

Obat Anti-Inflamasi Non Steroid dan efek samping kardiovaskular

30 juta orang / hari mengonsumsi

+ OAINS



Hati-hati, penggunaan **OAINS** berhubungan dengan efek samping:



➤ INFARK MIOKARD ➤ GAGALJANTUNG ➤ HIPERTENSI

Bagaimana penanganan anti nyeri untuk pasien dengan penyakit kardiovaskular?

- » Tatalaksana penyakit dasar
- » Parasetamol dan terapi non-farmakologis
- » Parasetamol dan opioid ringan
- » OAINS non-selektif (Naproxen 500mg / hari atau Ibuprofen < 1200mg / hari)
- » OAINS penghambat COX-2 selektif tidak direkomendasikan

Points to ponder:



Obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) merupakan obat dapat dibeli secara bebas dan digunakan oleh 30 juta orang di dunia setiap harinya.



OAINS bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan 2), sehingga terjadi hambatan dalam konversi asam arakidonat dan turunannya. Terdapat 2 jenis OAINS yaitu OAINS non-selektif dan OAINS selektif menghambat COX-2.



OAINS memiliki berbagai efek samping yang harus diwaspadai meliputi efek samping saluran cerna, kardiovaskular, renal, hepatic, hematologi, dan hipersensitivitas.



Kejadian kardiovaskular meningkat pada pasien OAINS, terutama yang mengonsumsi penghambat COX-2 selektif. European Society of Cardiology telah merekomendasikan manajemen anti-nyeri untuk pasien-pasien dengan penyakit kardiovaskular, atau memiliki risiko kejadian kardiovaskular.

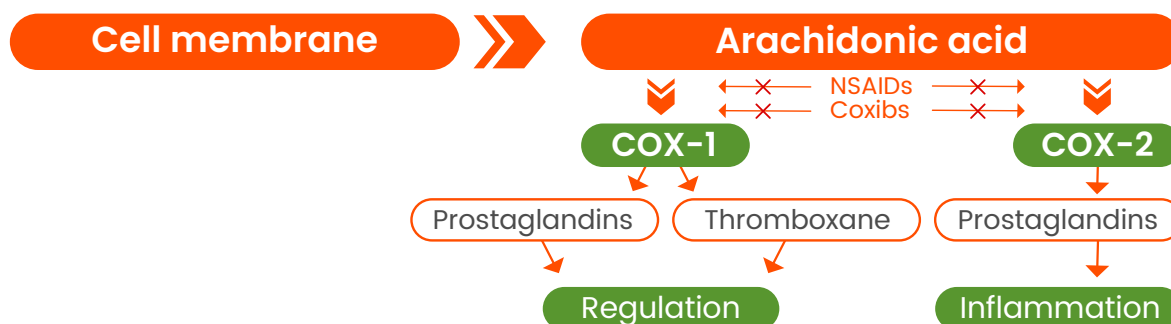
Obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) merupakan salah satu obat yang sering dipreskripsikan dalam tatalaksana nyeri. OAINS diperkirakan digunakan pada sekitar 30 juta populasi dunia per harinya untuk efek analgesik, anti-inflamasi, dan antipiretik.¹ Di Indonesia, beberapa golongan OAINS dijual bebas dan OAINS sering digunakan untuk mengatasi gejala rematologi.² Selain itu OAINS dapat membantu mengurangi gejala nyeri otot, dismenorea, pileksia, gout, migrain, dan mengatasi nyeri akut pada kasus trauma.³

Cara kerja, peran, dan efek samping OAINS

OAINS bekerja dengan menginhibisi enzim siklooksigenase (cyclooxygenase / COX), suatu enzim yang berperan dalam konversi asam arakidonat menjadi senyawa eikosanoid seperti thromboxane, prostaglandin, dan prostasiklin, yang berperan dalam mekanisme nyeri. Terdapat dua jenis isoenzim siklooksigenase yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 tersebar pada seluruh tubuh dan berperan dalam mempertahankan integritas mukosa gastrointestinal, fungsi ginjal, dan agregasi platelet.^{1,3} COX-1 berperan dalam sintesis thromboxane A2 dan prostaglandin (PG) yang melindungi saluran cerna. COX-2 umumnya tidak terdeteksi dan diekspresikan saat terjadi respons inflamasi.³ COX-2 memproduksi prostaglandin yang berhubungan dengan inflamasi, nyeri dan demam.^{3,4}

PG dan thromboxane merupakan mediator penting dalam reaksi inflamasi dan berhubungan dengan keluhan nyeri dan demam.^{1,3} Adanya penurunan PG akan mengurangi transduksi sinyal nosiseptif.⁵ Selain mempengaruhi prostaglandin, OAINS juga mempengaruhi produksi sitokin proinflamasi lainnya seperti sitokin (interleukin / IL-2, IL-6) dan tumor necrosis factor (TNF), serta mempengaruhi produksi peptida yang berperan dalam kaskade koagulasi.¹ OAINS juga berperan dalam inhibisi neutrofil dan menyebabkan gangguan interaksi protein pada membran sel.⁵

Beberapa telaah sistematis dan meta-analisis menunjukkan penggunaan OAINS (aspirin dan coxib) berhubungan dengan kejadian kanker kolorektal 20–40% lebih rendah.⁵ Prostaglandin menyebabkan terjadinya angiogenesis, proliferasi sel, dan inhibisi apoptosis, yang berperan dalam tumorigenesis. Saat ini telah berlangsung studi lebih lanjut mengenai penambahan celecoxib, suatu COX-2 inhibitor yang paling selektif, pada regimen kemoterapi kanker yang resisten.⁵



Gambar 1. Cara kerja OAINS (dikutip dari: van Rensburg, et al.)⁵

Efek samping OAINS timbul akibat adanya inhibisi enzim COX, dimana yang paling sering dilaporkan adalah ulserasi saluran cerna dan kejadian kardiovaskular. OAINS cukup aman apabila digunakan dengan dosis kecil dan untuk jangka pendek.⁵ Beberapa efek samping OAINS yang telah dilaporkan:

- **Saluran cerna:** dispepsia, gastritis erosiva, ulkus peptikum, perforasi gaster, perdarahan saluran cerna dan anemia
- **Kardiovaskular** (akan dibahas lebih lanjut setelah ini)
- **Renal:** OAINS dapat mempengaruhi fungsi ginjal akibat adanya inhibisi COX-1 yang berperan dalam regulasi hemodinamik ginjal dan proses filtrasi glomerulus, serta COX-2 yang berperan dalam ekskresi cairan dan elektrolit dari ginjal. Kejadian gagal ginjal akibat OAINS umumnya dapat terjadi pada pasien dengan gagal jantung kongestif, penyakit ginjal kronik, hipovolemia, dan adanya gangguan sistem RAAS, dimana paparan obat dengan ginjal makin menjadi lebih lama.
- **Hepatik:** kerusakan hati hanya terdapat pada sebagian pasien dan umumnya dapat kembali normal. Indometasin merupakan OAINS yang secara signifikan menyebabkan kerusakan pada hati.
- **Hematologi:** OAINS mempengaruhi agregasi platelet dan perdarahan akibat adanya inhibisi sintesis PG dan tromboksan. Aspirin menghambat COX-1 platelet secara ireversibel sehingga menyebabkan waktu perdarahan yang lebih panjang.
- **Hipersensitivitas:** reaksi hipersensitivitas terhadap OAINS terjadi pada 0.5–1.9%, yang lebih banyak ditemukan pada pasien asma dan urtikaria kronik. Reaksi hipersensitivitas telah dilaporkan pada penggunaan aspirin dan kelompok asam heteroaril (naproxen, diklofenak,

Efek samping NSAID pada sistem kardiovaskular

Penghambat COX-2 dapat mengatasi efek samping saluran cerna dibandingkan dengan OAINS konvensional, namun berhubungan dengan kejadian kardiovaskular yang lebih tinggi. COX-2 telah diketahui sebelumnya memiliki efek protektif terhadap aterosklerosis, tekanan darah, dan kerusakan akibat reperfusi setelah infark miokard.⁶

Studi meta-analisis Cyclooxygenase 2 and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Trialists (CNT) menunjukkan adanya peningkatan risiko kejadian kardiovaskular mayor pada pasien yang menerima penghambat COX-2. Penelitian VloXX Gastrointestinal Outcomes Research Trial (VIGOR) pada pasien artritis reumatoid yang mengkonsumsi Rofecoxib menunjukkan adanya penurunan masalah gastrointestinal, namun mengalami kejadian infark miokard 5 kali lebih sering dibandingkan dengan pasien yang menerima penghambat COX yang non-selektif, Naproxen.⁸ Namun, studi Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study (CLASS) menunjukkan tidak adanya perbedaan risiko kardiovaskular pada pasien artritis rheumatoid dan osteoarthritis yang menerima celecoxib dibandingkan dengan diclofenak dan ibuprofen. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan risiko kardiovaskular pada masing-masing penghambat COX-2.

Kejadian kardiovaskular yang telah dilaporkan oleh penggunaan OAINS antara lain:**Kejadian infark miokard dan kejadian trombotik lainnya.**

Hambatan dalam produksi COX-2, termasuk turunannya, Prostaglandin yang bersifat vasodilator, tidak diimbangi dengan produksi vasokonstriktor thromboxane, akibat tidak adanya hambatan pada COX-1.⁸ Selain itu terjadi kondisi pro-thrombotik akibat adanya penurunan prostaglandin, yang bersifat antitrombotik.⁹ COX-2 juga bersifat protektif terhadap kerusakan reperfusi setelah infark miokard. Studi menunjukkan adanya hambatan COX-2 mengakibatkan hambatan efek kardioprotektif statin.⁹

Gagal jantung kongestif

Penggunaan OAINS non-aspirin berhubungan dengan peningkatan risiko gagal jantung sebanyak dua kali lipat.¹⁰ Adanya hambatan pada produksi prostanoide di ginjal menurunkan filtrasi glomerulus dan ekskresi air dan natrium, akibatnya terjadi kondisi hipervolemia dan dapat memperburuk gagal jantung pada penggunaan OAINS.⁹

Hipertensi

Penghambat COX-2 meningkatkan kejadian hipertensi dan berhubungan dengan gangguan efektivitas penghambat Angiotensin Converting Enzyme (ACE) bila diberikan secara bersamaan. Salah satu mekanisme penghambat ACE dalam menurunkan tekanan adalah dengan menggunakan prostaglandin vasodilator.⁸

Strategi penanganan nyeri muskuloskeletal yang direkomendasikan pada pasien dengan faktor risiko kardiovaskular oleh European Society of Cardiology dapat dimulai dengan:

- Optimalisasi tatalaksana penyakit dasar dengan fisioterapi, terapi medikamentosa, dan terapi operatif.
- Parasetamol dan terapi non-farmakologis (penurunan berat badan, fisioterapi, dan latihan fisik)
- Parasetamol dan opioid ringan (tramadol atau kodein), serta pertimbangkan untuk konsultasi ke rematologis atau tim manajemen nyeri bila membutuhkan terapi anti nyeri kombinasi.
- OAINS non-selektif (Naproxen < 500mg/hari atau Ibuprofen < 1200mg/hari). Bila diperlukan dapat dikombinasi dengan opioid ringan untuk mengurangi dosis OAINS, dan kombinasi dengan penghambat pompa proton untuk mencegah kejadian perdarahan saluran cerna.
- OAINS penghambat COX-2 selektif (diklofenak dan coxib) perlu dihindari pada pasien-pasien dengan penyakit kardiovaskular maupun yang berisiko tinggi mengalami kejadian kardiovaskular.¹⁰

1. Gunaydin C, Bilge SS. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level. Eurasian J Med. 2018;50(2):116-121. doi:10.5152/eurasianjmed.2018.0010 2. Soleha M, Isnawati A, Fitri N, Adeline R, Soblia HT, Winarsih W. Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonsteroid di Indonesia. Jurnal Kefarmasian Indonesia. Published online October 16, 2018:109-117. doi:10.22435/jki.v8i2.316 3. Ghilichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022. Accessed September 25, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/> 4. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. Aging Dis. 2018;9(1):143-150. doi:10.14336/AD.2017.0306 5. van Rensburg R, Reuter H. An overview of analgesics: NSAIDs, paracetamol, and topical analgesics Part 1. South African Family Practice. 2019;61(supl):S4-S10. doi:10.1080/20786190.2019.1610228 6. Chen W, Zhong Y, Feng N, Guo Z, Wang S, Xing D. New horizons in the roles and associations of COX-2 and novel natural inhibitors in cardiovascular diseases. Molecular Medicine. 2021;27(1):123. doi:10.1186/s10020-021-00358-4 7. Rane MA, Gitin A, Fiedler B, Fiedler L, Hennekens CH. Risks of Cardiovascular Disease and Beyond in Prescription of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2020;25(1):3-6. doi:10.1177/1074248419871902 8. Khan S, Andrews KL, Chin-Dusting JPF. Cyclo-Oxygenase (COX) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Really Anti-Inflammatory? International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(17):4262. doi:10.3390/ijms20174262 9. Varga Z, Szabwari S, Rafay Ali, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. Cureus. 9(4):e1144. doi:10.7759/cureus.1144 10. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AMS, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. :11.