dengan β -blokade orak (2-28 hari pasca infark miokard)--tingkat kematian dan reinfark

Sebuah tinjauan dari penelitian-penelitian ini mengungkapkan sebuah perbedaan yang nyata mengenai efek β -bloker dengan atau tanpa aktifitas simpatomimetik intrinsik (ISA). Agen-agen tanpa ISA (terutama metoprolol, propranolol, dan timolol) mempengaruhi penurunan sekitar 30% dalam kematian, berlawanan dengan agen-agen dengan ISA (alpronolol, oxprenolol, dan pindolol) yang hanya menghasilkan penurunan sekitar 10 persen dalam tingkat kematian. Gambar 2-5. B-bloker dengan ISA kurang efektif dalam menurunkan tingkat denyut jantung, yang dengan tak diragukan menjumlahkannya sebagai kemampuan yang buruk dalam penurunan tingkat kematian---Gambar 2-6. Metoprolol paling tidak seefektif non-selektif propranolol dan timolol, mengindikasikan bahwa β 1-blokade adalah kandungan yang aktif. Pasien pasca infark dengan gagal jantung yang menerima β -bloker saat masuk rumah sakit dan keluar dari rumah sakit mengalami sekitar 50% penurunan tingkat kematian dalam 3 tahun dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima β -blokade.

Tingkat reinfark non-fatal berkurang 25% dan, seperti tingkat kematian, adalah berkaitan erat dengan penurunan tingkat denyut jantung--Gambar 2-7.

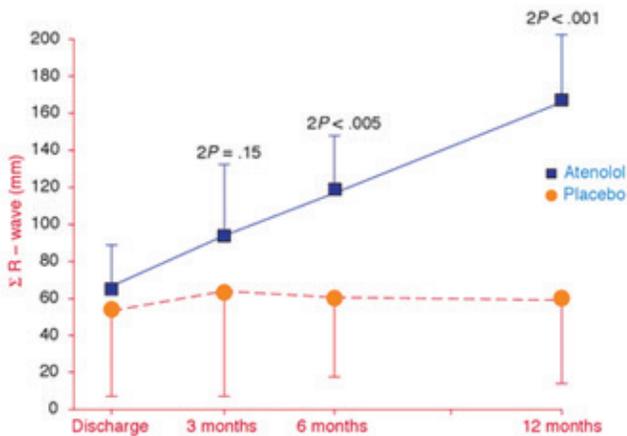


Gambar 2-2b. Pentingnya intervensi dini (<4 jam dari onset nyeri) dengan IV plus beta-bloker oral terhadap ukuran infark.

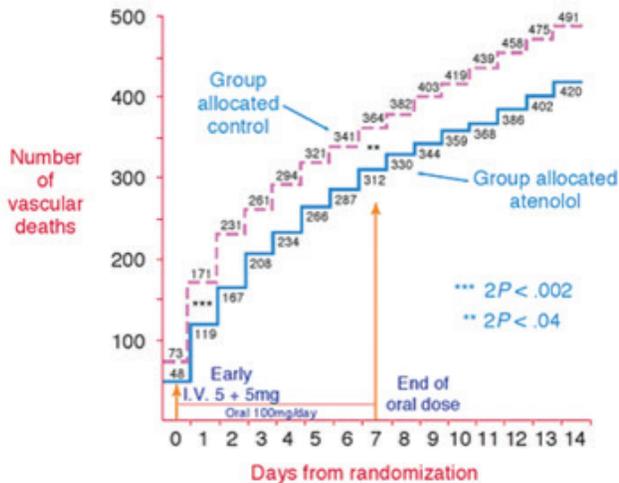
2. Angina pectoris dan iskemia kronis

Topik ini telah ditinjau secara luas.

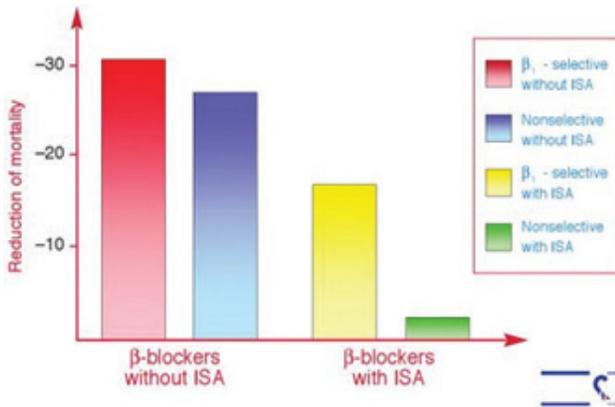
Angina pectoris biasanya disertai oleh depresi segmen ST EKG. Namun, mayoritas besar (~85%) episode-episode EKG iskemik adalah “tenang” dan jumlah puncaknya diantara pukul 06.00 pagi dan 12.00 siang-- periode ini disebut periode rentan.



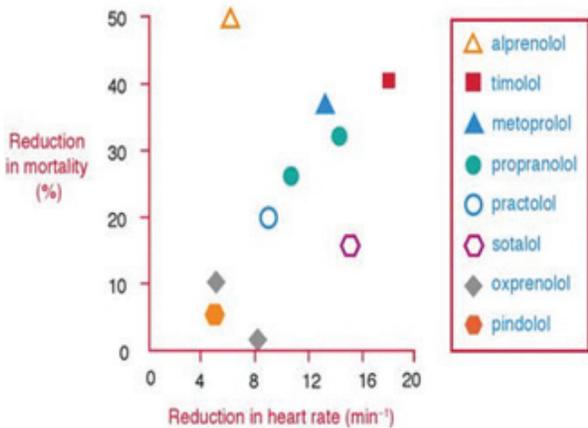
Gambar 2-3. Efek-efek jangka panjang atenolol terhadap skor gelombang-R EKG. Amplitudo pembalikan gelombang R merefleksikan keterbatasan awal ukuran infark



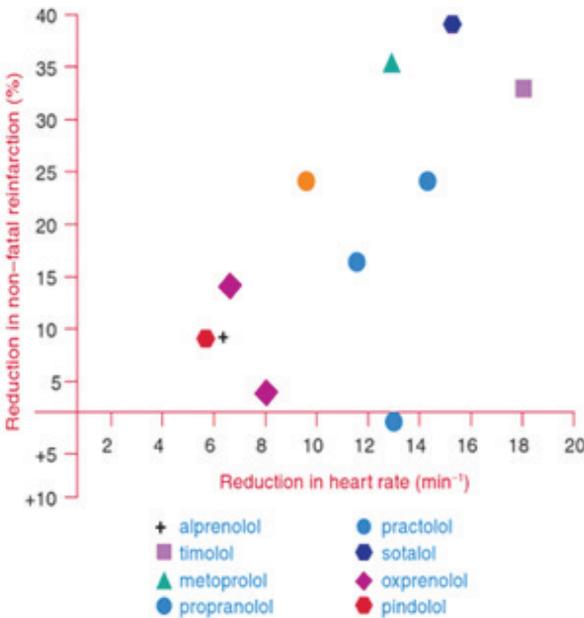
Gambar 2-4. Penelitian ISIS-1: dalam 16.027 kasus infark miokard akut, pemberian atenolol intravena (diikuti oral) dini secara signifikan menurunkan tingkat kematian vaskular dirumah sakit.



Gambar 2-5. Pencegahan sekunder dari kematian pasca infark miokard oleh beta-blokade. Yang memiliki aktifitas simpatomimetik intrinsik (ISA) mengurangi kemampuan beta-blokade.



Gambar 2-6. Hubungan antara penurunan tingkat detak jantung dan kematian setelah intervensi terlambat pasca infark miokard (MI) dengan beta-bloker oral. Semakin besar penurunan tingkat detak jantung, semakin besar penurunan dalam kematian.



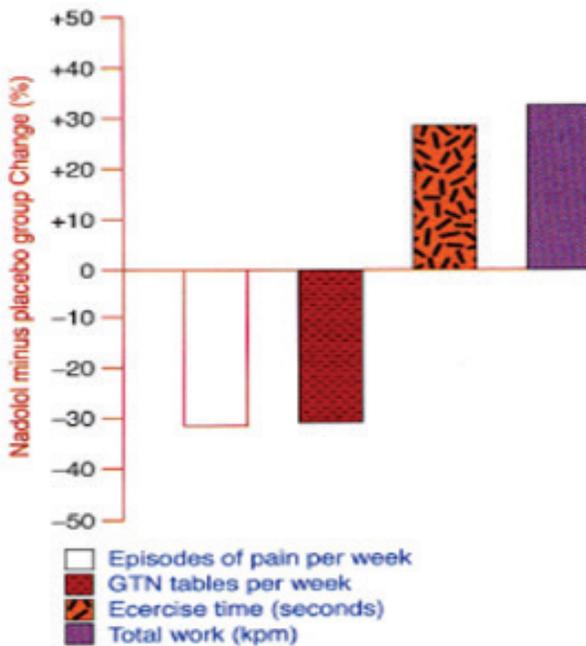
Gambar 2-7. Hubungan antara tingkat denyut jantung dan infark non-fatal dengan beta-bloker oral. Semakin besar penurunan tingkat detak jantung, semakin besar penurunan dalam frekuensi reinfarksi.

A). Peringatan nyeri dan upaya toleransi

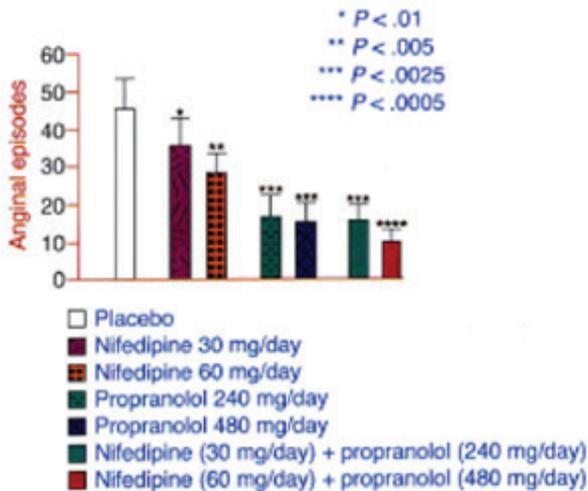
i). B-bloker non-ISA

Agen-agen semacam ini, contohnya, nadolol, mengurangi episode nyeri dan tablet glyceryl trinitrate (GTN) diberikan per minggu sekitar 30% (lawan plasebo) dan meningkatkan waktu olah raga dan kerja total sekitar 25-30%--Gambar 2-8.

β -bloker non-ISA, contohnya, propranolol, adalah lebih efektif dibandingkan kalsium bloker dihidropiridin nifedipin dalam mengurangi episode angina--Gambar 2-9--dan konsumsi GTN. Kombinasi propranolol dan nifedipin lebih efektif dalam mengurangi episode angina dan mengurangi konsumsi GTN. B1-selektif tinggi bisoprolol adalah sama dengan verapamil dalam mengembangkan upaya toleransi pada pasien iskemik, mengindikasikan bahwa β 1-blokade adalah kandungan antiangina yang aktif.



Gambar 2-8. Terapi oral nadolol kronis (lawan plasebo) secara signifikan memperbaiki gejala dan upaya toleransi pasien dengan angina pektoris kronis. GTN, *glyceryl trinitrate*.



Gambar 2-9. Pada pasien dengan angina pektoris berat, propranolol oral lebih superior dibanding nifedepine dalam menurunkan jumlah episode angina. Kombinasi dosis tertinggi propranolol dan nifedipin adalah terapi yang paling efektif.

ii). β -bloker dengan ISA

Dalam sebuah penelitian perbandingan blind silang, acak, yang membandingkan atenolol dan pindolol (ISA tinggi) pada pasien dengan angina kronis, atenolol secara signifikan superior dalam menurunkan jumlah serangan angina dan meningkatkan durasi olahraga. Keuntungan-keuntungan ini berkaitan dengan penurunan terbesar dalam tingkat denyut jantung dengan atenolol dalam periode 24 jam.

iii). Sindroma X

Sindroma ini, lebih umum pada wanita, menyerupai angina pektoris klasik namun muncul dengan jelas dalam arteri-arteri koroner. Namun kelainan dalam mikrovaskular telah dideteksi, mengakibatkan kerusakan vasodilatori balik.

Satu penelitian plasebo-terkontrol menunjukkan propranolol kurang superior dibandingkan dengan diltiazem dalam mengendalikan gejala; sebaliknya dalam penelitian lain menunjukkan bahwa atenolol lebih superior dibandingkan nitrat-nitrat dan amlodipin dalam meringankan gejala dan propranolol lebih superior dibanding verapamil.

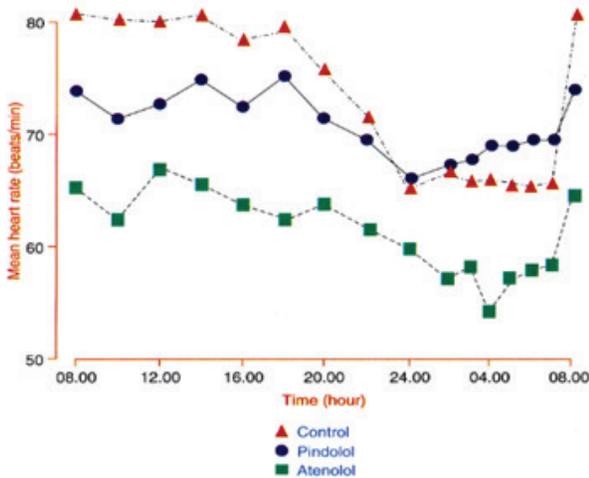
B). Penurunan dalam jumlah episode depresi segmen ST EKG tenang dan bernyeri (total beban iskemik) oleh β -blokade

Iskemia tenang memiliki sebuah prognosis yang seburuk dengan iskemia bernyeri dan erat kaitannya dengan ventrikular fibrilasi dan kematian mendadak. Dengan demikian, supresi dari episode-episode ini adalah penting.

Iskemia tenang dan bernyeri (total beban iskemik) berkaitan dengan tingkat denyut jantung yang tinggi. Kami dengan demikian memprediksi bahwa β -bloker dengan ISA akan kurang efektif dalam mensupresi episode-episode iskemik ini; hal ini adalah

kasus yang sebenarnya. Sebuah penelitian double blind, acak yang membandingkan atenolol dan pindolol menunjukkan bahwa pindolol kurang efektif dalam menurunkan tingkat denyut jantung, dan bahwa malah meningkat pada malam hari--Gambar 2-10. Oleh karena itu, pindolol, tak sama dengan atenolol, yaitu tak mampu menurunkan episode nokturnal iskemia dan kurang efektif dibandingkan dengan atenolol dalam mengurangi nyeri pada waktu siang hari dan episode tak bernyeri.

Dalam studi skala besar TIBBS (total beban iskemik bisoprolol) yang meliputi 330 pasien dengan angina stabil dengan depresi segmen ST, jumlah episode iskemik berkaitan langsung pada kejadian jantung yang terlambat bisoprolol lebih efektif dibandingkan dengan subyek yang menggunakan nifedipin dalam mensupresi episode-episode iskemik selama periode 24 jam---Gambar 2-11.Keuntungan bisoprolol secara khusus nampak diantara jam 6.00 pagi dan sore, yang adalah periode rentan yang juga merupakan puncak episode iskemik. Hasil yang sama telah dicatat dalam metoprolol. Periode rentan berkaitan dengan memuncaknya aktifitas saraf simpatetik dan berkaitan dengan meningkatnya risiko infark miokard (IM) dan kematian mendadak, yang dikurang oleh β -blokade.

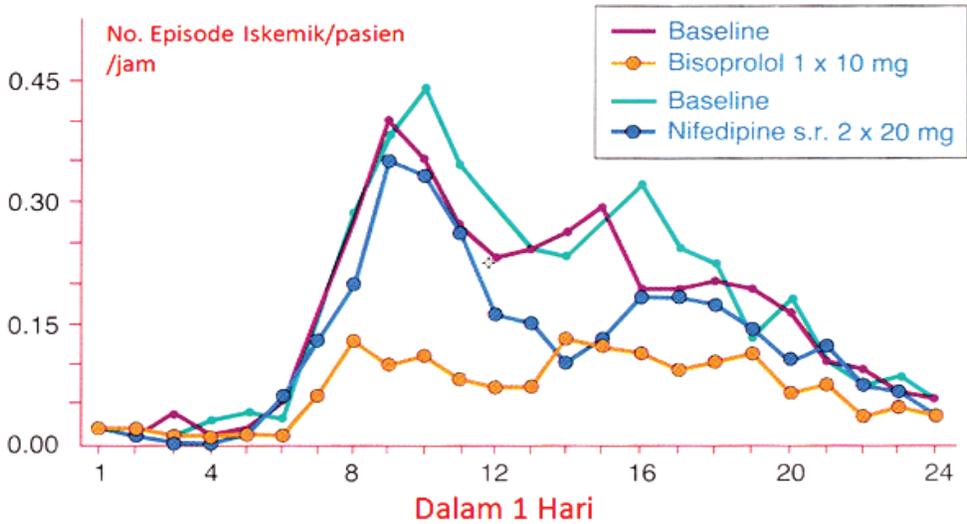


Gambar 2-10. Efek atenolol oral kronis dan pindolol (ISA tinggi) terhadap tingkat denyut jantung dalam 24 jam pada pasien dengan angina nokturnal. Perhatikan bahwa pindolol meningkatkan tingkat denyut jantung nokturnal.

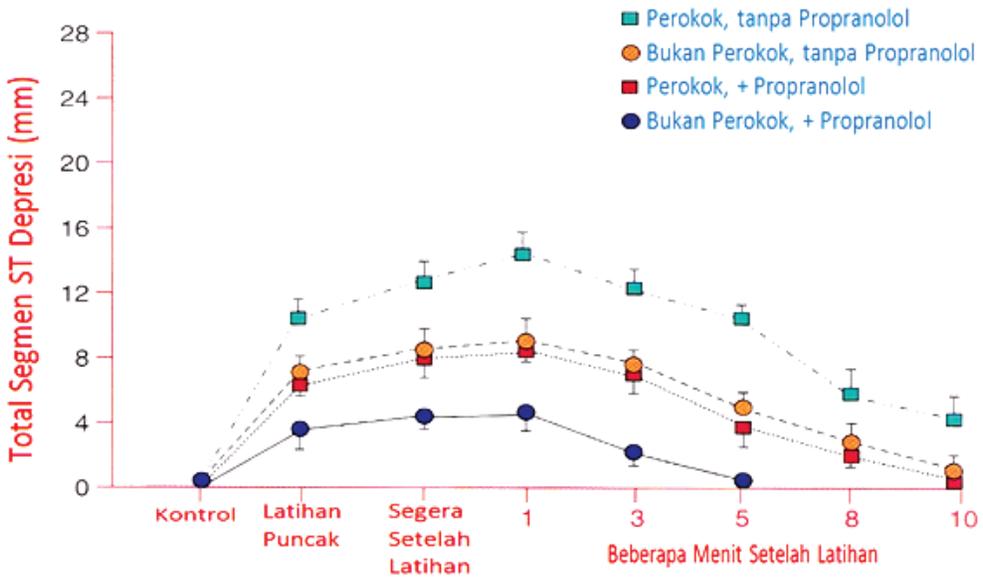
C). Merokok dan iskemia tenang

Pada pasien dengan penyakit arteri koroner, merokok meningkatkan permintaan oksigen miokard dengan meningkatnya detak jantung dan tekanan darah dan menurunnya aliran darah koroner, mengakibatkan berkurangnya perfusi miokard.

Merokok dapat meningkatkan tingkat depresi segmen ST dan memperburuk gejala-gejala angina dalam absen dan hadirnya propranolol---Gambar. 2-12. Kemampuan nifedipin juga berkurang karena merokok, bahkan juga dalam kasus dengan propranolol dan atenolol.



Gambar 2-11. Profil sirkadian dari episode-episode iskemik dalam pasien (n=330) dengan angina stabil pada awal dan selama pemberian bisoprolol 10-20 mg od atau nifedipin 20-40 mg bid pelepasan lambat (s.r). Bisoprolol jelas lebih superior, khususnya pada periode rentan antara jam 6 pagi dan sore.



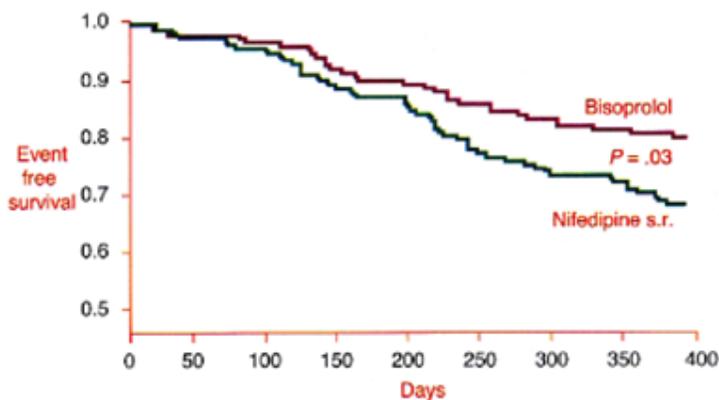
Gambar 2-12. Merokok memperburuk episode iskemik yang dipicu saat berolahraga (dalam EKG) dan menghapuskan efek anti-iskemik dari propranolol oral kronis pada pasien dengan angina.

D). Penurunan risiko kejadian kardiovaskular oleh β -blokade pada pasien dengan iskemia miokard stabil, kronis

Dalam angina pra-infark, sebagaimana dalam penelitian HINT (percobaan inter-universitas Holland), metoprolol lebih superior dibandingkan dengan nifedipinde dalam mencegah kejadian jantung. Dalam situasi yang lebih umum “stabil”, atenolol dan bisoprolol telah menunjukkan keuntungannya. Dalam ASIST (penelitian iskemia tenang atenolol) yang melibatkan 306 pasien dengan iskemia harian, atenolol yang diberikan pada pasien lebih superior dibanding plasebo dalam meningkatkan daya tahan hidup bebas kejadian jantung pada 1 tahun dan juga meningkatkan waktu pada kejadian kardiovaskular pertama. Studi TIBBS dengan 307 pasien dengan miokard stabil iskemia menunjukkan bahwa bisoprolol lebih superior dibandingkan nifedipinde dalam mencapai daya tahan hidup bebas kejadian jantung. Gambar. 2-13.

E). Kemungkinan mekanisme keuntungan-keuntungan β -bloker dalam penyakit jantung iskemik.

Hal-hal ini telah dibahas secara ekstensif.



Gambar 2-13. Penelitian double-blind, secara acak antara bisoprolol 10-20 mg od dan pelepasan lambat (s.r) nifedipin 20-40 mg bid selama 1 tahun pada 307 pasien dengan angina stabil. Daya tahan hidup bebas kejadian ($p < 0,02$) dengan bisoprolol.

1. Penurunan dalam kebutuhan oksigen miokardium lewat sebuah penurunan denyut jantung, tekanan darah dan kontraktilitas ventrikular.
2. Memperlambat detak jantung dengan memperpanjang periode pengisian diastolik koroner.
3. Mendistribusikan kembali aliran koroner ke area-area subendokardial.
4. Meningkatkan ambang batas terhadap ventrikular fibrilasi.
5. Penurunan ukuran infark dan penurunan dalam risiko ruptur jantung.

6. Penurunan dalam tingkat re-infark.
7. Regresi dari proses ateromatosa.
8. Stabilisasi plak ateromatosa.

3). Penyakit arteri perifer (meliputi aneurisma vaskular) dan pembedahan non-jantung dalam kasus dengan risiko tinggi

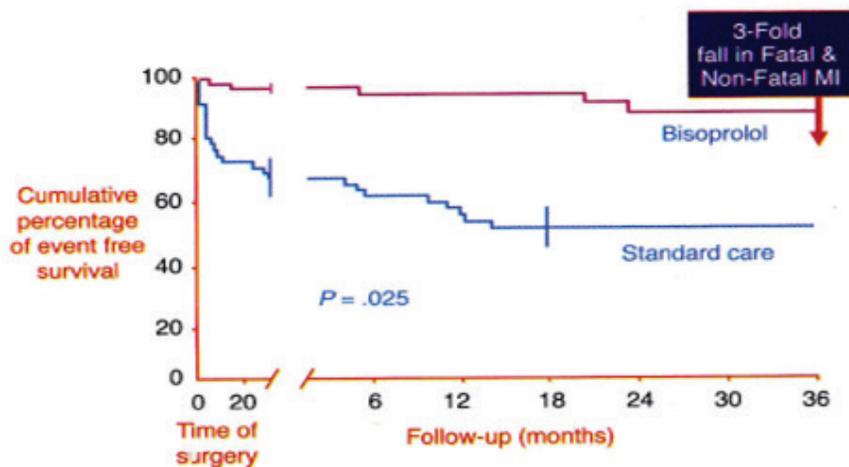
A). Jarak berjalan kaki yang bebas nyeri

Dalam bab farmodinamik, telah menunjukkan bahwa β -bloker memiliki sedikit efek atau tidak sama sekali saat beristirahat dan berolahraga berkaitan dengan aliran darah di kaki (hal.13) dan tidak mengurangi jarak berjalan kaki bebas nyeri. Namun, β -bloker dengan sifat-sifat vasodilator (yaitu: pindolol dengan ISA, labetalol dengan sebuah sifat-sifat penghambat) secara signifikan mengurangi jarak berjalan kaki bebas nyeri (halaman 22,24 dan 27) kemungkinan karena fenomena pencurian vaskular. Efek detrimental yang sama dicatat ketika sebuah β -bloker non-vasodilatasi (atenolol) dikombinasikan dengan sebuah vasodilator (nifedipin) (halaman. 27).

B). Kasus-kasus risiko tinggi yang muncul pada pembedahan non-jantung

Sebuah contoh klasik pasien dengan risiko tinggi (penyakit arteri koroner dan penyakit arteri perifer) yang muncul dalam pembedahan vaskular adalah dalam penelitian DECREASE (*Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo*) I. Seratus dua puluh pasien diacak untuk menerima plasebo atau bisoprolol 5-10 mg yang dimulai sekitar 1 bulan pra-pembedahan dan dilanjutkan 1 bulan pasca-pembedahan. Ada sebuah penurunan yang signifikan tinggi dalam tingkat kematian jantung dan MI non-fatal pada kelompok pasien yang menerima bisoprolol---Gambar 2-14.Setelah tindak lanjut tahun ke 2, ada penurunan ambang batas dalam kelompok pasien yang menerima bisoprolol.

Namun yang mengejutkan, sebuah percobaan skala besar yang meliputi metoprolol tidak mengkonfirmasi temuan-temuan tersebut diatas. Percobaan POISE (*Peri-Operative Ischaemic Evaluation*) mengacak kelompok (penyakit aterosklerotik, penyakit arteri koroner dan penyakit arteri perifer) dari 8.351 untuk menerima plasebo atau metoprolol 100 mg pelepasan luas 2-4 jam pra-pembedahan dengan dilanjutkan 200 mg per hari untuk 30 hari pasca operasi. Ada sebuah penurunan yang signifikan dalam titik akhir utama dan MI, namun stroke, dan tingkat kematian secara signifikan meningkat karena metoprolol--Gambar 2-15.Para penulis menjelaskan hasil-hasil ini karena telah terjadinya hipotensi intra dan pasca operasi.Fakta ini tidak terjadi dalam penelitian bisoprol dalam DECREASE1 karena bisoprol diberikan dalam 1 bulan sebelum pembedahan dan dengan dosis yang rendah.B-bloker yang diberikan segera sebelum pembedahan dapat meningkatkan tingkat stroke.

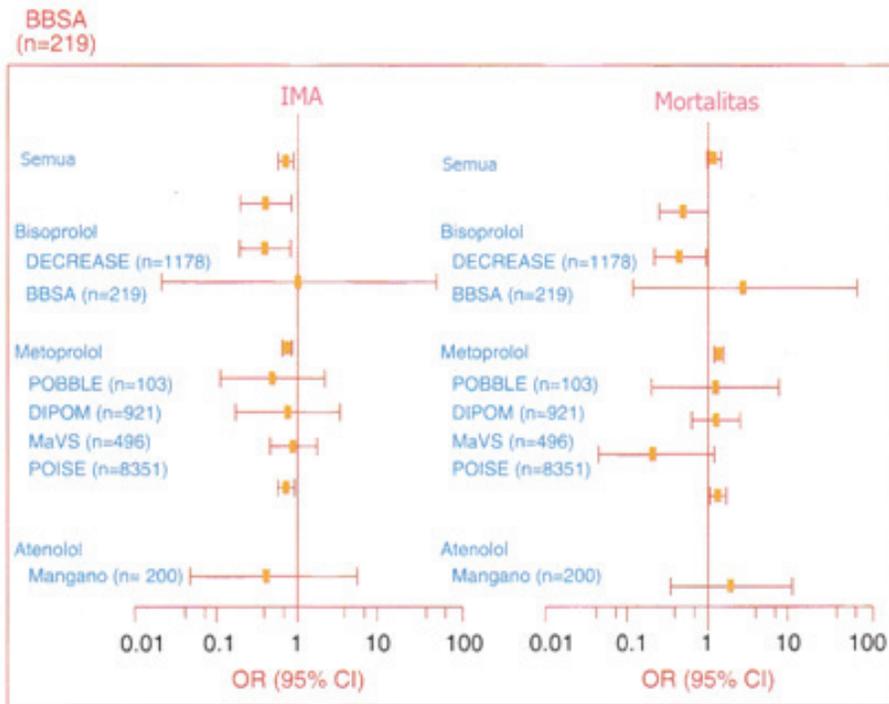
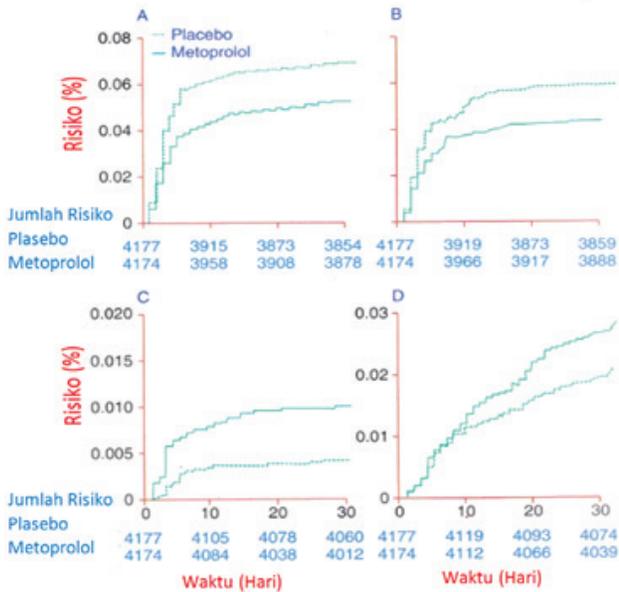


Gambar 2-14. Penelitian penurunan 1 menunjukkan bahwa pada pasien berisiko tinggi yang menjalani operasi nonjantung, perioperative β 1-blokade dengan Bisoprolol secara signifikan mengurangi titik akhir utama gabungan kematian jantung dan infark miokard.

Sebuah meta-analisis mengenai β -bloker peri-operatif dalam pembedahan nonjantung telah menyimpulkan bahwa bukti yang ada tidak mendukung penggunaan β -bloker. Namun, editorial yang menyertai penelitian tersebut menunjukkan bahwa kesimpulan yang dibahas sebelumnya adalah berdasarkan pada hampir seluruh hasil studi POISE adalah negatif, seperti yang digambarkan dalam panduan-panduan Eropa---Gambar 2-16.

Konfirmasi dari keuntungan-keuntungan β -blokade dalam pembedahan non-jantung segera akan diterbitkan. Penelitian DECREASE IV yang meliputi 1066 pasien risiko tinggi yang akan menjalani pembedahan non-jantung, diacak untuk terapi kontrol, fluvastatin, bisoprolol, dan kombinasi fluvastatin dan bisoprolol. Perawatan dimulai sekitar 1 bulan pasca-pembedahan. Komposit titik akhir dari kematian jantung dan MI telah dikurangi sebesar 66% dengan bisoprolol, dan efek dari kombinasi dengan fluvastatin bahkan lebih jelas--Gambar 2-17. Lebih penting lagi, ketika hasil-hasil dari percobaan DECREASE IV dikombinasikan dengan hasil dari percobaan DECREASE I dan III, jelas bahwa bisoprolol telah tidak meningkatkan frekuensi stroke yang kontras dengan metoprolol (dalam percobaan POISE) lakukan.

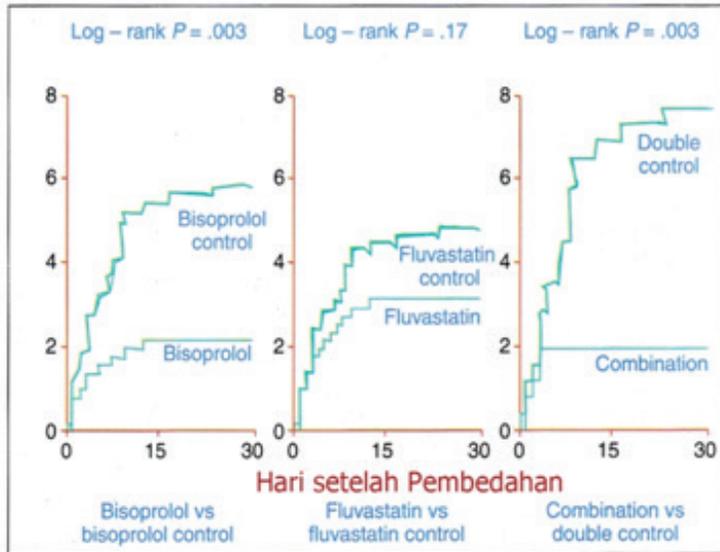
Sebuah editorial yang mencari kejelasan dari subjek yang disimpulkan bahwa bukti yang didapat mendukung penggunaan β -bloker perioperatif pada pasien yang telah dalam terapi ini atau yang menderita iskemia jantung, dengan titrasi dosis secara hati-hari tiap hari dan minggu-minggu sebelum pembedahan.



Gambar 2-16. Hanya bisoprol (lawan metoprolol dan atenolol), memberikan risiko perioperatif yang tinggi, kasus-kasus pembedahan non-jantung, memiliki efek-efek keuntungan yang signifikan terhadap frekuensi infark miokard dan semua penyebab kematian, kemungkinan karena dosis yang sedikit diberikan dalam beberapa minggu sebelum pembedahan.

C) Bahaya-bahaya dari penarikan β bloker perioperatif tiba-tiba.

Dalam 140 kasus dari pasien pembedahan vaskular yang menggunakan β -bloker perioperatif, 8 pasien telah ditarik β -blokernya tiba-tiba dalam periode perioperatif, menghasilkan kenaikan tingkat kematian 50% dibandingkan dari pasien yang tetap menggunakan β -bloker.



Gambar 2-17. Pada pasien dengan risiko pembedahan menengah, bisoprolol atau bisoprolol plus-fluvastatin secara signifikan menurunkan tingkat kematian jantung 30 hari dan infark miokard (IMA).

D). Pembedahan jantung dan β bloker.

Keuntungan-keuntungan β -blokade pada pembedahan non-jantung kemungkinan muncul juga pada pasien yang menjalani pembedahan *bypass graft* (CABG).

Bisoprolol diberikan dalam 6 jam pasca CABG (n= 200) dan dilanjutkan selama 1 bulan efektifnya sama dengan amiodarone dalam mengurangi frekuensi fibrilasi atrium. Hal ini sangat kontras dengan penghambat enzim perubahan angiotensi (ACE), yang tidak hanya meningkatkan risiko fibrilasi atrium tapi juga menggandakan tingkat kematian perioperatif.

Tabel 2-1. Terapi β -bloker profilaktik dan efeknya terhadap frekuensi stroke setelah pembedahan nonjantung pada pasien dengan risiko moderat-tinggi; POISE (metoprolol) vs. DECREASE I+II+IV (bisoprolol).

Penelitian	n	rasio odds untuk stroke (CI)	Nilai p
POISE (metoprolol)	8351	2.2(1.3-1.8)	< 0,05
DECREASE I, II, IV (Bisoprolol)	3884	1.16(0.4-3.4)	> 0,05

CI, interval keyakinan.

E). Aneurisma

i). Aneurisma aorta abdominal.

Pasien dengan aneurisma aorta yang akan menjalani pembedahan mendapatkan keuntungan yang signifikan dari β -blokade perioperatif (khususnya jika diresepkan dengan sebuah statin) dalam hal berkurangnya tingkat kematian perioperatif dan infark miokard non-fatal.

Dalam hal pertumbuhan aorta abdominal, bukti dini menunjukkan bahwa β -bloker memperlambat tingkat ekspansinya. Bahkan baru-baru ini, β -bloker direkomendasikan dibandingkan bloker kalsium, yang bisa meningkatkan kesempatan munculnya aneurisma aorta abdominal. Namun, hasil-hasil dari studi plasebo-terkontrol skala besar dan sebuah meta-analisis sistematis dari data yang ada menunjukkan bahwa β -bloker tidak memperlambat tingkat pertumbuhan aneurisma aorta abdominal.

ii). Aneurisma diseksi.

Paling banyak aneurisma diseksi naik dari nekrosis medial kistik, biasanya berkaitan dengan aterosklerosis. Sebuah presentase yang kecil (~4%) dihasilkan dari sindroma marfan, namun paling banyak berkaitan dengan hipertensi (82%) dan merokok (62%). Kondisi ini memiliki tingkat kematian yang menakutkan; kasus-kasus yang tak terobati memiliki tingkat kematian 22% pada 6 jam, 50% dalam 48 jam, 70% dalam 1 minggu, dan 90% dalam 3 bulan. Dengan demikian, diwajibkan adanya perawatan mendesak.

Aneurisma tipe A mempengaruhi aorta proksimal atau asending, dan banyak dari kasus-kasus ini langsung menjalani pembedahan. Tipe B, atau distal, diseksi-diseksi descending sering dirawat dengan terapi medis kronis.

Terapi akut (dalam perawatan inap) memerlukan penurunan tekanan darah dengan segera dan penurunan velositas ejeksi. Dengan demikian pasien memerlukan nitroprusid intravena plus β -bloker, bertujuan untuk tingkat denyut jantung diantara 50 dan 60 detak/menit dan sebuah tekanan darah sistolik 90 sampai 120 mm Hg. Dua puluh persen sampai 30% pasien tipe B memerlukan pembedahan. Untuk pasien

yang dikelola dalam terapi medis kronis, β -bloker adalah batu penjurur perawatan, mengurangi kebutuhan akan pembedahan, waktu tinggal dirumah sakit, dan biaya dibandingkan dengan terapi-terapi antihipertensi lainnya-- tabel 2-1a.

β -bloker secara jelas beraksi lewat β -blokade dan telah menurunkan respon inflamasi yang mendasari sebagaimana dibuktikan dari sebuah penurunan dalam protein C-reaktif (CRP) dan level darah putih (WBC). Namun dalam sindroma marfan, β -bloker tampak tak seefisien dalam mencegah diseksi seperti menghambat matriks metalloproteinase-2 dan -9.

4. β -bloker dan plak ateromatosa

A). Model-model hewan

Topik ini telah ditinjau kembali. Hal ini tampak dimana hewan dengan pola makan aterogenik adalah rawan terhadap perubahan dalam aorta dan pembuluh darah koroner dan lesi-lesi ini ditardasi oleh β -blokade. Propranolol menginduksi perubahan-perubahan lipid darah dalam cocks dan nonyet namun menurunnya lesi-lesi ateroma koroner sekitar 60%. Jadi, kemampuan propranolol menjadi anti-aterogenik dibawah kondisi-kondisi hiperadrenergik.

B). Manusia dan proses ateromatosa.

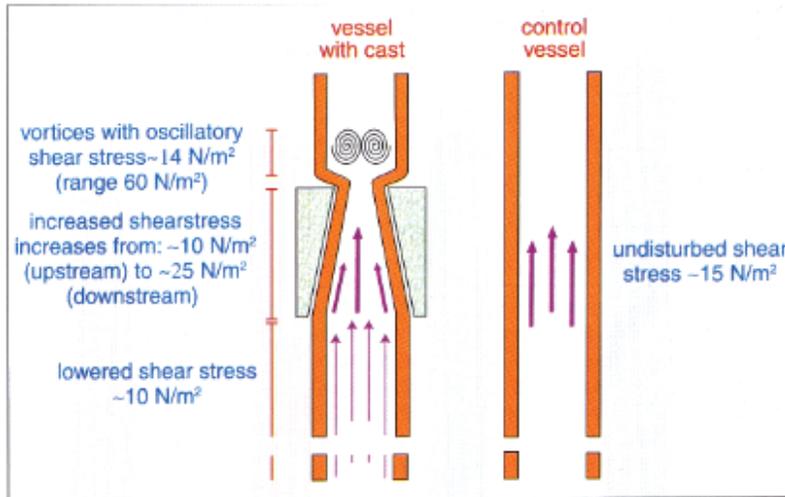
Proses ateromatosa manusia jelas memiliki sebuah proses inflamasi yang mendasari sebagaimana dibuktikan dengan CRP yang tinggi dan level-level interleukin-6 (IL-6). Plak ateromatosa tampak berada dibawah kendali pola aliran darah pulsasi. Pola stres pergeseran osilatori mendukung pembentukan formasi plak berlawanan dengan area-area tekanan tinggi (aliran laminar), yang membebaskan plak ateromatosa---Gambar 2-18---kemungkinan karena pelepasan nitrik oksida (NO). Frekuensi aliran pulsasi dibawah kendali tingkat denyut jantung dan tekanan geseran tinggi (laminar) yang diinginkan---pola aliran yang didukung oleh tingkat denyut janyung yang rendah.

Paling banyak kasus (75%) dari infark miokard dihasilkan dari pecah-pecahnya plak yang rentan menghasilkan pembentukan trombus intravaskular---Gambar 2-19. Maka, stabilisasi plak adalah sebuah konsep penting terhadap pencegahan pecah-pecahnya plak dan infarksi.

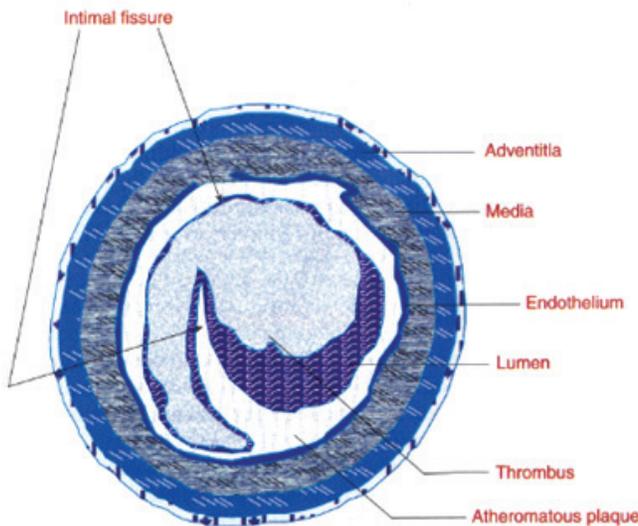
Tabel 2-1a. Efek β -blokade terhadap manajemen aneurisma diseksi tipe b (distal)

Perawatan Antihipertensi	Kebutuhan untuk Pembedahan (%)	Jumlah hari di Rumah Sakit	Biaya (euro) per pasien
Terapi BB	20	2	644
Tidak terapi BB	53	16	12,728

BB, β -bloker



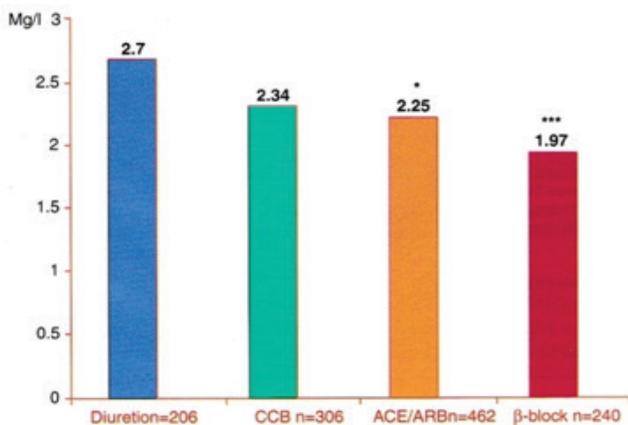
Gambar 2-18. Aliran laminar dan stres geseran tinggi dalam dinding endotelial mengurangi risiko pembentukan plak aterosklerotik.



Gambar 2-19. Ruptur plak teromatosa/trombosis intraluminal dan infark miokard. Trombus juga muncul dibawah intima

i). β -bloker dan proses inflamasi

Banyak faktor yang mendasari proses inflamasi, sebuah komponen besar adalah aktifitas saraf (β_1) simpatetik tinggi/level-level noradrenalin. Dengan demikian, pada pasien dengan penyakit jantung iskemik dan hipertensi, β -bloker lebih efektif dibanding diuretik, bloker kalsium, dan penghambat ACE dan penghambat reseptor I angiotensin dalam menurunkan level-level CRP--Gambar 2-20.



Gambar 2-20. Efek monoterapi perawatan anti-hipertensif terhadap level-level protein c-reaktif. ACE/ARB, enzim pengubahan angiotensi/ bloker reseptor ACE; CCB, bloker saluran kalsium.

ii) β-bloker dan pola velositas darah.

Sebagaimana dicatat sebelumnya, pola dorongan aliran darah rendah dan osilatori, dan mencegah aliran darah laminar, pembentukan plak ateromatosa. Dengan demikian, efek-efek dari beragam agen-agen antihipertensi terhadap proses ini adalah penting.

Banyak pekerjaan yang relevan telah dituntaskan oleh Spence dan kolega yang menggunakan teknik aliran eko Doppler pada pasien dengan stenosis karotid--tabel 2-2. Hidralazin dan nifedipin berkaitan dengan meningkatnya frekuensi pola aliran yang terganggu, penghambatan ACE adalah netral, dan β-blokade berkaitan dengan sebuah pola aliran laminar. Maka, diprediksi bahwa β-blockade akan efektif dalam memodifikasi proses ateromatosa dalam manusia.

iii). β-bloker dan regresi plak ateromatosa/progresi/stabilitas kerentanan.

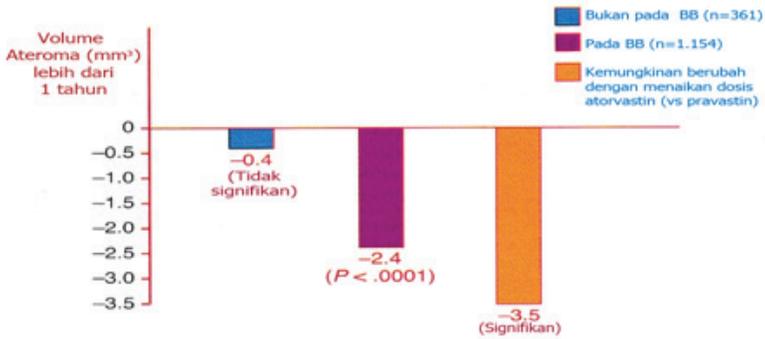
Gangguan plak koroner erat kaitannya dengan tingkat denyut jantung yang tinggi yang dibalikkan oleh hadirnya β-blokade; β-blokade juga menurunkan tegangan dinding arteri koroner. Dengan demikian, β-bloker tampak menstabilkan plak yang rentan.

β-bloker juga dapat menurunkan volume plak ateromatosa arteri koroner yang dinilai langsung lewat sonografi ultra intravaskular. Pada pasien yang menderita penyakit arteri koroner (80% dari yang memiliki hipertensi) ditindak lanjuti dalam 1 tahun, mereka yang menggunakan β-bloker (n=1154, non-acak) mengalami regresi signifikan dari volume plak dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan β-bloker (n=361)---Gambar 2-21: Efek statin dimasukkan untuk perbandingan.

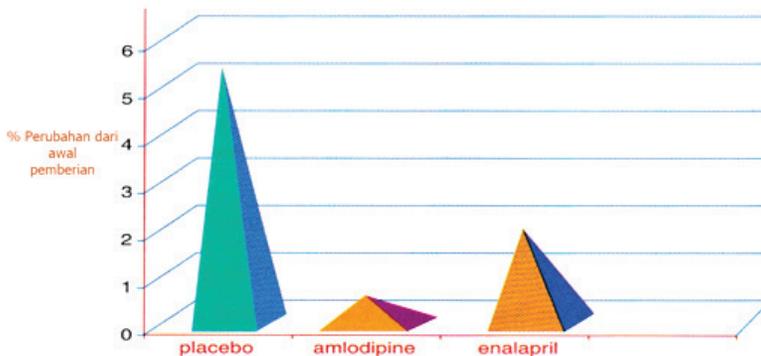
Tabel 2-2. Efek agen-agen hipertensi dalam pola aliran arter dalam manusia

	Netral	Aliran turbulen	Aliran Laminar
Plasebo	Yes	Tidak ada efek	Tidak ada efek
Hidralasin	No	Buruk	Tidak (mencegah)
Nifedipin	No	Buruk	Tidak (mencegah)
Kaptopril	Yes	Tidak ada efek	Tidak ada efek
Metoprolol	No	Berkurang	Tidak (mencegah)

Kontras dengan penelitian plasebo-terkontrol prospektif dengan nifedipin menunjukkan bahwa setelah 2 tahun tindak lanjut, meskipun ada perkembangan fungsi endotelial, namun tak ada efek dalam volume plak koroner. Juga dalam sub-penelitian dari penelitian CAMELOT, melibatkan subjek-subjek usia menengah dengan penyakit jantung koroner dan naiknya tekanan darah, selama periode 2 tahun, dan volume plak menunjukkan progresi dalam kelompok plasebo, sebuah tren progresi ke depan dalam kelompok yang menggunakan enalapril, dan tren progresi lembut dalam kelompok yang menerima amlodipin--Gambar 2-22.



Gambar 2-21. Penurunan dalam volume plak ateromatosa koroner (sebagaimana dinilai dengan ultrasound intra-koroner) dengan β -bloker (BB) selama setahun (statin-statin independen, penghambat ACE, obat-obat lainnya, ladar lipoprotein densitas rendah dan tingkat detak jantung).



Gambar 2-22. Penelitian Camelot, pasien usia menengah dengan hipertensi ringan plus penyakit koroner, selama periode 2 tahun, volume plak ateromatosa (ultrasound-intravaskular) dinaikkan secara signifikan dalam kelompok plasebo. Dalam kelompok pasien yang menerima antagonis kalsium dan penghambat ACE, hanya ada sebuah tren progresi.

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

1. Intervensi dini pasca infark miokard (12-24 jam pasca kejadian), meliputi terapi obat secara intravena diikuti secara oral (terutama atenolol dan metoprolol) menimbulkan (a) keringanan nyeri signifikan dan menurunnya persyaratan opiasi; (b) penurunan ukuran infark dan tingkat infarksi kembali; (c) penurunan signifikan (15%) dalam kematian di rumah sakit (namun hanya dalam absennya trombolisis); (d) jika dimulai dengan trombolisis, tidak ada penurunan tingkat kematian yang dicatat, namun penurunan tingkat re-infarksi dan ventrikular fibrilasi muncul; (e) bagaimanapun, ada kenaikan 30% dalam syok kardiogenik; (f) sehingga, β -blokade harus diberikan secara dini dibawah kondisi-kondisi hemodinamik stabil; (g) β -blokade adalah kandungan aktif
2. Intervensi terakhir pasca infark miokard dengan β -blokade (non-ISA) oral menghasilkan (a) penurunan 30% tingkat kematian; (b) tingkat infarksi kembali turun 25%; (c) keuntungan-keuntungan ini secara langsung berkaitan dengan penurunan tingkat denyut jantung (contohnya β -blokade);(d) β -bloker dengan ISA (yaitu: oxprenolol, pindolol) menurunkan tingkat denyut jantung sedikit dan tidak mengurangi tingkat kematian dengan signifikan.
3. Pada pasien dengan iskemia miokard kronis, β -bloker non-ISA (a). Secara signifikan menurunkan jumlah episode depresi tekanan ST tenang (85% dari total) dan menyakitkan, khususnya di periode “rentan” subuh (ketika aktifitas saraf simpatetik adalah maksimal); (b) menurunkan jumlah episode menyakitkan dan kebutuhan GTN dan meningkatkan waktu olahraga sebesar 25%-30%; (c) yang sangat efektif dibandingkan bloker kalsium dihidropiridin dalam hal-hal ini
4. β blokade adalah (a) superior dari plasebo dalam memperpanjang waktu daya tahan bebas sakit (atenolol) dan (b) superior dari nifedipin (bisoprolol) dalam memperpanjang masa daya tahan bebas sakit.
5. Pasien yang merokok merusak efek-efek antiangina dari propranolol dan atenolol (dan bahkan lebih pada nifedipin).
6. β -bloker paling tidak seefektif nitrat dan bloker kalsium dalam menurunkan nyeri dari sindroma X.
7. Pada pasien dengan penyakit arteri perifer (a) β -bloker tanpa ISA tidak menurunkan aliran darah otot saat istirahat dan berolahraga dan tidak mengurangi jarak berjalan kaki bebas nyeri; (b) β -bloker dengan sifat-sifat vasodilator (yaitu: ISA/pindolol atau blokade α /labetalol) mengurangi jarang berjalan kaki bebas nyeri, kemungkinan lewat efek “pencurian vaskular”; menggabungkan sebuah β -bloker non-vasodilatasi (yaitu: atenolol) dengan sebuah vasodilator (yaitu: nifedipin) juga menghasilkan penurunan dalam jarak berjalan kaki bebas nyeri.
8. Pasien dengan risiko tinggi (penyakit arteri perifer/aneurisma aorta) muncul dalam pembedahan non-jantung yang menerima β 1-selektif tinggi bisoprolol dosis rendah

selama 1 bulan sebelum dan sesudah pembedahan mengalami sebuah penurunan yang sangat signifikan dalam kematian jantung dan IMA non fatal tanpa perubahan frekuensi stroke, masih muncul setelah 2 tahun tindak lanjut; keuntungan-keuntungan ini tidak terlihat dengan metoprolol (signifikan meningkat dalam tingkat stroke dan kematian) kemungkinan karena memulai β -bloker pada hari sebelum pembedahan, dengan dosis yang tinggi (memicu hipotensi intra dan peri-pembedahan).

9. Tingkat kematian dari kasus-kasus aneurisma abdominal muncul dalam pembedahan adalah berkurang oleh β -blokade; pertumbuhan aneurisme perut tidak diperlambat oleh β -blokade; kematian dini dari aneurisma diseksi dari aorta torasik adalah sangat banyak dan varietas proksimal tipe A harus menerima β -blokade intravena.
10. Pada manusia, perkembangan plak ateromatosa berkaitan dengan proses inflamasi dan terganggunya pola aliran darah (non-laminar); β 1-blokade telah menunjukkan (a) menurunnya respon inflamasi (penurunan level-level CRP); (b) mendukung pola aliran darah optimal (kemungkinan lewat menurunkan tingkat denyut jantung); (c) meregresi volume plak ateromatosa (dinilai dengan ultrasonografi intravaskular) selama 1 tahun; (d) menstabilkan plakrentan (rentan terhadap fisura, trombolisis intravaskular, dan IMA). Sebaliknya, antagonis kalsium dihidropiridin dan penghambat-penghambat ACE tidak meregresi volume plak dalam manusia.

BAB 3

β -BLOKER DAN HIPERTENSI

PENDAHULUAN

Hal ini tidak dipertimbangkan dari awal bahwa β -bloker akan menurunkan tekanan darah yang tinggi. Pada tahun 1961, Brian Prichard pertama kali mencatat aksi antihipertensinya (propranolol) dan telah ada banyak perdebatan mengenai klaim tersebut. Tentu saja, β -bloker kemudian menjadi batu penjurus dalam perawatan hipertensi.

Hipertensi esensial (tekanan darah lebih dari sama dengan 140/90 mmHg) adalah yang paling umum. Dalam negara berkembang dan negara sedang berkembang, hal tersebut muncul dalam 25-35% populasi orang dewasa dan di atas 60-70% dari yang usianya di atas 60 tahun, telah menjadi sebuah masalah khusus di Cina. Hipertensi bisa mempengaruhi lebih dari 90% dari individu-individu seumur hidup mereka. Hipertensi adalah sebuah kondisi yang berpotensi berbahaya, terhitung di atas 50% dari risiko penyakit jantung dan 75% dari risiko stroke. Risiko ini berlanjut menurun saat tekanan serena 115/75 mm Hg, dan untuk setiap penurunan 10 mm Hg tekanan darah sistolik (SBP), risiko kematian penyakit jantung rata-rata dan kematian penyakit serebrovaskular berkurang 30% dan 40%, masing-masingnya. Seiring dengan bertambahnya usia, konsekuensi kardiovaskular berat dari naiknya tekanan darah bergeser dari diastolik ke sistolik dan akhirnya sampai tekanan denyut.

1. Sentimen anti- β -bloker terkini

Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa publikasi dengan dipertimbangkan para ahli telah mengekspresikan sentimen anti- β -bloker yang kuat mengenai penggunaannya dalam perawatan hipertensi.

Sampai bulan juni 2006, rekomendasi-rekomendasi *The British Hypertension Society* yang telah berdasarkan pada aturan AB/CD--untuk pasien hipertensi muda/usia menengah, terapi lini pertama adalah sebuah pilihan antara penghambat enzim perubahan angiotensin (ACE) dan β -blokade dan untuk pasien hipertensi yang usianya tua, sebuah pilihan antara diuretik dosis rendah atau bloker kalsium.

Kemudian datang rekomendasi-rekomendasi yang baru dari komite NICE (institut nasional ekzellen klinis) UK, didukung oleh *The British Hypertension Society*. Esensi dari rekomendasi-rekomendasi yang baru ini adalah (a) β -bloker tidak lagi dipilih sebagai sebuah terapi awal, (b) bahwa kombinasi dari sebuah β -bloker dan sebuah diuretik dilepas

karena meningkatnya risiko pasien mengembangkan diabetes, (c) pada pasien yang berusia 55 tahun atau lebih muda, pilihan pertama untuk terapi awal seharusnya adalah sebuah penghambat ACE, atau sebuah antagonis reseptor-1 angiotensin (penghambat reseptor angiotensin (ARB) jika sebuah penghambat ACE tidak ditoleransi)

Dapatkah banyak ahli telah salah? Penulis (JMC) dari buku ini sangat tidak setuju dengan panduan-panduan ini.

Panduan-panduan ESH/ESC 2007 (*European Society of Hypertension/European Society of cardiology*) untuk manajemen hipertensi dan reappraisal 2009 adalah lebih masuk akal mengenai β -bloker: (a) semua 5 kelas besar dari agen-agen hipertensi adalah cocok untuk terapi lini pertama, terlepas dari usia, dan mereka menyarankan pada penurunan tekanan darah dan bukan tipe obat yang merupakan faktor penting, namun (b) mereka memperingatkan terhadap kombinasi β -bloker dan diuretik pada pasien dengan sindroma metabolik atau berapa pada risiko tinggi mengembangkan diabetes tipe 2, (c) dalam diabetes, mereka memiliki penghambat sistem renin-angiotensin karena aksi renoprotektifnya, dan (d) dalam hipertensi moderat sampai berat, rekomendasi dimulai dengan sebuah dosis yang rendah, kombinasi tetap dari agen-agen anti-hipertensi yang cocok.

Untuk memahami “kebenaran dan kesalahan” dari rekomendasi-rekomendasi UK dan Eropa, maka penting untuk mempertimbangkan patofisiologi hipertensi utama.

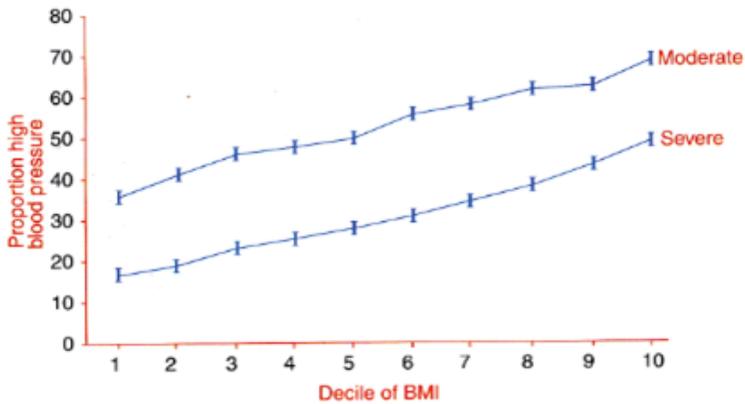
2. Patofisiologi hipertensi utama

Kelompok framingham baru-baru ini telah menunjukkan bahwa perkembangan hipertensi diastolik yang dihasilkan dari resistensi perifer yang tinggi, telah muncul dalam pasien usia muda/usia menengah dan erat berkaitan dengan obesitas/kelebihan berat badan; sebaliknya perkembangan hipertensi sistolik terisolasi muncul pada yang berusia lanjut dan adalah sebuah fungsi penuaan arteri-arteri dan rusaknya kepatuhan vaskular--tabel. 3-1 (meskipun hipertensi sistolik terisolasi bisa muncul pada subjek-subjek muda dan dikaitkan dengan status sosial-ekonomi rendah dan faktor-faktor gaya hidup seperti merokok). Yang lainnya telah mengkonfirmasi kaitan antara obesitas dan hipertensi pada yang berusia muda/usia menengah---Gambar 3-1, dan hubungan antara jaringan adiposa visceral yang meningkat dan tingginya tekanan darah adalah independen dari indeks berat badan--Gambar 3-2. Selain itu, hipertensi berkaitan dengan obesitas sentral (naiknya lingkaran pinggang) juga berkaitan dengan tingkat denyut jantung yang tinggi dan curah jantung ---Gambar 3-3.

Tabel 3-1. Penelitian Jantung Farmingham--perbedaan prediktor hipertensi diastolik dan hipertensi sistolik terisolasi

Perkiraan dari Hipertensi Diastolik = TDD > 90 mmHg (\pm TDS > 140 mmHg)	Perkiraan dari hipertensi sistolik terisolasi – TDS > 140 mmHg + TDD <90 mmHg
1. Usia muda	1. Usia tua
2. Jenis kelamin pria	2. Jenis kelamin wanita
3. Tingginya berat badan pada awalnya	3. Naiknya indeks berat badan selama tindak lanjut
4. Meningkatnya indeks berat badan selama tindak lanjut	4. Hipertensi sistolik terisolasi meningkat secara umum dari normal dan tekanan darah tinggi-normal yang memicu hipertensi diastolik.
5. Mekanisme utama hipertensi diastolik adalah naiknya resistensi perifer.	5. Hanya 18% dengan onset-yang baru dari hipertensi sistolik terisolasi memiliki tekanan darah diastolik sebelumnya > 95 mmHg.
	6. Mekanisme utama dari ISH adalah meningkatnya kekakuan arteri (kepatuhan vaskular buruk).

Hal-hal ini telah dibahas sebelumnya fenomena yang tergabung pada pasien hipertensi diastolik yang berusia muda/usia menengah menunjukkan peningkatan aktifitas saraf simpatetik; dan jelas, hal ini adalah kasus yang berkaitan dengan obesitas sentral---Gambar 3-4. Tidak mengejutkan, dua kondisi ini adalah erat kaitannya dengan obesitas sentrak (sindroma metabolik dan diabetes tipe 2) yang juga berkaitan dengan aktivitas saraf simpatetik, khususnya ketika disertai dengan hipertensi---Gambar 3-5 dan 3-6. Aktifitas simpatetik yang tinggi tampak mempengaruhi semua jaringan kecuali kulit.

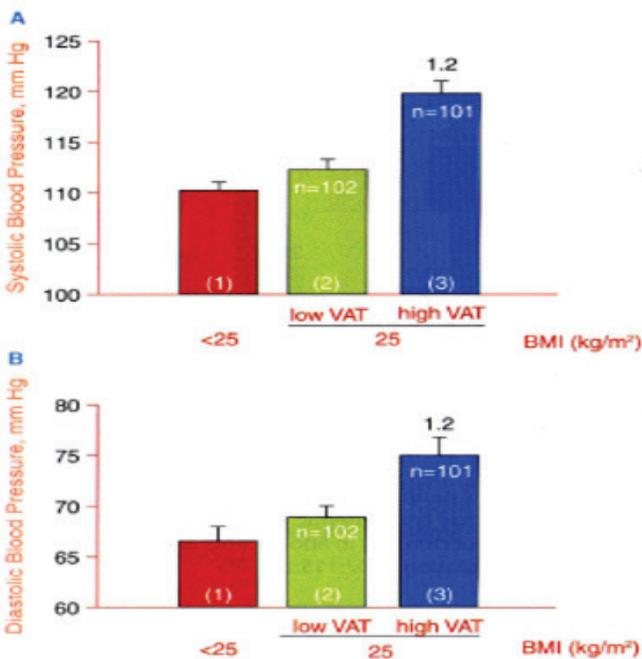


Gambar3-1. Hubungan antara indeks berat badan (BMI) dan hipertensi dalam 37,027 subjek usia menengah.

Pengendalian adrenergik tinggi dari subjek-subjek yang kelebihan berat badan menghasilkan peningkatan volume stroke dan curah jantung sekitar 20% plus peningkatan tingkat denyut jantung. Tekanan darah yang tinggi hasil dari naiknya resistensi perifer karena vasodilatasi kompensatori yang tak memadai, agaknya karena disfungsi endotelial.

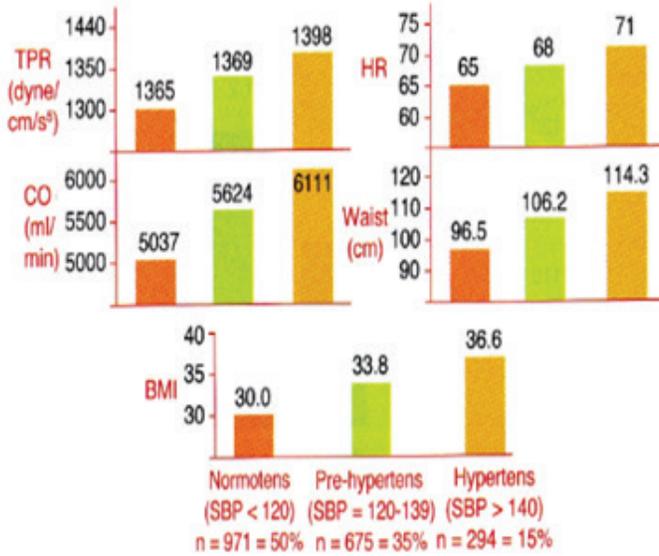
3. Kemungkinan hubungan mekanisme inflamasi obesitas sentral dan aktifitas saraf simpatetik yang tinggi pada pasien hipertensi diastolik usia muda/usia menengah

Topik yang penting ini telah dibahas. Adiposit yang berlokasi secara terpusat menghasilkan beberapa adipokin vaskulotoksik (yaitu: faktor- α nekrosis tumor (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6), yang beraksi pada liver, yang melepaskan protein C-reaktif (CRP). Adipokin juga menginduksi sebuah respon inflamasi endotelial inflamasi yang menghasilkan disfungsi endotelial dan resistensi insulin---Gambar 3-7. Resistensi insulin disertai dengan peningkatan kompensatori sekresi insulin yang beraksi secara terpusat mengakibatkan naiknya aliran keluar simpatetik dan pelepasan renin (lewat stimulasi jukstaglomerular aparatus renal). Adiposit sentral juga menghasilkan “hormon tipis” leptin, yang seperti insulin, juga bertindak secara terpusat, mengakibatkan meningkatnya aliran simpatetik. Pada pasien hipertensi usia menengah, naiknya level-level leptin secara signifikan berkaitan dengan indeks berat badan yang tinggi dan tekanan darah tinggi. Tingginya level renin mengakibatkan meningkatnya level angiotensin II, yang juga bertindak secara terpusat menghasilkan kenaikan aliran simpatetik. Hal ini kemudian “lingkaran vicious” yang menghasilkan aktifitas noradrenalin tinggi mengakibatkan stimulasi- β 1 kronis dan efek cedera yang beriringan pada perifer (yaitu: nekrosis jantung dan apoptosis), meningkatkan risiko ventrikular fibrilasi dan kematian mendadak, meningkatnya tingkan pembentukan atheroma dan hipertrofi ventrikular kiri (LVH)--Gambar 3-8

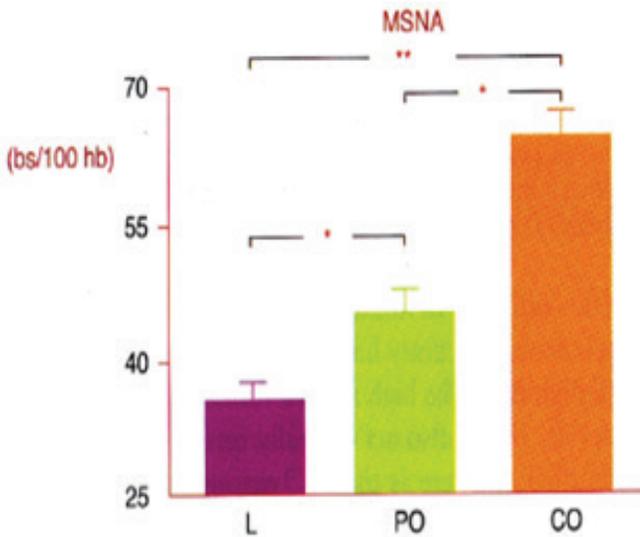


Gambar 3-2. Hubungan antara BMI dan jaringan adiposa fiseral (VAT) dan tekanan darah pada subjek-subjek usia menengah.

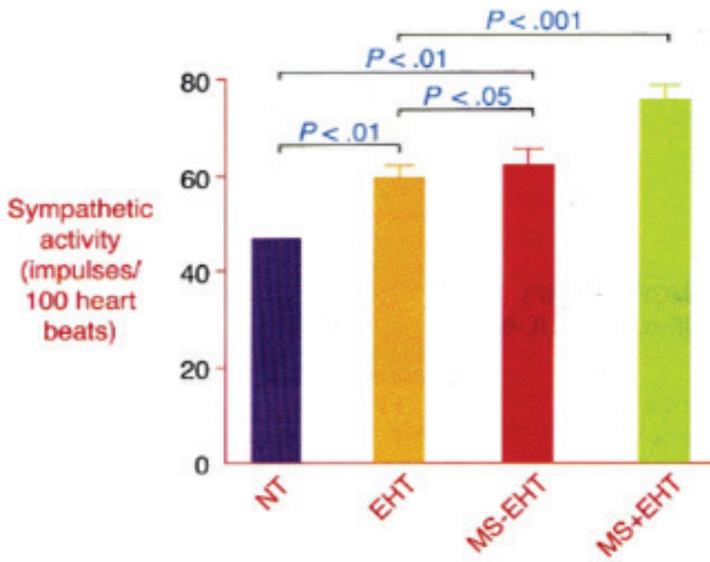
Semua masalah-masalah ini dalam pasien muda/usia menengah, kemungkinan obesitas terpusat, pasien hipertensi adalah, secara teori diatasi oleh α 1-blokade.



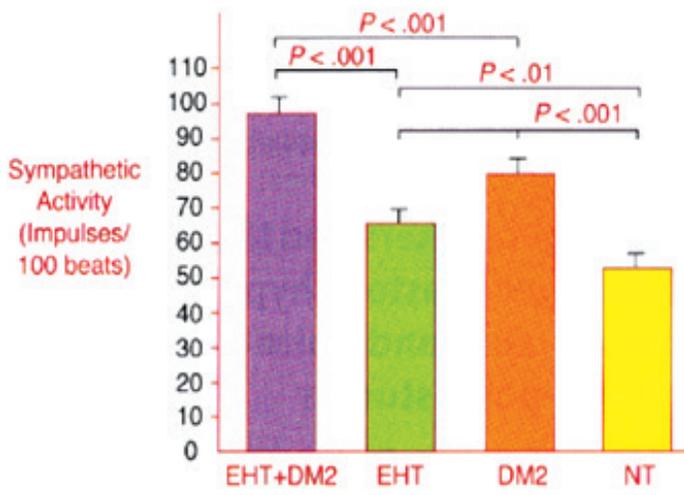
Gambar 3-3. Dalam studi jantung Heart, meliputi 1940 subjek muda (50% normotensif, 35% pra-hipertensif dan 15% hipertensi). Di teliti hubungan antara hipertensi/pa-hipertensi dan indeks berat badan, lingkar pinggang, tingkat denyut jantung, dan curah jantung, TPR= resistensi perifer total.



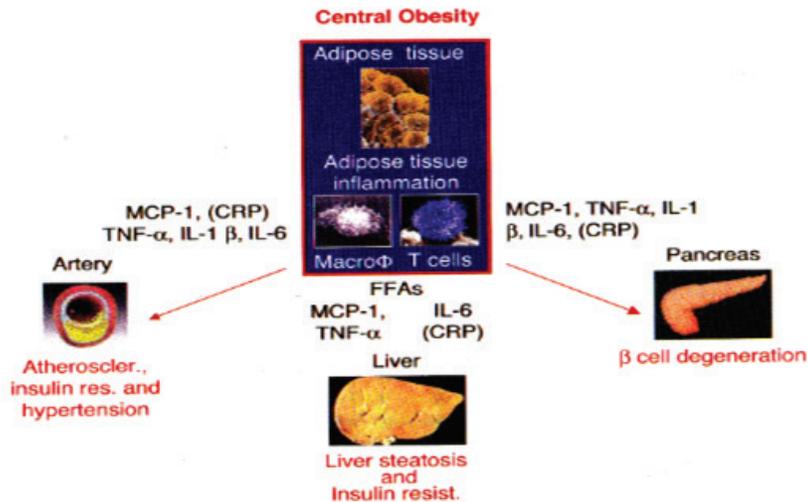
Gambar 3-4. Pasien dengan obesitas sentral (CO: n= 26) memiliki peningkatan signifikan aktifitas saraf simpatetik otot (MSNA) dibandingkan dengan obesitas perifer (PO; n=20) atau yang kurus (L:n=30). Bs=semburan per menit terkoreksi untuk tingkat denyut jantung; hb=tingkat denyut jantung.



Gambar 3-5. Dalam obese, subjek non-diabetes ($n=69$), aktifitas saraf simpatetik secara signifikan tinggi meningkat pada pasien dengan hipertensi gabungan (EHT) dan sindro metabolik (MS). EHT + MS $n=18$; hanya MS $n=17$; hanya EHT $n=16$; bukan MS + bukan



Gambar 3-6. Aktifitas saraf simpatetik secara jelas meningkat pada pasien hipertensi dan diabetes tipe 2 (EHT+DM2; $n=17$) dibandingkan dengan pasien yang hanya hipertensi ($n=17$) atau pasien yang hanya menderita diabetes tipe 2 ($n=17$) atau yang normotensi (NT; $n=17$).



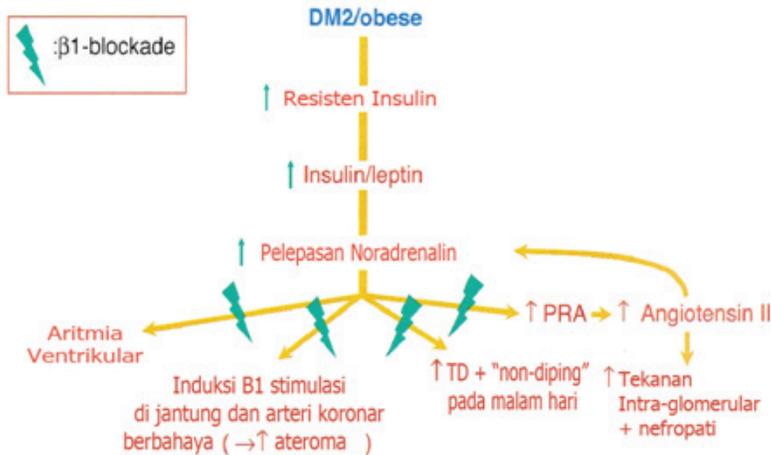
Gambar 3-7. Obesitas sentral, inflamasi (naiknya protein C-reaktif (CRP), adipokinin (yaitu, interleukin-6 (IL-6), faktor- α nekrosis tumor (TNF- α), respon imunitas, dan kemungkinan efek pada organ-organ perifer (yaitu: resistensi insulin) m FFAs=asam lemak bebas; MMP-1, matriks metalloproteinasi-1.

4. B-bloker lini pertama dan pasien hipertensi diastolik usia muda/usia menengah: acak mayor, penelitian terkontrol

Masalah ini telah dialamatkan dan kondisi-kondisinya untuk penelitian seleksi/non-seleksi untuk pertimbangan telah ditinjau.

Empat penelitian Hard end point mayor adalah Medical Research council (MRC) studi hipertensi ringan, IPPSSH (international Prospective Primary Prevention STudi dalam hipertensi), MAPHY (Metoprolol pada pasien dengan hipertensi), (sebuah sub-studi dari HAPPHY (pencegahan serangan jantung dalam hipertensi) telah dipilih karena mengaris bawah interaksi β -bloker/merokok, Studi Prospektif diabetes (UKPDS) 38 dan UKPDS 39----tabel 3-2.

Agar dapat melihat kekuatan dan kelemahan B-blokerpropranolol, oxprenolol, dan metoprolol, maka penting untuk melihat pola status merokok.



Gambar 3-8. Resistensi insulin, level insulin tinggi (dan leptin) memicu pelepasan noradrenalin, dan efek-efek kronis stimulasi- β dan blokade- β 1 pada perifer, BP=tekanan darah; DM2=diabetes melitus tipe 2; PRA=aktifitas plasma renin.

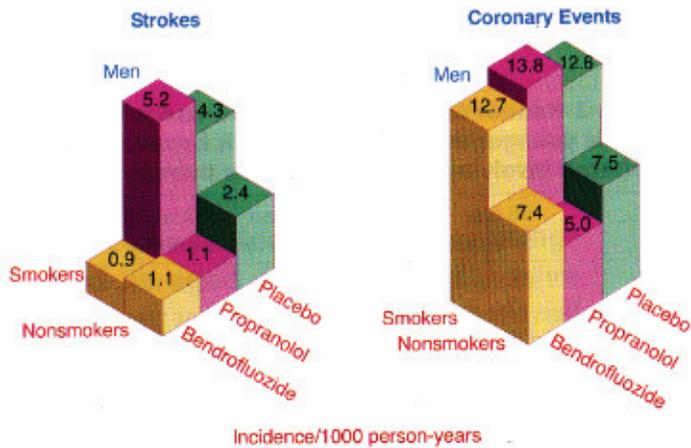
Tabel 3-2. Studi titik ujung,terkontrol dan acak pada pasien hipertensi diastolik muda/usia menengah (diabetes) yang melibatkan terapi β -bloker lini pertama

Percobaan	BB (Vs. Pemanding)	Usia Rata-rata (tahun)	BB awal (mmHg)	PP (mmHg)
IPPPSH	Oxprenolol (vs. diuretik)	52	173/108	65
MRC Mild Hypertension	Propranolol (vs. diuretik vs. plasebo)	51	161/98	63
MAPHY	Metoprolol (vs. diuretik)	52	167/108	59
UKPDS	Atenolol (vs. kaptopril)	56	159/94	65

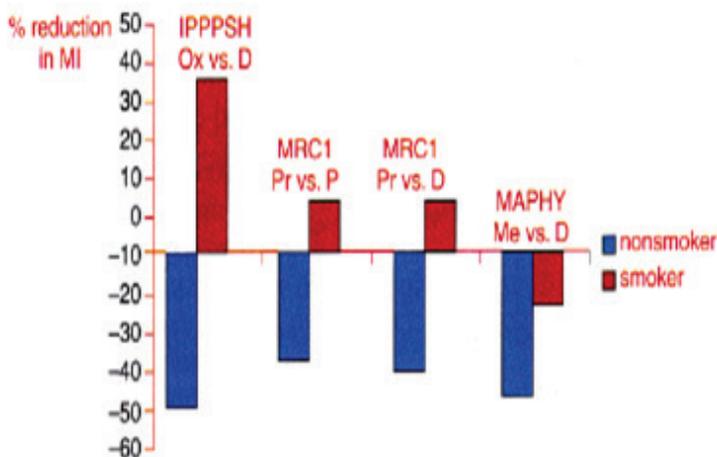
A). Interaksi β -bloker/merokok

Penekanannya pada infark miokard (MI) dan pria, karena MI muncul secara utama pada Pria dan tiga kali lebih umum dibandingkan stroke pada pasien hipertensi diastolik yang berusia muda/usia menengah. Namun, strik (pria dan wanita) adalah juga dipengaruhi oleh kebiasaan merokok--sebuah penurunan 54 % dalam tingkat stroke oleh propranolol lawan plasebo pada pasien yang tak merokok dan beruha menjadi 21% kenaikan pada perokok (Gambar 3-9) .

Dalam studi MRC-1, IPPPSH, dan MAPHY, sekitar satu pertiga populasi adalah perokok. Efek dramatis dari merokok dalam MI pada Pria ditunjukkan dalam Gambar 3-10. Sebuah penurunan 33%-49% dalam kejadian koroner oleh β -bloker lawan plasebo atau terapi diuretik pada yang tak merokok adalah menjadi nol pada perokok.



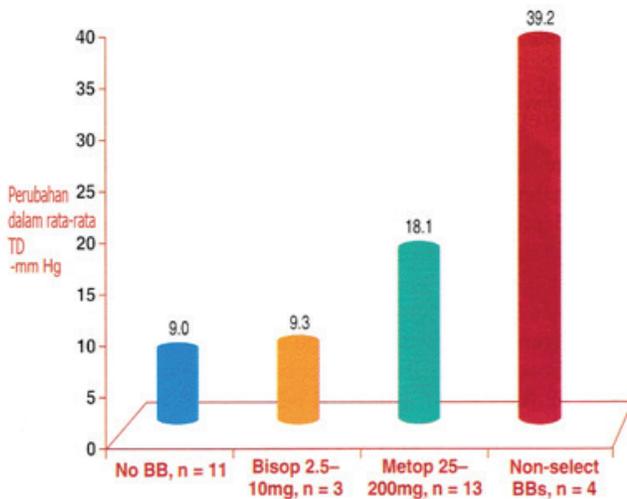
Gambar 3-9. Medical Research Council (MRC). Efek-efek menguntungkan dari propranolol dalam pasien hipertensi usia menengah dalam pencegahan infark miokard dan stroke (pada perokok) dinegasikan pada yang merokok.



Gambar 3-10. Dalam percobaan MRC-1, IPPPSH, dan MAPHY, efek-efek menguntungkan dari propranolol non-selektif (Pr) dan oxprenolol (Ox) dan metoprolol selektif beta yang tinggi (Me) pada pasien hipertensi usia muda/usia menengah dalam pencegahan infark miokard (IMA) dalam non-perokok

B). Apa kemungkinan mekanisme dari interaksi β -bloker/merokok?

Merokok berkaitan dengan peningkatan tiga kalipat dalam peningkatan sekresi adrenalin, yang berlangsung paling kurang 30 menit (Gambar 3-11). Adrenalin menstimulasi β_1 -, β_2 -, dan reseptor-reseptor α , sehingga dalam hadirnya agen nonselektif (oxpronolol, propranolol) atau β_1 -selektif yang paling sederhana (metoprolol, atenolol), tidak akan ada konstriksi- α , mengakibatkan kenaikan BP.

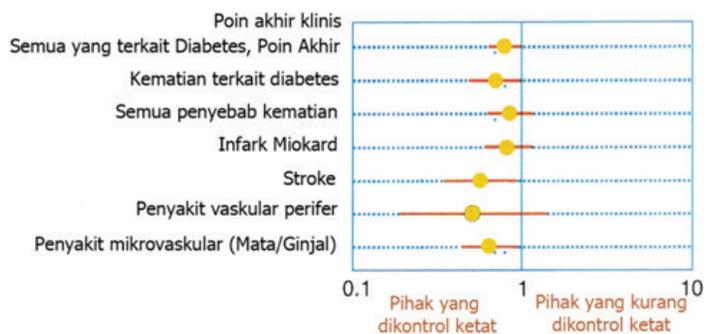


Gambar 3-12. Interaksi antara level-level adrenalin yang tinggi dan beta-bloker. Perhatikan peningkatan dalam tekanan darah (dibandingkan dengan kelompok kontrol) dengan agen-agen non selektif dan selektif beta1 yang sedikit dibandingkan dengan tanpa perubahan dalam tekanan darah dengan bisoprolol selektif-beta1.

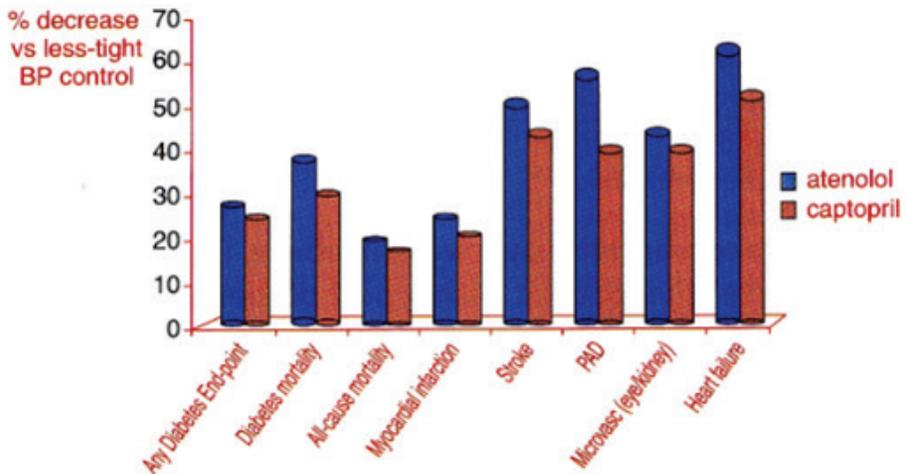
C). B-bloker dan kelebihan berat badan/obese, pasien hipertensi risiko tinggi dengan diabetes tipe 2

Studi UKPDS 38 menguji efek dari kontrol hipertensi ketat (dengan kaptopril atau atenolol lini pertama yang diberikan secara acak, plus diuretik lini kedua) dibandingkan dengan kontrol kurang ketat (beraksi sebagai plasebo) dalam pasien hipertensi obese (hasil BMI=30) dengan diabetes tipe 2. Efek-efek menguntungkan ini, selama periode tindak lanjut 9-10 tahun, kontrol ketat (10/5 mmHg < kontrol kurang ketat) dalam tujuh titik akhir primer ditunjukkan dalam Gambar 3-23;23% adalah perokok (namun tidak ada analisis terpisah yang tersedia).

UKPDS 39 telah melihat kontribusi (dalam kelompok kendali ketat) dari penghambat ACE yang diberikan secara acak dan β -bloker pada keuntungan yang diamati selama 10 tahun. Ketika dibandingkan dengan kontrol kurang ketat, tren-tren ini dalam keuntungan dalam 7 titik akhir primer, plus pencegahan gagal jantung, semuanya menyukai β -bloker--Gambar 3-14.



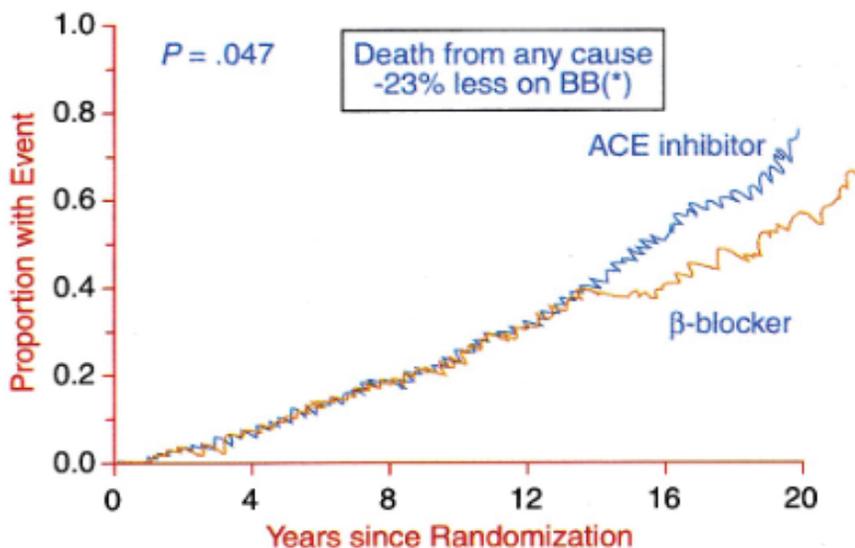
Gambar 3-13. UKPDS (studi diabetes prospektif UK) 39. Efek-efek yang disukai dari kontrol ketat (10/5 mmHg < kontrol kurang ketat) terhadap tekanan darah pada 7 titik akhir primer pada pasien hipertensi obese dengan diabetes tipe 2. Risiko relatif+95 % interval keyakinan).



Gambar 3-14. UKPDS 38. Tren-tren dalam pencegahan tujuh titik akhir primer (ditambah titik akhir sekunder dari gagal jantung) semuanya menyukai β -bloker atenolol dibanding penghambat ACE kaptopril (dibandingkan dengan kendali tekanan darah kurang ketat). PAD=penyakit arteri perifer.

D). Apakah keuntungan-keuntungan terapi antihipertensi adalah sebuah fungsi dari menurunnya tekanan darah?

Dalam studi hipertensi ringan MRC, penurunan tekanan adalah agak besar dalam diuretik dibandingkan kelompok propranolol dan hal ini mengakibatkan stroke sangat sedikit. Sebaliknya, (terlihat juga dalam studi IPPPSH), infark miokard hanya menurun pada pria yang diacak untuk diberikan β -blokade; keuntungan gabungan dari propranolol dan oxprenolol pada pria ditunjukkan dalam Tabel 3-3. MI gelombang-Q (elektrokardiogram) dan kematian mendadak adalah berkurang hanya dalam kelompok propranolol dibandingkan dengan plasebo dan diuretik-
-Tabel 3-4---. Dukungan untuk temuan-temuan ini datang dari Studi plasebo-terkontrol australia pada pasien hipertensi ringan usia menengah yang berjumlah 3427 dalam terapi berbasis diuretik menghasilkan sebuah penurunan 45% dalam stroke namun MI sedikit meningkat. Hasil-hasil yang sama diperoleh dalam studi Oslo dimana terapi diuretik dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tak diobati selama periode 10 tahun. Sebuah analisis meta-mega yang mengklaim bahwa semua obat antihipertensi adalah sama efektif dalam menurunkan kejadian vaskular.



Gambar 3-15. UKPDS pada tindak lanjut 20 tahun. Kematian dari penyebab apapun 23% lebih kurang dari yang secara acak diberikan β-bloker.

Tabel 3-3 Hasil-hasil yang dikumpulkan untuk pria usia muda/parubaya (n=7717) dalam hipertensi ringan dari studi MRC dan IPPPSH (tingkat/1000 pasien-tahun)

	Diuretik (N=3827)		B bloker (N=3890)		Perbedaan Persentase	Nilai P
	n	Rate (%)	n	Rate (%)		
Titik Akhir						
Total kematian	164	9.4	137	7.7	-18	0.09
Kematian	105	6.0	77	4.3	-28	0.03
kardiovaskular						
Penyakit jantung	186	10.7	151	8.5	-21	0.04
nonfatal plus						
kronis fatal						

5. β-bloker lini pertama dan hipertensi sistolik pada pasien usia lanjut

Sebuah analisis meta dari 147 percobaan meliputi pasien hipertensi usia lanjut (60-69 tahun) yang melibatkan obat-obat antihipertensi dengan semua kelas yang sama efeknya dalam menurunkan titik akhir kardiovaskular, maka didapat hasil penurunan dalam hipertensi (meski kalsium-bloker lebih superior dari dalam mencegah stroke).

A). Arteri kaku dan tekanan denyut

Sebagaimana arteri menua dan kaku, arteri-arteri menjadi kurang patuh dan tekanan denyut (PP) meluas. Dalam pasien tua, sebuah tekanan denyut arteri brakial adalah sebuah prediktor yang baik terhadap kejadian-kejadian kardiovaskular dibanding tekanan darah sistolik dan keduanya adalah lebih baik dibanding tekanan darah

diastolik. Namun, saat ini hal tersebut tampak kemungkinan bahwa tekanan denyut sentral (aorta) adalah prediktor yang paling penting terhadap kejadian-kejadian kardiovaskular pada pasien usia lanjut.

B). Tekanan darah sentral dan amplifikasi tekanan denyut; implikasi-implikasi untuk β -bloker

Topik yang rumit ini telah baru-baru ini dijelaskan dengan baik. Tekanan denyut diukur pada arteri brakial adalah lebih tinggi dibandingkan tekanan denyut aorta sentral, dan hal ini khususnya dalam kasus pasien muda/usia menengah.--Gambar 3-16.

Oleh karena itu, pada pasien muda, tekanan denyut brakial sekitar 70 % lebih besar dibanding tekanan denyut sentral, namun hanya sekitar 20% pada pasien tua. Sehingga, obat-obat yang meningkatkan amplifikasi dalam pasien tua (agen-agen vasodilatori) akan berkaitan dengan tekanan denyut sentral yang sangat rendah. Bradikardi (β -bloker) berkaitan dengan sebuah penurunan dalam amplifikasi tekanan denyut--Gambar 3-17-- dan dengan demikian akan berkaitan dengan tekanan denyut sentral yang luas.

C). Hasil-hasil dari β -blokade lini pertama pada pasien hipertensi

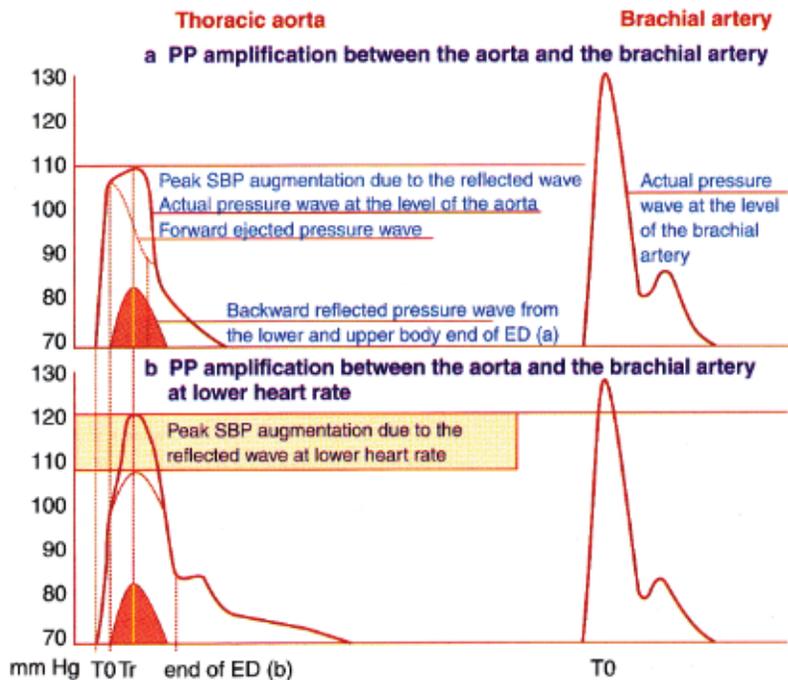
i). Penyakit arteri bukan koroner

Hasil-hasil dari 4 studi prospektif secara acak terkontrol yang melibatkan β -blokade (semua atenolol) lini pertama ditunjukkan dalam tabel 3-5.

Dalam keempat studi ini, atenolol lebih buruk dibanding plasebo, kelompok tanpa obat, diuretik, losartan, dan amlodipin dalam menurunkan risiko kejadian kardiovaskular. Dalam LIFE (intervensi losartan untuk penurunan titik akhri), hasil yang buruk untuk atenolol dibandingkan dengan losartan pada mereka dengan tekanan denyut luas.

ii). Penyakit arteri koroner (fenomena kurva J)

Dalam studi INVEST (studi internasional verapamil trandolopril) skala besar (N=22.576), tidak ada perbedaan dalam morbiditas dan tingkat mortalitas pada pasien yang secara acak diberikan atenolol/diuretik atau terapi verapamil/penghambat ACE --Gambar 3-18. Namun pasien dengan fungsi ventrikular kiri yang buruk pada angka awal lebih baik dengan terapi berbasis atenolol/diuretik.



Gambar 3-17. Amplifikasi tekanan denyut antara arteri aorta dan brakial. Puncak tekanan darah sistolik (SBP) sentral adalah lebih besar pada tingkat denyut jantung yang rendah. ED=diastolik akhir.

	Calcium Antagonist Strategy (CAS) (n=11,267)	Non-Calcium Antagonist Strategy (NCAS) (n=11,309)	RR (95% CI)	Favors CAS	Favors NCAS
First Event	36	37	0.98 (0.90-1.06)		
Death	28	29	0.98 (0.90-1.07)		
Nonfatal Myocardial Infarction	5	5	0.99 (0.79-1.24)		
Nonfatal Stroke	4	5	0.89 (0.70-1.12)		
Cardiovascular-Related Death	14	14	1.00 (0.88-1.14)		
Cardiovascular-Related Hospitalization	24	23	1.03 (0.93-1.14)		

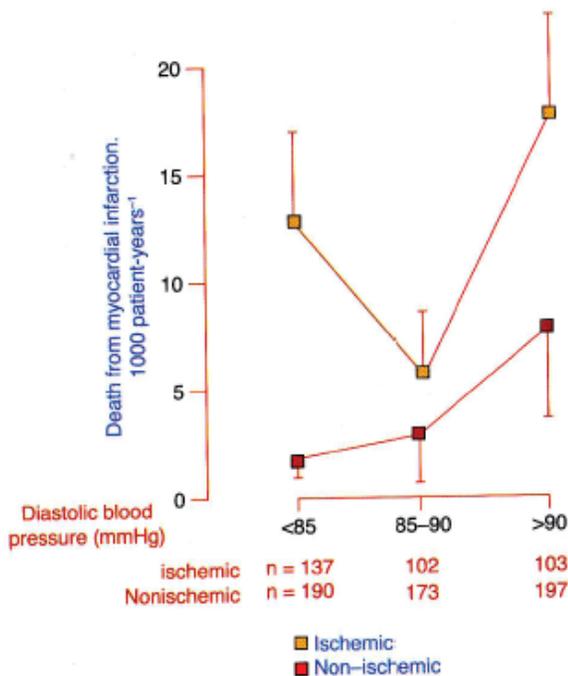
0.6 0.8 1.0 1.2 1.4
RR (95% CI)
Pepine et al, JMA 2003

Gambar 3-18a. Studi INVEST (internasional verapamol/trandoloprol) pada pasien hipertensi (N=22.576) tua (hasil usia 66 tahun) dengan penyakit jantung koroner. Kombinasi atenolol/thiazide adalah sama pada kombinasi penghambat ARB/ACE dalam menurunkan titik akhir primer. CI: interval keyakinan; RR=risiko relatif.

D) Mengapa atenolol lini pertama sangak tak efektif pada pasien hipertensi sistolik yang berusia lanjut (tanpa penyakit jantung koroner)?

i). Efek-efek dalam hemodinamik sentral (aorta)

Dalam sebuah studi lintas silang, acak, double blind yang melibatkan pasien hipertensi sistolik terisolasi, efek-efek atenolol, diuretik, antagonis kalsium, dan penghambat ACE terhadap tekanan sentral telah dipelajari. Tak sama dengan tiga obat lainnya, atenolol tidak memiliki efek signifikan dalam tekanan darah sistolik sentral--Gambar 3-19. Hasil ini telah dikonfirmasi oleh yang lainnya, yang juga menunjukkan bahwa sebaliknya antagonis kalsium, penghambat ACE, dan diuretik sama-sama menurunkan indeks augmentasi (rasio tekanan augmentasi atas tekanan denyut), atenolol meningkatkannya.



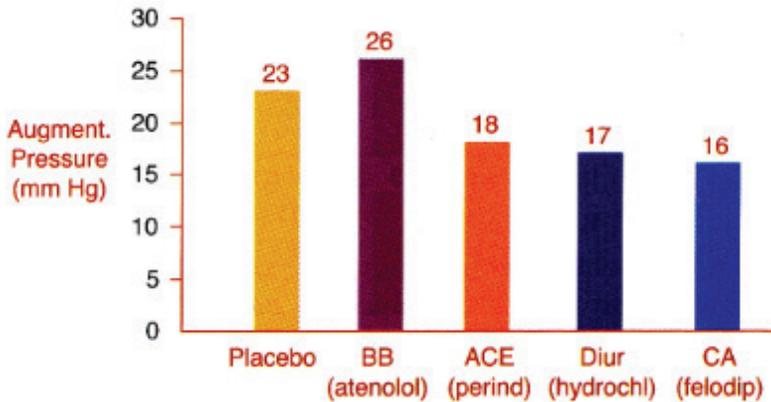
Gambar 3-18b. Fenomena kurva J. Pada pasien hipertensi dengan penyakit jantung iskemik, kelebihan penurunan dari tekanan darah diastolik mengakibatkan meningkatnya frekuensi kematian dari infark miokard.

ii). Efek-efek dalam hipertrofi ventrikular kiri pada pasien hipertensi tua dan muda.

Analisi meta telah mengindikasikan bahwa β -bloker melestarikan LVH hanya dengan sangat sederhana dibandingkan dengan penghambat ACE. Namun pentingnya efek usia tidak diperhitungkan,--sebuah kesalahan dibuat dalam 2009. Pasien hipertensi muda/usia menengah, LVH berkaitan dengan tekanan darah yang tinggi dan meningkatnya aktifitas saraf simpatetik. Sehingga disebut LVH tak memadai memilik sebuah tekanan dinding yang tinggi dan berkaitan

dengan tekanan darah yang tinggi, sebaliknya LVH tak sesuai (kemungkinan eksentrik) memiliki tekanan dinding yang rendah dan berkaitan dengan aktivasi neurohumoral. LVH semacam ini harus dilestarikan oleh β 1-blokade.

B-bloker adalah sangat efektif dalam melestarikan LVH dalam pasien muda/usia menengah. Atenolol sangat efektif dalam melestarikan LVH baik dinilai lewat EKG atau pun Ekokardiogram yang secara khusus efektif dalam menurunkan ketebalan dinding banding diuretik) dan adalah sama pada penghambat ACE ramipril dalam hal ini.



Gambar 3-19. Efek dari agen hipertensi yang berbeda (dibandingkan dengan plasebo) tekanan sistolik aorta/sentral pada 52 pasien hipertensi sistolik usia lanjut (hasil usia 77 tahun).bb= β -bloker; CA=kalsium antagonis, Diur=diuretik.

6. B-bloker yang diberikan sebagai terapi lini kedua pada diuretik lini pertama atau terapi antagonis kalsium pada pasien hipertensif usia lanjut

A) percobaan titik akhir keras

Dalam mempertimbangkan keuntungan dan kerugian dari sebuah kombinasi diuretik/ β -bloker, hal ini menjadi jelas bahwa hasil-hasil ini tergantung agen mana yang diberikan pertama. Studi MRC pada usia lanjut mengangkat masalah ini, membandingkan (lawan plasebo) diuretik lini pertama/ β -bloker lini kedua dan β bloker lini pertama/diuretik lini kedua. Meskipun kendali BP berkisar sama dengan dua lengan perawatan ini, efek-efeknya terhadap titik akhir kardiovaskular keras ini sangat berbeda.

Kombinasi diuretik/ β -bloker adalah superior dari sebuah kombinasi diuretik/antagonis diuretk dalam pencegahan infark miokard.

Sebuah bonus atraktif dari kombinasi diuretik/ β -bloker pada pasien hipertensi usia lanjut adalah fakta bahwa kombinasinya ini memicu risiko fraktur tulang sekitar 30%---Gambar 3-23.

Tabel 3-7. Menurunkan tingkat stroke dan kejadian koroner (lawan plasebo) pada pasien hipertensi usia tua dengan kombinasi diuretik dan atenolol ketika atenolol adalah terapi lini pertama dan terapi lini kedua

Studi plasebo terkontrol meliputi atenolol sebagai terapi lini pertama/utama atau lini kedua		Penurunan dalam kejadian koroner dibandingkan dengan plasebo (%)	Penurunan dalam kejadian stroke dibandingkan dengan plasebo (%)
Atenolol pilihan utama (diuretik pilihan kedua)	MRC <i>Eldery</i>	0 (NS)	17 (NS)
Atenolol pilihan kedua (diuretik pilihan utama)	MRC <i>Eldery</i>	44 (p<0,05)	31 (p<0,05)
Atenolol pilihan kedua (diuretic pilihan utama)	SHEP	27 (p<0,05)	36 (p<0,05)

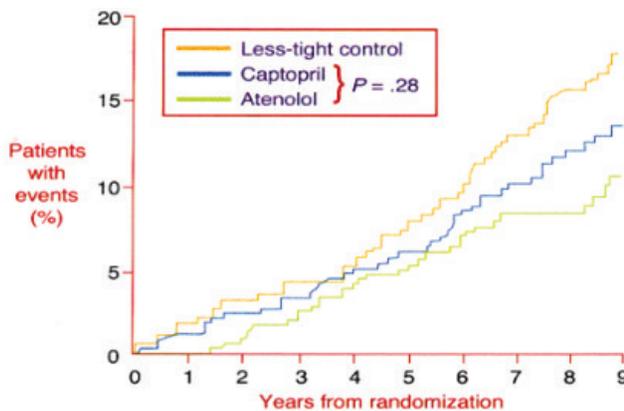
B). Terapi kombinasi β -bloker dosis rendah/diuretik, tetap

Terapi ini adalah optimal dalam hal kesederhanan dan kepatuhan pasien khususnya pada pasien usia lanjut.

Ada dua percobaan titik akhir keras yang melibatkan kombinasi diuretik dosis rendah/ β -bloker. Namun kombinasi ini yang melibatkan selektifitas β_1 tinggi adalah sangat efektif dalam menurunkan tekanan darah pada pasien tua dan muda, dengan reaksi samping yang minimal atau tak ada sama sekali.

7. Apakah perubahan-perubahan metabolisme dengan terapi berbasis β -bloker/diuretik menyakitkan?

B-bloker berkaitan dengan gangguan-gangguan metabolisme meliputi gula darah, hemoglobin, sensitifitas insulin, asam lemak bebas, trigleserida, renin, dan lipoprotein densitas sangat rendah VLDL dan HDL kolesterol adalah berkaitan erat dengan β_2 -blokade. Sehingga agen-agen non-selektif seperti propranolol, timolol, dan nadolol akan sangat buruk.



Gambar 3-28. Studi UKPDS 39. Keuntungan-keuntungan terapi β -bloker (penurunan frekuensi kematian karena diaβs) dibandingkan dengan terapi berbasis penghambat ACE dan kontrol tekanan darah kurang ketat menjadi sangat besar seiringnya waktu (>6 tahun tindak lanjut).

Tabel 3-29. Diabetes yang dipicu obat, berlawanan secara spontan yang muncul dengan diabetes tipe 2, tidak berbahaya pada pasien: studi SHEP dengan tindak lanjut 14 tahun

Subset Populasi	Efek dari Kematian kardiovaskuler
DM2 pada awal studi dikelompok plasebo (vs tidak ada DM2)	+63 (p<0,05)
DM2 pada awal diobati dengan Diuretik ± atenolol (vs plasebo)	-31 (p<0,05)
DM2 berkembang pada plasebo (vs tidak ada DM2)	+56 (p<0,05)
DM2 berkembang pada diuretik ± atenolol (vs tidak ada DM2)	+4 (p<0,05)

Kesimpulan: β -bloker yang memicu diabetes tipe 2 tampak tak berbahaya pada pasien jangka panjang dengan diabetes tipe 2 muncul secara alamiah, yang biasanya berkaitan dengan obesitas sentral dan sebuah proses inflamasi yang mendasari, yang meningkatkan kematian kardiovaskular. Jika ragu, sebuah β bloker tanpa ISA atau aktifitas penghambatan α , yang tidak memicu perubahan metabolik bisa digunakan (seperti bioprolol dosis rendah).

8. Dimana penghambat reseptor angiotensis bisa cocok?

Komite NIC UK merekomendasikan bahwa dalam pasien hipertensi berusia muda/ usia menengah, penghambat ACE atau ARB harus dipilih sebagai lini pertama (buka β -bloker).

Efek-efek ARB pada pasien hipertensi tua yang risiko infark miokardnya tinggi (tiga kali lebih tinggi dari stroke) masih tak diketahui. Aktifitas saraf simpatetik tinggi pada pasien muda/usia menengah, dengan atau tanpa sindroma metabolik atau diabetes tipe 2, telah digambarkan. Tak sama dengan penghambat ACE, ARB tidak mengurangi aktifitas saraf simpatetik, dan, tentunya, bisa bahkan meningkatnya dalam pasien dewasa muda.

9. Jadi bagaimana komite NICE bisa salah?

1. Gagal dalam mempelajari mekanisme patofisiologi yang sangat berbeda yang ada pada pasien usia muda/usia menengah, kemungkinan obese terpusat, pasien hipertensi diastolik (yang kendali saraf simpatetik tinggi, tingkat denyut jantung, dan curah jantung adalah ideal untuk β 1-blokade lini pertama) dan pasien hipertensi sistolik usia lanjut (yang menerima β -blokade adalah tak sesuai).
2. Sehingga, analisis meta kelompok tersebut bersama-sama baik studi tipe (hipertensi usia muda/diastolik dan usia lanjut/sistolik) dimana β -blokade lini pertama diberikan sebagai lini pertama akan megaburkan persoalan.

10. Hipertensi sekunder

A). Penyakit ginjal dan pasien dialisis

Pasien dengan gagal ginjal memerlukan hemodialisis selalu memiliki hipertensi dan volumenya kelebihan muatan. Pasien-pasien semacam ini mendapat

keuntungan dari terapi antihipertensi, dengan semua kelas utama obat, meliputi β -blokade, yang memiliki keuntungan yang sama (kira-kira 30% penurunan kejadian kardiovaskular). Keuntungan ini bisa karena penurunan tekanan darah. Namun pasien hemodialisis memiliki level risiko yang sangat tinggi atas aktifitas saraf simpatetik, sebagaimana kasus penyakit ginjal kronis, dimana itu langsung berkaitan dengan mortalitas kardiovaskular, mengindikasikan β -blokade bisa sangat menguntungkan dalam kasus-kasus semacam ini. Keuntungan tertentu dari β -blokade bisa diharapkan dalam kasus volume darah terlalu berlebih yang dimuat plus gagal jantung hipertensi sub-klinis.

B). Feokromositoma

Hal ini telah ditinjau kembali dengan baik.

Sebuah feokromositoma merupakan sebuah tumor yang jarang (biasanya jinak) dari jaringan chromaffin pada medulla adrenal dan bisa menyebabkan hipertensi yang mengancam nyawa. Noradrenalin adalah katekolamin dominan yang dihasilkan, meskipun level-level adrenalin sering meningkat.

Memberikan β -bloker non-selektif seperti propranolol sendiri bisa memicu respon hipertensi (tekanan darah sistolik >200 mgHg) mengakibatkan edema paru akut. Sehingga, β -bloker non-selektif atau selektif sederhana harus selalu diberikan bersamaan dengan α -bloker seperti phenoxybenzamine. Memberikan sebuah kombinasi β -/ α bloker seperti labetalol masih bisa berkaitan dengan respon hipertensi. Pendekatan terbaik yang mungkin adalah memberikan agen-agen β 1-selektif tinggi seperti bisoprolol bersamaan dengan α -bloker, dimana interaksi hipertensi denganadrenalin tak muncul.

C). Hipertensi kehamilan

Hipertensi muncul pada 5-10% dari kehamilan yang ada dan dapat mengakibatkan komplikasi materna dan fetal. B-bloker biasanya efektif dan ditolerir dengan baik oleh ibu maupun janin seperti yang diGambarkan dalam studi plasebo terkontrol Rubin dan kawan-kawan pada 120 ibu dengan onset hipertensi terlambat. Tekanan darah terkontrol dengan baik oleh β bloker, yang diterima dengan baik oleh ibu dan janin, berat badan saat kelahiran adalah sama dalam kedua kelompok, meskipun atenol berkaitan dengan berat plasenta yang rendah. Sindroma tekanan respiratori muncul sangar kurang sering dalam kelompok yang menerima atenolol.

11. Pentingkah pemilihan β -bloker dalam hal kemampuan?

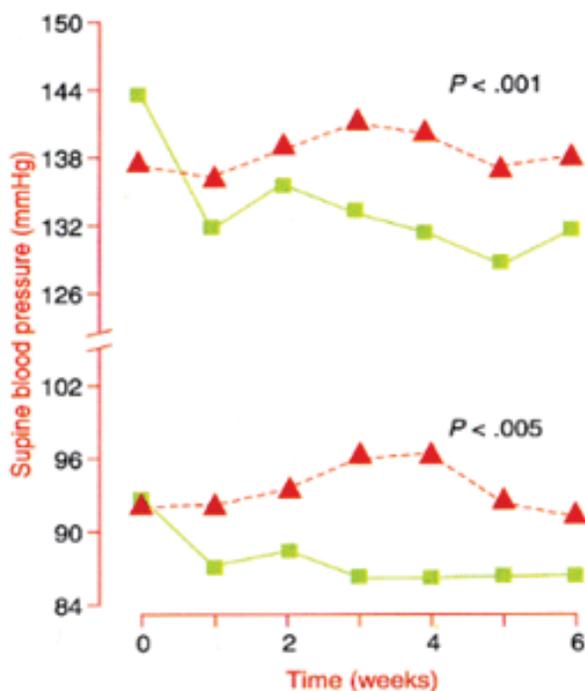
A). Kemampuan antihipertensi pada pasien hipertensi diastolik usia muda/usia menengah

Sebagaimana diindikasikan dalam bab farmakologi, β -blokade murni memicu vasokonstriksi dan sebuah peningkatan dalam tekanan darah sebesar 7/5 mmHg.

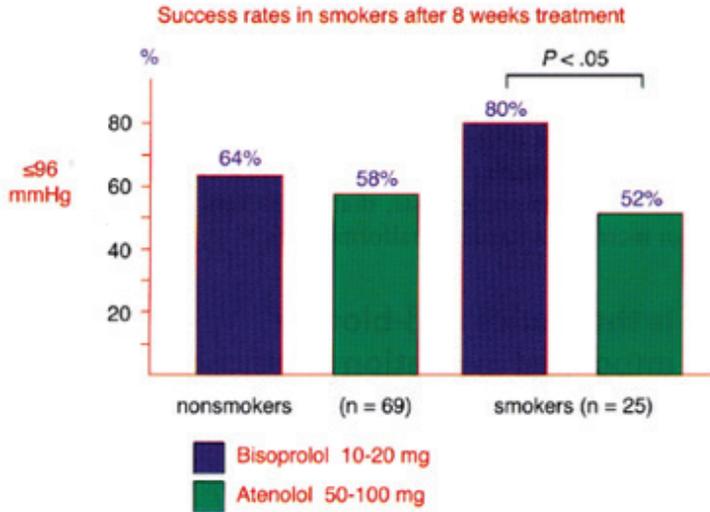
Oleh karena itu, propranolol non-selektif kurang efektif dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan atenolol selektif- β_1 sederhana, sebaliknya atenolol, gilirannya adalah kurang efektif dibanding bisoprolol selektif- β_1 yang tinggi dalam mengontrol tekanan darah 24 jam. Keuntungan antihipertensif dari bisoprolol diatas atenolol telah secara khusus dicatat dalam Perlol.

Pemberian ISA sedang/tinggi (pindolol) adalah berkaitan dengan kontrol tekanan darah di siang hari dengan baik, namun sedikit, atau tidak ada, efek dalam tekanan darah nokturnal (kendali simpatetik rendah).

Sehingga kontrol terbaik atas hipertensi diastolik pada subjek yang berusia muda/ usia menengah (yang disebabkan oleh aktifitas saraf simpatetik yang tinggi, tingkat denyut jantung, dan curah jantung) adalah lewat blokade β_1 murni.



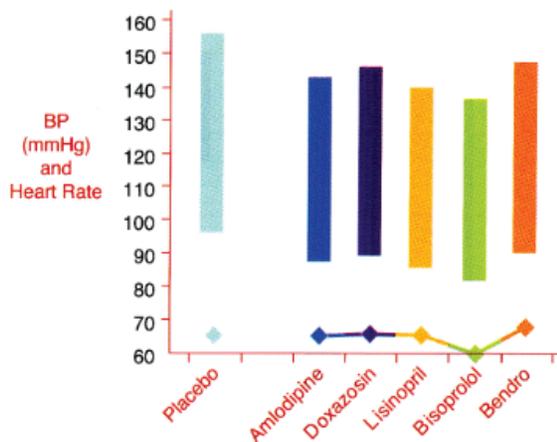
Gambar 3-31. Hipertensi dalam kehamilan atenonol (dibandingkan dengan plasebo) secara efektif mengontrol tekanan darah yang naik.



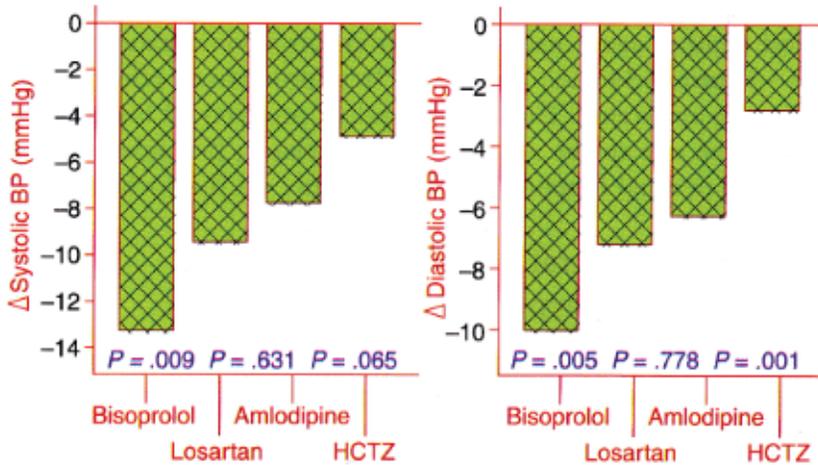
Gambar 3-32a. Kendali tekanan darah adalah lebih baik dari bisoprolol dibandingkan dengan atenolol, khusus dalam perokok.

Tabel 3-11. B-blokade (bisoprolol) adalah superior dibandingkan dengan terapi-terapianti hipertensi lainnya dalam pasien hipertensi muda

Obat	Jumlah waktu sebagai Perawatan yang terbaik	Umur Rata-rata (tahun)	Rata-rata tekanan darah 24 jam (mmHg)
Amlodipin	5	49	144/95
Doxazosin	4	46	154/102
Lisinopril	10	47	136/89
Bisoprolol	13	43	135/86
Bendrofluazide	2	52	148/99



Gambar 3-32b. Dalam studi *double-blind*, lintas silang dalam pasien hipertensi diastolik usia muda/ usia menengah (28-55tahun), bisoprolol adalah agen hipertensi yang paling efektif dibandingkan dengan α -bloker doxazosin, bloker kalsium amiodipine, penghambat ACE lisinopril, dan diuretik bendrofluazid.



Gambar 3-33. Pada pasien hipertensi yang kelebihan berat badan

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

1. Peran β -bloker dalam perawatan hipertensi telah membingungkan oleh rekomendasi-rekomendasi tahun 2006 oleh komite hipertensi british NICE UK, yang menyebutkan: (a) β -bloker tidak lagi dipilih sebagai terapi awal rutin, (b) kombinasi β -bloker dan diuretik tak mendukung karena meningkatnya risiko perkembangan diabetes, dan (c) pada pasien muda, pilihan terapi pertama seharusnya adalah penghambat ACE atau ARB.
2. Panduan Eropa (ESH) adalah lebih mendukung β -bloker: (a) 5 kelas besar dari agen-agen hipertensif (meliputi β -bloker) adalah cocok untuk terapi lini pertama, (b) namun memperingatkan kombinasi β -bloker/diuretik) pada pasien dengan risiko yang tinggi dari perkembangan diabetes tipe 2 (contohnya: obese sentral, (c) dalam pasien diabetes, penghambat sistem renin-angiotensin dipilih, dan (d) dalam pasien hipertensi parah/berat, diizinkan untuk memulai dengan kombinasi produk dosis rendah tetap.
3. Apa kebenaran dan kesalahan yang mungkin dari rekomendasi-rekomendasi UK dan Eropa? Pertimbangan-pertimbangan patofisiologi dari hipertensi primer adalah membantu dalam memahami peran β -bloker dalam perawatan hipertensi.
4. Kelompok studi Framingham dan lainnya telah mengaitkan perkembangan hipertensi diastolik pada pasien berusia muda, obesitas dan tingkat denyut jantung tinggi dan curah jantung.
5. Pasien hipertensi diastolik berusia muda/usia menengah, yang berkaitan dengan obesitas sentral, adalah berkaitan dengan aktifitas saraf simpatetik yang tinggi (produksi noradrenalin tinggi), yang secara khusus muncul ketika sindroma metabolik atau diabetes tipe 2 juga muncul.
6. Nada simpatetik tinggi kemungkinan dijelaskan oleh (a) produksi adipokinin (yaitu: TNF- α dan IL-6) oleh sentral adipisit, (b) adipikinin memicu respon inflamasi endotelial

(berkaitan dengan level-level CRP yang tinggi), (c) menghasilkan resistensi insulin dan level-level insulin reaktif yang tinggi, (d) insulin tinggi (dan leptin, diproduksi oleh adiposit-adiposit sentral) beraksi secara terpusat, menghasilkan aktifitas saraf simpatetik yang tinggi.

7. Aktifitas noradrenalin yang tinggi (stimulasi β_1 kronis) pada subjek-subjek muda/usia menengah dalam (a) tekanan darah selama 24 jam tinggi, (b) IVH, (c) nekrosis/apoptosis miokard, (d) menurunnya ambang batas takikardi ventrikular/fibrilasi (kematian mendadak), (e) meningkatnya pembentukan aterium, (e) stimulasi aparatus jukstaglomerular ginjal menghasilkan aktivasi sistem renin-angiotensin, (f) level-level angiotensin II tinggi beraksi secara terpusat menghasilkan pelepasan-noradrenalin lebih lanjut.
8. Ada empat kunci prospektif, acak, terkontrol dan studi titik akhir berat dalam pasien hipertensi diastolik muda/usia menengah melibatkan non-selektif propranolol (MRC) dan oxprenolol (IPPPSH), dan β_1 -selektif sederhana metoprolol (MAPHY) dan atenolol (UKPDS 39). Hasil dari tiga yang pertama (β -bloker vs plasebo atau vs diuretik) bisa dipahami dengan baik dalam konteks interaksi merokok / β -bloker.
9. Kadar dalam IMA(yang adalah penyebab nomor satu kematian pada pria), tiga kali lebih umum dibanding stroke dalam pasien hipertensi berusia muda, muncul 33%-49% penurunan IMA dalam pasien yang tak merokok.
10. Interaksi β -bloker/merokok bisa dijelaskan seperti; (a) merokok berkaitan dengan kenaikan 3 kali lipat level adrenalin, bertahan selama 30-40 menit, dan (b) adrenalin menstimulasi β_1, β_2 dan reseptor α , sehingga kehadiran blokade β_1 dan β_2 , ada konstiksi α yang tak berlawanan mengakibatkan respon hipertensi yang jelas.
11. Interaksi β -bloker non-selektif/selektif sederhana/pasien yang merokok menghasilkan kenaikan hasil tekanan darah sekitar 30 mmHg untuk non selektif, 9-10 mmHg untuk selektif sederhana, dan nol untuk β_1 -selektif tinggi bisoprolol. Sehingga, level-level tekanan darah dalam 20/hari perokok yang menggunakan β - bloker non selektif, selektif sederhana, akan ada pada pra perawatan, atau lebih tinggi, level-level untuk kebanyakan hari.
12. Dengan demikian ada kasus yang kuat dalam pasien hipertensi diastolik berusia muda untuk menghindari β_2 -blokade (seperti: pemilihan bloker selektifitas β_1 tinggi, sehingga kejadian kardiovaskular yang diluar jangkauan menjadi dapat dijangkau: khususnya penting dalam negara dengan tingkat merokok yang tinggi seperti cina).
13. Hanya ada satu perbandingan antara terapi lini pertama penghambat ACE dan β -bloker pada pasien hipertensi diastolik usia muda/usia menengah--studi UKPDS yang membandingkan atenolol dan kaptopril dalam pasien obese tipe2 dengan hipertensi.
14. Dalam UKPDS 38, kendali ketat atas tekanan darah (baik diberikan kaptopril atau atenolol) telah dibandingkan dengan kontrol tekanan darah kurang ketat (plasebo);

sebagian besar dari tujuh titik akhir utama adalah secara signifikan berkurang oleh kontrol ketat selama 9 sampai 10 tahun periode tidak semua tren menyukai β -bloker dibandingkan perawatan penghambat ACE.

15. Setelah tindak lanjut 20 tahun dalam studi UKPDS 38 dan 39 (pasien kembali ke perawatan utama setelah 10 tahun), pada mereka yang awalnya dialokasikan pada atenolol, ada penurunan signifikan 23% dalam kematian dibandingkan dengan perawatan kaptopril ditambah tren yang kuat dalam penurunan IMA dan penyakit arteri perifer.
16. Pada pasien hipertensi diastolik berusia mudah/usia menengah, penurunan dalam strol muncul berkaitan langsung pada sebuah penurunan dalam tekanan darah, berlawanan dengan MI, yang dikurangi hanya oleh β -blokade (lawan diuretik atau plasebo), meskipun begitu kendali tekanan darah kemungkinan superior dalam diuretik (dibandingkan dengan propranolol). Dibandingkan dengan plasebo (studi australia), diuretik menurunkan stroke sebesar 45 % namun risiko IMA meningkat tipis.
17. Pada pasien hipertensif sistolik berusia tua, terapi β -blokade lini pertama (atenolol) telah dibandingkan buruk dibanding agen-agen pembandingnya (antagonis kalsium diuretik dan ARB) dalam hal menurunnya titik akhir kardiovaskular, kecuali penyakit arteri koroner juga ada. Menurunkan tekanan darah diastolik terlalu jauh pada pasien dengan iskemia miokard dapat mengakibatkan naiknya risiko IMA (fenomena kurva J).
18. Buruknya terapi β -bloker (atenolol) pada pasien tua tak diragukan karena efek yang sangat sederhana/tak ada efek terhadap hemodinamik sentral/aorta dibandingkan dengan diuretik, antagonis kalsium, dan penghambat-penghambat ACE. Efek negatif dari naiknya besaran refleksi gelombang atas SBP teraugmentasi dan tekanan denyut sentral menjadi pemicunya, karena β -bloker dengan ISA (seperti nebivolol, dilevolol, atau celiprolol) adalah kurang invasif dalam hal ini (relevansi klinisnya tak diketahui).
19. Dalam pasien usia lanjut, β -bloker (atenolol) telah tak efektif dalam membalikkan LVH, sangat kontras dengan pasien hipertensi diastolik yang menerima β -bloker paling kurang seefektif agen-agen lain (meliputi penghambat-penghambat ACE) dalam membalikkan LVH (yang muncul tidak hanya dari tekanan darah yang tinggi tapi juga stimulasi- β_1 yang muncul dari level-level noradrenalin).
20. β -bloker yang diberikan sebagai terapi lini pertama pada diuretik atau antagonis kalsium telah bekerja dengan baik pada pasien lansia baik pria maupun wanita. Kombinasi dosis rendah dari diuretik/ β -bloker bisa bahkan memberikan kombinasi yang diinginkan, dalam memicu perubahan metabolik tampak secara klinik tak penting sebagai mana dibuktikan dalam tindak lanjut jangka panjang dalam studi plasebo terkontrol selama 15-20 tahun (SHEP dan UKPDS 38 dan 39). Jika ragu, sebuah β -bloker yang tidak menyebabkan masalah metabolik bisa digunakan (yaitu: dengan menghindari β_2 -blokade dengan bisoprolol dosis rendah). Kombinasi dosis rendah tetap bisa diberikan sebagai terapi lini pertama pada mereka yang menderita hipertensi moderat-parah (kepatuhan pasien meningkat).

21. Interaksi β -bloker/interaksi rokok (atenolol) terlihat apakah β bloker diberikan pada terapi lini pertama atau lini kedua (pada diuretik) pada pasien usia lanjut namun bisa dihindari dengan menggunakan selektivitas β_1 .
22. ARB bisa sesuai sebagai agen lini pertama pada pasien usia lanjut. Namun, pada pasien muda/usia menengah (dengan aktivitas saraf simpatetik tinggi), pada yang menderita MI adalah penyebab utama dari kematian, ARB bisa tak sesuai karena tampak meningkatkan aktifitas saraf simpatetik dan ada keraguan dalam kemampuannya menurunkan risiko MI.
23. Dengan demikian komite NICE tampaknya salah dalam peraturan mereka mengenai β -bloker lini pertama dalam pasien hipertensi diastolik muda/usia menengah, khususnya ketika disertai dengan resep diuretik (masalah-masalah metabolik), karena (a) analisis meta yang tak sesuai menyangkut β -bloker lini-pertama pada pasien muda dan tua,(b) perhatian yang tak sesuai pada titik akhir plasebo (yaitu: gula darah, yang secara klinis tak penting), (c) tak memperhatikan interaksi yang kuat β -bloker/merokok dalam kasus agen-agen non selektif dan β_1 -selektif sederhana (yaitu: atenolol dan metoprolol), dan (d) gagalnya mengetahui hasil-hasil dari UKPDS 39 (satu-satunya perbandingan penghambat ACE lini pertama dan β -bloker dengan tren dalam 7 titik akhir primer disukai pada β -bloker setelah tindak lanjut 10 tahun, menjadi signifikan (penurunan 23%) setelah 20 tahun untuk kematian karena semua penyebab.
24. Dalam hipertensi sekunder, β -bloker memiliki peran (a) dalam penyakit renal dan pasien dialisis yang aktifitas saraf simpatetiknya sangat tinggi dan β -bloker seefektif agen-agen lainnya dalam menurunkan kejadian-kejadian kardiovaskular; (b) dalam feokromositoma, agen-agen β -bloker adalah efektif ketika diberikan bersama α -bloker; (c) dalam hipertensi kehamilan, efektif dan ditolerir dengan baik ketika diberikan dalam kehamilan berikut (meskipun plasenta dan tinggi janin berkurang), namun diawal kehamilan, agen-agen ini berkaitan dengan kelainan-kelainan jantung.
25. β -bloker bukan sebuah kelompok obat homogen dan pilihan β -bloker adalah penting untuk keampuhan optimal (a) pada pasien hipertensi diastolik muda/usia menengah yang kontrol tekanan darah 24 jam dengan baik diperoleh dengan menghindari blokade β_2 dengan menggunakan β_1 -selektif tinggi bisoprolol dosis rendah yang mempengaruhi blokade- β_1 murni dan cara yang paling baik dalam menurunkan tekanan darah bukan hanya diantara β -bloker, tapi juga lebih efektif dari diuretik, α -bloker, antagonis kalsium, penghambat ACE dan ARB, (bukan renoproteksi dicatat dengan penghambat ACE atau ARB), (b) pada pasien usia lanjut, SBP teraugmentasi aorta dan menurunkan tekanan denyut adalah penting, agen-agen dengan blokade β_2 atau β_3 ISA, atau blockade- α yang menyebabkan beberapa vasodilatasi dan kurang dalam memperlambat tingkat denyut bisa menjadi yang paling baik dalam hal ini, meskipun relevansi klinisnya tak diketahui dan ada masalah-masalah dengan stimulasi- β_2 kronis dalam jantung, (c) pentingnya interaksi merokok/ β -bloker bisa dihindari dengan tidak menghambat reseptor β_2 (yaitu: selektivitas β_1 - tinggi dengan bisoprolol dosis rendah).

BAB 4

β-BLOKER DAN ARITMIA JANTUNG

PENDAHULUAN

Topik ini telah ditinjau dengan baik. Obat-obat anti aritmia telah diklasifikasikan oleh William Vaughan dalam kelas I (A-C), II, III dan IV—Tabel 4.1. Obat-obat anti aritmia bisa juga diklasifikasi berdasarkan daerah aksinya—Tabel 4.2.

Obat-obat kelas I memiliki sifat anestetik lokal dan depolarisasi membran sel jantung ditekan dengan pembatasan pemasukan natrial cepat, dengan demikian menurunkan kenaikan fase 0 dari potensi aksi dan menekan tingkat depolarisasi diastolik fase 4, dengan demikian mengurangi otomatisitas. Agen-agen kelas A memperpanjang durasi aksi pemacuannya, Kelas B mempendekkannya, dan kelas C tidak memiliki efek atasnya.

Obat-obat kelas II (β-bloker) aksi katekolamin antagonis terhadap sistem konduksi—yang adalah, stimulasi simpatetik jantung utuh yang memicu (I) sebuah kenaikan aktifitas pemacuan pada semua level (II) konduksi atrioventrikel (AV) dinaikkan dan periode refraktori dari nodus AV dipersingkat, (III) tingkat depolarisasi diastolik sel-sel otomatis dinaikkan, dengan demikian meningkatkan aktifitas pemacuan, dan (IV) adanya non-uniformitas dari pemulihan periode refraktori, dengan demikian menurunkan ambang batas fibrilasi ventrikel.

Semua β-bloker menempati dan antagonis reseptor-β1, dan efek-efek elektrofisiologisnya meningkat dari yang didemonstrasikan oleh β-bloker β-selektif tinggi bisoprolol—yang adalah, sinoatrial (SA) panjang dan konduksi nodus AV dan periode-periode refraktori; R-R dan interval PR meningkat; interval QTc dipersingkat dan dispersi gelombang QT dan gelombang T dikurangi.

Tabel 4-1. Klasifikasi Obat-obat Anti Aritmia

	Kelas I	Kelas II	Kelas III	Kelas IV
A	Quinidin Ajmalin Prokainid Disopiramid	<i>B-adrenoceptor blocking agents</i>	Amiodaron Sotalol Disopiramid Bretilium	Verapamil
B	Lignocain Meksiletin Aprindin Fenitoin Tokainid Ethmozin			
C	Enkainid Lorkainid Flekainid			

Tabel 4-2. Daerah aksi dari zat-zat Anti Aritmia

Nodus Sinus, Atrial	Nodus atrioventrikel	Jalur anomalis	Ventrikel
B bloker	Digoksin	Disopiramid	Lignokain
Digoksin	Verapamil	Amiodaron	Disopiramid
Verapamil	B bloker	Prokainid	Tokainid
Prokainid		Quinidin	Meksiletin
Disopiramid			Fenitoin
Amiodaron			Prokainid
Quinidin			Quinidin
			Amiodaron

1. Manajemen klinis aritmia-aritmia dengan β -bloker

B bloker bisa efektif dalam perawatan dan pencegahan aritmia supraventrikular dan ventrikel, khususnya jika aritmia berkaitan dengan naiknya aktifitas saraf simpatetik (contohnya: olahraga, stress, emosi) atau iskemia miokard.

A) Aritmia-aritmia supraventrikular

Aritmia-aritmia seperti ini adalah tidak bervariasi dan tidak mengancam nyawa namun jelas mempengaruhi kualitas hidup; kemudian, mereka sering membutuhkan perawatan aktif. Respon yang diharapkan dari aritmia supraventrikular terhadap perawatan dengan β -bloker ditunjukkan dalam tabel 4-3.

Tabel 4-3. Respon yang diharapkan dari Aritmia Jantung Supraventrikular terhadap perawatan dengan β -Blokер

Aritmia Supraventrikular	Respon terhadap β -bloker
Sinus takikardi	Sangat baik
Takikardi supraventrikular paroksismal (meliputi sindroma WPW)	Baik-elektif maupun profilaktik
Takikardi supraventrikular ektopik kronis	Baik-irama sinus kadang dipulihkan
Atrial fibrilasi	Tingkat ventrikel dikurangi-irama sinus jarang dipulihkan
Atrial flutter	Tingkat ventrikel berkurang-irama sinus kadang dipulihkan

i). Takikardi supraventrikular ektopik

Takikardi supraventrikular ektopik (SVT) sering berkaitan dengan aktifitas saraf simpatetik yang tinggi dan dengan demikian cocok dengan β -blokade. Anak dengan kondisi ini merespon pada sotalol dengan baik. Toksisitas Digoksin juga menyebabkan SVT ektopik dan bisa merespon dengan baik terhadap propranolol. Namun, blok AV bisa diperburuk oleh β -blokade, maka fenitoin dengan demikian dipilih oleh banyak dokter.

ii) *Re-entrant*, paroksismal, aritmia-aritmia melibatkan nodus atrioventrikular

a). Takikardi supraventrikular paroksismal--kecuali sindroma WPW

Di saat modern ini, ablasi kateter, terkini tingkat keamanan/kesuksesan yang besar, adalah sebuah alternatif untuk farmakoterapi preventif.

Terapi β -bloker intravena bisa sangat berhasil, digambarkan dengan baik oleh sebuah studi yang melibatkan metoprolol---Tabel 4-4.

Keuntungan-keuntungan yang sama juga ditemukan dengan bisoprolol (5 mg) intravena dalam hal terminasi aritmia dan pencegahan induksi aritmia. Terapi β -bloker oral profilaktik bisa sangat ekstrim efektif, khususnya ketika aritmia adalah diprovokasi emosi/olahraga. Beberapa β -bloker tanpa aktifitas simpatetomimetik intrinsik (ISA: propranolol, atenolol, nadolol) telah terbukti efektif, bahkan pada anak-anak--Tabel 4-5. Dalam kasus resisten, sotalol (meliputi aksi kelas III, sebaik β -blokade) bisa efektif, namun karena hal tersebut memperpanjang interval QT, iritabilitas ventrikel dan *torsade de points* (ventrikel takikardi/VT) bisa diendapkan.

Tabel 4-4. Efek Metoprolol Intravena pada pasien dengan Takiaritmia Supraventrikular

Tipe SVT	Jumlah total pasien	Jumlah pasien dikonversikan ke irama sinus	Tingkat denyut jantung berkurang >25% dan/atau sampai <100 kali/menit	Tingkat denyut jantung berkurang >10% sampai <150 kali/menit tapi tidak >25% atau <100 kali/menit	Jumlah Perespon
Atrial Takikardi Paroksimal	28	16 (57%)	18 (64%)	3 (11%)	7 (25%)
Atrial Flutter	35	8 (23%)	22 (63%)	3 (9%)	10 (28%)
Atrial Fibrilasi	79	10 (13%)	56 (71%)	19 (24%)	4 (5%)

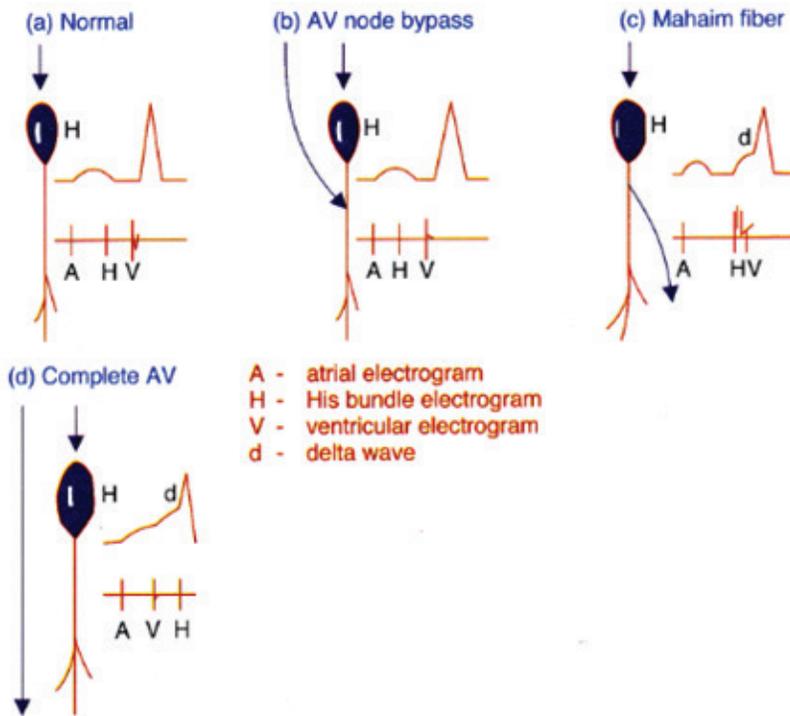
Tabel 4-5. Efek-efek Anti-Aritmik Propranolol Oral dalam Aritmia-aritmia pada anak-anak

Tipe Aritmia	Tingkat respon
Sinus Takikardi (Hipertiroid)	2/2
SVT dengan:	
WPW	6/8
Jalur anomali tersembunyi	7/9
Fokus ektopik otomatis	6/8
Mekanisme yang belum ditentukan	3/5
Atrial Flutter	1/3
Atrial Fibrilasi	1/1
Irama ventrikel prematur	1/3
Ventrikel Takikardi	1/1
Sindroma Takikardi/Bradikardi	0/1
WPW	28/41

b). Takikardi supraventrikular paroksismal--meningkat dari sindroma-sindroma pra-eksitasi, meliputi sindroma WPW

Sindroma-sindroma yang disebut pra-eksitasi telah ditinjau kembali dengan baik. Bypass jalur aksesori jalur normal menghubungkan atrial dan ventrikel--gambar 4-1. Saluran bypass klasik disebut "berkas ken". Kejadian-kejadian ini direfleksikan dalam elektrokardiogram (EKG) dengan sebuah interval PR singkat dan sebuah pra-eksitasi, atau gelombang delta--(lihat Gambar 4-1).

Untuk membatalkan aritmia akut, terapi lini pertama biasanya adalah adenosin intravena, karena β -bloker tidak selalu efektif. Namun propranolol intravena bisa sangat efektif--Gambar 4-2--dengan IV sotalol cocok untuk kasus-kasus resisten.



Gambar 4-1. Takikardi supraventrikular paroksismal. Tipe jalur aksesori dalam sindroma pra-eksitasi.



Gambar 4-2. Efek propranolol intravena (inderal) pada Takikardi paroksismal atrial pada seorang pasien dengan sindroma *Wolff-Parkinson-White*.

Blokade- β oral adalah sebuah pilihan terapi pertama untuk terapi profilaktik, khususnya pada anak--(lihat Tabel 4-5). Sebuah respon jangka panjang yang baik bisa diprediksi oleh efek-efek sotalol oral terhadap stimulasi terprogram. Namun, penggunaan kronis dari sotalol oral, meskipun sangat efektif, ada dalam 2-4% dari kasus-kasus yang berkaitan dengan VT/VF (*torsade de pointes*), bahkan pada anak-anak. Dengan demikian, pada anak-anak, β -blokade klasik adalah cocok.

iii). Atrial Fibrilasi

Atrial fibrilasi (AF) adalah yang paling sering memunculkan aritmia jantung berkelanjutan, dan prevalensinya mengganda pada tiap dekade usia setelah 50 tahun, mendekati 10% pada mereka yang berusia lebih 80 tahun. Hipertensi adalah faktor risiko yang paling umum untuk AF, dengan risiko relatif (RR) 1,4 sampai 2,1.

a). Pasien muda

AF sendiri muncul pada yang berusia lebih muda dari 60 tahun dengan penyakit bukan kardiovaskular dan memiliki sebuah prognosis baik. Sindroma WPW butuh di kendalikan karena bisa menyebabkan AF karena β -blokade dapat memperburuk fibrilasi ventrikel dalam kasus seperti ini.

b). Pasien usia tua

Hipertensi dan pencegahan AF

Hal ini bukan sebuah area yang diteliti dengan baik. Namun, studi LIFE (intervensi losartan untuk penurunan titik akhir) membandingkan atenolol lini pertama dan losartan, penampilan AF berkurang 33% pada pasien yang dikelompokkan dalam kelompok losartan. Dalam kasus yang tersisa, studi dari 4.661 pasien hipertensi dengan AF dibandingkan dengan 18.642 pasien hipertensi (tanpa AF), dibandingkan dengan pasien yang dirawat dalam terapi kalsium bloker, ada sebuah penurunan yang signifikan dalam frekuensi AF sebesar 25% dengan enzim pengubahan angiotensin penghambat ACE, sebesar 29% dengan bloker reseptor angiotensin dan 21% dengan β -bloker –tabel 4-6a.

Perawatan dan Terapi Pemeliharaan untuk AF paroksismal atau AF berkelanjutan

AF paroksismal sering memiliki sebuah gangguan diurnal dengan episode pada siang hari yang berkaitan dengan meningkatnya aktifitas saraf simpatetik. Pasien semacam ini khususnya merespon dengan baik terhadap β -blokade ---81% pasien (yang tua, sering dengan hipertensi) dengan bisoprolol telah memperbaiki kualitas hidup mereka dengan tidak ada lagi bukti dalam EKG mengenai AF selama periode tindak lanjut 2 tahun. Pada pasien seperti ini, tingkat kendali maupun kendali atrial menghasilkan sebuah prognosis yang sama dalam hal semua kasus kematian dan moribiditas kardiovaskular.

Tabel 4-6a. Risiko berkembangnya atrial fibrilasi (AF) pada pasien hipertensi yang diobati dengan penghambat ACE, bloker reseptor angiotensin, atau β -bloker, dibandingkan dengan perawatan dengan bloker kalsium

Tipe Aritmia	Penghambat ACE (OR)	ARB (OR)	BB (OR)
Insiden atrial fibrilasi vs Kalsium bloker	0,75 (0,65-0,87)	0,71 (0,57-0,89)	0,79 (0,67-0,92)
Statistik signifikan		Ya	Ya

Tabel 4-6b. Efek-efek bisoprolol dan sotalol dalam kemunculan atrial fibrilasi pasca-kardioversi

	Durasi QT (ms)	AF dalam 1 tahun (%)	<i>Torsade de pointes</i> (VT) (n)
Bisoprolol 5 mg (n=64)	pre = 370 1 mo = 381	42	0
Sotalol 80 mg (n=64)	pre = 375 1 mo = 407	41	2

Untuk AF yang berkelanjutan, elektrokardioversi bisa dianggap penting. Dalam studi skala besar (N=665), pasien dengan AF pemberian plasebo secara acak, amiodaron, dan sotalol; kedua β -bloker dan amiodaron memfasilitasi konversinya ke irama sinus dibandingkan dengan plasebo. Anggapan bahwa sotalol lebih unggul dibandingkan dengan β -bloker lainnya dalam AF masih dipertanyakan. Bisoprolol dan carvedilol adalah sama dalam menjaga irama sinus pasca- kardioversi AF, meskipun tren yang disukai carvedilol.

Untuk pasien yang masih dengan AF, atau tidak cocok dengan elektrokonversi, pengawasan tingkat denyut jantung adalah penting, dan hal ini paling baik dicapai dengan sebuah kombinasi digoksin antara sebuah β -bloker maupun antagonis kalsium.

Pasien usia lanjut sering tidak cocok dengan elektrokonversi, khususnya ketika sindroma bradikardi muncul. Dalam kasus seperti ini, alat pacu permanen perlu disertai dengan terapi obat yang sesuai: baik sotalol maupun β -bloker klasik yang sama dalam menurunkan tingkat rawat inap dan kebutuhan akan syok kardioversi atrial.

c). AF pasca-operasi (graft *bypass* arteri koroner)

AF adalah sebuah komplikasi yang sering arteri koroner pasca *bypass* graft (CABG). Ini muncul sekitar 20-50% dari kasus-kasus yang ada, paling banyak pada hari pasca-operasi kedua atau ketiga dan mengakibatkan meningkatnya kejadian-kejadian buruk dan masa perawatan dirumah sakit. Dibandingkan dengan kelompok pengawasan, carvedilol pasca-operasi telah menurunkan risiko AF pasca CABG sekitar 50% dan tampak menjadi

lebih unggul dari metoprolol dalam hal ini. Metoprolol juga terbukti dibawah β 1- selektif betaxolol yang diberikan pasca-CABG. Bisoprolol (ditambah dengan magnesium), seperti carvedilol, juga telah mengurangi jumlah AF pasca CABG sekitar 50 persen, yang secara khususnya menguntungkan pada pasien usia lanjut dan menurunkan waktu yang dikeluarkan dalam rumah sakit--Tabel 4-6c.

Tabel 4-6C. Efek bisoprolol ditambah dengan magnesium banding pengawasan dalam Atrial fibrilasi pasca *bypass graft* arteri koroner

	AF Pasca Operasi (%)	AF pasca operasi --pasien usia lanjut (>65 tahun) (%)	Hari Rawat Inap
Bisoprolol + Mg	20	17	7
Pengawasan	42	65	9
Nilai <i>P</i>	0,03	0.001	0.02

Tabel 4-7. Pada 200 kasus pasca *bypass graft* arteri koroner, secara acak diberikan bisoprolol oral (2,5mg) yang paling tidak seefektif dengan amiodaron dalam menurunkan risiko atrial fibrilasi dan lebih unggul dalam mengendalikan tingkat denyut jantung dalam atrial fibrilasi

	Risiko AF pasca CABG (%)	Tingkat denyut jantung AF pasca CABG (kali/menit)
Bisoprolol	12,7	125
Amiodaron	15,3	144

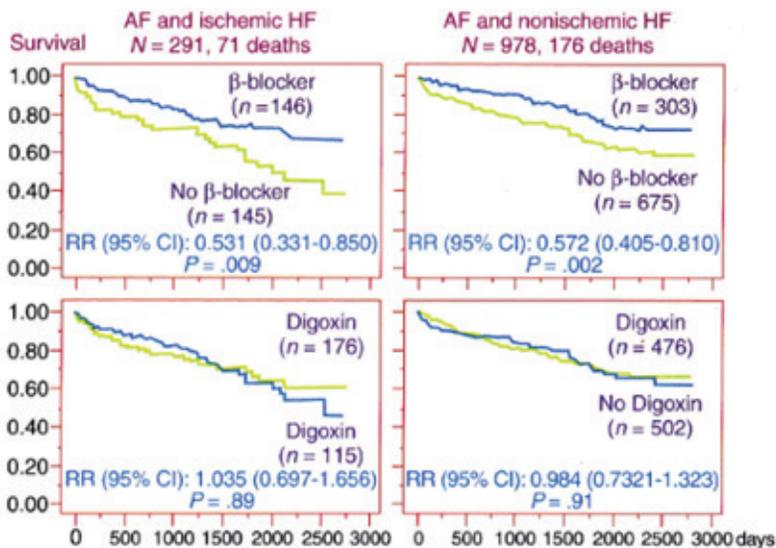
Sotalol, dengan tambahan aksi antiaritmik kelas III, telah dilaporkan lebih unggul dibanding β -bloker klasik dalam mencegah AF pasca CABG. Namun, dalam sebuah percobaan skala besar secara acak yang membandingkan amiodaron oral (seperti sotalol juga dengan aksi kelas III) pasca CABG dengan bisoprolol oral, β -bloker selektif β 1 yang tinggi paling kurang seefektif amiodaron dalam mensupresi AF dan lebih unggul dalam menurunkan tingkat denyut jantung dari AF--Tabel 4-7.

d). Gagal jantung dan AF

AF adalah umum dalam gagal jantung, dan muncul dalam 5% dari kasus-kasus ringan, 10-26% dalam kasus sedang, dan diatas 50% dari kasus-kasus berat. Hadirnya AF secara dini membuat prognosis menjadi buruk. Sebuah meta analisis telah menunjukkan bahwa β -bloker menurunkan risiko AF dalam gagal jantung sekitar 27%: tren ini adalah sama dalam semua percobaan kecuali percobaan SENIORS (lihat bab β -bloker dan gagal jantung), yang melibatkan nebivolol (dengan β 3 ISA).

Bagaimana yang paling baik dalam mengobati pasien dengan gagal jantung ditambah dengan AF? Khususnya pada pasien dengan sebuah defibrilator kardioverter yang ditanam (ICD), syok yang paling sedikit muncul pada

mereka yang menggunakan amiodaron dibandingkan dengan sotalol, yang gilirannya berkaitan dengan sedikit syok dibandingkan β -bloker tradisional. Namun, pertanyaan yang penting adalah bagaimana β -bloker tradisional mempengaruhi tingkat kematian pada pasien dengan gagal jantung dan AF. Sebuah studi skala besar dari pasien semacam ini (N=1269) dibandingkan dengan efek dari digoksin, β -bloker, β -bloker ditambah dengan digoksin dibandingkan dengan sebuah kelompok pengawasan. β -bloker sendiri atau digabungkan dengan digoksin adalah berkaitan dengan sebuah penurunan 40% dalam tingkat kematian dibandingkan dengan tanpa efek dengan digoksin lawan pengawasan dan keuntungan ini diamati pada pasien iskemia ataupun non-iskemia---gambar 4-3. Hasil ini adalah penting dalam konteks pertanyaan “faktor penting manakah dalam gagal jantung ditambah dengan AF, kendali irama atau kendali tingkat denyut jantung?”. Tiga percobaan skala besar secara acak dan merupakan percobaan prospektif menyimpulkan bahwa hasil tingkat kematian yang sama muncul dengan pendekatan pengawasan irama dan pengawasan tingkat denyut jantung. Dengan demikian, reaksi samping yang tidak menyenangkan dari beberapa obat antiaritmik (yaitu: amiodaron) bisa dihindarkan. Namun, dalam sebuah minoritas pasien, khususnya yang lebih muda dan secara fisik aktif dan mereka yang memiliki gejala AF cepat dan tidak beraturan, metode pengawasan irama bisa dipilih.



Gambar 4-3. Pasien dengan fibrilasi atrial (AF) dalam gagal jantung iskemia dan non-iskemia. Beta-blokade secara bermakna menurunkan tingkat kematian dalam kedua tipe gagal jantung, kontras dengan digoksin, yang tidak. CI= interval keyakinan; RR=riskorelatif.

iv). Aritmia-aritmia supraventrikular pasca infark miokard

Penanganan elektif bisa menjadi berhasil sebagaimana dibuktikan dengan praktolol intravena---Tabel 4-8. Penanganan profilaktik bisa juga efektif. Sebuah studi secara acak dengan melibatkan atenolol intravena diberikan secara oral telah menunjukkan sebuah penurunan signifikan dalam frekuensi AF dan SVT.

Tabel 4-8. Efek-efek praktolol intravena dalam aritmia jantung karena infark miokard akut dalam 75 pasien

Aritmia	RESPON DALAM 15 MENIT			
	Jumlah pasien	Kembali ke irama sinus	Tingkat ventrikel menurun <100 kali/menit dengan atau tanpa irama sinus	Tidak ada respon
Atrial Fibrilasi	18	5	14	4
Atrial Flutter atau Takikardi	13	8	12	1
Takikardi nodal	4	2	2	2
Ventrikel Fibrilasi	5	3*	0	2
Ventrikel Takikardi	16	7	7	9
Ventrikel Ekstra-sistol	24	13	0	9

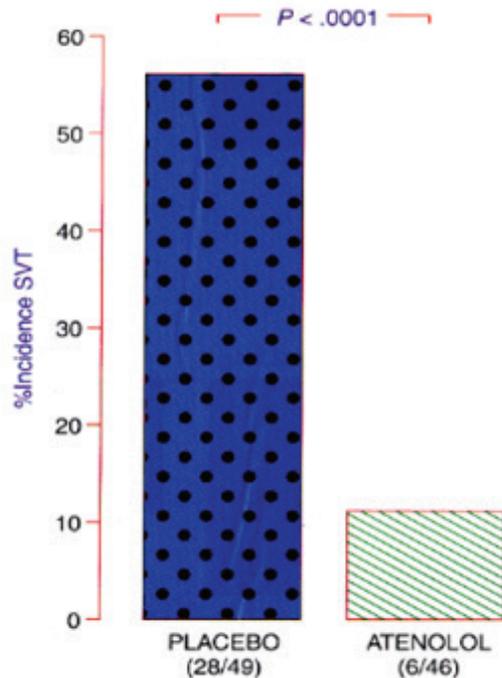
*Ditambah Syok kardioversi, tidak efektif sebelum praktolol

*Dalam dua pasien lebih lanjut, frekuensi ekstra-sistol berkurang sampai 25% dari nilai pengawasan.

v). Lain-lain

- a) Kardiomiopati obstruktif hipertrofi. Respon SVT yang baik pada β -blokade maupun verapamil
- b) Diinduksi alat pacu. SVT seperti ini merespon dengan baik terhadap β -blokade
- c) Stroke atau cedera kepala. Aritmia pasca stroke merespon dengan baik pada propranolol intravena yang diikuti secara oral.

Dalam studi *double-blind*, acak, plasebo terkontrol dari 114 kasus cedera kepala akut, atenolol intravena diikuti secara oral secara signifikan menurunkan risiko SVT---Gambar 4-4.

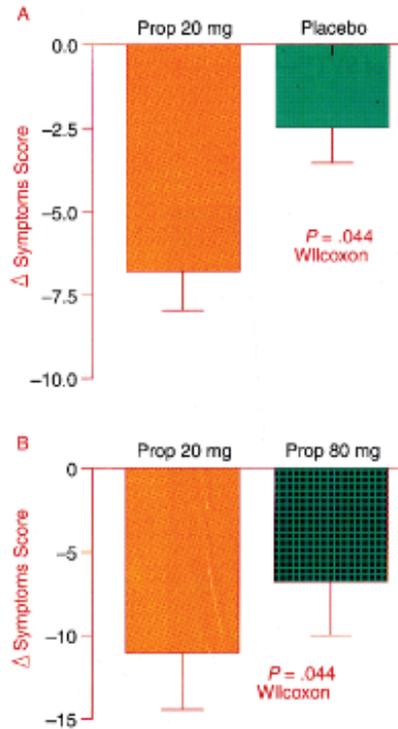


Gambar 4-4. Pada studi plasebo-terkontrol dari pasien dengan cedera kepala akut, atenolol secara intravena diikuti secara oral secara signifikan menurunkan kemunculan Takikardi supraventrikular (SVT) selama monitoring Holter.

d). Sindroma takikardi postural

Sindroma Takikardi postural (POTS) adalah sebuah gangguan intoleransi ortostatik kronis (berdiri), muncul terutama pada wanita. Gejala-gejala yang muncul saat berdiri adalah palpitasi, sakit kepala ringan, dada tidak nyaman, nafas pendek, penglihatan kabur, dan diringankan dengan posisi duduk. Berdiri adalah berkaitan dengan meningkatnya tingkat denyut jantung sekitar 30 kali/menit, namun tidak menurunkan tekanan darah, dan meningkatnya noradrenalin plasma.

Sebuah studi lintas silang, plasebo terkontrol dengan propranolol 20 mg dan 80 mg, menunjukkan dengan jelas bahwa propranolol 20 mg secara signifikan menurunkan gejala-gejala, dengan tanpa keuntungan dalam peningkatan dosis.



Gambar 4-5. Dalam sebuah studi plasebo terkontrol dengan sindroma Takikardi postural, propranolol dosis rendah secara signifikan menipiskan Takikardi dan memperbaiki gejala-gejala (mata mengabur, palpitasi-palpitasi, nafas pendek, dan sakit kepala ringan).

B). Aritmia-aritmia ventrikel

Kehadiran aritmia-aritmia ventrikel memiliki sebuah implikasi yang sering dibandingkan dengan SVT. Bahlan kehadiran denyut prematur ventrikel (VPB) yang sederhana dalam periode pasca infark miokard (IMA) adalah berkaitan dengan bertambahnya tingkat kematian. Pasien yang menjalani pemantauan Holter mengalami kematian.

Respon yang diharapkan dengan aritmia ventrikel terhadap perawatan dengan β -bloker ditunjukkan dalam Tabel 4-9.

Tabel 4-9. Respon yang diharapkan dari aritmia-aritmia ventrikel pada perawatan dengan β -bloker

Aritmia ventrikel	Respon
Denyut prematur ventrikel	Buruk kecuali berkaitan dengan toksisitas digitalis, olahraga atau stress, penyakit jantung iskemia, prolaps katup mitral, atau sindroma QT panjang.
Ventrikel takikardi (bertahan)	Sedang, namun baik karena toksisitas digitalis, berolahraga atau stres, atau sindroma QT yang panjang.
Ventrikel takikardi paroksismal	Baik, khususnya dalam kasus yang tidak responsif terhadap terapi antiaritmik lainnya
Ventrikel fibrilasi	Baik jika: 1. Karena toksisitas digitalis 2. Refraktori defibrilasi awal

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

1. Beta-bloker adalah agen-agen antiaritmik kelas II dan antagonis efek-efek dari meningkatnya aktifitas simpatetik yang (a) meningkatkan aktifitas pemacuan, (b) meningkatkan konduksi AV dan mempersingkat periode refraktori dari nodus AV, (9) meningkatkan tingkat depolarisasi dari sel-sel otomatis, sehingga meningkatkan aktifitas pemacuan.
2. SVT sering merespon dengan baik β -bloker. Meliputi SVT ektopik, SVT paroksismal, meliputi sindroma WPW, yang mana pencegahan khususnya baik jika SVT diprovokasi dengan olahraga, emosi atau stress.
3. Yang paling umum mengalami aritmia supraventrikular adalah aritmia khususnya pada lansia. (A) AF paroksismal, khususnya jika dipicu stres, merespon baik pada β 1-blokade, dengan paling banyak pasien masih dengan SR. (B) β -bloker memfasilitasi konversi ke SR lewat elektrokardiovesi dan pengawasan tingkat denyut jantung pada yang masih dengan AF. (C) dalam AF yang membutuhkan sebuah alat pacu, sedikit syok dibutuhkan dalam hadirnya β -bloker.(D). AF pasca operasi (khususnya CABG) jelas menurun oleh β -bloker).
4. Kondisi lainnya yang rentan terhadap SVT/AF yang mendapatkan keuntungan dari β -bloker adalah (a) HOCM, (b) dipicu alat pacu, (c) stroke/cedera kepala, dan (d) sindroma takikardi postural.
5. VT idiopatik dan VF, khususnya jika dipicu olahraga/stres, bisa dihindari dengan β -bloker. Pasien yang memerlukan ICD mengalami sedikit syok yang tidak menyenangkan.
6. Aritmia ventrikel pasca infark bisa dihilangkan dengan β -blokade.
7. Kondisi lainnya yang berkaitan dengan VT/VF: (a) aritmia ventrikel yang dipicu toksisitas digitalis dapat merespon β -bloker dengan baik; (b) MVP, paling umum pada wanita muda, adalah berkaitan dengan VT dan kematian mendadak, yang bisa dihindari

dengan β -bloker, dengan atau tanpa alat pacu; (c) sindroma QTpanjang berkaitan dengan aritmia-aritmia ventrikel dan kematian mendadak, yang tampak merespon β -bloker dengan sebuah interval QT yang dipersingkat dan sedikit kematian; (d) kasus HOCM adalah rentan untuk mati mendadak dan tampak mendapatkan keuntungan dari β -bloker, dengan atau tanpa alat pacu; (e) aritmia ventrikel yang dipicu alat pacu sering merespon β -bloker dengan baik; (f) aritmia yang dipicu anestesi/pembedahan sering merespon β -bloker dengan baik; jangan hentikan β -bloker dalam pra-pembedahan; (g) VT mono-/polimorfik katekolaminergik dan kardiomiopati ventrikel kanan aritmogenik merespon β -bloker dengan baik

8. Pilihan β -bloker adalah penting: (a) β 1-blokade (bisoprolol) adalah komponen utama dari sifat antiaritmik β -bloker dan seharusnya menjadi pilihan pertama; (b) ISA (pindolol (β 1 dan β 2) dan nebivolol (β 3)) bisa mengurangi efikasi; (c) β 2-blokade (carvedilol) bisa berguna jika hipokalemia adalah sebuah faktor, namun relevansi klinisnya masih tidak dapat diputuskan dan gangguan metabolik serta bronkospasme bisa menjadi masalah; (d) α -blokade (carvedilol) bisa memiliki keuntungan dalam mencegah AF namun beberapa pasien (lansia) bisa mengalami hipotensi; (e) aktifitas antiaritmik kelas III (sotalol) dapat menghasilkan efikasi tambahan, namun memicu *torsades de pointes* (VT/VF) dapat menjadi sebuah masalah, sehingga sotalol harus diperhatikan.

BAB 5

β-BLOKER DAN GAGAL JANTUNG

PENDAHULUAN

Di negara berkembang, sekitar 2% dari populasi orang dewasa memiliki gagal jantung (HF), frekuensi ini meningkat 6-10% selama 6-5 tahun. Pria lebih rentan dibanding wanita--Gambar 5-1. Risiko seumur hidup dari perkembangan gagal jantung adalah sekitar 20 % untuk pria dan wanita, meningkat sampai 40% jika hipertensi muncul. Insiden gagal jantung telah agak menurun di 50 tahun terakhir (khususnya pada wanita), kemungkinan karena meningkatnya pemberian resep penghambat ACE dan β-bloker, beban ini (rawat inap) diprediksi meningkat diantara tahun 2010 dan 2030, khususnya pada orang yang usia lanjut.

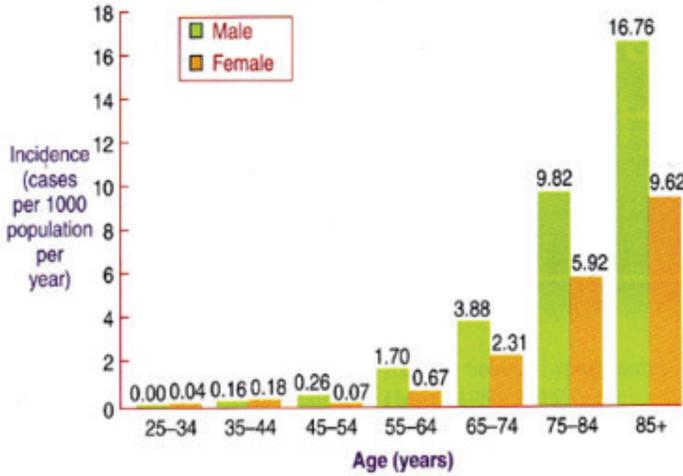
1. Dua tipe utama dari patofisiologi gagal jantung

- a) Gagal jantung sistolik dengan menurunnya fraksi ejeksi

Mekanisme Patofisiologi yang mendasari gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun (HFREF) telah berubah selama bertahun-tahun. Dalam negara berkembang, penyakit arteri koroner (CAD) adalah pemicu 65% dari HFREF. Namun, pada orang yang usianya lanjut, 75% memiliki riwayat hipertensi di masa lalu. Obesitas saat ini dikenal sebagai faktor risiko, menggandakan risiko pengembangan HFREF. Proses pemodelan pasca-miokard kembali yang bisa memicu HFREF ditunjukkan dalam Gambar 5-2.

Dalam kardiomiopati idiopatik dilatasi (DCM) yang menstimulasi antibodi pada β1-reseptor yang dideteksi dalam sekitar sepertiga kasus dan berkaitan dengan tiga kali lipat peningkatan dalam kematian. Penstimulasian antibodi semacam itu menginduksi apoptosis kardiomyosit dan bisa oleh β-blokade antagonis (bisoprolol).

Prognosis untuk pasien HFREF yang baru saja masuk ke rumah sakit adalah buruk, dengan daya tahan hidup hanya 57%, dalam 1 tahun, yang menurun menjadi 27% setelah 5 tahun. Prognosisnya yang buruk muncul pada pasien yang tua, dengan tekanan darah sistolik rendah, tingkat pernapasan tinggi dan fungsi renal yang buruk. Orang asia selatan lebih tinggi kemungkinan masuk ke rumah sakit karena HFREF dibandingkan orang kulit putih namun memiliki sebuah prognosis yang sama. Bahkan pasien asimtomatik dengan HFRED memiliki sebuah prognosis yang buruk.



Gambar 5-1. Insiden gagal jantung di UK, berdasarkan jenis kelamin dan kelompok usia. N=220



Gambar 5-2. Ventrikel kiri berubah mengikuti infark miokard

b). Gagal jantung diastolik dengan fraksi ejeksi normal

Sekitar 50% dari kasus gagal jantung memiliki gagal jantung diastolik. Karena gagal jantung diastolik biasanya berkaitan dengan beberapa tingkat disfungsi sistolik regional, hal tersebut sekarang diistilahkan “gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal” (HFNEF). Karakteristik tipikal dari pasien dengan HFNEF dan HFREF ditunjukkan dalam Tabel 5-1.

Hal ini kemudian tampak bahwa HFNEF dan HFREF sangat berbeda kondisi medisnya, khususnya dalam responnya terhadap β -bloker. Morfologi—Gambar 5-2 dan 5-3—dan perubahan mikroskopik dalam kedua kondisi adalah ditunjukkan dalam tabel 5-2. Prognosis dari HFNEF adalah sama dengan atau lebih baik dari HFREF.

Dengan demikian, sebuah tipikal kasus dari HFNEF pasti pada wanita usia lanjut dengan sebuah riwayat hipertensi sistolik, hipertrofi ventrikel kiri konsentrik (LVH) (sebagaimana berlawanan dengan LVH esentrik dalam

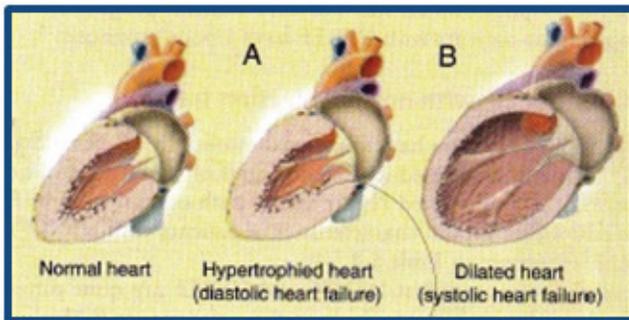
HFREF), dengan sebuah kavitas ventrikel kiri. Pasien-pasien semacam ini masih memiliki sebuah ventrikel kiri stiff dengan meningkatnya tekanan diastolik akhir dan tekanan arteri pulmonal selama berolahraga, menghasilkan upaya intoleransi, meningkatnya aktifitas saraf simpatetik, dan naiknya peptida natriuretik otak.

2. β -bloker dan kematian dalam HFREF (gagal jantung sistolik)

a). Sejarah

Hal ini berlawanan dimana β -bloker seharusnya menguntungkan pada pasien dengan HFREF. β -bloker memiliki sifat inotropik negatif, dan efek-efek akut pada pasien dengan HFREF tampak memperburuk situasi hemodinamik dengan menyebabkan penurunan kontraktilitas ventrikel kiri dan curah jantung. Jelas, bahkan dosis propranolol yang sangat sedikit diketahui kadang memperburuk gagal curah jantung rendah parah pada pasien rapuh, tua dengan iskemia.

Namun pemberian dosis β -bloker kronis ke pasien dengan HFREF menyebabkan perubahan hemodinamik yang menguntungkan dengan memproduksi peningkatan dalam upaya toleransi dan fraksi ejeksi dan sebuah kenaikan kecil dalam tekanan darah. Dengan demikian, β -blokade (bisoprolol) menghasilkan 45% peningkatan dalam fraksi ejeksi dan 24% peningkatan dalam toleransi upaya (watts) lawan plasebo setelah terapi 1 tahun--tabel 5-3.



Gambar 5-3. Perubahan LVD. A, tipe tua, isolasi hipertensi sistolik. B, tipe usia pertengahan, berat badan berlebih/obesitas

Tabel 5-1. Karakteristik pasien dengan gagal jantung diastolik dan sistolik

Karakteristik	Gagal jantung diastolik	Gagal jantung Sistolik
Usia	Sering yang usia lanjut	Semua umur, biasanya 50-70 tahun
Jenis kelamin	Sering wanita	Lebih sering pria
Frakasi ejeksi ventrikel kiri	Berbalik atau normal, sekitar lebih dari sama dengan 40%	Ditekan, sekitar dibawah sama dengan 40%
Ukuran kavitas ventrikel kiri	Biasanya normal, sering dengan hipertrofi ventrikel kiri konsentrik	Biasa terdilatasi
Hipertrofi ventrikel/kiri dalam elektrokardiografi	Biasanya muncul	Kadang-kadang muncul
Radiografi dada	Dengan atau tanpa kardiomegali	Kongesti dan kardiomegali
Muncul irama gallop	Bunyi jantung keempat	Bunyi jantung ketiga
Kondisi-kondisi yang menyertai		
Hipertensi	+++	++
Diabetes	+++	++
Infark miokard sebelumnya	+	+++
Obesitas	+++	+
Penyakit paru kronis	++	0
<i>Sleep</i> apnea	++	++
Dialisis jangka panjang	++	0
Atrial fibrilasi	+	+

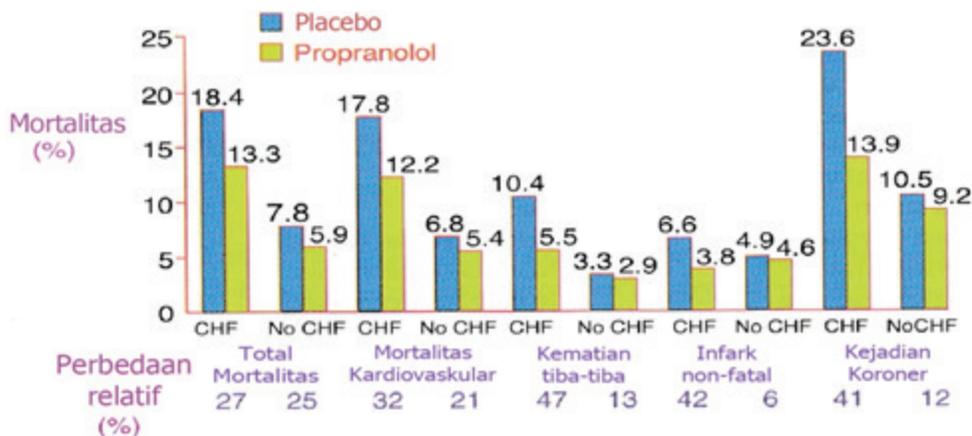
Indikasi pertama dimana β -bloker bisa menguntungkan dalam hal morbiditas/mortalitas, berasal dari dua penelitian pasca-infarksi, menunjukkan bahwa pasien dengan sebuah riwayat gagal jantung telah membaik dibandingkan dengan yang tanpa gagal jantung dengan propranolol atau timolol dibandingkan plasebo dalam hal kejadian kardiovaskular yang sangat sedikit—Gambar 5-4. Hasil yang menggembirakan juga muncul dari sebuah studi plasebo-terkontrol dengan pasien non-iskemik dengan DCM idiopatik dimana hanya 2 pasien dengan metoprolol mendeteriorasi pada luasnya kebutuhan sebuah transplantasi jantung dibandingkan dengan 19 pasien yang menerima plasebo.

Tabel 5-2. Morfologi, mikroskopik, perubahan fungsi dinamik dan saat beristirahat dalam gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal dan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang

Parameter	HFNEF	HFREF
Mikroskopik dan fitur-fitur neuroendokrin		
Hipertrofi sel jantung	Meningkat	Minimal
Tensi kardiomyosit saat beristirahat	Meningkat	Menurun
Densitas miofilament	Tetap	Menurun
Rasio titin N2B/N2BA	Meningkat	Menurun
Kolagen interstitial	Meningkat	Menurun
Rasio MMP-1/TIMP-1	sedikit berubah	Menurun
Pola induksi faktor pertumbuhan peptida	Berbeda	Berbeda
Regulasi β -reseptor dan/atau desensitisasi β -reseptoradrenergik miokard (pasca-sinaptik)	Ada	Ada
Norepinefrin	Meningkat	Meningkat
Peptida natriuretik tipe-B	Meningkat	lebih meningkat
Parameter-parameter ekokardiografi saat beristirahat		
Ukuran kavitas LV	normal atau menurun	Meningkat
Bentuk LV dan geometri	sedikit berubah	Bulat
Indeks massa LV	Meningkat	Meningkat
Massa LV terhadap rasio kavitas	Meningkat	normal atau menurun
Ketebalan dinding relatif	Meningkat	normal
Volume ujung diastolik/tekanan dinding	normal atau menurun	Meningkat
Volume ujung sistolik/tekanan dinding	Normal	Meningkat
Fraksi ejeksi LV	Normal	Menurun
Velositas longitudinal/regangan	Menurun	lebih menurun
Regangan radial	Menurun	lebih menurun
LV kembar	normal atau menurun	Menurun
Tingkat LV kembar	normal atau menurun	Menurun
Tingkat LV tidak kembar	normal atau menurun dengan/ tanpa terlambatnya onset	Menurun

Tabel 5-3. Bisoprolol meningkatkan toleransi selama 1 tahun dalam CCF sedang

Parameter	BISOPROLOL		PLASEBO	
	Awal (%)	1 tahun	Awal (%)	1 tahun
EF (%)	25,0	36,2*	27,0	26,2
waktu latihan (menit)	9,1	11,4	9,2	9,9
Watts	117,9	146,1*	116,2	127,0



Gambar 5-4. Percobaan Serangan Jantung beta-bloker (BHAT). Efek propranolol dalam kasus pasca-infark atas morbiditas dan mortalitas dalam kaitannya dengan hadir atau absennya gagal jantung kongestif (CHF).

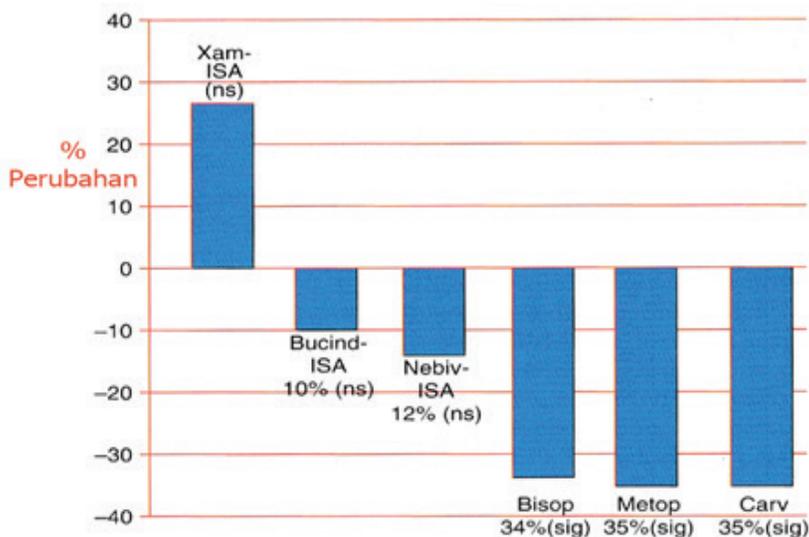
- b). Studi-studi plasebo-terkontrol acak berskala besar yang melibatkan β -bloker dalam gagal jantung sistolik (HFREF), dengan sebuah titik akhir yang jelas dari semua penyebab kematian; semua pasien berlatar belakang terapi penghambat ACE.

Hasil-hasil ditunjukkan dalam Tabel 5-4 dan Gambar 5-5. Hasil-hasil positif diamati hanya dengan β -bloker tanpa aktifitas simpatomimetik intrinsik (ISA)--yaitu: bisoprolol, carvedilol, dan metoprolol, dimana penurunan dalam semua penyebab kematian adalah 34%-35%. Secara khusus dicatat 42 % penurunan kematian mendadak dengan bisoprolol dalam CIBIS (studi bisoprolol kardian tidak sufisien) II. Sifat umum dari tiga β -bloker efektif adalah β_1 -blokade, mengindikasikan bahwa β_1 -blokade adalah kandungan aktif yang mengakibatkan penurunan kematian.

Sebaliknya, negatif atau non-signifikan mengakibatkan penurunan dalam semua kematian dikaitkan dengan β -bloker yang mengandung ISA, meliputi reseptor β_1 - (xamoterol), β_1 - dan β_2 - (bucindolol), dan β_2 - dan β_3 - (nebivolol).

Tabel 5-4. Percobaan Plasebo Terkontrol pada Gagal Jantung yang Melibatkan Efek β -Blokер pada Semua Penyebab Kematian

Percobaan	Studi	BB	ISA	Keparahan Gagal Jantung	Jumlah Pasien	Semua Penyebab Mortalitas (%)	Kemaknaan statistik
Percobaan Positif	CIBIS II	Bisoprolol (β_1 -selektif tinggi)	No	Sedang/berat	2.649	↓ 34	Ya
	MERIT	Metoprolol suksinat (β_1 -selektif sedang)	No	Ringan/sedang	3991	↓ 34	Ya
	COPERNICUS	Carvedilol (non-selektif + α -bloker)	No	Berat	2289	↓ 35	Ya
Percobaan Negatif	Xamoterol	Xamoterol (β_1 -selektif)	43% β_1 ISA	Sedang/berat	516	↑ 249	(Ya)
	BEST	Bucindolol (α -bloker lemah + non-selektif)	25% ISA	Sedang/berat	2708	↓ 10	Tidak
	SENIORS	Nevibolol (β_1 -selektif)	B_2 dan β_3 ISA kedua-duanya	Sedang/berat	2128	↓ 12	Tidak



Gambar 5-5. β -bloker dan percobaan plasebo-terkontrol titik akhir berarti dalam gagal jantung: aktifitas simpatomimetik intrinsik (ISA) menurunkan efikasi (kematian semua penyebab). Bisop (bisoprolol), Metop (metoprolol) dan carv (carvedilol) menurunkan kematian-semua penyebab 34%-35%. Sebaliknya, β -bloker dengan ISA--contohnya xam (xamoterol), bucind (bucindolol), dan nebiv (nebivolol) telah memiliki efek-efek signifikan dalam penurunan kematian semua penyebab.

- c). Apakah semua pasien dengan HFREF mendapatkan keuntungan dari β -blokade? Dalam CIBIS II dengan bisoprolol, pasien yang gagal jantung karena iskemia mendapatkan keuntungan khusus. Dalam MERIT HF (percobaan Intervensi metoprolol), meliputi metoprolol *succinate*, pasien usia diatas 65 tahun memperoleh paling kurang keuntungan yang sama dengan pasien usia muda dalam hal kehidupan yang diselamatkan dan terhindar untuk rawat inap. Jelas, untuk semua tiga penelitian besar yang melibatkan carvedilol, metoprolol, dan bisoprolol, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam penurunan risiko relatif dalam kematian diantara pasien gagal jantung muda dan usia lanjut. Dalam MERIT-HF pasien kulit hitam memiliki keuntungan yang sama luasnya dengan pasien kulit putih. Pasien dengan atrial fibrilasi mendapatkan keuntungan dari β -blokade, dengan atau tanpa digoksin, sampai pada 40% penurunan dalam kematian. Tidak ada persetujuan yang baik dari perdebatan mengenai wanita dengan gagal jantung dan responnya terhadap terapi. Sebuah tinjauan mengenai penghambat ACE menunjukkan bahwa wanita dengan gagal jantung sistolik mendapatkan sedikit keuntungan. Berbeda untuk β -bloker, dalam sebuah data survey dari MERIT HF (metoprolol), CIBIS II (metoprolol), dan CAPERNICUS (studi kumulatif pasien

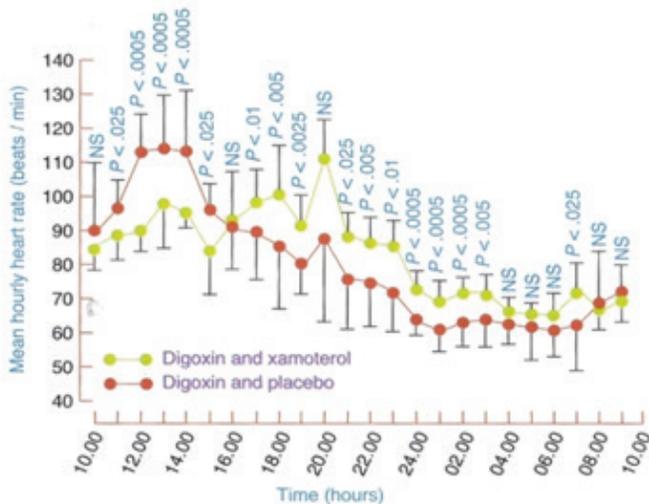
yang bertahan hidup acak prospektif carvedilol) telah mengindikasikan keuntungan pasien yang bertahan hidup yang sama diantara kedua jenis kelamin. Namun, seharusnya diingat bahwa hasil baik dengan β -bloker adalah pada kelompok wanita dengan gagal jantung sistolik (HFREF). Wanita tua, biasanya dengan hipertensi, adalah rawan terhadap LVH konsentrik dan gagal jantung diastolik (HFNEF), dimana saat ini, tidak ada perawatan yang diketahui (meliputi β -bloker)

- d) Mengapa ISA jelas mengurangi efikasi β -bloker dalam perawatan gagal jantung sistolik?

Penurunan tingkat denyut jantung adalah kurang dengan bloker dengan ISA. Xamoterol, yang meningkatkan tingkat kematian lawan plasebo sebesar 249%, jelas meningkatkan tingkat denyut jantung saat istirahat sekitar dua pertiga dari periode 24 jam--Gambar 5-6. Penurunan tingkat denyut jantung dengan bucindolol (penurunan non-signifikan 10% dalam kematian seluruh penyebab) dan nebivolol (penurunan non-signifikan 12% dalam kematian semua penyebab) adalah 8-9 kali/menit dibandingkan dengan 13-14 detik/menit dengan β -bloker non-ISA bisoprolol, metoprolol, dan carvedilol.

Bucindolol, yang menurunkan tingkat kematian semua penyebab dengan non-signifikan 10%, menampilkan sekitar 25% ISA, beraksi secara utama melalui reseptor β_1 . Namun β -bloker ini juga muncul karena sebuah aksi simpatolik pra-sinaptik, ditunjukkan dari stimulasi- α dari reseptor pra-sinaptik, yang tampak berpotensi membahayakan gagal jantung sistolik parah (HFREF). Dalam BEST (evaluasi β -bloker dari percobaan daya tahan hidup), level-level noradrenalin awal yang tinggi dalam kelompok plasebo adalah berkaitan dengan tingkat kematian; sebaliknya, penurunan yang dipicu bucindolol dalam level nor-adrenalin juga berkaitan dengan meningkatnya mortalitas (kemungkinan karena menghilangkan noradrenalin yang bertahan dalam mendukung gagal jantung berat, karena muncul dengan clonidine agonis α_1 -/ α_2).

Nebivolol, yang menurunkan tingkat kematian dengan semua penyebab sebesar 12%, memiliki ISA, yang beraksi lewat reseptor β_2 dalam endotelium vaskular dan jantung, menghasilkan pelepasan oksida nitrik (NO), NO menyebabkan vasodilatasi yang secara potensi menguntungkan dan proteksi vaskular, namun efek-efek langsungnya adalah lebih problematis. Dalam jantung normal, stimulasi- β_3 adalah berpotensi menggagalkan jantung, dimana kemungkinan membahayakan.



Gambar 5-6. Efek dari xamoterol oral kronis (ISA tinggi) terhadap tingkat denyut jantung dalam 24 jam pada pasien dengan gagal jantung sedang ditambah dengan atrial fibrilasi. Untuk lebih dari 24 jam, xemoterol meningkatkan denyut jantung.

Tabel 5-5. Pasien infark pasca-miokard akut, diacak untuk menerima plasebo lawan L-arginin; percobaan dihentikan karena kelebihan jumlah kematian dalam kelompok L-arginin

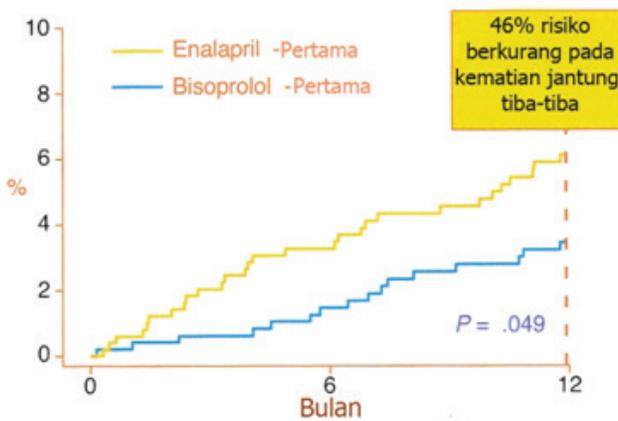
	Plasebo (%)	L-Arginine (%)	Nilai P
Kematian	0,0	8,6	0,01

- e). Studi-studi gagal jantung plasebo-terkontrol lainnya yang melibatkan β -bloker Program percobaan carvedilol di Amerika Serikat melibatkan 1094 kasus gagal jantung, namun tingkat kematian bukan sebuah titik akhir utama pra-spesifik, ada penurunan yang signifikan sebesar 65% dalam tingkat kematian dengan carvedilol lawan plasebo. Studi CAPRICORN (kendali daya tahan hidup pasca-infark carvedilol dalam disfungsi ventrikel kiri) melibatkan pasien pasca-infark dengan rusaknya fungsi ventrikel kiri; dimana ada penurunan signifikan sebesar 23% dalam kematian dengan semua penyebab dengan carvedilol lawan plasebo. Sebuah studi pada anak/remaja dengan gagal jantung menunjukkan bahwa carvedilol tidak berbeda dari plasebo, meliputi kematian dengan semua penyebab.
- f). Studi komparatif (non-plasebo) yang melibatkan β -bloker
 - i). Studi COMET—carvedilol lawan metoprolol tartrat COMET (percobaan carvedilol atau metoprolol eropa), sebuah studi *double-blind*

acak membandingkan metoprolol tartrate dan carvedilol dalam 3029 kasus gagal jantung sedang/berat, menunjukkan bahwa selama 6 tahun periode tindak lanjut, kematian dengan semua penyebab secara signifikan menurun (17%) dengan carvedilol.

ii). Studi CIBIS III—bisoprolol lini pertama lawan enalapril lini pertama

Studi CIBIS III, mengalamatkan persoalan apakah β -bloker yang diberikan sebagai lini pertama akan menjadi tidak inferior dengan penghambat ACE lini pertama pada pasien dengan gagal jantung ringan/sedang; kedua obat ini yang dikombinasikan setelah 6 bulan. Bisoprolol lini pertama terbukti “tidak inferior” dengan enalapril lini pertama dalam menurunkan semua titik akhir utama dari semua kematian dengan semua penyebab atau perawatan dan paling kurang ditoleransi dengan sama baiknya dengan enalapril. Dalam analisis sub-kelompok pra-spesifikasi, pasien dengan fraksi ejeksi yang sangat rendah (<28%) bernasib baik secara signifikan dibandingkan dengan enalapril. Kematian mendadak adalah 46% kurang umum setelah 1 tahun dalam kelompok pasien yang menerima β -bloker lini pertama. --Gambar 5-7.



Gambar 5-7. Studi Bisoprolol insufisiensi jantung (CIBIS) III. Pada pasien gagal jantung, terapi bisoprolol lini pertama mengurangi frekuensi kematian mendadak sebesar 46% lawan terapi enalapril lini pertama.

3. Mekanisme aksi β -bloker dalam gagal jantung sedang/sistolik berat

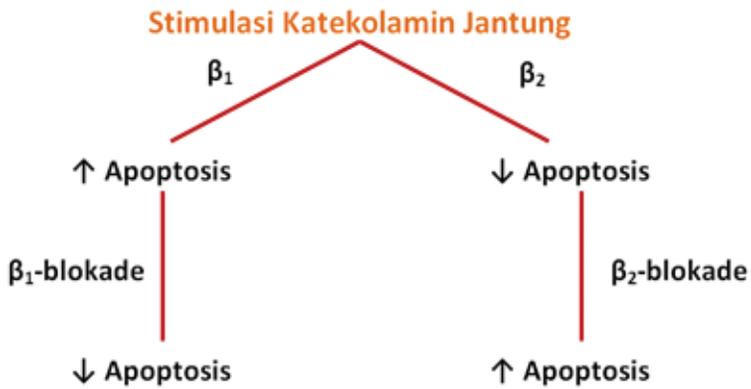
Topik ini telah dibahas sebelumnya, dan mekanisme-mekanisme kemungkinannya meliputi:

1. Melambatnya tingkat denyut jantung memicu (a) penurunan dalam kerja jantung dan kebutuhan oksigen dan (b) memperpanjang waktu pengisian koroner diastolik.
2. Aktifitas aritmik atrioventrikel.
3. Regulasi β_1 -reseptor jantung
4. Penghambatan sistem renin-angiotensin
5. Peningkatan faktor natriuretik otak (BNP).
6. Efek-efek yang menguntungkan dalam pemodelan kembali ventrikel kiri, menghasilkan perkembangan volume ventrikel kiri dan fraksi ejeksi.

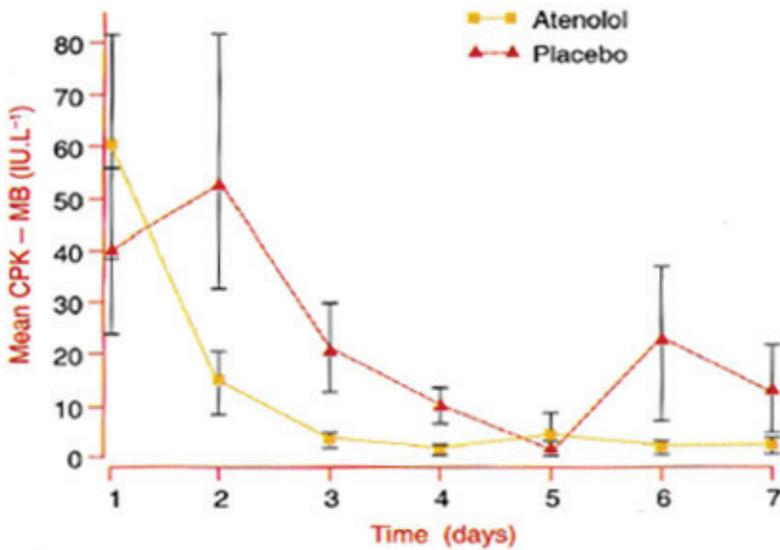
7. Antagonisme stimulatori antibodi reseptor- β 1.
8. Restorasi saluran pelepasan kalsium/fungsi reseptor rianodin (Ry R2), kemungkinan berkaitan dengan sebuah penurunan dalam risiko kematian jantung mendadak.
9. Penghambatan katekolamin nekrosis yang dipicu katekolamin/apoptosis/inflamasi Dua mekanisme terakhir (8 dan 9), meliputi reseptor rianodin dan kerusakan jantung yang dipicu katekolamin, adalah yang paling penting yang diperdebatkan dan meliputi β 2- dan β 1-reseptor jantung. Stimulasi kronis dari β 1-reseptor memicu apoptosis/nekrosis miosit miokard lewat sebuah jalur Gi-ganda. Implikasinya adalah bahwa β 2-blokade akan berpotensi membahayakan--gambar 5-8.

B-blokade dalam manusia telah menunjukkan mencegah nekrosis jantung didalam penelitian, kondisi plasebo-terkontrol. Dalam penelitian cedera kepala akut, level-level noradrenalin plasma tinggi berkaitan dengan kerusakan jantung yang dinilai dengan level CK-MB (isoenzim MB dari kreatin kinase) enzim-enzim darah dan atenolol mengurangi level enzim CK-mB selama 1 minggu sebesar sekitar 80%--gambar 5-9. Dalam studi tersebut, jantung pasca-mortem dari pasien β -blokade adalah bebas dari lesi-lesi nekrotik jantung berlawanan dengan jantung yang β 1- tidak dihambat, yang memperlihatkan lesi-lesi nekrotik yang banyak dalam area sub-endokardium. Efek-efek miotoksik β 1-stimulatori tersebut dapat juga dicegah dengan bisoprolol β 1-selektif tinggi. B-bloker bisa beraksi dengan menstabilkan reseptor rianodin dalam retikulum sarkoplasmik jantung, sehingga mencegah kelebihan pelepasan kalsium dan berkaitan dengan fungsi miokard yang buruk dan meningkatnya risiko fibrilasi ventrikel. B2-blokade (ICI 118,551) telah menunjukkan memicu sebuah efek inotropik negatif dalam miosit terisolasi dari kegagalan jantung manusia--gambar 5-10; aksi ini langsung dan sangat independen dari penghambatan β 1-stimulasi eksternal.

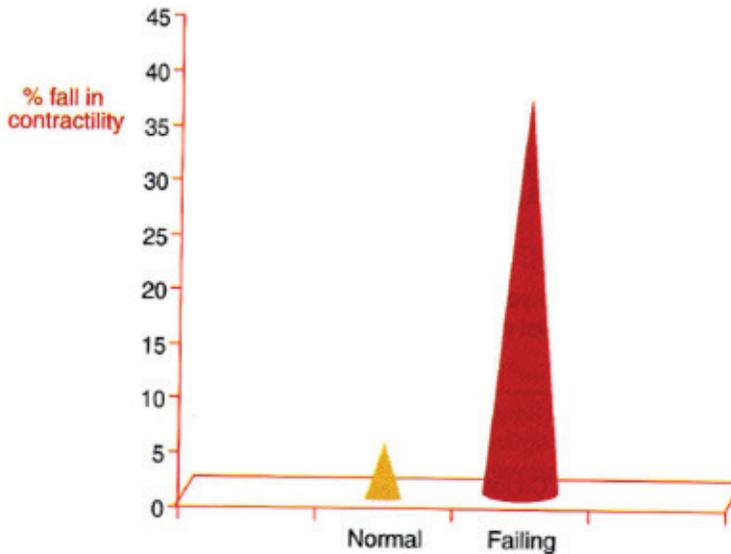
Implikasi-implikasi klinis ini digambarkan dalam bagian berikutnya.



Gambar 5-8. Efek stimulasi β_1 - dan β_2 - kronis dalam apoptosis/nekrosis otot jantung dan aksi β_1 - dan β_2 - blokade.



Gambar 5-9. Pada pasien dengan cedera kepala akut, intravena diikuti atenolol oral secara signifikan menurunkan kerusakan jantung (iso-enzim MB plasma dari level-level fosfokinase kreatinin/CPK-MB) lawan plasebo, selama 1 minggu.



Gambar 5-10. Efek dari β_2 -blokade murni (ICI 118,551) dalam kontraktilitas miosit jantung terisolasi dari jantung manusia normal dan gagal.

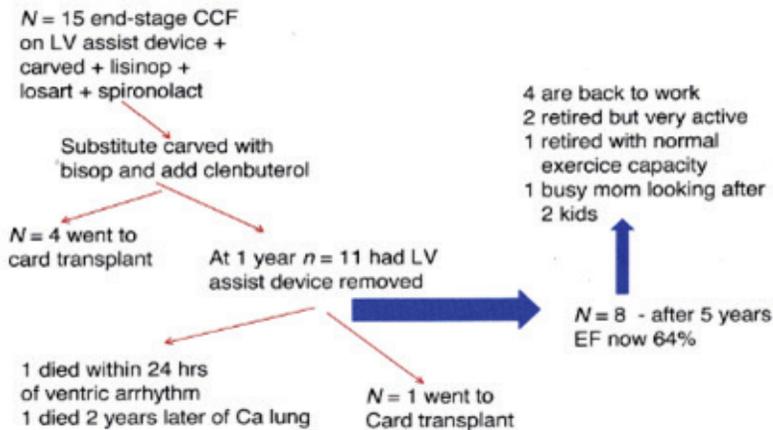
4. Gagal jantung stadium akhir dan efek bermanfaat dari stimulasi- β_2 spesifik ditambah dengan β_1 -blokade spesifik

Gagal jantung stadium akhir, meskipun dalam terapi medis optimal, memerlukan transplantasi jantung mendesak. Namun, transplantasi memiliki tingkat kematian 10-20% dalam 1 tahun dengan hanya 15% persen yang bertahan hidup setelah 20 tahun. Selain itu, kualitas yang bertahan hidup jelas terganggu karena masalah yang berkaitan dengan supresi-imuno.

Saat ini adalah sebuah alternatif potensial terhadap transplantasi. Lima belas pasien dengan gagal jantung stadium akhir (kardiomiopati non-iskemik) berusia 15 - 56 tahun dan sebuah hasil fraksi ejeksi hanya 12%, adalah yang bertahan hanya dengan bantuan alat bantuan ventrikel kiri yang diimplan, obat-obat inotropik, penghambat ACE dan ARB, spironolakton, dan carvedilol. Agar menguji ide β_1 -blokade ditambah dengan β_2 -stimulant untuk mengurangi apoptosis/nekrosis jantung, carvedilol diganti bisoprolol β -selektif tinggi, diikuti dengan penambahan β_2 -stimulan klembuterol.

Gambar 5-11 menggambarkan kejadian-kejadian sub-sekuen. 4 dari 15 tidak mendapatkan keuntungan dari terapi baru ini dan menjalani transplantasi jantung (1 meninggal). Setelah 1 tahun, sisa 11 perangkat bantuan ventrikel kiri yang diimplan dilepas; 1 meninggal dalam 24 jam (aritmia, satu meninggal 2 tahun berikutnya karena kanker paru, dan 1 menerima sebuah transplantasi jantung untuk 33 bulan berikut. Sisa 8 (53% dari jumlah awal) ditindak lanjuti selama 4 tahun semuanya memiliki sebuah toleransi upaya yang baik dan hidup dengan normal dengan fraksi ejeksi 64%.

Hasil ini jelas memerlukan konfirmasi dalam studi-studi lebih lanjut.



Gambar 5-11. Gagal jantung stadium akhir dalam 15 pasien gagal jantung kongestif (CCP) (hasil fraksi ejeksi/EF 12%) dalam perangkat bantuan ventrikel kiri (LV). Keuntungan dramatis dihasilkan dari kombinasi β 1-blokade (bisoprolol/bisopy dan stimulasi- β 2/ clenbuterol). Ca= kanker: card=kardiak: carved=carvedilol; lisinop=lisinopril; losart=losartan; spironolact=spironolakton.

5. Gagal jantung diastolik (HFNEF)

Sebuah jantung yang diilustrasikan dalam (lihat Gambar 5-3) dan karakteristik-karakteristiknya, dibandingkan dengan gagal jantung sistolik, adalah terdaftar dalam (lihat Tabel 5-1 dan 5-2). Sebagaimana telah disebutkan sebelumnya, sekitar 50% dari semua gagal jantung yang meliputi gagal diastolik (HFNEF), dengan sebuah prognosis yang sama atau lebih baik dari gagal jantung (HF) sistolik.

Seberapa baiknya perawatan HFNEF yang ada saat ini, sebuah misteri karena tidak ada percobaan terkontrol acak.

Namun, sebuah petunjuk dari kemungkinan peran β -bloker diberikan dalam studi observasional prospektif skala besar baru-baru ini. Pasien yang usianya lanjut dengan gagal jantung sistolik dengan β -bloker menunjukkan sebuah penurunan signifikan 23% dalam tingkat kematian 1 tahun dibandingkan dengan pasien HF diastolik yang tidak mendapatkan keuntungan dari β -bloker—Tabel 5-6. Studi observasional lainnya telah mengindikasikan bahwa β -bloker tampak meningkatkan risiko rawat inap pada wanita dengan HFNEF.

Pengalaman dengan penghambat ACE juga tidak menjanjikan. Penghambat ARB tampak tidak berguna. Dalam sebuah studi dari 4128 kasus HFNEF (CHARM/

kandesartan dalam gagal jantung—penilaian kegagalan dari penurunan dalam program mortalitas dan morbiditas), candesartan telah tidak membedakan dari plasebo dalam mengurangi mortalitas dari penyakit kardiovaskular.

Tabel 5-6. Rasio bahaya (interval keyakinan 95%) untuk hasil 1 tahun dalam pasien dengan gagal jantung, β -bloker lawan terapi tanpa β -bloker, dengan status fungsi ventrikel kiri

Titik akhir	Disfungsi sistolik LV N=3001	Fungsi sistolik LV tetap N=4153
Mortalitas	0,77 (0,68-0,87)	0,94 (0,84-1,07)
Masuk rumah sakit kembali	0,89 (0,80-0,99)	0,98 (0,90-1,06)
Mortalitas atau masuk rumah sakit kembali	0,87 (0,79-0,96)	0,98 (0,91-1,06)

6. Kontraindikasi-kontraindikasi pada β -bloker dalam gagal jantung kongestif.

Ada kontraindikasi mutlak dan relatif.

a). Kontra-indikasi mutlak

1. Blok jantung meningkat, kecuali sebuah alat pacu permanen ada
2. Bradikardi sinus kurang dari 50 kali/menit, kecuali ada sebuah alat pacu
3. Tekanan darah sistolik kurang dari 85 mmHg. Namun hal tersebut kondisinya tidak bisa terlalu dipaksakan pada pasien dengan gagal jantung yang memburuk, yang dapat meliputi tekanan darah sistolik kurang dari 85 mmHg, β -bloker harus dihentikan, sehingga menghindari kelebihan mortalitas di hari kemudian.
4. Asma atau penyakit jalan nafas reversibel labil (dipertimbangkan menggunakan agen selektif β_1 yang tinggi, pada dosis yang rendah (dalam sebuah lingkungan rumah sakit)---lihat dalam bagian Reaksi-reaksi parah.

b). Kontraindikasi relatif

1. Penyakit paru obstruktif kronis (COPD) biasanya bukan sebuah masalah bahkan untuk beta-bloker non-selektif.
2. Penyakit vaskular perifer biasanya dinyatakan sebagai kontraindikasi relatif.

7. Gagal Jantung—Prevensi

Karena penyakit jantung koroner/infark miokard (lihat Gambar 5-2) dan hipertensi adalah dua kontributor utama terhadap kemunculan gagal jantung, adakah bukti apapun yang menunjukkan bahwa pemberian β -bloker dalam dua kondisi ini mengakibatkan penurunan dalam frekuensi gagal jantung?

a). Infark Miokard

i). Intervensi dini (intravena kemudian diikuti secara oral)

Dalam studi COMMIT skala besar (Clopidogrel dan Metoprolol dalam percobaan infark miokard) meliputi 45.852 kasus infark akut, ada sebuah 30%

kelebihan syok kardiogenik, secara utama dalam hari 0-1, pada pasien yang secara acak diberikan metoprolol dibanding plasebo. Sehingga, β -blokade seharusnya diberikan hanya pada mereka yang stabil secara hemodinamis.

- ii). Intervensi terakhir (β -bloker oral dimulai beberapa hari pasca kejadian dan berlanjut selama beberapa tahun)

Sebuah meta-analisis menunjukkan sebuah kelebihan signifikan (5,9% banding 5,4%) gagal jantung pada mereka yang diberikan β -bloker. Sehingga tidak ada bukti dari studi acak bahwa β -bloker mencegah gagal jantung setelah intervensi terakhir infark miokard. Namun, sebuah studi observasional albeit, survei kasus pasien usia lanjut (pria berusia 75 tahun) yang keluar dari rumah sakit menunjukkan bahwa dosis β -bloker adalah penting dalam hal masuk rumah sakit kembali untuk gagal jantung. Dalam 8.232 pasien pasca infark tanpa riwayat gagal jantung, pemberian β -bloker berkaitan dengan sebuah penurunan 43% pada pasien yang masuk rumah sakit karena gagal jantung. Namun dosis β -bloker adalah penting karena tingkat masuk rumah sakit adalah 53% lebih tinggi pada dosis tinggi banding kelompok pasien yang menerima dosis rendah--tabel 5-7. Data-data ini memerlukan konfirmasi penelitian prospektif, kondisi acak.

Tabel 5-7. Masuk rumah sakit karena gagal jantung dan hubungannya dengan dosis β -bloker pada 8.232 pasien pasca infark miokard usia lanjut

Dosis β -bloker	Total (8.232)	Gagal jantung (%)	Rasio risiko disesuaikan	Kemaknaan statistik
Bukan β -bloker	3.551	9,2	1,0	-
Dosis rendah	1.635	3,9	0,48	Ya
Dosis menengah	2.443	4,4	0,58	Ya
Dosis tinggi	603	6,0	0,78	Tidak

b). Hipertensi

- i). β -blokade lini pertama pada pasien hipertensi diastolik usia muda/usia menengah
 Gagal jantung bukan biasanya sebuah titik akhir utama atau sekunder pra-spesifik, kecuali dalam UKPDS (studi diabetes prospektif UK) meliputi pasien hipertensi dengan kelebihan berat badan/obese dengan diabetes tipe 2. Dalam UKPDS 38, pengawasan yang ketat atas tekanan darah (atenolol lini pertama atau kaptopril) dibandingkan dengan pengawasan kurang ketat: perbedaannya adalah 10,5 mmHg. Tabel 5-8 menunjukkan efek dari pengawasan ketat

(keseluruhan), pengawasan ketat dengan atenolol dan kaptopril secara individu banding pengawasan kurang ketat. Tampak bahwa kontribusi utama sampai 56% penurunan dalam gagal jantung adalah β -bloker.

- ii) β -bloker lini kedua (diuretik lini pertama) pada pasien hipertensi sistolik usia lanjut.

Dalam studi SHEPT (hipertensi sistolik dalam program usia lanjut) plasebo terkontrol dengan 4736 pasien usia lanjut dengan hipertensi sistolik terisolasi, diuretik lini pertama/kedua atenolol adalah berkaitan dengan penurunan 49% dalam frekuensi gagal jantung dibandingkan dengan plasebo. Pada pasien dengan sebuah infark miokard sebelumnya, penurunannya adalah 80%.

Dalam studi skala besar ALLHAT (antihipertensif dan perawatan penurunan lipid pada percobaan pencegahan serangan jantung) meliputi 33.357 pasien hipertensi usia lanjut, terapi berbasis diuretik (β -bloker lini kedua) adalah secara signifikan lebih unggul dibandingkan terapi berbasis antagonis kalsium (amlodipin) dan terapi berbasis penghambat ACE (lisinopril) dalam mencegah gagal jantung. Sebuah analisis tindak lanjut dari studi tersebut menunjukkan bahwa terapi berbasis diuretik/ β -bloker adalah secara signifikan lebih unggul daripada penghambat ACE, antagonis kalsium, dan terapi berbasis α -bloker dalam menurunkan frekuensi gagal jantung diastolik (HFNEF) dan secara signifikan lebih unggul daripada antagonis kalsium dan terapi α -bloker dalam menurunkan frekuensi gagal jantung sistolik (HFREF)--Tabel 5-9 dan Gambar 5-12.

Tabel 5-8. Efek dari pengawasan ketat banding pengawasan kurang-ketat terhadap tekanan darah (perbedaan 10/5 mmHg) pada pasien hipertensi obese usia muda/usia menengah dalam diabetes tipe 2, dan kontribusi atenolol dan kaptopril, dalam menurunkan frekuensi gagal jantung

Perawatan (banding pengawasan kurang ketat terhadap tekanan darah)	% penurunan dalam gagal jantung (banding pengawasan kurang ketat)	Nilai p
Pengawasan ketat (atenolol maupun kaptopril)	56	< 0,01
Berbasis atenolol	60	-
Berbasis kaptopril	50	-

- iii). LVH, proses pemodelan kembali dan gagal jantung: implikasi-implikasi untuk peran β -bloker

LVH adalah sebuah prediktor yang kuat akan gagal jantung--- Tabel 5-10. Namun, tidak semua bentuk LVH berbahaya. LVH sesuai, dengan tekanan dinding normal, adalah biasanya berkaitan dengan atlet dengan rentang hidup yang normal. LVH tidak memadai memiliki sebuah tekanan dinding yang tinggi yang berkaitan dengan tekanan darah tinggi dan memiliki sebuah prognosis yang buruk dalam hal

kejadian kardiovaskular. LVH tidak sesuai memiliki sebuah tekanan dinding rendah dan tidak berkaitan dengan tekanan darah tinggi namun erat kaitannya dengan aktivasi neurohormonal dan memiliki sebuah prognosis yang buruk khususnya menyangkut gagal jantung. Sehingga LVH tidak berkaitan dengan level-level yang sangat tinggi dari aktifitas saraf simpatetik, khususnya dalam jantung. Level-level aktifitas simpatetik yang tinggi secara khusus berkaitan dengan meningkatnya penebalan dinding ventrikel kiri – Gambar 5-13. Jantung semacam ini, dibawah pengaruh β_1 -stimulasi kronis, yang kemudian mengembangkan apoptosis, nekrosis, inflamasi, fibrosis, dan rusaknya hubungan miofibrilar, mengakibatkan sebuah pemodelan ventrikel kiri dengan gagal jantung sistolik terdilatasi. Proses yang menyakitkan ini bisa dicegah oleh β -blokade. Menariknya, fibrosis jantung yang diinduksi angiotensin II beraksi lewat pelepasan noradrenalin dan bisa dimodifikasi oleh β -bloker sebaik penghambat ACE.

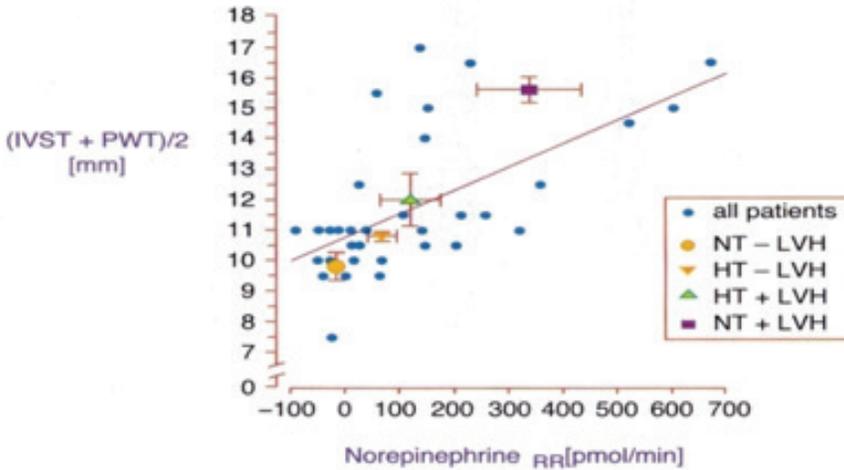
LVH pada pasien hipertensi sistolik isolasi yang berusia lanjut, dihasilkan dari kepatuhan vaskular yang buruk, adalah berkaitan dengan tekanan sistolik teraugmentasi sentral tinggi. LVH semacam ini biasanya konsentrik, ventrikel kiri tidak elastis, nafas pendek, dan gagal jantung diastolik (HFNEF).

Sebuah model perkembangan gagal jantung dihasilkan dari hipertensi diastolik pada pasien muda/usia menengah dan hipertensi sistolik pada pasien usia lanjut ditunjukkan dalam Gambar 5-14. Juga ditunjukkan cara-cara yang mungkin dimana β -blokade bisa mengintervensi proses pemodelan kembali tersebut dan mencegah gagal jantung.

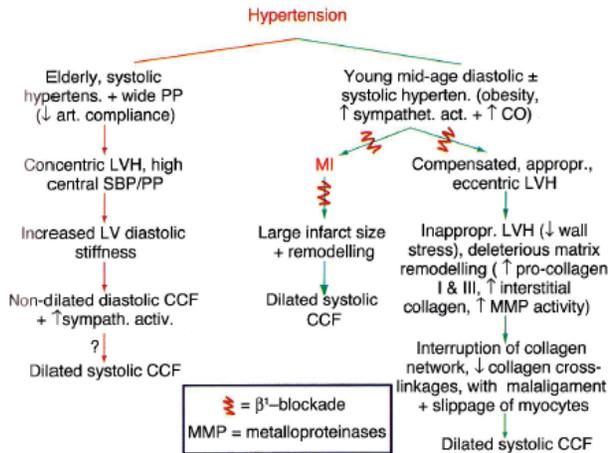
B-bloker telah memiliki citra yang buruk sebagai agen yang membalikkan LVH. Sebuah peninjauan telah mengindikasikan bahwa β -bloker membalikkan LVH hanya dengan sangat sederhana dibandingkan dengan penghambat ACE. Namun, analisis semacam itu tidak menghitung usia. Sebagai contoh, atenolol memiliki sebuah total absen efikasi dalam membalikkan LVH (kemungkinan esentrik) pada pasien hipertensi berusia muda/usia menengah, apakah dinilai lewat Elektrokardiogram (EKG) atau ekokardiografi, seperti metoprolol. Dibandingkan dengan sebuah diuretik, atenolol secara khusus efektif dalam menurunkan ketebalan dinding posterior dan septal--Gambar 5-15. Bisoprolol juga sangat efektif dalam menurunkan LVH pada pasien hipertensi berusia muda/usia menengah, dengan mengembangkan fungsi diastolik dan aliran koroner –Gambar 5-16. Secara penting, bisoprolol adalah paling tidak seefektif penghambat ACE enalapril dalam membalikkan LVH ekokardiografi--Gambar 5-17.

Tabel 5-10. Farmingham—hipertensi dan gagal jantung kongestif

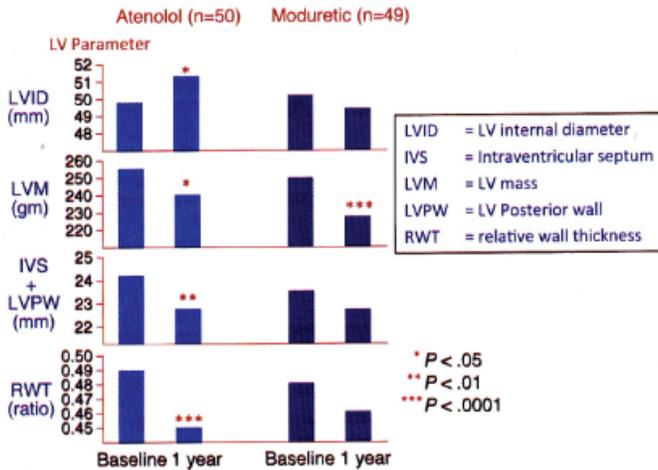
1. Risiko seumur hidup gagal jantung kongestif	=20%
2. Risiko seumur hidup gagal jantung kongestif pada pasien hipertensi	40% pria; 60% wanita
3. Rasio risiko dari gagal jantung kongestif dengan LVH (EKG)	RR = 15,0 (~ 4 untuk PJK; ~6 untuk stroke)



Gambar 5-13. Hubungan antara pelepasan jantung akan noradrenalin dan massa ventrikel kiri. HT=hipertensi, IVST=ketebalan septum inter-ventrikel, LVH=hipertrofi ventrikel kiri, NT=normotensif, PWT= ketebalan dinding posterior; RR=risiko relatif.



Gambar 5-14. Model perkembangan gagal jantung (sistolik/HFREF (SBP) dan diastolik/HFNEF (gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal:DBP) pada pasien hipertensi. CHF=gagal jantung kongestif; CO=curah jantung; LV=ventrikel kiri; LVH=hipertrofi ventrikel kiri; PP=tekanan denyut.



Gambar 5-15. Perbandingan atenolol dan diuretik dalam reversasi hipertrofi ventrikel kiri (LVF) pada pasien hipertensi diastolik berusia muda selama 1 tahun. Atenolol lebih unggul dalam regresasi dinding posterior dan ketebalan septum.

8. Pilihan β -bloker untuk perawatan gagal jantung sistolik (HFREF)

Secara jelas, β -bloker yang mengandung ISA (xamoterol, bucindolol, nebivolol) akan tidak sesuai karena agen-agen ini gagal secara signifikan dalam menurunkan semua kematian pada pasien-pasien gagal jantung (lihat Tabel 5-4).

Ada tiga β -bloker tanpa ISA yang mencapai penurunan signifikan sebesar 34%-35% penurunan dalam tingkat kematian yaitu bisoprolol, metoprolol, dan carvedilol---(lihat Tabel 5-4). Bisoprolol lini pertama juga terbukti paling tidak sebaik penghambat ACE lini pertama enalapril dalam menurunkan kematian dan lebih unggul dalam menurunkan kematian mendadak (lihat Gambar 5-7).

Dengan demikian saat ini ada sebuah pilihan akan agen lini pertama, penghambat ACE atau β -bloker, untuk perawatan gagal jantung sistolik (HFREF). Jelas β -blokade, yang paling umum, sifat dari bisoprolol, metoprolol dan carvedilol, adalah kandungan aktif β -bloker yang ampuh dalam HFREF.

Sifat tambahan yang dibagi oleh metoprolol dan carvedilol, β_2 -blokade, tidak menunjukkan menjadi keuntungan dalam perawatan gagal jantung. β_2 -blokade bisa menginduksi bronkospasme (lihat pada bab berikut) dan menghambat keuntungan apoptosis/nekrosis jantung dari β_2 -stimulasi pada gagal jantung stadium akhir.

A-blokade (prazosin) telah menunjukkan tidak ada keuntungan daya tahan hidup pada pasien gagal jantung (HFREF). Jelas, ketika diberikan pada pasien gagal jantung dengan hipertrofi prostatik, α_1 -bloker meningkatkan tingkat masuk rumah sakit karena memburuknya gagal jantung. Dari relevansi ini bisa juga kemampuan α -blokade (doxazasin) memicu perubahan apoptotik jantung. Sehingga, kehadiran β -bloker bisa penting untuk mencegah efek berbahaya dari α_1 -blokade.

Secara khusus, sifat tambahan dari efek antiaritmik kelas III (sotalol) tidak membantu. Hal ini adalah kasus yang ditunjukkan dalam studi SWORD (pasien yang bertahan hidup dengan d-sotalol oral). Studi SWORD adalah sebuah studi acak, plasebo terkontrol yang melibatkan d-sotalol (tidak seperti L-sotalol, D-sotalol bukan aktifitas β -bloking, hanya aksi antiaritmik kelas III) dalam 3.121 pasien dengan gagal jantung iskemia; studi ini dihentikan secara prematur karena kelebihan kematian yang signifikan dalam kelompok pasien yang diberikan D-sotalol.

Sebagaimana dijelaskan dalam tinjauan gagal jantung terbaru, efek-efek yang membahayakan dari ISA, β 2-blokade, aktifitas antiaritmik kelas III, dan α 1-blokade (meliputi hipotensi postural--lihat bab selanjutnya) bisa dihindari dengan memilih β 1-blokade murni (seperti bisoprolol dosis rendah).

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

1. Risiko seumur hidup dari berkembangnya gagal jantung adalah sekitar 20% (40% jika ada hipertensi). Dengan meningkatnya usia dalam negara-negara berkembang, beban dari gagal jantung (yang rawat inap) diprediksi menaik dari tahun 2010 sampai 2030.
2. Penyakit jantung koroner dan hipertensi adalah dua penyebab utama gagal jantung dalam negara-negara berkembang: penyakit jantung koroner dan obesitas dalam kasus gagal jantung sistolik (HFREF) dan hipertensi sistolik dalam kasus gagal jantung diastolik (HFNER), yang muncul pada individu yang berusia lanjut.
3. β -bloker telah menjadi batu penjuru (selain penghambat ACE) dalam perawatan gagal jantung sistolik (HFREF). Bisoprolol, metoprolol, dan carvedilol (semuanya berlatar belakang penghambat ACE) telah menurunkan tingkat kematian sebesar 34%-35%. Kehadiran ISA (xamoterol, bucindolol, dan nebivolol) jelas mengurangi efikasi (penurunan kematian) dalam perawatan gagal jantung sistolik.
4. Bisoprolol lini pertama telah terbukti 'noninferior' dibandingkan enalapril lini pertama dalam menurunkan tingkat kematian dan lebih unggul dalam menurunkan risiko kematian mendadak.
5. Mode utama dari aksi β -bloker dalam mengobati gagal jantung sistolik adalah penghambatan apoptosis/nekrosis/inflamasi miokard kronis yang dipicu β 1-stimulasi. Kombinasi β -blokade murni (bisoprolol dosis rendah) dan stimulasi β 2 (klenbuterol, yang juga mensupresi apoptosis) bisa terbukti tidak bernilai dalam pengobatan gagal jantung sistolik.
6. Perawatan yang sesuai akan gagal jantung diastolik (HFNEF) belum diketahui.
7. β -blokade adalah efektif dalam pencegahan gagal jantung berkaitan dengan hipertensi sebelumnya. Sebagai terapi lini pertama dalam pengobatan hipertensi diastolik pada subjek usia muda/usia menengah, risiko gagal jantung berkurang sekitar 60%. Ketika

diberikan sebagai terapi lini kedua (pada terapi diuretik lini pertama) pada pasien hipertensi sistolik usia tua, risiko gagal jantung menurun sekitar 50%, lebih lebih unggul dibandingkan α -bloker, penghambat ACE, dan terapi berbasis penghambat kalsium.

8. β -bloker sangat efektif dalam membalikan LVH sebuah pemicu gagal jantung pada pasien hipertensi diastolik usia muda/usia menengah, lebih unggul dibandingkan diuretik dan paling kurang sebaik penghambat ACE (bisoprolol). LVH pada pasien hipertensi sistolik yang tua tidak dibalikkan oleh β -blokade, kecuali diberikan sebagai terapi lini kedua pada terapi diuretik lini pertama.
9. Dalam perawatan gagal jantung sistolik (HFREF) memilih β -bloker adalah penting. ISA jelas menurunkan efikasi (xamoterol, bucindolol, nebivolol). B-bloker tanpa ISA--bisoprolol, metoprolol, dan carvedilol semuanya menurunkan tingkat kematian sebesar 34%-35%.

BAB 6

REAKSI-REAKSI SAMPINGAN

PENDAHULUAN

Topik ini telah ditinjau kembali dengan baik. B-bloker memiliki rasio keuntungan/risiko yang tinggi, meskipun tidak pelak beberapa pasien akan mengalami reaksi-reaksi sampingan/buruk. Karena β -bloker bukan sebuah obat kelas homogen, efikasi dan reaksi samping akan sangat beragam tergantung pada (a) tingkat β 1-selektifitas, (b) kehadiran aktifitas simpatomimetik intrinsik (ISA), (c) kehadiran sifat-sifat tambahan seperti aktifitas α -blokade (labetalol dan carvedilol) atau aktifitas antiaritmik kelas III (sotalol), (d) tingkat lipofilisitas (kelarutan lipid), dan (e) metabolisme yang tidak dapat diprediksi karena variasi polimorfik (yaitu: metoprolol).

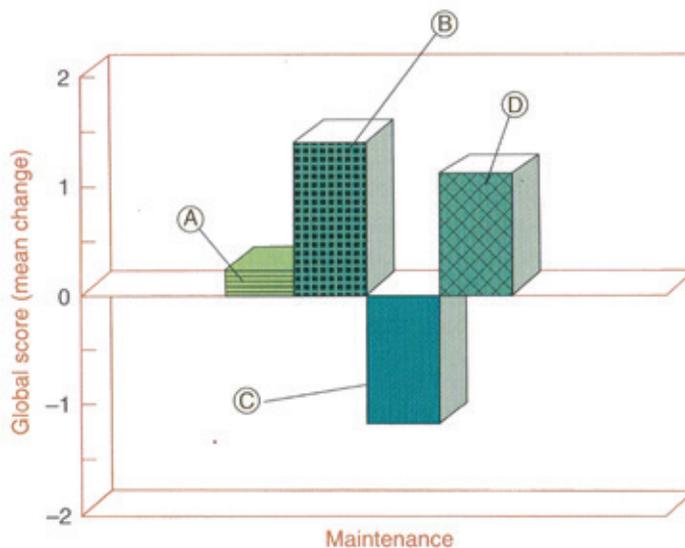
Sebagai sebuah aturan umum, efek samping berkurang seiringnya waktu, adalah lebih umum pada dosis yang tinggi, dan cenderung lebih sering pada pasien usia lanjut. Semua β -bloker membagikan sifat inti β -blokade; sehingga, semua β -bloker akan membagikan reaksi sampingan berkaitan dengan β 1-blokade yang bisa muncul dalam beberapa pasien adalah:

1. Bradikardi, yang simtomatik
2. Keletihan pada beberapa pasien, yang cenderung berkurang seiring waktu (β 2-blokade, lewat reaksi langsung pada otot, bisa memperburuk situasi).
3. Perifer dingin, kemungkinan sebuah refleksi dari berkurangnya curah jantung (diperkirakan β 2-blokade, lewat vasokonstriksi, bisa memperburuk situasi).
4. Dalam kasus yang jarang, dimana fungsi jantung secara kritis tergantung pada aktifitas saraf simpatetik yang tinggi, gagal jantung.
5. Dalam kasus yang jarang, hipotensi simtomatik (lebih kemungkinan pada usia lanjut rapuh, atau pada yang menderita infark miokard parah).

1. Kualitas Hidup

Istilah kualitas hidup dulunya sinonim dengan penghambatan enzim pengubah-angiotensin (ACE), sejak studi Croog dan koleganya dimana propranolol dan metildopa dibandingkan dengan kaptopril. Temuan-temuan ini dikonfirmasi ketika propranolol sekali lagi buruk dibandingkan dengan penghambat ACE enalapril namun β 1-selektif sedang adalah sebaik enalapril dan lebih unggul dibandingkan kaptopril, dalam mengembangkan kualitas hidup---gambar 6-1. Hasil-hasil yang sama ditemukan dengan bisoprolol β 1-selektif tinggi dibanding penghambat ACE.

Temuan-temuan ini adalah penting dalam hal rasa pada banyak pasien dengan hipertensi esensi adalah asimtomatik dan agen-agen yang merusak kualitas hidup yang tidak diinginkan. Implikasi ini ada dalam kasus propranolol, baik β 2-blokade maupun lipofilisitas tinggi, atau keduanya, menanamkan gejala-gejala yang mengkhawatirkan pada pasien yang bugar dan baik. Sehingga, masalah-masalah dengan β -bloker seharusnya tidak diekstrapolasikan pada seluruh kelas.



Gambar 6-1. Perubahan dalam nilai global dari kuesioner kepuasan hidup pada pemeliharaan relatif pada garis awal. A, kaptopril; B, enalapril; C, propranolol; D, atenolol.

2. Reaksi-reaksi sampingan berkaitan dengan sistem kardiovaskular

a). Bradikardi

Tingkat denyut jantung melambat kurang umum pada populasi normal. Dalam pria usia menengah normal, tingkat denyut jantung asimtomatik saat istirahat diantara 40 dan 50 kali/menit adalah umum---Tabel 6-1.

Tabel 6-1. Frekuensi tingkat denyut jantung yang lambat pada 2.000 pria usia menengah normal

HR (kali/menit)	% Populasi
40-49	9
50-59	36
60+	55

i). Pasien hipertensi

Pada kelompok utama yang asimtomatik, jarang diperlukan untuk menarik β -bloker karena bradikardi simtomatik; hanya 1 dari 610 pasien yang menggunakan propranolol yang perlu ditarik obatnya.

Dalam sebuah tinjauan pada pasien dengan atenolol dipraktek umum dan perawatan rumah sakit, beragam gejala (keletihan, ekstremitas dingin, dan berkeringat) telah dinilai berkaitan dengan tingkat jantung saat beristirahat-- Tabel 6-2. Ini tampak pada pasien hipertensi dalam praktek umum dan pelayanan rumah sakit, dan pasien pasca infark miokard, yang tidak mengalami frekuensi gejala yang tinggi pada tingkat denyut jantung rendah (<40 kali/menit) dengan kemungkinan tanpa berkeringat. Pasien usia tua (diatas sama dengan 70 tahun) mentoleransi bradikardi sebaik pasien usia muda.

ii). Pasien dengan penyakit arteri koroner.

Seperti dicatat dalam Tabel 6-2, pasien pasca-infark mentoleransi tingkat denyut jantung rendah sebaik tingkat denyut jantung tinggi. Namun ada laporan-laporan angina pektoris memburuk pada tingkat denyut jantung yang sangat rendah, khususnya pada pasien dengan fungsi miokard yang rusak parah. Sebaliknya, dalam studi pasca infark yang melibatkan propranolol dan atenolol, episode angina dinilai berkaitan dengan tingkat denyut jantung--- Tabel 6-3; tingkat denyut jantung lambat adalah menguntungkan pada pasien.

Tabel 6-2. Denyut jantung dan efek merugikan pada pasien hipertensif dan pasien pasca infark miokard terhadap β -bloker dari praktik dokter umum dan klinik konsultan

Efek merugikan	Denyut jantung (kali/menit)	Pasien hipertensif (n = 6.818)				Pasien pasca infark miokard (n = 165)	
		Praktik dokter umum (n = 6.006)		Konsultan (n = 812)		n	%
Semua efek yang merugikan	<40	63/141	45	4/6	83	--	--
	41-50	36/91	4	24/73	33	10/16	63
	51-60	286/923	31	10/328	30	42/73	57
Kelelahan	>60	1.092/4851	23	119/405	29	53/86	62
	<40	14/141	10	2/6	33	--	--
	41-50	16/91	18	12/73	13	7/16	44
Ekstremitas dingin	51-60	122/923	13	25/328	8	13/73	18
	>60	332/4851	7	41/405	10	17/86	20
	<40	1/141	1	0/6	0	--	--
Pusing	41-50	5/91	6	7/73	10	4/16	25
	51-60	43/923	5	36/328	11	20/73	27
	>60	134/4851	3	32/405	8	27/86	31
	<40	23/141	16	0/6	0	--	--
	41-50	4/91	4	1/73	0	0/16	0
	51-60	85/923	9	12/328	4	6/73	8
	>60	277/4851	6	21/405	5	5/86	6

Tabel 6-3. Hubungan tingkat denyut jantung terhadap episode-episode angina pada pasien pasca-infarak yang menggunakan atenolol atau propranolol

Denyut jantung (kali/menit)	% pasien—episode angina
41-50	6,3
51-60	9,5
60+	14,1

iii). Lainnya

Pasien dengan disfungsi nodus sinus bisa mengalami bradikardi bermasalah dan seharusnya tidak diberikan β -bloker. Sama halnya dengan pasien usia tua dengan sinus karotid hiperaktif refleks sindroma juga bisa mengalami bradikardi mendalam jika diberikan sebuah β -bloker.

Blok jantung (tingkat kedua dan ketiga) bisa secara jarang diperburuk oleh propranolol intravena yang diberikan untuk aritmia. Pada pasien pasca infark miokard, β -blokade intravena akut telah tidak berkaitan dengan munculnya blok jantung. Namun, dalam studi ISIS-1 (studi internasional pertama dari infark), pasien dengan interval PR panjang pra-perawatan (blok jantung tingkat pertama) lebih kemungkinan mengembangkan blok jantung lengkap setelah atenolol intravena. Pasien dengan blok berbasis berkas tak tekomplikasi tidak berada pada risiko.

Dalam percobaan hipertensi skala besar yang melibatkan β -blokade, tidak ada masalah menyangkut blok jantung.

b). Gagal Jantung

Gagal jantung sangat jarang karena β -bloker. Namun, pasien yang rapuh, biasanya berusia lanjut, dengan fungsi ventrikel kiri yang buruk iskemia telah mengalami gagal jantung dengan propranolol dosis rendah oral. Pasien tua rentan yang menerima timolol untuk glaukoma juga bisa mengalami gagal jantung yang memerlukan penarikan obat. Periode pasca infark kadang bisa menjadi permasalahan. Dalam studi pasca infark intervensi terakhir timolol klasik, ada sebuah kelebihan edema paru pada kelompok yang menerima β -bloker dibanding plasebo. Lebih dramatis adalah hasil dari studi skala besar terhadap intervensi dini pasca infark, COMMIT (klopidogrel dan metoprolol dalam percobaan infark miokard), dengan intravena yang diikuti Metoprolol oral, dimana ada 30% atas syok kardiogenik banding plasebo. Sehingga β -blokade pasca infark harus diberikan hanya ketika situasi hemodinamisnya stabil.

Pada pasien yang menerima β -bloker untuk perawatan gagal jantung, jika gagal jantung memburuk pada beberapa titik waktu selanjutnya, penting untuk menghentikan β -bloker karena sebuah aksi tersebut berkaitan dengan sebuah prognosis yang buruk untuk pasien.

c). Hipotensi

Hipotensi simtomatik berkaitan dengan β -blokade adalah sangat jarang sekali. Pada pasien hipertensi, hipotensi yang jelas dengan β -blokade bisa muncul karena

hadirnya stenosis arteri renal atau level-level renin yang tinggi, dan dalam sebuah kasus hipertensi ganas, bisa memicu kebutaan.

Pada pasien normotensif yang berusia lanjut dengan glaukoma yang menerima timolol kadang bisa mengalami hipotensi yang menyebabkan berkeringat dan sinkop, yang bisa berhenti jika agen ini dihentikan diberikan.

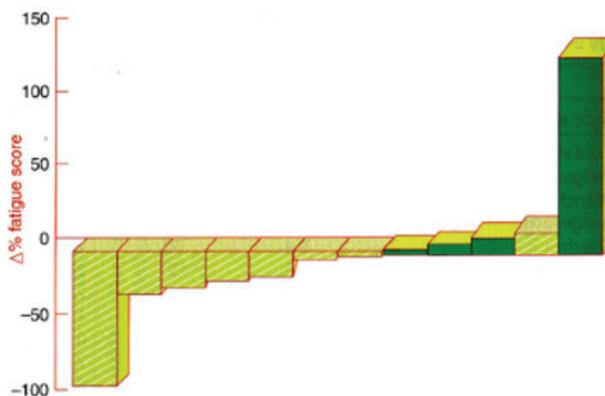
Hipotensi postural adalah tidak umum dengan agen-agen yang mengandung sifat menghambat β dan menghambat- α (contohnya: labetalol dan carvedilol). Carvedilol dianggap kurang mungkin dibanding guanetidin, prazosin, dan labetalol dalam menginduksi hipotensi postural, kekusungan dan kadang sinkop. Dalam sebuah studi yang melibatkan pasien hipertensi usia lanjut, 25% nya tidak mampu berdiri setelah dosis pertama carvedilol.

Hipotensi yang memicu β -bloker dalam periode pasca-infark adalah lebih umum, biasanya asimtomatik; namun, menarik β -bloker kadang perlu.

d). Keletihan.

i). Gejala keletihan/kelesuan

Dalam studi hipertensi ringan *Medical Research Council* (MRC), propranolol (lawan plasebo) adalah yang menyebabkan meningkatnya jarak berjalan yang lambat dan upaya dispnea---Tabel 6-4---serta keletihan adalah alasan yang utama untuk penarikan obat dari studi pada pria dan wanita--Tabel 6-5. Keletihan juga merupakan reaksi sampingan yang paling umum untuk atenolol β 1-selektif---Tabel 6-6. Gejala-gejala semacam itu menurun seiring waktu, dan lebih umum pada dosis tinggi dan pada usia tua. Yang rentan atas keletihan adalah metoprolol yang metabolismenya lambat, yang mengalami diatas tiga kali level darah normal dan meningkat 100% dalam skor keletihan--Gambar 6-2.



Gambar 6-2. Perbedaan diantara metoprolol 100 mg dan atenolol 100 mg dalam nilai keletihan setelah olah raga, ditunjukkan sebagai perubahan persentase. Nilai-nilai negatif mengindikasikan keletihan yang kurang dengan metoprolol. Hasil untuk 9 metabolisme ekstensif dan 3 metabolisme yang buruk.

Hadirnya ISA (yaitu: pindolol) atau α -blokade (yaitu: labetalol) tidak mengurangi frekuensi keletihan.

Tabel 6-4. Prevalensi dari gejala pada 12 minggu dan pada 2 tahun setelah pemberian

Keluhan	Pria: persentasi dari responden yang menjawab setuju (n = 1.130)						Perempuan: persentasi dari responden yang menjawab setuju (n = 958)					
	Bendrofluazid		Propranolol		Plasebo		Bendrofluazid		Propranolol		Plasebo	
	12 mngu	2 thn	12 mngu	2 thn	12 mngu	2 thn	12 mngu	2 thn	12 mngu	2 thn	12 mngu	2 thn
Pusing	13,7	9,3	6,9	9,0	5,9	8,4	25,3	19,4	18,1	17,8	16,8	16,1
Nyeri otot	13,5	22,2	15,7	14,1	14,6	16,8	25,2	14,6	21,6	17,2	22,5	26,8
Jalan melambat	2,6	9,9	7,9	11,0	6,6	7,6	10,0	7,1	12,6	10,6	6,2	6,9
Dispnea eksersional	16,1	23,8	19,4	27,9	14,0	16,4	20,9	25,8	18,4	26,1	21,0	21,1
Sakit kepala	19,6	16,5	21,9	19,7	27,1	26,2	31,9	36,0	33,1	29,8	42,4	37,8
Kedinginan/mati rasa digit	8,4	15,8	14,2	12,6	11,5	10,7	18,8	16,1	18,3	29,3	16,3	15,6
Parestesia	11,6	14,9	14,7	14,3	14,7	11,2	28,9	28,9	19,7	25,0	18,4	17,5
Mulut kering	13,7	12,4	11,2	7,5	7,7	7,7	28,1	28,1	18,8	18,2	21,3	13,6
Hidung tersumbat/beringus	13,7	14,7	23,2	26,8	12,5	18,2	18,3	18,3	20,1	22,6	19,2	12,9
Muntah/mual	3,9	5,0	7,9	3,7	3,2	4,5	5,1	5,1	6,3	4,3	8,2	10,3
Impotensi	16,2	22,6	13,8	13,2	8,9	10,1	-	-	-	-	-	-

Tabel 6-5. Alasan Utama Penarikan Obat dan Tingkat Pengobatan Secara Acak per 1000 Pasien- Tahun

Alasan Penarikan	PRIA				PEREMPUAN			
	Bendrofluazid (2.452 pasien tahunan)	Propranolol (2.738 pasien tahunan)	Plasebo (6.776 pasien tahunan)	Bendrofluazid (2.872 pasien tahunan)	Propranolol (2.667 pasien tahunan)	Plasebo (6.122 pasien tahunan)	Propranolol (2.667 pasien tahunan)	Plasebo (6.122 pasien tahunan)
Gangguan toleransi glukosa	9,38 (23)	3,65 (10)	2,51 (17)	6,01 (17)	1,12 (3)	0,82 (5)	0,82 (3)	0,82 (5)
Encok (gejala dan serum asam urat ≥501 umol/L)	12,23 (30)	2,56 (7)	1,03 (7)	1,06 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Impoten	19,58 (48)	5,48 (15)	0,89 (6)	-	-	-	-	-
Fenomena Raynaud	0 (0)	5,48 (15)	0,15 (1)	0,35 (1)	5,62 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kelainan kulit	0,41 (1)	2,19 (6)	0,15 (1)	0,35 (1)	1,87 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dispnea	0 (0)	8,04 (22)	0,15 (1)	0 (0)	6,37 (17)	0,33 (2)	0,33 (2)	0,33 (2)
Konstipasi	1,63 (4)	0,37 (1)	0 (0)	2,12 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lemas	6,93 (17)	10,23 (28)	0,30 (2)	2,12 (6)	15,00 (40)	0,33 (2)	0,33 (2)	0,33 (2)
Mual, pusing atau sakit kepala	8,56 (21)	6,57 (18)	1,18 (8)	16,27 (46)	13,87 (37)	2,12 (13)	2,12 (13)	2,12 (13)

Dilaporkan dalam kuesioner. “ $p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,05$. Level signifikan merujuk pada tingkat prevalensi untuk tiap obat secara terpisah dibandingkan dengan obat-obat pada pasien pengawasan. Angka-angka ini tidak menggambarkan perbandingan kedua obat aktif ini.

Tabel 6-6. Efek-efek samping dalam atenolol dan plasebo (N = 482)

Efek Samping	PLASEBO		ATENOLOL	
	N	%	N	%
Ekstrimitas dingin	47	19,8	75	15,6
Kelelahan	82	17	107	22,2
Bronkospasme	27	5,6	30	6,2
Gangguan pencernaan	16	3,3	16	3,3
Diare	2	0,4	7	1,5
Konstipasi	24	5,0	13	2,7
<i>Vivid dream</i>	17	3,5	14	2,9
Insomnia	12	2,5	9	1,9
Halusinasi	0	0	0	0
Pusing	31	6,4	37	7,7
Depresi	30	6,2	26	5,4
LV tidak memadai	0	0	0	0
Impoten	12	2,5	13	2,7
Parestesia	10	2,1	13	2,7
Ruam kulit	4	0,8	3	0,6
Ataksia	1	0,2	3	0,6
Total	315		366	

ii). Toleransi pengerahan tenaga

Toleransi pada pengerahan tenaga bisa diganggu oleh β -bloker, khususnya agen-agen non-selektif. Pada relawan sehat, toleransi pada olahraga terganggu lebih banyak oleh propranolol dibandingkan dengan atenolol. β -bloker ini berbeda khususnya dicatat pada olah raga ketahanan erobik (yaitu: pelari jarak jauh). Sehingga hal tersebut dapat sensitif untuk menghindari β 2-blokade pada subjek yang terlibat dalam arena aerobik, sebagaimana dibuktikan oleh tren terhadap olahraga ketahanan yang lebih baik dengan bisoprolol β 1-selektif tinggi dibandingkan dengan atenolol β 1-selektif--Tabel 6-7-- dan kurangnya perbedaan diantara bisoprolol dan antagonis kalsium nitrendipine terhadap kapasitas olahraga dan persepsi pasien terhadap pengerahan tenaga.

Tabel 6-7. Efek-efek bisoprolol (10 mg) dan atenolol (100 mg), dibandingkan plasebo selama 3 minggu, terhadap kapasitas olahraga daya tahan dalam pria yang sehat

	Bisoprolol	Atenolol
Penurunan dalam durasi olah raga (menit)	-19,4 to 6,7%	-29,8 to 6,6%
Nilai p (banding plasebo)	<0,01	<0,001

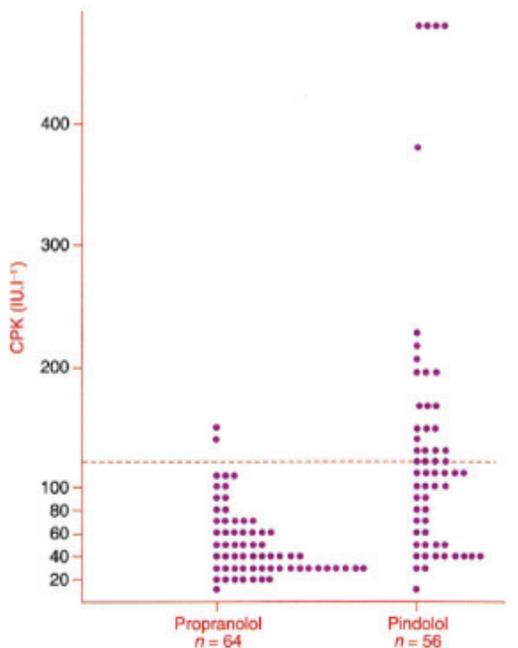
iii). Efek langsung pada otot

Bagaimana β -bloker menyebabkan keletihan jelas sebagian berkaitan penurunan induksi dalam curah jantung. Namun, ada efek yang kuat terhadap otot yang muncul tidak hanya dari β_2 -blokade namun juga dari β_2 -stimulasi (lewat ISA) dan juga kombinasi β -/ α -blokade.

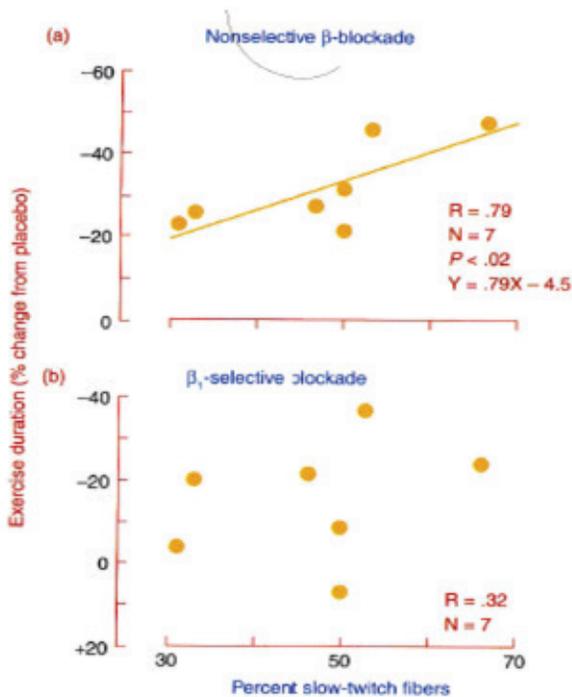
Sebagaimana disebutkan sebelumnya dalam bab farmakologi, labetalol (β/α blokade) dan pindolol (β_2 ISA), tidak sama dengan β -bloker tanpa sifat-sifat ini, secara signifikan menurunkan jarak berjalan tanpa nyeri pada pasien hipertensi dengan klaudikasio berselang. Efek yang tidak diinginkan ini kemungkinan karena sebuah aksi “*vascular steal* vasodilator” dalam otot kaku yang muncul dari α -blokade dalam kehadiran β -blokade.

Pindolol, dengan level ISA β_2 yang tingginya, memiliki efek detrimental lainnya terhadap otot, mengakibatkan kram otot biasanya disertai dengan meningkatnya level kreatin fosfokinase (CPK)--Gambar 6-3. Efek-efek miotoksisitas dari stimulasi- β_2 bisa dihapus oleh spesifik β_2 -bloker ICI 118,551.

β_2 -blokade memiliki beberapa efek atas otot, khususnya dalam serat twitch-lambat, yang didominasi dalam otot yang secara aerobik—Gambar 6-4. Sehingga, propranolol menyebabkan keletihan pada otot trisep, yang mengandung persentasi serat *slow-twitch* yang tinggi, berbeda dengan otot anterior tibialis, yang tidak.



Gambar 6-3. Pindolol (aktifitas simpatometik intrinsik (ISA) tinggi), dibandingkan dengan propranolol, memiliki potensi untuk meningkatkan level-level fosfokinase kreatin plasma (CPK) pada pasien hipertensi. Garis putus-putus menggambarkan batas teratas level CPK yang normal.



Gambar 6-4. Hubungan antara perubahan dalam level ketahanan olahraga dengan non-selektif (a) dan beta 1-selektif (b) blokade, dan komposisi serat otot skeletal. Ada sebuah penurunan yang besar dalam durasi olahraga dengan agen-agen non-selektif pada pasien dengan persentase serat slow-twitch yang tinggi.

e). Perifer dingin

Disamping keletihan, perifer dingin adalah efek samping yang paling umum dari β -bloker klasik seperti atenolol dan propranolol, muncul pada 15%-20% pasien dibandingkan 10% dalam plasebo--(lihat Tabel 6-6). Dalam studi hipertensi ringan MRC, frekuensi perifer dingin secara signifikan meningkat pada wanita yang menggunakan propranolol (dibandingkan dengan plasebo)--(lihat Tabel 6-4)--dan jumlah yang signifikan dari pria maupun wanita yang dimana obat ini harus ditarik karena fenomena raynaud--(lihat Tabel 6-5). Perifer dingin tampak kurang umum dengan agen-agen β_1 -selektif dan agen-agen dengan ISA atau tambahan sifat pengambat- α . Menggantikan labetalol dari β -bloker klasik menghasilkan sedikit perifer dingin; sehingga, bisoprolol selektif β_1 telah lebih baik ditoleransi dibandingkan dengan nifedipin pada 40 pasien hipertensi, dengan perifer dingin muncul hanya dalam 10% pasien yang menggunakan bisoprolol--Tabel 6-8.

Sebuah reaksi buruk yang sangat jarang yang berkaitan dengan nekrosis kulit, yang sembuh dengan cepat ketika penghentian menggunakan β -bloker klasik. Perifer dingin yang dipicu β -bloker adalah berkaitan dengan sebuah penurunan temperatur lokal, yang lebih besar pada sebuah β -bloker non-selektif.

Pada pasien dengan penyakit perifer vaskular, penurunan temperatur lokal bisa lebih besar, khususnya jika β -bloker (atenolol) dikombinasikan dengan antagonis kalsium vasodilatasi--karena sebuah efek “*vascular steal*”.

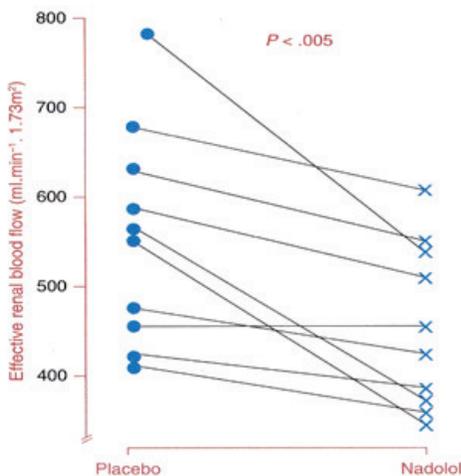
Tabel 6-8. Kejadian-kejadian buruk dengan bisoprolol dan nifedipin pelepasan-berkelanjutan (SR)

Kejadian-kejadian buruk	Bisoprolol	Nifedipin SR
Jumlah pasien dengan kejadian buruk	6	12
Jumlah total kejadian buruk yang dilaporkan	20	51
Sakit kepala	2	9
Pusing, kelamahan, astenia, kecemasan	3	8
Gangguan tidur	3	7
Keluhan-keluhan gastrointestinal	2	6
Palpitasi	2	2
Dispnea	2	2
Edema perifer	1	5
Ekstremitas dingin	2	0
Flush	1	6
Lainnya	2	6

3. Reaksi-reaksi sampingan berkaitan dengan gagal ginjal

β_2 -blokade berpotensi membahayakan fungsi ginjal. B-bloker non-selektif menurunkan aliran darah renal -- Gambar 6-5--- dan menurunkan tingkat filtrasi glomerulus (GFR), yang berlawanan dengan efek renoprotektif (peningkatan dalam GFR) dari stimulasi β_2 (dihambat oleh β_2 -blokade spesifik).

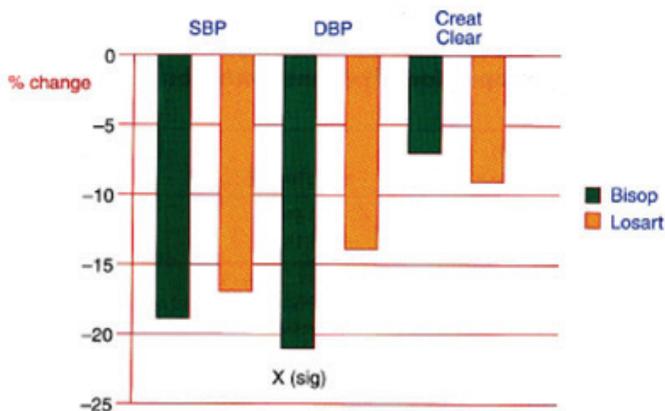
Sebaliknya, agen-agen β_1 -selektif sedang seperti atenolol dan metoprolol hanya memiliki efek-efek yang kecil terhadap aliran darah renal/GFR. Namun metoprolol adalah dibawah carvedilol dalam menurunkan albuminuria dalam diabetes tipe 2, dan carvedilol dibawah penghambat ACE dan bloker reseptor angiotensi (ARB) dalam menurunkan proteinuria pada pasien dengan nefritis.



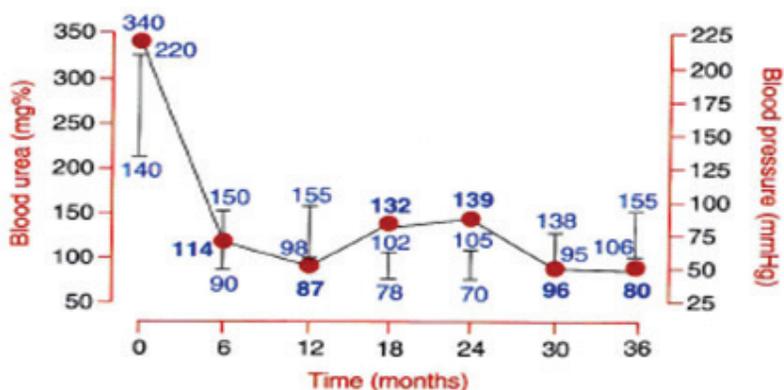
Gambar 6-5. Efek nadolol non-selektif dalam aliran darah renal pada 10 pasien hipertensi berusia lanjut.

β -selektif tinggi bisoprolol telah terbukti seefektif ARB losartan dalam efek-efek renoprotektifnya (berubah dalam pembersihan kreatinin selama 1 tahun) pada pasien hipertensi usia menengah--Tabel 6-9 dan Gambar 6-6--yang menunjukkan tidak adanya bukti spesial aksi renoprotektif ARB.

Gagal ginjal berkaitan dengan hipertensi ganas bisa merespon dengan sangat baik terhadap β -blokade; tidak hanya respon tekanan darahnya yang baik (pada atenolol), namun juga level-level urea darah sebesar 340 mg% yang berkurang pada level dibawah 100 mg%--Gambar 6-7.



Gambar 6-6. Dalam sebuah perbandingan selama 1 tahun dari bisoprolol (bisop) β 1-selektif yang tinggi dan losartan (losar) pada pasien hipertensi usia menengah, tidak ada bukti sifat renoprotektif yang spesial dari antagonis reseptor angiotensin--yang dimana ada sebuah penurunan kecil yang sama dalam pembersihan kreatinin selama satu tahun dengan kedua agen tersebut. DBP=tekanan darah diastolik; SBP=tekanan darah sistolik; sig=signifikan.



Gambar 6-7. Pasien usia menengah dengan hipertensi ganas dan ditandai disfungsi renal, pengawasan tekanan darah dengan terapi berbasis atenolol menghasilkan sebuah penurunan yang dramatis dalam level-level urea darah.

Tabel 6-9. Efek Bisoprolol 5 mg dan Losartan lebih dari 1 tahun pada Parameter Hemodinamik Ginjal pada Pasien Hipertensi Usia Menengah

Parameter	LOSARTAN			BISOPROLOL		
	Awal	1 tahun	Nilai p	Awal	1 tahun	Nilai p
GFR (ml/mm)	131,3 ± 38	119,1 ± 39	Tidak bermakna	129,2 ± 32	119,5 ± 30	Tidak bermakna
Aliran darah efektif di ginjal (ml/min)	757 ± 214	787 ± 265	Tidak bermakna	747 ± 125	753 ± 167	Tidak bermakna
Fraksi filtrasi	25,2 ± 5	20,9 ± 6	<0,001	24,8 ± 5	22,7 ± 4	<0,05
Resistensi vaskular ginjal (dynes/sec/cm ⁵)	13,4 ± 3,2	12,2 ± 301	Tidak bermakna	12,8 ± 1,9	12,1 ± 2,1	Tidak bermakna

Hal inilah yang dimaksud istilah titik akhir yang sulit. Khususnya dalam studi UKPDS 39, pengawasan ketat terhadap tekanan darah (dengan atenolol maupun kaptopril) menghasilkan 37% penurunan signifikan dalam titik-akhir mikrovaskular (meliputi ginjal) dibandingkan dengan pengawasan kurang ketat terhadap tekanan darah (perbedaan sebesar 10/5 mmHg). Dalam UKPDS 39, telah ada sebuah tren positif dalam hal penurunan titik-akhir mikrovaskular sehingga lebih disukai atenolol dibanding kaptopril setelah tindak lanjut 9 sampai 10 tahun. Tabel 6-10 menggambarkan perubahan dalam urea albumin selama 9 sampai 10 tahun tindak lanjut pada studi UKPDS; kesimpulan dari para peneliti adalah “penunjukkan penghambat enzim pengubahan angiotensin yang memiliki efek protektif renal terutama dalam perawatan diabetes tipe 2 tidak mendukung.

Pasien dengan gagal ginjal kronis memiliki aktifitas saraf simpatetik yang tinggi, yang tidak berkorelasi dengan titik akhir kardiovaskular sehingga hasilnya fatal.

Perlu dicatat bahwa pada pasien gagal jantung dengan gangguan ginjal kronis, β- bloker vs kontrol meningkatkan fungsi ginjal dinilai dengan kreatinin klirens (Tabel 6.11)

Tabel 6-10. UKPDS 39--Renoproteksi pada pasien Hipertensi dengan Diabetes tipe 2 (dalam studi 38 pengamatan ketat tekanan darah secara signifikan mengurangi proporsi pasien dengan albuminuria sebesar 29%)

% dari pasien dengan albuminuria (50 mg/L)	Kaptopril	Atenolol
Angka awal	16%	20%
Setelah tindak lanjut 9 tahun	31%	26%

Tabel 6-11. Pasien Gagal Jantung dengan kerusakan Renal kronis yang mengalami perkembangan fungsi Renal dengan β-blokade selama 1 tahun

% perubahan dalam pembersihan kreatinin selama 1 tahun	
Dengan β-bloker	+8.1
Pengawasan	-17.7

4. Reaksi-reaksi buruk berkaitan dengan sistem pernafasan

a). Penyakit paru obstruktif kronis

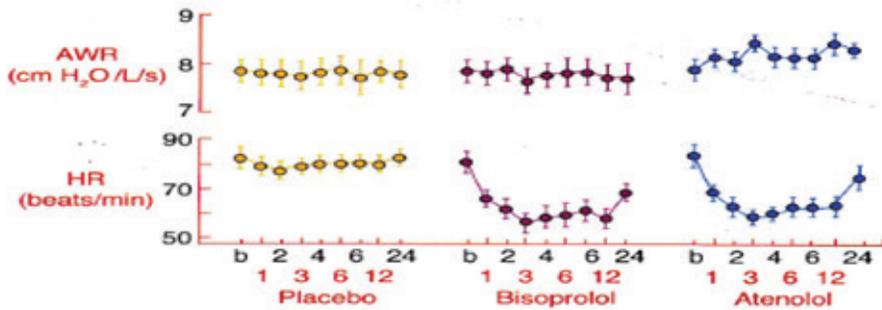
Pasien dengan kondisi semacam bronkitis kronis atau emfisema cenderung memiliki obstruksi jalan nafas tetap, dengan demikian dalam teori, seharusnya mentoleris β -bloker non-selektif. Jelas, pasien semacam ini telah menunjukkan toleransi propranolol dengan baik dan berbeda sedikit dalam hal rawat inap dari β -bloker yang lebih selektif, dengan tidak ada penurunan kualitas hidup. Namun, agen-agen non-selektif bisa menurunkan volume tekanan pernafasan dalam 1 detik (FEV) dan menghambat aksi β_2 -stimulan dalam kasus ini; sehingga, penggunaan agen-agen β_1 -selektif direkomendasikan. Khususnya, dalam studi hipertensi ringan MRC, satu dari efek samping yang paling umum, dan alasan pasien obatnya ditarik, adalah pendeknya nafas saat beristirahat dan dan selama berolahraga.

b). Penyakit gangguan jalan nafas, labil, reaktif asma

Pasien seperti ini memiliki bronki hiperaktif dan bisa merespon secara buruk pada β -bloker, khususnya agen-agen non-selektif. Timolol telah menjadi penyebab kematian. Agen-agen non-selektif seperti timolol bisa menurunkan FEV sebesar 50% pada pasien asma labil dan secara total menghambat keuntungan stimulasi- β_2 - (lihat bab 1, gambar 1-36). Sebaliknya, agen-agen yang lebih selektif seperti efek atenolol sebuah penurunan kecil dalam FEV dan memperbolehkan bronkodilatasi stimulatori- β_2 .

Namun, bahkan atenolol yang hanya β -selektif yang paling sederhana, dan satu dari alasan yang paling umum untuk penarikan agen ini pada pasien dalam studi UKPDS 39 adalah bronkokonstriksi. Sehingga, tidak hanya β -bloker non-selektif tinggi seperti timolol, propranolol, dan carvedilol yang harus dihindari pada pasien rentan, namun β -bloker selektif β_1 sedang seperti metoprolol dan atenolol juga seharusnya dihindari, meskipun agen-agen ini berkaitan dengan tingkat rawat inap yang sedikit dan kunjungan unit gawat darurat yang sedikit dibandingkan agen-agen non-selektif.

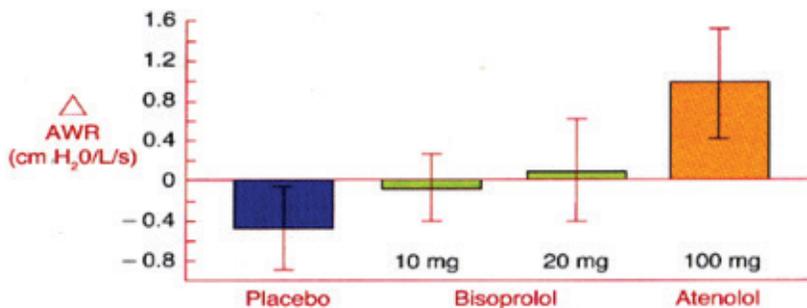
Pilihan terbaik untuk pasien rentan dengan penyakit jalan nafas obstruksi yang membutuhkan β -bloker adalah bisoprolol β_1 -selektif tinggi dengan dosis rendah. Pada pasien dengan bronkitis obstruktif kronis --- Gambar 6-8-- atau asma labil-- Gambar 6-9-- tidak ada perubahan (berbeda dengan atenolol) dalam resistensi jalan nafas dengan bisoprolol.



Gambar 6-8. Pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronis (COPD), bisoprolol β 1-selektif tinggi, kontras dengan atenolol β 1-selektif sedang, yang tidak memiliki efek atas resistensi jalan nafas (AWR). HR=tingkat denyut jantung.

c). Permeabilitas Alveolus

Alveolus kaya akan β 3-reseptor, yang mengendalikan penyerapan kembali cairan alveolus dan difusi gas. Pada pasien dengan gagal jantung, efek-efek carvedilol non-selektif dan bisoprolol β 1-selektif yang tinggi telah diperbandingkan. Carvedilol tidak hanya menghambat efek bronkodilator dari salbutamol dibandingkan dengan bisoprolol, menurunkan difusi karbon monoksida dan volume oksigen (VO₂) puncak.--(lihat Tabel 1-2a pada Bab.1). Efek negatif dari carvedilol ini, dengan mengurangi hiperventilasi yang dipicu olahraga, anehnya dapat meningkatkan kualitas hidup. Namun, pada ketinggian 2.000 meter, tekanan oksigen (PO₂) berkurang oleh carvedilol, meningkatkan risiko anoksia.

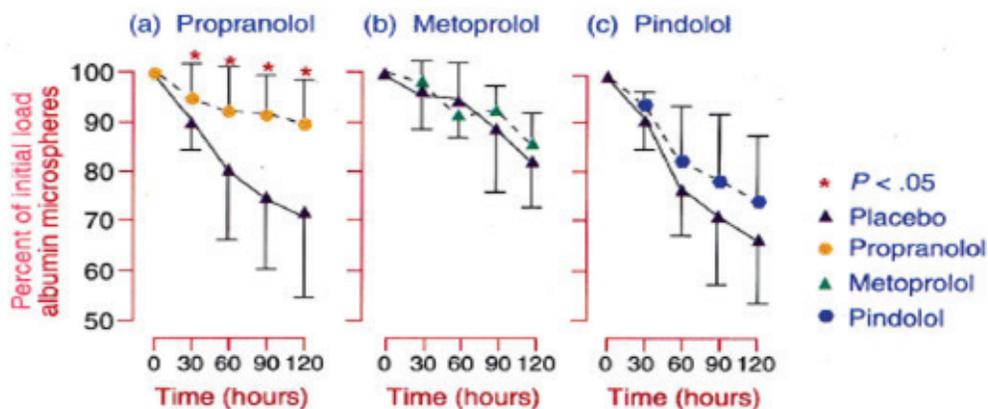


Gambar 6-9. Pada pasien hipertensi dengan asma bronkial, bisoprolol 10-20 mg, yang kontras dengan atenolol 100 mg, tidak memiliki efek atas resistensi jalan nafas (AWR).

d). Aksi Mukosilari

Pohon trakeobronkial, meliputi kavitas nasal, segaris dengan menurunnya sel-sel bersilia ke terminal bronkiolus. Sel-sel bersilia ini bertanggung jawab untuk pembersihan kelebihan sekresi, yang merupakan mekanisme pertahanan yang penting dari jalan nafas terhadap infeksi bakteri.

Trakeal manusia mensiliasi sel-sel epitel dibawah kendali reseptor-reseptor β_2 . Pada pasien dengan infeksi jalan nafas dengan *Pseudomonas aeruginos*, pembersihan mukosiliari nasal jelas terganggu. Aksi ini diuntungkan oleh stimulasi β_2 , aksi dimana dihambat oleh β_2 -bloker ICI 118551 dan propranolol, dan sedikit juga oleh atenolol. Yang lainnya juga telah mengkonfirmasi temuan-temuan ini dengan atenolol dan propranolol atas pembersihan mukosiliari trakeobronkial. Metropolol β_1 -selektif yang paling sederhana, berlawanan dengan propranolol non selektif, tidak berbeda dengan plasebo dalam pembersihan trakeabronkial.--Gambar 6-10.



Gambar 6-10. Pada pasien dengan penyakit jantung koroner dan fungsi paru normal, hanya propranolol non-selektif (a) secara signifikan menurunkan pembersihan mukosiliari trakeobronkial. Metoprolol β_1 -selektif sedang (b) dan pindolol non-selektif (c) dengan ISA tinggi tidak memiliki efek yang signifikan.

Dalam hal reaksi-reaksi sampingan, kesesakan nasal dan bronkhorea tampak relevan. Pasien dengan bronkitis kronis atau asma telah mengalami bronkhorea dengan timolol non-selektif. Kesesakan nasal jarang diperiksa. Namun, efek samping ini telah dicatat dengan β -bloker non-selektif, bahkan dengan ISA atau tambahan sifat α -bloker. Secara khusus, propranolol bisa memicu sekresi nasal berair. Dalam studi hipertensi ringan MRC--(lihat Tabel 6-4), ada sebuah kenaikan sekitar dua kali lipat dalam frekuensi dari beringus pada pria yang menerima propranolol dibandingkan dengan yang menerima plasebo.

5. Gangguan Metabolik

Seperti yang disebutkan sebelumnya (lihat bab hipertensi), beragam otoritas regulatori menyangkut kemampuan beberapa β -bloker (khususnya ketika berbarengan dengan resep diuretik) dalam memicu perubahan metabolik yang melibatkan gula darah dan lipid-lipid. Seperti diindikasikan sebelumnya, signifikansi klinis dari perubahan-perubahan ini terbuka untuk diperdebat. Namun, sebagian besar dokter akan senang menggunakan sebuah agen yang tidak memicu perubahan metabolik.

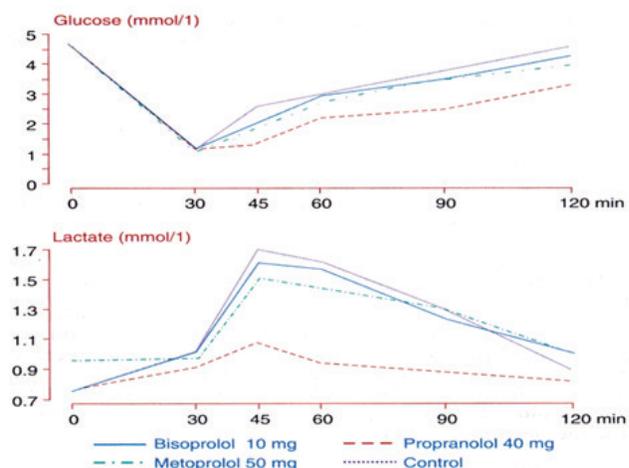
a). Gula Darah

Glikogenolisis otot, keluaran glukosa liver, atau sekresi dari insulin dan glukagon semuanya termodulasi oleh sistem saraf simpatetik lewat β 2-reseptor. Sehingga, β -bloker non-selektif bisa diperkirakan akan menjadi jahat dalam hal gula darah.

i). Hipoglikemia yang dipicu insulin

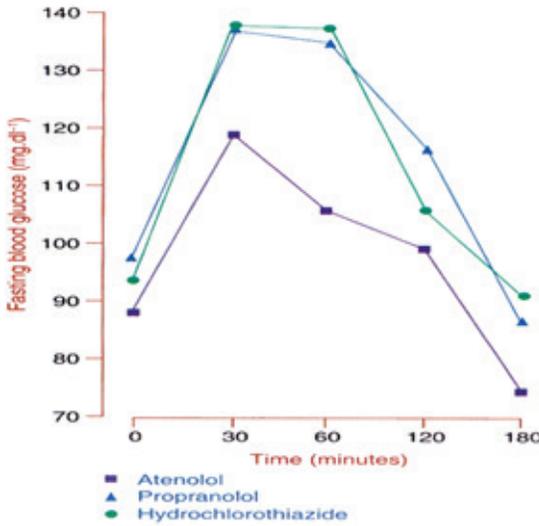
Hipoglikemia yang diinduksi insulin kadang bisa membuat sebuah kehilangan akan kesadaran. Hipoglikemia ini bisa diperpanjang oleh agen-agen non-selektif seperti propranolol, namun tidak secara relatif oleh obat-obat β 1-selektif seperti metoprolol dan bisoprolol---Gambar 6-12. Tanda-tanda hipoglisemik ini, selain takikardi, secara esensial tidak berpengaruh, meskipun berkeringat bisa menjadi augmentasi.

Namun, yang penting menyangkut β -bloker non-selektif dan hipoglikemia yang diinduksi insulin adalah potensial untuk episode hipertensi serius (lihat bab farmakologi, ditambah nanti dalam bab ini). Hipoglikemia menghasilkan sebuah pelepasan adrenamin; β 1- dan β 2-blokade menghasilkan α -stimulasi tidak berlawanan, menghasilkan peningkatan dalam tekanan darah. Fenomena hipertensi ini tidak muncul dengan β 1-selektivitas yang tinggi (contohnya: bisoprolol).

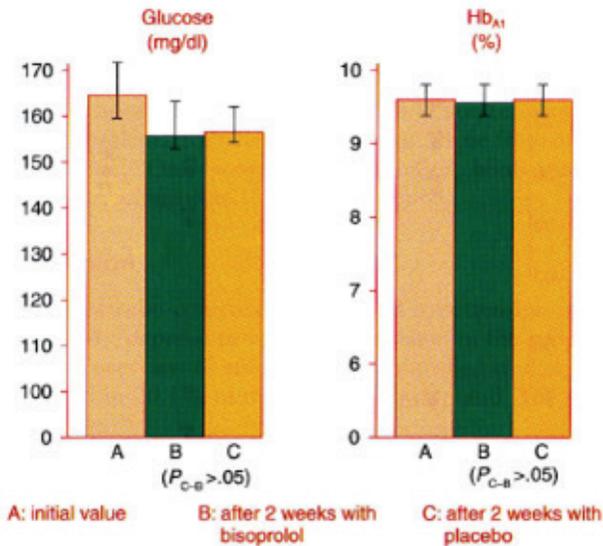


Gambar 6-11. Dalam relawan yang sehat, hipoglikemia induksi insulin diperpanjang dan pelepasan laktat yang diinduksi insulin ditekan, oleh propranolol non-selektif yang sangat berlawanan dengan bisoprolol β 1-selektif yang tidak berbeda dengan pengawasan.

Relevansi klinis dari perubahan yang dipicu dalam gula darah telah diperdebatkan. Dalam studi UKPDS, meskipun atenolol meningkatkan level-level Hb darah, ketujuh tren titik akhir utama yang sering digunakan adalah β -bloker dari penghambat ACE (lihat bab hipertensi).



Gambar 6-12. Pasien hipertensi dalam terapi antihipertensi kronis, hidroklorotiazid dan propranolol non-selektif merusak toleransi glukosa.



Gambar 6-13. Pada pasien hipertensi dengan diabetes tipe 2, β_1 -selektif tinggi bisoprolol tidak berbeda dari plasebo dalam efeknya terhadap level-level darah dan hemoglobin saat pasienberpuasa.

Tabel 6-12. Parameter Metabolik pada pasien yang diobati dalam Desain *Crossover* dengan Plasebo atau Bisoprolol 10 mg selama 6 minggu: N = 20; rata-rata ± SEM

Perawatan	Waktu (minggu)	Glukosa (mg/dl)	Hb _{A1} (%)	Kolesterol (mg/dl)	Trigliserida (mg/dl)
<i>Baseline</i>	0	161,8 ± 4,9	9,69 ± 0,19	250,9 ± 14,1	205,4 ± 18,8
Plasebo	2	165,1 ± 5,9	9,65 ± 0,20	253,0 ± 12,0	207,8 ± 17,8
Bisoprolol	4	158,0 ± 4,7	9,64 ± 0,20	251,7 ± 13,3	210,8 ± 19,7
Plasebo	6	158,6 ± 3,6	9,6 ± 0,20	253,3 ± 12,2	203,3 ± 5,1
Perbedaan antara minggu ke 4 dan 6		-0,6 sampai 3,3 (tidak signifikan)	-0,01 ± 0,06 (tidak signifikan)	-1,6 sampai 4,2 (tidak signifikan)	7,5 ± 5,1

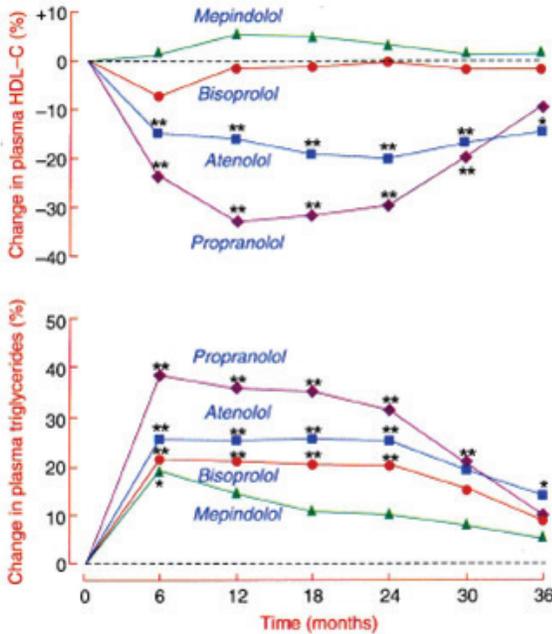
iii). Lipid-lipid darah

B-bloker, meliputi agen-agen non-selektif, memiliki sedikit efek atau tidak sama sekali terhadap kolesterol total. Khususnya, β 1-selektifitas tinggi tidak menyebabkan perubahan kolesterol darah--(lihat Tabel 6-12).

Sebaliknya, β -blokade dapat mempengaruhi trigliserida darah dan level-level lipoprotein densitas tinggi (HDL). Propranolol non-selektif, dan pada atenolol β 1-selektif sedang yang kurang luas, bisa menurunkan level-level HDL dan meningkatkan kadar-kadar trigliserida sekitar 30%-40%--Gambar 6-14. β 1-selektifitas (bisoprolol) atau ISA (mepindolol) mempengaruhi sedikit atau tidak sama sekali dalam perubahan HDL dan trigliserida.

Jelas, β 2-blokade adalah penyebab dari perubahan-perubahan lipid, dan perubahan trigliserida ini bisa baik karena tidak berlawanan dengan pengaruh stimulatori dalam menghambat lipase lipoprotein.

Perubahan yang dipicu β -bloker dalam HDL dan level-level trigliserida bisa dihindari dengan hanya diberikan dalam dosis rendah, β 1-selektifitas tinggi (yaitu: bisoprolol), ISA (mendilolol), atau α -blokade (yaitu: carvedilol).



Gambar 6-14. Dalam hipertensi normo-kolesterolemik dalam terapi beta-bloker kronis, propranolol non-selektif dan atenolol β 1-selektif sedang secara signifikan menurunkan Level HDL plasma dan meningkatkan level-level trigliserida, berlawanan dengan bisoprolol dan mepindolol dengan ISA tinggi, yang memicu efek atau tidak sama sekali.

6. Reaksi buruk berkaitan dengan dengan sistem saraf pusat

Banyak persepsi mengenai β -bloker dan masalah-masalah sistem saraf pusat, khususnya depresi, muncul dari studi observasional. Hanya studi prospektif terkontrol dapat memberikan jawaban yang benar.

a). Depresi

Dalam studi hipertensi ringan MRC plasebo terkontrol (lihat Tabel 6-4), depresi bukan sebuah masalah dalam kelompok propranolol. Dalam sebuah tinjauan dari 7 studi plasebo terkontrol, depresi muncul dalam 20,1% dari kelompok β -bloker dan 20,5% dari kelompok plasebo.

b) Fungsi dan memori kognitif

Dalam studi MRC pada pasien usia lanjut, selama periode 4 setengah tahun, atenolol dan plasebo bisa dipisahkan dalam hal fungsi kognitif. Namun kehilangan memori telah digambarkan dengan metoprolol lipofilik. Propranolol lipofilik berkaitan dengan kehilangan memori, meski tidak semua setuju. Ini mungkin masalah kehilangan ingatan bisa lebih besar dengan propranolol dibandingkan dengan atenolol yang sangat larut dalam air (level jaringan otak rendah).

c). Gangguan tidur (insomnia, mimpi, dan mimpi buruk) dan halusinasi

Sebagaimana disebutkan dalam bab farmakologi (lihat Gambar 1-24), agen-agen lipofilik seperti propranolol, oxprenolol dan metoprolol muncul dalam jaringan otak manusia pada kadar berkali-kali lipat dibandingkan dengan level-level atenolol hidrofilik.

Masalah-masalah tidur dan halusinasi muncul pada frekuensi yang besar dengan β -bloker lipofilik meliputi pindolol. Didalam kondisi plasebo terkontrol, berlawanan dengan atenolol hidrofilik, propranolol, metoprolol, dan pindolol lipofilik menyebabkan perubahan dalam elektroensefalogram tidur, disertai dengan terganggunya tidur dan bermimpi. Khususnya dengan pindolol, pergerakan mata yang cepat saat tidur terganggu. *Vivid dream* berkaitan dengan metoprolol lipofilik telah dilaporkan menghilang saat digantikan dengan atenolol hidrofilik.

d) Performa motorik dan reaksi waktu

Hal ini bisa bahwa dosis tunggal dari sebuah β -bloker (yaitu: propranolol) bisa memperlambat reaksi waktu. Namun, efek-efek ini menghilang dalam pendosisan kronis. Hasil Pendosisan kronis, yang sangat berkaitan dengan situasi kehidupan nyata, mengindikasikan bahwa reaksi waktu dan performa umum (seperti mengendarai kendaraan bermotor) tidak dipengaruhi.

7. Disfungsi seksual

Dalam pembahasan topik yang paling emotif ini, penting dipahami bahwa (a) β -bloker bukan sebuah kelas obat homogen, (b) ada sebuah efek plasebo yang kuat, (c) pengetahuan pasien akan masalah-masalah yang mungkin bisa meningkatkan frekuensi disfungsi ereksi, dan (d) frekuensi disfungsi ereksi bisa meningkat pada pasien dengan penyakit arteri koroner.

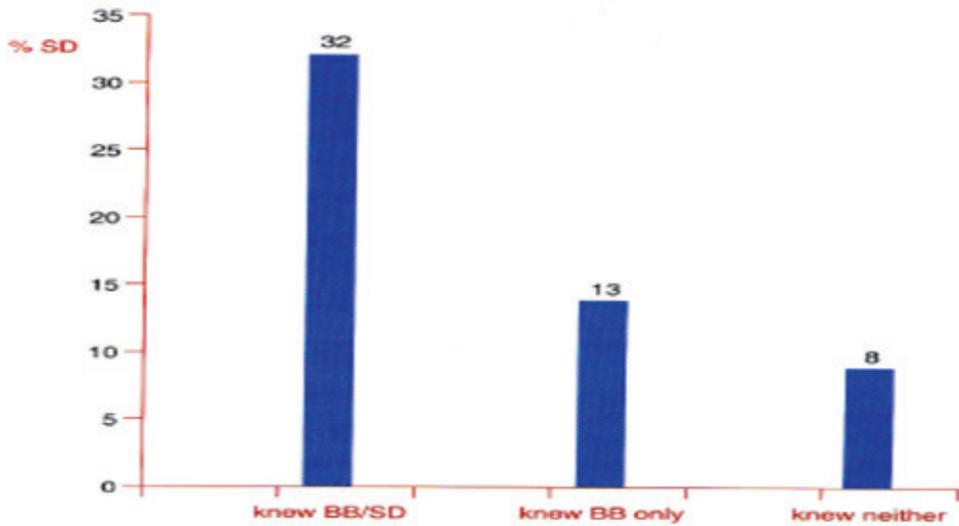
Area dari mekanisme psikologis ini melibatkan otot halus penis/perilaku aliran darah vena dalam penis yang bereksi adalah kompleks. Kami mengetahui bahwa β_2 -reseptor dan α -reseptor dilibatkan dalam proses ini.

Tabel 6-13. Frekuensi Disfungsi Seksual pada mereka yang menerima β -bloker acak atau plasebo

	Kelompok β -bloker	Kelompok plasebo	Nilai <i>P</i>
Frekuensi disfungsi Seksual	21,6	17,4	0,05 (bermakna)

Tabel 6-14. Perbedaan β -bloker dan disfungsi seksual lawan plasebo

β -bloker	Disfungsi Seksual → % meningkat dibandingkan dengan plasebo	Referensi
Carvedilol (nonselektif + α - blokade)	13,5	Fogari <i>et al</i> , 2001
Propanolol (nonselektif)	5,0	MRC-Mild Hypertension, 1985
Atenolol (β_1 -selektif sedang)	3,0	Silvestri <i>et al</i> , 2003
Bisoprolol (β_1 -selektif tinggi)	0,0	Broekman <i>et al</i> , 1992



Gambar 6-15. Efek Hawthorne. Jika seorang pasien mengabaikan efek sebuah β -bloker (BB), atau β -bloker bisa menyebabkan disfungsi seksual (SD), kemungkinan impotensi adalah rendah.

8. Berat badan

Berat badan dalam β -bloker tradisional dikenal dengan baik, Hasil peningkatan berat badan sekitar 1,2 kg dan muncul secara utama dalam beberapa bulan pertama.

Mekanisme dari fenomena ini bisa diperdebatkan, ketertarikan adanya fakta bahwa genotip tertentu dari β_2 -reseptor berkaitan dengan berat badan dan obesitas sentral juga perkembangan hipertensi dan aktivitas saraf simpatetik yang tinggi, Sehingga β -blokade dapat berkaitan dengan berat badan, kemungkinan lewat efek depresifnya dalam termogenesis, terdapat bukti komponen termogenik fakultatif dimediasi- β_2 dalam otot skeletal, dan adanya penurunan 25% dalam respon termogenik pada makanan.

Tabel 6-15. Efek Bisoprolol dosis rendah (5 mg) dan Losartan pada berat badan selama 1 tahun

	BISOPROLOL 5MG		LOSARTAN 50MG	
	Awal	1 tahun	Awal	1 tahun
Perubahan dalam berat badan (kg)	77	76	78	77

9. Kulit dan ruam-ruam

a). Sindroma okulomukokutan hubungannya dengan praktolol

Toksisitas unik pada satu β -bloker \rightarrow praktolol \rightarrow telah dijelaskan sebelumnya, hal ini mengandung (a) sebuah ruam psoriasiform dengan hiperkeratosis, (b) keratokonjungtivitis *sicca* memicu ulserasi korneal dan opasifikasi, (c) otitis media, dan (d) slerosing peritonitis,

b). Lesi-lesi kulit dengan β -bloker lainnya.

Lesi-lesi kulit tidak umum dengan β -bloker namun muncul lebih umum dibandingkan diuretik sebagai contoh dibuktikan oleh jumlah yang signifikan dari obat-obat ini yang ditarik dalam studi hipertensi ringan MRC pada mereka yang menerima propranolol (lihat Tabel 6-5).

B-bloker bisa memperburuk psoriasis, Tabel 6-16.

Tabel 6-16. Respon psoriasis terhadap terapi β -bloker

Obat	EFEK DALAM PSORIASIS		
	Burik	Stabil	Baik
Propranolol ($n = 14$)	8	6	0
Nadolol ($n = 4$)	4	0	0
Atenolol ($n = 8$)	6	2	0
Metoprolol ($n = 3$)	2	0	1

Tabel 6-17. Efek samping kutaneus (tidak umum) dari β -bloker

Sindroma okulomukokutan (praktolol)
Eritematosus lupus
Erupsi psoriasiform
Erupsi lisenoid
Erupsi ekzematosa
Alopesia
Hiperpigmentasi
Sindroma Steven-Johnson
Nekrosis kulit

10. Induksi aritmia

Sebagaimana digambarkan dalam bagian 4 tentang aritmia, sotalol, yang mengandung aktivitas antiaritmia kelas III, bisa ada 2%-4% dalam berbagai kasus yang memicu takikardi ventrikel (*torsades de pointes*) lihat Gambar 4-9.

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

1. β -bloker merupakan obat kelas heterogen dan adanya reaksi yang merugikan akan bergantung pada sifat dari campuran tersebut seperti: β_1 -blokade (dimiliki oleh semua), β_2 -blokade, ISA, penambahan sifat α -blokade, aktivitas antiaritmik kelas III, tingkat kelarutan lipid dan metabolime yang tidak diperkirakan karena variasi polimorfik/genotip,
2. Sifat yang dibagikan dari β_1 -blokade dapat menyebabkan gejala-gejala pada beberapa pasien (yang cenderung menghilang seiring waktu dan bergantung pada dosis dan lebih sering terjadi pada yang berusia lanjut): (a) bradikardi (simtomik yang jarang), (b) keletihan (buruk jika disertai dengan β_2 -blokade, yang memiliki aktivitas otot langsung), (c) perifer dingin (sekali lagi buruk jika disertai dengan β_2 -blokade), (d) jarang, gagal jantung (pada pasien yang berisiko tinggi), dan (e) hipotensi simtomatik namun kadang (pada pasien tua).
3. Kualitas kehidupan (dibandingkan dengan penghambat ACE) diganggu oleh agen-agen non-selektif seperti propranolol, selektivitas β_1 yang tinggi (misalnya: bisoprolol) berkaitan dengan kualitas hidup yang mirip dengan penghambat ACE.
4. Reaksi-reaksi samping yang berkaitan dengan sistim kardiovaskular yaitu:
 - a). Bradikardi dan blok jantung \rightarrow tingkat denyut jantung sebesar 40-50 x/menit ialah umum dalam populasi normal dan tidak bergejala; tingkat denyut jantung semacam ini pada pasien hipertensi juga tidak bergejala, hanya munculnya pusing pada beberapa orang dengan tingkat denyut jantung kurang dari 40 x/menit, Pada pasien dengan penyakit jantung koroner, tingkat denyut jantung melambat hal ini berkaitan dengan gejala angina yang sedikit, Pasien dengan disfungsi nodus sinus seharusnya menghindari β -bloker, dan pasien pasca infark miokard dengan panjang interval PR berada pada peningkatan risiko blok jantung lengkap dengan β -bloker.
 - b). Gagal jantung \rightarrow gagal jantung yang disebabkan oleh β -bloker sangat jarang terjadi, kecuali pada pasien tua yang rapuh dengan fungsi jantung yang buruk atau beberapa pasien yang tidak stabil pada periode pemulihan pasca infark.
 - c). Hipotensi \rightarrow hipotensi simtomatik sangat jarang terjadi, kecuali disertai dengan adanya α -blokade (contohnya: labetalol atau carvedilol), dimana hipotensi postural (khususnya setelah dosis pertama) bisa bermasalah pada pasien usia lanjut, Pasien dengan level renin plasma yang sangat tinggi (misalnya: stenosis arteri renal atau hipertensi ganas) dapat mengalami penurunan simtomatik dalam tekanan darah.
 - d). Keletihan \rightarrow merupakan gejala β -blokade yang paling umum dan yang paling mungkin menyebabkan penarikan atas agen-agen non-selektif (yaitu: propranolol) atau agen-agen selektif - β_1 (yaitu: atenolol atau metoprolol), penghambatan kedua dari β_1 (jantung) dan β_2 (otot serat yang lambat berkedutan) menjadi masalah khusus saat erobik atau latihan jarak jauh (atau metoprolol dengan metabolime

lambat) dipengaruhi oleh upaya toleransi dan proses pelatihan → dosis yang rendah, selektivitas β_1 yang tinggi merupakan pilihan terbaik untuk individu-individu semacam ini, Penderita klaudikasio intermiten, kombinasi β - dan α -blokade cenderung menurunkan jarak berjalan kaki (*vascular steal*); β_2 ISA tingkat tinggi (misalnya: pindolol, yang kadang dapat memicu gejala-gejala miopati, bisa memicu lesi-lesi inflamasi dalam otot (level-level protein C-reaktif tinggi) mengakibatkan keram otot yang menyakitkan.

- e). Perifer dingin → reaksi buruk ini merupakan sebuah refleksi dari penurunan *curah* jantung dan β_2 -blokade vaskular (vasokonstriksi) dan yang kedua setelah kelelahan sebagai penyebab penarikan β -bloker klasik seperti propranolol dan atenolol, Hal ini kurang umum dengan β_1 selektivitas yang tinggi (misalnya: bisoprolol) atau ISA tingkat tinggi (misalnya pindolol) atau disertai α -blokade (misalnya labetalol), Sangat jarang, telah terjadi nekrosis kulit tambal sulam dengan β -bloker klasik.
5. Fungsi ginjal → disfungsi ginjal (misalnya, penurunan dalam GFR atau pembersihan kreatinin) tampak sebagai fungsi dari β_2 -blok yang memicu penurunan aliran darah ginjal, Pada pasien usia menengah dengan hipertensi dan diabetes, atenolol ialah yang paling tidak efektif dari penghambat ACE dalam memelihara fungsi ginjal (UKPDS) selama periode 10 tahun tindak lanjut dan bisoprolol ialah yang paling kurang efektif jika dibandingkan dengan blokade reseptor angiotensin dalam memelihara GFR pada pasien hipertensi selama periode 1 tahun, Disfungsi renal berkaitan dengan hipertensi ganas, membaik dalam terapi β -bloker, Gagal jantung pada kasus disfungsi renal mendapatkan keuntungan dari β -blokade dalam hal tingkat kematian yang sedikit dan fungsi ginjal berkembang.
6. Sistem pernafasan
 - a). Penyakit obstruktif saluran pernafasan kronis → pasien dengan obstruksi saluran pernafasan tetap cenderung mentolerir β -bloker dengan sangat baik (bahkan propranolol), meskipun aksi β_2 -stimulan dirusak oleh non-selektivitas.
 - b). Penyakit saluran pernafasan reaktif labil → pasien asma memiliki bronki hiperaktif dan bahkan timolol non-selektif bisa memperburuk bronkospasme dan kematian, β_2 -blokade tidak hanya menurunkan FEV tapi juga menghambat efek yang menyehatkan dari β_2 -stimulan, Bahkan agen-agen β_2 -selektif sedang (yaitu atenolol) dapat menyebabkan masalah dan pendekatan terbaik untuk pasien yang rentan yang membutuhkan β -blokade ialah penggunaan dosis rendah dengan hati-hati, dengan bisoprolol β_1 -selektif.
 - c). Permeabilitas alveolus → reseptor β_2 dalam alveolus mengontrol penyerapan cairan kembali dan difusi gas; dengan β_1 -selektivitas tinggi dosis rendah dapat menghindari masalah-masalah potensial.

- d). Aksi mukosiliari → pohon trakeobronkial dan saluran hidung sejajar dengan sel siliasi yang penting dalam pembersihan kelebihan eksresi dan beraksi sebagai sebuah mekanisme pertahanan terhadap infeksi bakteri, Silia kendalikan oleh reseptor β_2 dan aksinya dibatasi oleh β_2 -blokade, dengan implikasi, dilestarikan oleh blokade β_2 -selektif rendah.
7. Gangguan metabolik → aspek dari β -blokade ini menyangkut beberapa otoritas regulatori, khususnya ketika β -bloker diresepkan dengan diuretik-diuretik.
- a). Gula darah (dan insulin) glukogenolisis otot, keluaran gula liver, sekresi insulin dan glukagon semuanya dimodulasi oleh reseptor β_2 ; sehingga masalah-masalah gula darah ialah sebuah fungsi dari β_2 -blokade.
- i). Hipoglikemia yang dipicu insulin → kondisi ini bisa diperpanjang dengan blokade non-selektif, meskipun gejala-gejala ini tidak diperburuk dan masih bisa dikenali, Adrenalemia yang dipicu hipoglikemia dapat menjadi sebuah masalah bagi β -bloker non-selektif dengan reaksi-reaksi hipertensi yang muncul, yang dengan mudah dihindari dengan selektivitas β_1 .
- ii). Hiperglikemia-sensitivitas insulin dan pelepasannya berkurang oleh agen-agen non-selektif dan β_1 -selektif sedang, mengakibatkan meningkatnya gula darah dan Hb; masalah-masalah ini dihindari dengan selektivitas β_1 yang tinggi (yaitu bisoprolol), ISA (yaitu nebivolol) atau α -blokade (yaitu carvedilol), Relevansi klinis dari perubahan-perubahan yang dipicu penghambatan β_2 ini bisa diperdebat.
- c). Lipid-lipid darah → β -bloker non-selektif memiliki sedikit atau tidak ada efek dalam kolesterol total darah, namun mempengaruhi trigliserida darah dan level-level HDL (kemungkinan lewat stimulasi- α yang tidak berlawanan), Seperti dengan perubahan gula darah, efek-efek lipid bisa dihindari dengan bisoprolol β_1 -selektif tinggi dosis rendah, ISA (seperti mepindolol), atau α -blokade (carvedilol), seperti dengan perubahan gula darah, relevansi klinis dari perubahan lipid ini dapat diperdebat.
8. Sistem saraf pusat
- a). Depresi → keyakinan lama bahwa β -bloker menyebabkan depresi tidak dikonfirmasi dalam *under blind* dengan kondisi plasebo-terkontrol, bahkan untuk agen-agen lipofilik seperti propranolol.
- b). Fungsi kognitif dan memori → β -bloker tidak merusak fungsi kognitif, bahkan pada pasien usia lanjut; kehilangan ingatan, meskipun tidak semua yang setuju, bisa menjadi sebuah faktor dari agen-agen lipofilik.
- c). Gangguan tidur, mimpi, mimpi buruk dan halusinasi → agen-agen lipofilik, seperti propranolol dan metoprolol, muncul dalam jaringan otak manusia pada kadar yang tinggi; β -bloker semacam itu meliputi pindolol, menyebabkan perubahan dalam elektroensefalogram dan berkaitan dengan insomnia, mimpi buruk, dan kadang

halusinasi, yang menghilang ketiga diganti dengan obat yang lebih hidrofilik seperti atenolol.

- d). Performa motorik dan waktu reaksi → pendosisan kronis dengan β -bloker tidak mempengaruhi performa motorik atau waktu reaksi (seperti mengemudi).
9. Disfungsi seksual pada pria dalam topik emotif ini, ada sebuah efek plasebo yang kuat yang perlu diambil, Ketika efek plasebo tersubstrasi, hal ini nyata bahwa β -bloker yang antagonis β_1 - ditambah dengan β_2 - ditambah dengan reseptor-reseptor α (yaitu: labetalol dan carvedilol) memiliki efek detrimental yang besar.
 10. Naiknya berat badan dari 1 sampai 2 kg dengan β -bloker tradisional telah dikenali dengan baik, kemungkinan lewat efek dari β_2 -blokade dalam termogenesis, β_1 -selektifitas tinggi atau tambahan dari sifat penghambatan α tampak negatif dengan faktor berat badan bertambah.
 11. Kulit dan ruam-ruam, Lesi-lesi kulit kurang umum dengan β -bloker meskipun β -bloker klasik bisa memperburuk psoriasis atau pasien non-psoriasis, menyebabkan lesi-lesi “tipe-psoriasiform”, Peran β -bloker dalam proses ini tidak jelas, namun lesi-lesi kulit sangat jarang dengan β_1 -selektifitas yang tinggi.
 12. Aktifitas antiaritmik kelas III (seperti sotalol) dapat memicu takikardi ventrikel (“*torsades de pointes*”) dalam 2%-4% kasus.
 13. Keseluruhan, rasio risiko/keuntungan dan rasio biaya/keuntungan dari β -bloker dalam pengobatan kardiovaskular sangat kuat mendukung β_1 -selektifitas → contohnya, efikasi optimal → dengan risiko reaksi samping yang sedikit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cruickshanks JM, Prichard BNC. Beta-blockers in clinical practice. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.
2. Liu J, Lui ZQ, Yu BN, et al. Beta-1 adrenergic polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in hypertensive patients. *Clin pharmacol Ther.* 2006;80:23-32.
3. Misono M, Maeda S, Motoyuki I, et al. Combination of polymorphisms in the beta-2 adrenergic receptor and nitric oxide synthase 3 genes increases the risk for hypertension. *J hypertens.* 2009;27:1377-83.
4. Wellstein A, Palm D, Bels GG. Affinity and selectivity of beta-adrenoceptor antagonist in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8:S36-40.
5. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta-1 and beta-2 adrenergic receptors. *Cardiovasc Drug Ther.* 1999;13:123-6.
6. Brodde O. The pharmacology of bisoprolol. *Rev Contemp Pharmacother.* 1997;8:21-33.
7. Maack C, Tyroller S, Schnabel P, et al. Characterisation of beta-1 selectivity, adrenoceptor-Gs-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. *Br J Pharmacol.* 2001;132:1817-26.
8. Bundkirchen A, Brixius K, Bolck B, et al. Beta-1 adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. *Eur J Pharmacol.* 2003;460:119-26.
9. Steinmann E, Pfisterer M, Burkart F, et al. Acute hemodynamic effects of bisoprolol in patients with coronary artery disease. *J cardiovasc Pharmacol.* 1986;8:1044-50.
10. Parrinello G, Paterna S, Torres D, et al. One-year renal and cardiac effects of bisoprolol versus losartan in recently diagnosed hypertensive patients. *Clin Drug Invers* 2009;29:591-600.
11. Van de Ven LL, Van leeuwen JT, Smit AJ. The influence of chronic treatment with beta-blockade on ACE inhibition on the peripheral blood flow in hypertensive patients with and without concomitant intermittent claudication. *Vasa.* 1994;23:357-62.
12. Bailliant O, Kedra AW, Bonnin P, et al. Effects of bisoprolol on local vascular resistance. *Eur Heart J.* 1987;8:87-93.
13. Asmar RG, Kerihuel JC, Girerd XJ, Safar ME. Effect of bisoprolol in blood pressure and arterial hemodynamic in systemic blood pressure. *Am J cardiol.* 1991;68:61-4.
14. Keim HJ, et al. Behandlung der leichten bis mittelschweren essentiellen hypertonic mit bisoprolol. *Therapiewoche.* 1988;38:3507.
15. Dorrow P, Bethge M, Tonnesmann V. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airways function in non-asthmatic chronic obstruction Lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin pharmacol.* 1986;31:143-7.
16. Macquin-Mavier I, Roudot-Thoraval F, Clereci C, et al. Comparative effects of bisoprolol and acebutolol in smokers with airways obstruction. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26:279-84.

17. Henry PJ, Rigby PJ, Goldie RG. Distribution of beta-1 and beta-2 adrenoceptors in mouse trachea and lung. *Br J Pharmacol.* 1990;99:136-44.
18. Mutiu GM, Factor P. Alveolar epithelial beta-2 adrenoceptor. *Am J respire Cell Mol Biol.* 2008;38:127-34.
19. Agostoni P, Contini M, Cattadori G, et. Lung Fuction with carvedilol and bisoprolol in chronic heart failure: is beta selectivity relevant? *Eur J Heart Fail.* 2007;9:827-33.
20. Cruickshank JM, Higgins TJ, Pennart K, et al. The efficacy and tollerability of antihypertensive treatment based on atenolol in the prevention of stroke and regression of left ventricular hypertrophy. *J Hum hypertens.* 1987;1:87-93.
21. Croog SH, Levine S, testa MA et al. the effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med.* 1986;314:1657-64
22. Steiner SS, Friedhoff Aj, Wilson BL, et al. Antihypertensive therapy and quality of life. *N Engl J Med.* 1986;314:1657-64.
23. Hollifield JW, Moore LC. How beta-blockers lower blood pressure. *Drug Ther.* 1983;13:91-9.
24. Prichard BN, Cruickshank JC, Graham BR. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Press.* 2001;10:366-86.
25. Seedat YK, Stewart-Wynne EG, Reddy J, Randeree M. Experiences with beta-blockers in hypertension. *S Afr Med J.* 1973; 47:259-62.
26. Cheah JS, Shia BL. Propranololin the treatment of Asians. *J Trop Med Hyg.* 1974;77:150-4.
27. Tsukiyama H, Otsuka K, Higuma K. Effect of beta-blockers on central haemodynamics in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;24:218-27.
28. Decalmer PB, Chatterjee SS, Cruickshank JM, et al. Beta- blockers and asthma. *Br Heart J.* 1978;40:184-9.
29. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blocker? On central haemodynamics in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;24:218-27.
30. Buhler FR, Laragh JH, Baer L, et al. Pronalol inhibition of renin secretion. *N Engl J Med.* 1972;287:1209-14
31. Man in't Veld AJ, Schalekamp AD. Effect of beta-blockers on haemodynamics, plasma renin activity and plasma norephinephrine in hypertensionb. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1983;5:30-45.
32. Fung JW, Yu CM, Chan S, et al. Effect of beta –blokade (carvedilol and metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and naturetic peptides in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;92:406-10
33. Mitenko PA, McKenzie JK, Sitar DS, et al. Nadolol antihypertensive effect and disposition in young and ederly adults with mild to moderate hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46:56-62.
34. Marie PY, Mertes PM, Hassan-Sebbag N, et al. Exercise release of cardiac naturetic peptides is markedly enhanced when patients with coronary heart disease are treated chronically with beta-blockers. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:353-9
35. Agostoni P,Palermo P, Contini M. Respiratory effects of beta-blocker therapy in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;Sep 30 Epub ahead of print.
36. Fogari R, Zoppi A. The clinical benefits of beta-1 selectivity. *Rev Contemp Pharmacother.* 1997;8:45-54.

37. Frithz G, Weiner L. Long-term effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids, and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8(11):134-8.
38. Janka HU, Ziegler AG, Disselhof G, Mehnher H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin A-1 in non-insulin-dependent diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8(11):S96-9.
39. Leopold G, Ungethum, Pabst J, et al. Pharmacodynamic profile of bisoprolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1986;22:293-300.
40. Sun N, Hong T, Zhang R, Yang X. The effects of verapamil SR and bisoprolol on reducing the sympathetic nervous system's activity. *Hypertens Res.* 2000;23:537-40.
41. Bolli P, Maller FB, Linder L, et al. Cardiac and vascular betaadrenoceptor-mediated responses before and during treatment with bisoprolol and atenolol. *J cardiovasc pharmacol.* 1986;8(11):S1-4.
42. Suonsyrga T, Hannila-Handeberg T, Paavonen KJ, et al. Laboratory tests as predictors of the anti-hypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in men (GENRES Study). *J Hypertens.* 2008;26:1250-6.
43. Bruck H, leineweber K, TemmeT, et al. the Arg389Gly beta-1 adrenoceptor polymorphism and catecholamine-effects on plasma renin activity. *J Am coll Cardiol.* 2005;46:2111-5.
44. Belenkov IN, Skvortsov AA, Mareev V, et al. Clinical, haemodynamic and neurohumoral effects of long-term therapy of patients with heart failure with the beta-blocker bisoprolol. *Kardiologia.* 2003;43:10-21.
45. Kirsten R, Neff J, Heintz B, et al. influence of different bisoprolol doses on haemodynamics, plasma catecholamine, in hypertensive patient. *J cardiovasc Pharmacol.* 1986;8(11):S113-21.
46. De Groote P, Delour P, Lamblin N, et al. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure. *Ann Cardiol Angeiol.* 2004;53:167-70.
47. Yu WP, Lou M, Deng B, et al. Beta-1 adrenergic receptor polymorphism and response to bisoprolol in patients with chronic heart failure. *Zhong Xin Xue Guan Bing Za Zin.* 2006;34:776-80.
48. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shak SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med.* 1976;295:573-7.
49. Lloyd-Mostyn RH, Oram S. Modification by propranolol of cardiovascular effects of induced hypoglycaemia. *Lancet* 1975;1:1213-5.
50. Tarnow J, Muller RK. Cardiovascular effect of low-dose epinephrine infusions in relation to the extent of preoperative beta-blockade. *Anaesthesiology.* 1991;74:1035-43.
51. Man in't Veld AJ, Schalekamp AD, Effects of ten different beta blockers on hemodynamics, plasma rennin activity and plasma norepinephrine in hemodynamics, plasma rennin activity and plasma norepinephrine in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1983;S;S30-45.
52. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for l-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274:1067-71.

53. Hillebrand U, Lang D, Telgmann RG, et al. Nebivolol decreases endothelial cell stiffness via the oestrogen receptor beta: a nano imaging study. *J Hypertens*. 2009;27:517-26.
54. Smith RS, Warren DJ. Effect of beta-blocking drugs on peripheral blood flow in intermittent claudication. *J cardiovasc Pharmacol*. 1982;4:2-4.
55. Hiatt WR, Fradl DC, Zerbe GO, et al. Selective and non-selective beta-blockade of the peripheral circulation. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35:12-8.
56. Hiatt WR, Fradl DC, Zerbe GO, et al. Selective and non-selective beta-blockade of the peripheral circulation. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35:12-8.
57. Lepantalo M. Beta-blockade and intermittent claudication. *Acta Med Scand*. 1985;700(suppl):3-48.
58. Ting CT, Chen CH, Chang MS, Yin FC. Short and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance and impedance. *Hypertension*. 1995;26:524-8.
59. De Cesaris R, Ranieri G, Filitti V, Andriani A. Large artery compliance in essential hypertension. Effects of calcium antagonism and beta-blocking. *Am J Hypertension*. Effects of calcium antagonism and impedance. *Am J Hypertens*. 1992;5:624-8.
60. Robb OJ, Perie JC, Webster J, Harry J.ICI 118,551 does not reduce blood pressure in hyperstensive patients responsive to atenolol and propranolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19:541P-2P.
61. Cruickshank JM, Prichard BN. Beta-blockers in clinical practice. 2nd ed. Edinburgh Churchill Livingstone;1994.
62. Neutel JM, Smith DH, Ram CV, et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. *Am J Med*. 1993;94:181-7.
63. Buhler FR. Age and cardiovascular response adaptation. Determination of an antihypertensive treatment concept primary based on beta-blockers and calcium entry blockers. *Hypertension*. 1983;5:III94-100.
64. Buhler FR, Laragh JH, Baer L, et al. Propranolol inhibition of renin secretion. *N Engl J Med*. 1972;287:1209-14.
65. Wilkins MR, Kendall MJ. Beta-Blockers and the elderly. *J R Coll Physicians Lond*. 1984;18:42-5.
66. Richardson DW, Freund J, Gear AS, et al. Effect of propranolol on elevated arterial blood pressure. *Circulation*. 1968;37:534-42.
67. Banks RA, Markandu ND, Roulston JE, MacGreggor GA. Differing effects of sodium restriction, spironolactone, propranolol and captopril in black and white patients with hypertension. 8th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Milan, May-June 1981, 35 (abstr).
68. Poiliter N, Sanderson JE, Sever PS, Obel A. Comparative efficacy of first-line drugs in the treatment of hypertension in the Black African. 10th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Interlaken, June 1984 (abstr).
69. Davis ME, Richards AM, Nicholls MG, et al. Introduction of metoprolol increases BNP in mild, stable heart failure. *Circulation*. 2006;113:977-85.
70. Ollson LG, Swedberg K, Cleland JG, et al. Prognostic importance of plasma NT-pro BNP in chronic heart failure in patients treated with a beta-blocker (COMET trial). *Eur J Heart Fail*. 2007;9:795-801.

71. Ablad B, Carlsson E, Johnsson G, Regardh CG. Metoprolol. In Scrabine A (ed). Pharmacology of antihypertensive drugs. New York: Raven Press, 1980.
72. Brixius K, Bundkirchen A, Block B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of ISA activity in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2001;133:1330-8.
73. Prisant LM. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory beta1-blocker. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:225-39.
74. Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC, et al. Nebivolol a third generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release. *Circulation*. 2000;102:677-84.
75. Ignaro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation beta-blocker. *Blood Press*. 2004;13:2-16.
76. Dessy C, Salies J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta-3 adrenoceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to nebivolol. *Circulation*. 2005; 112:1198-205.
77. Rozec B, Erfanian M, Laurant K, et al. Nebivolol, a vasodilating selective beta-1 blockker and beta-3 adrenergic agonist in the non-failing transplanted human heart. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1539-42.
78. Ursino MG, Vasiva V, Raschi E, et al. the beta-3 adrenoceptor as a therapeutic target: current perspective. *Pharmacol Res*. 2009;59:221-34.
79. Flora JS, Jones JV, Hassan MO, Slight P. Ambulatory blood pressure during once daily randomised double-blind administration of atenolol, metoprolol, pindolol and slow release propranolol. *Br Med J*. 1982;285:1387-92.
80. Moniotte S, Balligaid J-L. Potential use of beta-3 antagonist in heart failure therapy. *Cardiovasc Drug Rev*. 2002;2:20:19-26
81. Flather MD, Shibata MC, Coats J, et al. Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admissions in ederly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
82. Roberts DH, Tsao Y, McLoughlin GA, Breckeridge A. Placebo controlled comparison of captopril , atenolol and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. *Lancet*. 1978;2:650-3.
83. Mann S, Millar-Craig M, Balasubrananian V, Raftery EB. Once daily beta-blockade in hypertension: an ambulatory assesment. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12:223-8.
84. Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic pasiens. *J Hypertens* 2006;24:1397-403.
85. Wilcox CS, Lewis PS, Peart WS, et al. Renal function, body fluid volume, renin, aldosterone and noradrenaline during treatment of hypertension with pindolol. *J Carsiovasc Pharmacol*. 1981;3:598-611
86. Solomon SA, Ramsey LE, Yeo WW, et al. Beta-blokade and intermittent claudication. *BMJ* 1991;303:1100-4.
87. Wright JT, DiPette DJ, Goodman RP, et al. Renin, race and antihypertensive efficacy with atenolol and labetalol. *J Hum Hypertens*. 1991;5:193-8.
88. Krum H, Conway EL, Broadbear JH, et al. Postural hypotension in elderly patients given carvedilol. *BMJ*. 1994;309:775-6.

89. McTavish D, Campoli-Richards D, Sorkin EM. Carvedilol. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1993;45:232-8.
90. Kock G, Fronsson L. Acute effect of combined alpha/beta-adrenoceptor blockade in ischemic heart disease complicated by hypertension. *Am J Hypertens*. 1991; 4:709-13.
91. Dupont AG. Effect of carvedilol on renal function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38(suppl 2):S96-100.
92. Leonette G, Sampieri L, Cuspidi C, et al. Resting and post exercise haemodynamic effect of carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10(suppl 11):S94-6.
93. Yanagi M, Tsutamoto T, Tanaka T, et al. Effect of carvedilol on plasma adiponectin concentration in patient with chronic heart failure. *Circ J*. 2009;73:1067-73.
94. Higaki J, Ogihara T, Nakamura M, et al. Effect of carvedilol on plasma hormonal and biochemical factors in Japanese patients with hypertension. *Drugs*. 1988;36(6):64-8.
95. Rosenberg J, Gustafsson F, Remme WJ, et al. Effect of beta-blockade and ACE-inhibition on B-type natriuretic peptides in stable patients with systolic heart failure. *Cardiovasc Drug Ther*. 2008;22:305-11.
96. Struthers AD, Whittesmith R, Reid JL. Metabolic and haemodynamic effect of increased circulating adrenalin in man. *Br Heart J*. 1983;50:277-81.
97. Rosei EA, Brown JJ, Lever AF, et al. Treatment of pheochromocytoma and clonidine withdrawal hypertension with labetalol. *Br J Clin Pharmacol*. 1976;3(suppl):809-15.
98. Kahela P, Antilla M, Tikkanen R, Sundquist H. Effect of food on the bioavailability of sotalol. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1979;44:7.
99. Melander A, Stenbury P, Liedholm H, et al. Food-induced reduction in bioavailability of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979;16:327-30.
100. Leopold G, Pabst J, Ungethum W, Buhning KU. Basic pharmacokinetics of bisoprolol. *J Clin Pharmacol*. 1986;26:616-21.
101. Chiariello M, Volpe M, Rengo F, et al. Effect of furosemide on plasma concentration and beta-blockade by propranolol. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;26:433.
102. Schafer-Korting M, Kirch W, Axthelm T, et al. Atenolol interaction with aspirin, allopurinol, and ampicillin. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;33:283-8.
103. Kirch W, Kohler H, Spahn H, Mutschler E. Interaction of cimetidine with metoprolol, propranolol or atenolol. *Lancet* 1981;2:521-2.
104. Hawksworth G, Betts T, Crowe A, et al. Diazepam/beta-blocker interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17(suppl):69S-76S.
105. Bax ND, Lennard MS, Al-Asady S, et al. Inhibition of drug metabolism by beta-blockers. *Drugs*. 1983; 25:121-6.
106. Lee DS, Shaffer MJ. Low incidence of shivering with chronic propranolol therapy. *Lancet*. 1986;1:500.
107. Foroutan SK, Rajabi M. Erectile dysfunction in men with angiographically documented coronary artery disease. *Urol J*. 2007;4:28-32.
108. Fraser HS, Carr AC. Propranolol psychosis. *Br J Psychiatr*. 1976;129:508-9.
109. McVary KT. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;357:2472-81.
110. Cocco G. Erectile dysfunction after therapy with metoprolol: the Hawthorne Effect. *Cardiology*. 2008;112:174-7.

111. Richards S. Cutaneous side effect of beta-adrenergic blockers. *Aust J Dermatol.* 1985;26:25-8.
112. Gold MH, Holy AK, Roenigk HH. Beta-blocking drugs and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:837-41.
113. Bodmer M, Egger SS, Hohenstein E, et al. Lichernord eruption associated with nebivolol. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1688-90.



Dr. dr. Starry H. Rampengan, SpJP(K), FIHA, FICA, FACC, FAHA, FESC, MARS, lahir di Manado, pada tanggal 7 September 1973. Tamat TK Puncak Jaya Sakti Manado tahun 1979, SD Kr. Tabitha I Manado tahun 1985, SMP Fr. Don Bosco Manado tahun 1988. Setelah menamatkan SMA di SMA Negeri I Manado tahun 1991, meneruskan ke Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi.

Gelar Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah (2007) dan gelar Konsultan Intervensi Jantung (2009) diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Gelar Doktor Ilmu Kedokteran diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun 2013. Tahun 2014 memperoleh gelar Magister Administrasi Rumah Sakit dari Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sam Ratulangi Manado.

Menjadi anggota Fellow beberapa organisasi dalam dan luar negeri diantaranya Indonesian Heart Association (IHA), International College of Angiology (ICA), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) serta European Society of Cardiology (ESC).

Pernah menjadi Penanggung Jawab Irina F - Jantung BLU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado (2007-2012), Wakil Ketua Pokja Infeksi Nosokomial BLU RSUP Prof. DR. R. D. Kandou, Manado (2010-2012), Sekretaris Bagian Kardiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado (2014-sekarang).

Hingga saat ini masih aktif mengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, menjadi Sekretaris Bagian/SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Dosen Luar Biasa Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Direktur Klinik Jantung dan Pembuluh Darah JADE Manado, Ketua Asklin (Asosiasi Klinik) Wilayah Sulawesi Utara, Tim Pelatih *Skill Lab*. Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, Tim penguji OSCE Nasional Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, Komite Medik, subkomite Mutu Profesi BLU RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado, Komite Medik, subkomite Mutu Profesi RS Siloam Manado, serta Pengurus Ikatan Dokter Indonesia Wilayah Sulawesi Utara.