

# Tinjauan Sekilas tentang Penyekat Beta

Dr Sunoto Pratanu

Lab-UPE Ilmu Penyakit Jantung Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/  
RSUD Dr. Sutomo, Surabaya

## PENDAHULUAN

Obat golongan penyekat beta yang pertama kali dipakai pada manusia yaitu propranolol pada tahun 1964. Sejak itu penelitian tentang pemakaian obat-obat ini dalam klinik makin meluas dan berkembang cepat. Sekitar tahun 1980 penyekat beta menjadi salah satu obat paling penting untuk pengobatan penyakit kardiovaskuler.

Dengan munculnya obat-obat golongan penyekat kalsium dan kemudian obat-obat golongan *ACE-inhibitor*, banyak peran penyekat beta dapat diganti oleh kedua jenis obat tersebut. Meskipun demikian, dalam banyak keadaan klinik tertentu, penyekat beta masih merupakan obat yang terbaik.

Hingga kini, penelitian dan pengembangan obat-obat golongan penyekat beta masih terus berlanjut.

## RESEPTOR-RESEPTOR ADRENERGIK

Stimulasi simpatomimetik bisa menimbulkan efek yang bermacam-macam pada masing-masing organ tubuh. Hal ini disebabkan karena adanya reseptor-reseptor yang berbeda pada sel-sel dan organ-organ tersebut.

Ada 2 macam reseptor adrenergik, yaitu **alfa** dan **beta**, yang masing-masing dibagi lagi menjadi **alfa-1**, **alfa-2** dan **beta-1**, **beta-2**. Selain reseptor alfa dan beta, masih dikenal juga reseptor dopamin, yang dibagi menjadi dopamin-1 dan dopamin-2.

Distribusi reseptor-reseptor adrenergik pada macam-macam organ bisa merupakan campuran dari beberapa reseptor. Sebagai contoh : reseptor-reseptor di jantung terutama ialah beta-1, di samping sedikit beta-2. Dalam paru terdapat terutama beta-2, di samping sedikit beta-1 dan alfa (**Tabel 1**).

Tabel 1. Distribusi reseptor-reseptor adrenergik dan respons terhadap stimulasi<sup>(1)</sup>

System	Adrenoceptor Type	Response to stimulation
Heart	beta, > beta <sub>2</sub>	increase in heart rate
	beta <sub>1</sub>	increase in conduction velocity
	beta <sub>2</sub>	increase in excitability
Blood vessels	beta <sub>1</sub>	increase in force of contraction
	beta <sub>2</sub>	constriction of arteries and dilatation of coronary arteries, ?
	alpha	precapillary sphincters
	beta <sub>2</sub>	dilatation of most arteries
Lung	alpha	bronchoconstriction
	beta <sub>2</sub> > beta <sub>1</sub>	bronchodilatation
Skeletal muscle	beta <sub>2</sub>	tremor
	beta <sub>2</sub>	stimulation of Na/K pump
	beta <sub>2</sub>	resulting in increased contractility and hypokalaemia
Bladder- detrusor	beta	relaxatory-urgency
Smooth muscles:		
Uterine	beta	relaxation
Eye	alpha	mydriasis
Intestinal	beta	relaxation
Mast cells	alpha	augmentation of release of mediators of anaphylaxis
	beta	inhibition of release of mediators of anaphylaxis
		aggregation promoted
Platelets	alpha, beta	
Eye:		
Intraocular pressure	beta	increase in intraocular pressure
Tear secretion	beta <sub>2</sub>	increased basic secretion
CNS	beta	?
	alpha <sub>2</sub>	fall in blood pressure
Metabolism:		
Gluconeogenesis	alpha	promoted

Dibacakan di : Simposium tentang Penyakit Beta, Surabaya, 3 oktober 1993

Glycogenolysis	alpha (liver) beta, (heart)	promoted promoted
Lipolysis (white adipocytes)	beta, (skeletal muscle; ? liver)	promoted promoted
Calorigenesis (brown adipocytes)	beta,	promoted
Hormone secretion:		
Glucagon	beta,	promoted
Insulin	alpha beta,	inhibited promoted
Parathyroid hormone	beta,	promoted
Benin	beta, > beta,	promoted
Neurotransmitter release:		
Acetylcholine	alpha	facilitated—skeletal neuromuscular junction: inhibited—sympathetic ganglia and intestine leading to inhibition/relaxation
Noradrenaline	alpha beta (?beta <sub>2</sub> )	inhibited facilitated

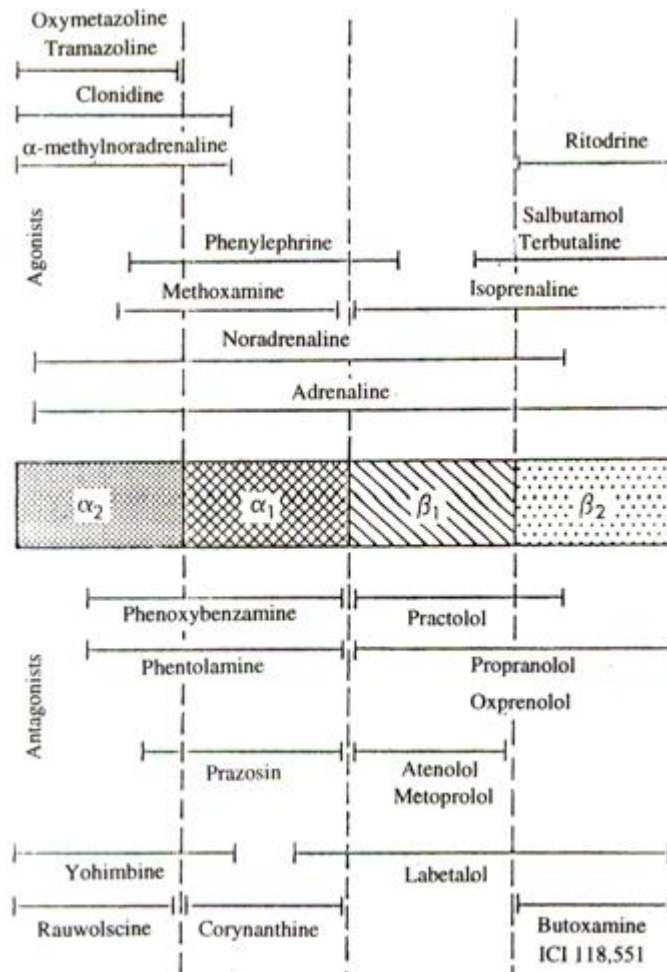
Berbagai obat yang bekerja pada reseptor-reseptor adrenergik dapat bersifat agonis (mexnacu) atau antagonis atau penyekat (menghambat). Suatu obat agonis maupun antagonis dapat bekerja pada satu reseptor saja, yang disebut selektif. Kebanyakan obat mempunyai pengaruh terhadap lebih dari satu reseptor, yang disebut nonselektif. Sebagai contoh, adrenalin dan noradrenalin adalah agonis adrenergik yang bekerja luas, yaitu pada alfa-1, alfa-2, beta-1 dan beta-2. Propranolol adalah penyekat beta yang nonselektif, yang menyekat beta-1 dan beta-2 (**Gambar 1**).

### PEMBAGIAN PENYEKAT BETA

Pada umumnya obat-obat penyekat beta dibagi berdasarkan sifat-sifat khusus yang dimilikinya, yang pada umumnya meliputi:

1. Selektifitas
2. *Intrinsic Sympathomimetic Activity (ISA)*
3. Sifat kelarutan dalam air dan lemak
4. *Membrane Stabilizing Activity (MSA)*

**Gambar 1.** Skema efek dan obat-obat agonis dan antagonis pada reseptor-reseptor adrenergik<sup>(1)</sup>



### 1) Selektifitas

Untuk penanggulangan penyakit jantung, sering dicari penyekat beta yang selektif menyekat beta-1 saja, tanpa mempengaruhi beta-2. Dengan demikian pengaruh obat itu hanya pada jantung saja, tanpa mempengaruhi organ-organ lain. Pensekat beta yang demikian ini disebut penyekat beta yang kardioselektif. Istilah ini sebenarnya kurang tepat, karena di luar jantung terdapat juga reseptor-reseptor beta-1. Maka istilah yang lebih tepat ialah penyekat beta yang beta-1 selektif.

Pensekat beta-I selektif antara lain acebutolol (+), atenolol (++) , metoprolol (++) , bisoprolol (+++). Pensekat beta yang non-selektif antara lain ialah : aiprenolol, carteolol, labetalol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol.

### 2) Intrinsic Sympathomimetic Activity (ISA)

Beberapa penyekat beta, di samping mempunyai sifat penyekat stimulasi pada reseptor beta, mempunyai sifat yang sebaliknya, yaitu memacu reseptor tersebut. Tentu saja sifat memacu ini jauh lebih lemah daripada sifat menyekatnya. Sifat ini disebut sifat ISA.

Sifat ISA ini kemungkinan besar mempunyai selektifitas yang sama dengan sifat selektifitas dari penyekat beta tersebut. Misalnya suatu penyekat beta yang beta-i selektif dan mempunyai sifat ISA, akan memacu beta-i selain menyekatnya.

Sifat ISA pada penyekat beta mempunyai pengaruh lebih nyata dalam keadaan dimana tonus simpatik dalam keadaan minimal, misalnya selama tidur. Dalam hal ini frekuensi jantung akan dipacu lebih cepat oleh ISA, dibandingkan dengan penyekat beta tanpa ISA.

Pensekat beta yang mempunyai ISA antara lain ialah acebutolol (+), alprenolol (+), carteolol (+), oxprenolol (++) , pindolol (+++).

Pensekat beta yang non-ISA antara lain ialah : atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol, bisoprolol.

### 3) Sifat kelarutan

Sifat farmakokinetik yang penting untuk penyekat beta ialah sifat kelarutannya dalam lemak dan air. Suatu penyekat beta yang mudah larut dalam air disebut hidrofilik, yang mudah larut dalam lemak disebut lipofilik.

Suatu penyekat beta yang lipofilik mempunyai sifat-sifat :

- 1) Diserap dengan cepat dan sempurna dari saluran pencernaan
- 2) Dimetabolisir dalam hati
- 3) Terikat pada protein plasma
- 4) Tersebar luas dalam jaringan-jaringan tubuh
- 5) Mempunyai waktu paruh yang pendek.

Suatu penyekat beta yang hidrofilik mempunyai sifat-sifat:

- 1) Penyerapan dari saluran pencernaan kurang sempurna
- 2) Tidak dimetabolisir, dan dikeluarkan melalui ginjal tanpa perubahan
- 3) Ikatan yang lemah pada protein plasma
- 4) Penyebaran dalam jaringan tubuh terbatas, hanya sedikit melewati batas darah-otak
- 5) Mempunyai waktu paruh yang panjang.

Terdapat perbedaan yang mendasar tentang bioavailabilitas dari penyekat beta yang lipofilik dan hidrofilik, yaitu penyerapan

penyekat beta yang hidrofilik melalui saluran pencernaan mempunyai persentase yang rendah, tetapi mempunyai rasio penyerapan yang stabil. Sebaliknya, penyekat beta yang lipofilik diserap sempurna melalui saluran pencernaan, tetapi kadarnya dalam darah ditentukan oleh hasil metabolisme dalam hati, yang bisa sangat bervariasi.

Pensekat beta yang lipofilik antara lain ialah : propranolol (+++), oxprenolol (++) , timolol (++) , metoprolol (+), pindolol (+), acebutolol (+), bisoprolol (±).

Pensekat beta yang hidrofilik antara lain ialah : atenolol (+++), sotalol (++) , practolol (+), nadolol (+), bisoprolol (±).

### 4) Sifat Membrane Stabilizing Activity (MSA)

Telah banyak ditelaah tentang sifat MSA dari berbagai jenis penyekat beta. Sifat MSA suatu penyekat beta ialah sifat menstabilkan membran sel sehingga mempunyai sifat antifibrilasi, menekan depolarisasi, menekan aktivitas ektopik jantung. Sifat MSA yang paling kuat dimiliki oleh propranolol. Belakangan ini ternyata bahwa sifat MSA ini baru nyata bila dosis yang diberikan sangat tinggi, hingga 50–100 kali dari dosis terapi. Dengan demikian secara praktis efek MSA ini tak berguna dalam pemakaian klinis, sehingga kini tak relevan lagi mempermasalahakan sifat MSA dari suatu penyekat beta.

## PEMAKAIAN PENYEKAT BETA DALAM KLINIK

Hingga kini penyekat beta masih merupakan obat yang sangat banyak dipakai dalam klinik. Pensekat beta hingga kini masih dianggap sangat penting untuk pengobatan angina pectoris, infark miokard akut, pasca miokard infark, aritmia, hipertirodi, kardiomiopati hipertrofik, hipertensi.

### Efek samping penyekat beta

Untuk menghindari efek samping, kita harus memahami mekanisme kerja dan sifat masing-masing jenis penyekat beta yang dipakai. Efek samping yang timbul sebagian besar adalah akibat mekanisme penyekatan reseptor beta-adrenergik, yaitu : bronkospasme, gagal jantung, penyakit vaskuler perifer, bradikardi/gangguan konduksi, hipotensi.

Hal-hal lain yang perlu diperhatikan ialah

#### 1) Diabetes Mellitus:

Karena metabolisme karbohidrat sebagian dipengaruhi oleh aktivitas simpatik, maka pemakaian penyekat beta (terutama yang non-spesifik beta-1) bisa mengganggu kadar glukosa darah. Pada penderita diabetes yang memakai insulin, penyekat beta bisa menyebabkan hipoglikemia.

#### 2) Gangguan metabolisme lemak:

Pada umumnya penyekat beta menurunkan kadar HDL-cholesterol darah yang mempunyai akibat buruk terhadap atherogenesis. Untuk penyekat beta yang beta-1 selektif dan yang mempunyai ISA, penurunan HDL-cholesterol ini tidak jelas.

#### 3) Sistem saraf pusat.

Untuk penyekat beta yang lipofilik, penerobosan batas darah-otak bisa menimbulkan gangguan depresi, insomnia, mimpi buruk, halusinasi. Sebagian dari keluhan-keluhan demikian

mungkin disebabkan karena penurunan aliran darah otak.

### PEMILIHAN PEMAKAIAN PENYEKAT BETA

Meskipun pada garis besarnya efek klinis penyekat beta adalah sama, tetapi perbedaan sifat dari masing-masing golongan penyekat beta menyebabkan adanya perbedaan efektifitas dan efek samping untuk keadaan-keadaan klinis tertentu. Sebagai contoh diberikan beberapa keadaan klinis tertentu dengan pemilihan penyekat beta yang dianjurkan:

- a) Untuk penderita dengan pengobatan penyekat beta dengan gangguan-gangguan di luar jantung seperti : diabetes, gangguan profil lemak darah, vaskuler perifer, sebaiknya dipilih penyekat beta yang beta-1 selektif, atau penyekat beta dengan ISA. Untuk penderita-penderita dengan asma bronkhial, sebaiknya tidak dipakai penyekat beta, meskipun beta-1 selektif.
- b) Untuk pengobatan tirotoksikosis, pilihan obat ialah penyekat beta yang non-selektif, untuk menyekat efek adrenergik di luar jantung juga. Yang terbaik ialah propranolol.
- c) Untuk menghindari efek samping yang berupa gangguan-gangguan serebral seperti : mimpi buruk, halusinasi, insomnia, dan sebagainya dianjurkan memakai penyekat beta yang hidrofilik.
- d) Untuk pengobatan penderita-penderita dengan angina pektoris sebaiknya tidak dipakai penyekat beta dengan ISA, karena efek bradikardia akan berkurang, dan penderita cenderung mengalami kenaikan frekuensi jantung waktu tidur, sehingga bisa timbul serangan angina.
- e) Untuk pengobatan hipertensi yang sebaiknya diberi pengobatan sekali sehari, sebaiknya dipakai penyekat beta yang hidrofilik.
- f) Untuk penderita dengan gangguan fungsi hati, sebaiknya di-

pakai penyekat beta yang hidrofilik, sedangkan untuk penderita-penderita dengan gangguan fungsi ginjal, dipakai penyekat beta yang lipofilik.

### RINGKASAN

Telah dibahas secara singkat tentang penyekat beta secara umum. Secara global telah dibahas pula tentang pembagian dari penyekat beta menurut sifat-sifatnya, yaitu selektivitas, sifat ISA, sifat solubilitas dalam air dan lemak, sifat MSA. Juga telah diberikan contoh-contoh penyekat beta dan masing-masing golongan tersebut.

Secara sepintas telah pula dibahas tentang pemakaian penyekat beta dalam klinik dan efek samping yang bisa timbul.

Telah diberikan beberapa contoh pemilihan golongan penyekat beta dalam pemakaian pada penderita-penderita dengan keadaan klinis tertentu.

### KEPUSTAKAAN

1. Lees GM. A hitch-hiker's guide to the galaxy of adrenoceptors. *BMJ* 1981; 283: 173-178.
2. Braunwald. *Heart Disease*, Fourth Ed. 1992. P. 644-46, 1139, 1307-10, 1412-13.
3. Cruickshank JM, Prichard BN. *Beta-blockers in Clinical Practice*. Churchill Livingstone, 1987.
4. Cruickshank JM. The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers. *Am Heart J* 1990; 100: 160.
5. FrithzGL, Weiner. Effects of Bisoprolol, dosed once daily, on blood pressure and serum lipids and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension. *J Cardiovascular Pharmacol* 1986; 8 (suppl. II): 77.
6. Harrison. *Principles of Internal Medicine*. Eleventh Ed. 1987. p. 368-69, 1033-35.
7. Mc Devitt DG. Clinical significance of cardioselectivity. *Drug* 1983; 25 (suppl 2): 219-226.



*No one knows the weight of another's burden*