

PENGUNAAN COXIB DALAM TATA LAKSANA NYERI NOSISEPTIF

Thomas Eko P

Bagian/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Penemuan *coxib* (inhibitor selektif siklo-oksigenase-2) merupakan terobosan baru dalam terapi nyeri. *Coxib* menjanjikan efikasi yang sama dengan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) tradisional dengan efek samping lebih ringan terhadap gastrointestinal dan platelet. Efek samping *coxib* pada sistem kardiovaskular (KV) menimbulkan perdebatan yang hangat di kalangan para ahli. Karena efek samping *coxib* pada sistem vaskular tergantung pada besarnya dosis dan lamanya pemakaian maka disarankan untuk memberikan dosis terkecil yang masih efektif dan dalam waktu yang sesingkat-singkatnya sesuai dengan yang direkomendasikan. Perlu pemantauan laboratorium secara berkala pada pasien yang memakai OAINS dalam jangka panjang.

Perlu pertimbangan yang bijak dalam pemilihan OAINS meliputi aspek efektivitas, adanya penyakit penyerta, keamanan pada gastrointestinal, KV, serebrovaskular, dan ginjal serta kemampuan ekonomi pasien. (MEDICINA 2012;43:23-30).

Kata kunci : coxib, toksisitas gastrointestinal, kardiovaskular

THE USE COXIB IN NOCICEPTIVE PAIN MANAGEMENT

Thomas Eko P

Department of Neurology, Medical School, Udayana University/Sanglah Hospital, Denpasar

ABSTRACT

The advent of the Coxibs (COX-2 inhibitor) represented a significant theoretical breakthrough in non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) treatment. The use of NSAIDs is limited by by adverse reactions, especially their gastrointestinal (GI) toxicity. The selective COX-2 inhibitors were originally developed to minimize the adverse effect of conventional NSAIDs while maintaining the same analgesic and anti-inflammatory effects. Although the benefit of coxibs in GI tract has been established the cardiovascular (CV) safety of coxibs still debatable. Several studies have reported an increased incidence of cardiovascular related morbidity and mortality with the use of COX-2 inhibitor. A definitive answer to whether or not these drugs increase CV risk can only really be derived from multicenter purpose-designed, prospective randomized control trials. Circumstances under which COX-2 selective inhibitor maybe appropriate are in patients at high GI risk and in patients who did not respond to multiple conventional NSAIDs. Health care providers must consider the efficacy, GI and CV risks, concomitant medications and costs when determining the appropriateness of COX-2 selective inhibitor therapy. (MEDICINA 2012;43:23-30).

Keywords : COX-2 selective inhibitors, GI toxicity, incidence of cardiovascular event

PENDAHULUAN

Penemuan *coxib* (inhibitor selektif siklo-oksigenase-2) merupakan terobosan baru dalam terapi nyeri. *Coxib* menjanjikan efikasi yang sama dengan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) tradisional dengan efek samping lebih ringan terhadap lambung dan platelet.¹⁻³ Keunggulan *coxib* dalam mengurangi terjadinya perdarahan dan perforasi ulkus peptikum tidak diragukan lagi. Keuntungan lain dari *coxib* adalah dapat dipakai pada

keadaan dimana pemakaian OAINS tradisional merupakan kontra indikasi seperti pada nyeri akibat trauma dan prosedur pembedahan.^{3, 4}

Efek samping *coxib* pada sistem kardiovaskular (KV) menimbulkan perdebatan yang hangat di kalangan para ahli. Dari meta-analisis yang melibatkan pasien dalam jumlah besar ternyata *rofecoxib* meningkatkan risiko kejadian infark miokard dan kematian akibat serangan jantung, sedangkan *celecoxib* dan *etoricoxib*

tidak. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara *celecoxib* dan *etoricoxib* dengan plasebo dan OAINS tradisional.⁵⁻⁸

Data penelitian tentang keamanan *coxib* pada sistem serebrovaskular masih terbatas. Dari hasil penelitian yang telah ada saat ini disimpulkan bahwa *celecoxib* lebih aman daripada *rofecoxib* dan antara satu *coxib* dan *coxib* yang lain berbeda potensinya untuk meningkatkan risiko stroke iskemik, hal ini diduga disebabkan oleh perbedaan sifat farmakologis

masing-masing *coxib*. Terdapat perbedaan selektivitas antara *coxib* yang satu dengan *coxib* lain (*celecoxib* < *rofecoxib* < *etoricoxib*); *celecoxib* mempunyai risiko yang lebih rendah secara bermakna terhadap kejadian hipertensi dan retensi cairan dibandingkan dengan *rofecoxib*, *etoricoxib* dan OAINS non selektif. Ada kecenderungan peningkatan rasio odds risiko KV dan serebrovaskular dengan tingginya dosis dan lama pemakaian obat.^{2,9}

Perlu pertimbangan yang bijak dalam pemilihan OAINS meliputi aspek efektivitas, adanya penyakit penyerta, keamanan pada gastrointestinal, KV, serebrovaskular dan ginjal serta kemampuan ekonomi pasien.

MEKANISME KERJA COXIB

Asam arakidonat yang dihasilkan membran fosfolipid diubah oleh enzim siklo- oksigenase (COX) menjadi prostanoid. Mediator inflamasi utama adalah PGE2 dan prostasiklin (PGI2) yang merupakan produk dari aktivasi enzim COX-2.^{4,10,11}

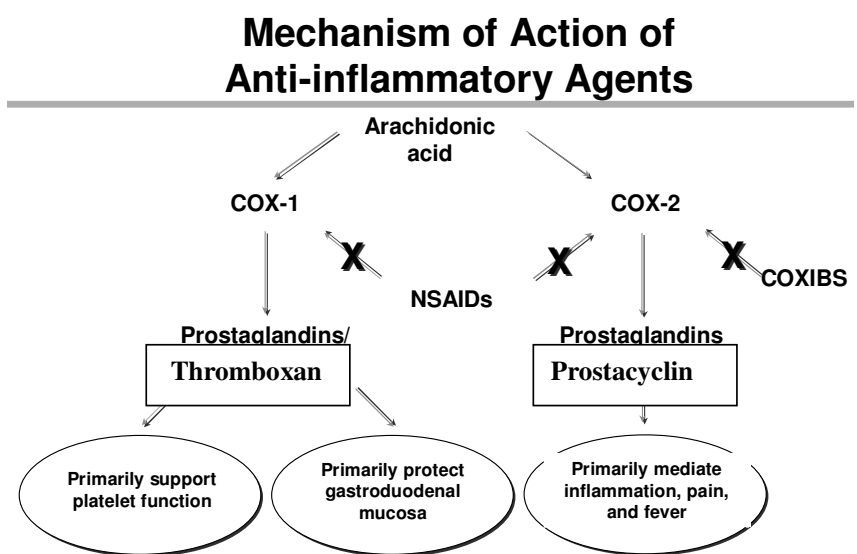
Pada awal tahun 1990-an ditemukan 2 jenis enzim siklo- oksigenase, yaitu siklo- oksigenase-1 (COX-1) dan siklo- oksigenase-2 (COX-2).¹¹ Enzim COX-1 bersifat konstitutif dan merupakan *house keeping enzyme* yang mempunyai fungsi fisiologik atau homeostasis. Aktivasi COX-1 akan menghasilkan prostaglandin yang mengatur fungsi fisiologis penting seperti sitoprotektif pada mukosa lambung, memelihara fungsi tubular ginjal dan platelet. Penghambatan terhadap aktivitas COX-1 akan menimbulkan efek samping seperti mudahnya terjadi perdarahan, gastrotoksitas, dan nefrotoksitas; sedangkan enzim COX-2 terdapat dalam jumlah sangat terbatas dalam keadaan basal tetapi penelitian akhir-akhir ini

menunjukkan bahwa COX-2 juga merupakan enzim konstitutif pada otak, trakea, ginjal, ovarium, uterus, dan endotel.^{4,12}

Prostasiklin memegang peranan penting pada fungsi homeostasis endotel pembuluh darah dengan merangsang vasodilatasi, fibrinolisis, dan menghambat aktivasi platelet. Dalam keadaan normal terjadi keseimbangan antara aktivitas tromboksan A2 (TXA2) dalam platelet dan prostasiklin dalam endotel. TXA2 menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi pembuluh darah dan proliferasi otot polos, sedangkan prostasiklin menghambat agregasi trombosit dan proliferasi otot polos serta menyebabkan vasodilatasi. OAINS tradisional menghambat COX-1 sehingga produksi TXA2 menurun dan juga menghambat COX-2 yang memproduksi prostasiklin. *Coxib* tidak mempengaruhi produksi TXA2 (yang spesifik terhadap COX-1) tetapi menghambat produksi prostasiklin dalam endotel sehingga hal ini diduga sebagai penyebab efek samping trombogenik berupa infark miokard, hipertensi, dan stroke (**Gambar 1**).^{5,13,14}

Ekspresi COX-2 meningkat selama proses peradangan akut sebagai respon terhadap rangsangan sitokin dan mitogenik. Peningkatan ini terjadi baik di medula spinalis maupun korteks sehingga dapat meningkatkan sensitivitas terhadap nyeri, baik melalui mekanisme sentral maupun perifer. Penghambatan terhadap COX-2 menyebabkan reaksi tersebut tidak terjadi.^{11,12} Pemberian penghambat COX-2 tidak menekan produksi PGE2 di lambung dan mempengaruhi fungsi trombosit (yang spesifik untuk COX-1) sehingga tidak terjadi efek samping pada gastrointestinal dan terjadi perdarahan.^{4,11,12}

Mekanisme kerja utama dari *coxib* (selektif COX-2 inhibitor) adalah menghambat biosintesis prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi (**Gambar 1**), sedangkan OAINS tradisional menghambat kedua enzim COX-1 dan COX-2. Secara rasional diharapkan penghambatan aktivitas COX-2 akan mengurangi nyeri dan inflamasi dengan efek samping pada gastrointestinal yang minimal.¹⁰⁻¹²



Gambar 1. Mekanisme kerja OAINS.⁴

EFIKASI COXIB

Efikasi dari obat penghambat selektif COX-2 ternyata tidak berbeda secara bermakna dengan OAINS non-selektif. Perbandingan efektivitas beberapa OAINS misalnya: sodium diklofenak (SR) 75 mg bd, 100 mg SR atau 150 mg/hari tablet biasa sama efektifnya dengan *celecoxib* 200 mg bd, *rofecoxib* 12.5-25 mg, *meloxicam* 15 mg atau *naproxen* 500 mg bd atau *piroxicam* 20 mg dan *nimesulide* 100 mg bd untuk mengatasi rasa nyeri dan inflamasi pada pasien artritis rematoid (AR) dan osteoarthritis (OA)^{1,15-19}

KEAMANAN COXIB

Keamanan suatu OAINS berkaitan dengan efek samping yang ditimbulkan, baik akut maupun kronik. Efek samping yang paling sering dari OAINS adalah gangguan pada sistem gastrointestinal bagian atas, efek toksik pada jantung, otak, dan ginjal.

1. Keamanan *coxib* pada gastrointestinal

Pain and Older Americans Survey melaporkan terjadinya ulkus pada 13% orang berusia lanjut yang memakai OAINS dan 4% diantaranya menderita ulkus berat yang memerlukan perawatan di rumah sakit.¹ Hampir 80% pasien yang masuk rumah sakit dengan komplikasi gastrointestinal bagian atas akibat OAINS tidak mempunyai keluhan gastrointestinal sebelumnya. Risiko terjadinya komplikasi OAINS pada gastrointestinal akan meningkat pada pasien yang tua, penyakit jantung koroner, merokok, pemakaian anti-koagulan dan kortikosteroid, serta pasien dengan riwayat penyakit gastrointestinal sebelumnya.¹

Patogenesis terjadinya kerusakan mukosa lambung dan duodenum adalah melalui efek lokal dan sistemik. Efek sistemik OAINS antara lain hambatan sintesis PG yang berakibat pada peningkatan sekresi asam lambung, penurunan sintesis bikarbonat, gangguan aliran darah mukosa lambung, dan gangguan mekanisme proteksi mukosa lambung.²⁰

Meskipun COX-2 terdapat pada jaringan gaster tikus, kelinci, dan manusia tetapi PG yang berasal dari COX-1 dianggap mempunyai fungsi sitoproteksi yang lebih penting pada gastrointestinal.^{4,21} Risiko komplikasi gastrointestinal (perforasi, ulkus, dan perdarahan) berkurang lebih dari 50% pada pemakaian *celecoxib* dan *rofecoxib* dibanding OAINS tradisional.¹

Pada studi VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) yang dilakukan oleh Bombardier dkk²² pengobatan dengan *rofecoxib* 50 mg sehari (2 kali dosis maksimal) dalam jangka panjang pada 8.076 pasien menghasilkan insiden komplikasi pada gastrointestinal lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan *naproxen* 500 mg sehari (dosis standar).

Studi CLASS (*Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study*) oleh Silverstein dkk²³ mendapatkan bahwa insiden komplikasi pada gastrointestinal lebih rendah secara bermakna dan toleransi yang lebih baik pada pemakai *celecoxib* dosis 2-4 kali dosis maksimal daripada pemakai OAINS tradisional yang tidak memakai aspirin. Sebaliknya pada pasien yang memakai OAINS disertai aspirin dosis rendah insiden komplikasi pada gastrointestinal tidak berbeda secara bermakna dengan *celecoxib*.

Studi yang sangat terkenal dilakukan secara kohort oleh Mamdani dkk²⁴ yang meneliti kejadian perdarahan gastrointestinal

bagian atas pada pasien usia lanjut (> 65 tahun) yang mendapat terapi *coxib* dibandingkan dengan OAINS non-selektif. Didapatkan risiko relatif terjadinya perdarahan gastrointestinal terhadap kontrol pada pasien yang mendapat terapi OAINS non-selektif adalah 4,0 (interval kepercayaan (IK) 95% 2,3 sampai 6,9), diklofenak + misoprotol 3,0 (1,7 sampai 5,6), *rofecoxib* 1,9 (1,3 sampai 2,8) dan *celecoxib* 1,0 (0,7 sampai 1,6). Kesimpulan studi ini adalah risiko perdarahan gastrointestinal bagian atas pada pasien yang mendapat pengobatan dengan selektif inhibitor COX-2 lebih rendah dari non-selektif OAINS.

Studi SUCCESS-I (*Successive Celecoxib Efficacy and Safety Study-I*) yang membandingkan *celecoxib* 100 mg atau 200 mg dua kali sehari dengan *naproxen* 2 x 500 mg/hari dan diklofenak 2 x 50 mg/hari pada pasien OA mendapatkan bahwa komplikasi ulkus akibat pemakaian *celecoxib* 88% lebih rendah daripada *naproxen* dan diklofenak serta komplikasi ulkus simtomatik 50% lebih rendah pada kelompok *celecoxib* dibandingkan OAINS tradisional (*naproxen* dan diklofenak).²⁵ Studi dari Lanas dkk²⁶ memberikan hasil yang sama.

2. Keamanan *coxib* pada sistem kardiovaskular

Meskipun keamanan *coxib* pada gastrointestinal sudah tidak diragukan lagi tetapi keamanan *coxib* pada sistem KV masih menimbulkan perdebatan yang hangat di kalangan para ahli. Penarikan *rofecoxib* (*Vioxx*®) dari peredarannya di seluruh dunia secara sukarela oleh Merck pada 30 September 2004 menjadi isu yang menarik.²⁷

Dalam keadaan normal terjadi keseimbangan antara aktivitas TXA2 dalam platelet dan prostasiklin dalam endotel. TXA2 menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi

pembuluh darah, dan proliferasi otot polos; sedangkan prostasiklin menghambat agregasi trombosit dan proliferasi otot polos serta menyebabkan vasodilatasi. OAINS tradisional menghambat COX-1 sehingga produksi TXA₂ menurun dan juga menghambat COX-2 yang memproduksi prostasiklin. *Coxib* tidak mempengaruhi produksi TXA₂ (yang spesifik terhadap COX-1) tetapi *coxib* menghambat produksi prostasiklin dalam endotel sehingga hal ini diduga sebagai penyebab efek samping trombogenik berupa infark miokard, hipertensi, dan stroke (**Gambar 1**).^{4,10,12}

Pada studi VIGOR yang merupakan *randomized controlled trial* (RCT) didapatkan peningkatan kejadian tromboemboli dan infark miokard akut 5 x lipat pada kelompok *rofecoxib* dibandingkan kelompok *naproxen*. Pasien yang memakai aspirin dikeluarkan dari studi ini.²² Terjadi silang pendapat dari para ahli pada waktu itu, satu kelompok menduga bahwa peningkatan kejadian itu karena efek kardio-protektif dari *naproxen*, tetapi ternyata pada penelitian-penelitian selanjutnya dugaan ini tidak terbukti, sedangkan kelompok lain menduga peningkatan kejadian itu karena efek samping jahat dari *rofecoxib* dan ternyata dugaan kedua inilah yang benar.^{28,29}

Studi CLASS pada 8.059 pasien OA (80%) dan AR (20%) yang mendapat terapi *celecoxib* 2 X 400 mg dibandingkan dengan ibuprofen 3 x 800 mg atau diklofenak 2 x 75 mg sehari ternyata tidak terdapat peningkatan kejadian KV pada kelompok *celecoxib* dibandingkan dengan OAINS tradisional. Risiko relatif (RR) *celecoxib* dibandingkan OAINS adalah 1,1 baik pada pasien yang memakai aspirin atau tidak memakai aspirin (masing-masing IK 95% 0,7 sampai 1,6 dan 0,6 sampai 1,9).²³ Insiden yang berhubungan dengan komplikasi KV seperti

hipertensi, gagal jantung kongestif dan udem malahan lebih rendah secara bermakna pada kelompok *celecoxib*, baik pada yang memakai aspirin maupun tanpa aspirin.

Studi APPROVe (*The Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*) yang dilakukan oleh Mukherjee dkk³⁰ dihentikan lebih awal karena peningkatan RR *rofecoxib* terhadap KV sebanyak 1,96 kali dibandingkan dengan plasebo setelah 18 bulan pengobatan.

Penelitian *nested case-control* oleh Hippisley-Cox²⁸ yang membandingkan risiko infark miokard pada pasien yang memakai penghambat selektif COX-2 dengan OAINS tradisional dilakukan pada 9.218 pasien yang didiagnosis pertama kali sebagai infark miokard selama periode penelitian 4 tahun dengan 86.349 pasien sebagai kontrol. Ternyata didapatkan peningkatan risiko infark miokard yang dihubungkan dengan pemakaian *rofecoxib*, diklofenak, dan ibuprofen, tidak didapatkan peningkatan risiko KV yang bermakna pada kelompok *celecoxib*, juga tidak didapatkan penurunan risiko KV pada pemakaian *naproxen*.

Penelitian untuk mengetahui risiko kematian dan kekambuhan pasien gagal jantung kongestif berusia > 65 tahun yang memakai *celecoxib*, *rofecoxib* dan OAINS tradisional dilakukan secara kohort retrospektif pada 2.256 pasien selama 2 tahun. Penelitian tersebut mendapatkan hasil risiko kematian dan kekambuhan gagal jantung kongestif lebih tinggi pada kelompok OAINS tradisional dan *rofecoxib* dibandingkan dengan *celecoxib* [masing-masing dengan *hazard ratio* 1,26 (IK 95% 1,00 sampai 1,57) dan 1,27 (IK 95% 1,09 sampai 1,49)]. Kesimpulannya *celecoxib* nampaknya lebih aman daripada *rofecoxib* dan OAINS tradisional pada pasien berusia

lanjut yang menderita gagal jantung kongestif. Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok OAINS dan *coxib* dan antara kedua kelompok *coxib*.²⁹

Studi TARGET (*Therapeutic Arthritis Research Gastrointestinal Event Trial*) yang melibatkan 18.325 pasien OA, pasien dibagi secara acak menjadi kelompok yang mendapat *lumiracoxib* 400 mg perhari, *naproxen* 2 x 500 mg/hari atau ibuprofen 3 x 800 mg perhari. Hasilnya ternyata tidak ada perbedaan yang bermakna pada kejadian vaskular (infark miokard, stroke, dan kematian akibat KV).³¹

McGettigan dkk³² melakukan meta-analisis dengan memakai *database* elektronik (1985-2006), naskah lengkap pertemuan ilmiah, riset epidemiologi, dan studi kepustakaan yang berhubungan dengan peningkatan risiko KV akibat pemakaian OAINS. Dari 7.086 judul hanya 17 kasus-kontrol dan 6 studi kohort yang memenuhi kriteria. Hasil yang didapat adalah *rofecoxib* dengan dosis ≤ 25 mg/hari mempunyai RR = 1,33 (IK 95% 1,00 sampai 1,79) sedangkan pada dosis > 25 mg/hari RR = 2,19 (IK 95% 1,64 sampai 2,91), risiko ini meningkat selama bulan pertama pengobatan. *celecoxib* tidak berhubungan dengan peningkatan risiko KV dengan RR = 1,06 (IK 95% 0,91 sampai 1,23), sedangkan di antara OAINS tradisional ternyata diklofenak mempunyai risiko tertinggi dengan RR = 1,40 (IK 95% 1,16 sampai 1,70); OAINS lainnya angkanya mendekati 1. Kesimpulan meta-analisis ini adalah *rofecoxib* meningkatkan risiko KV terutama pada dosis > 25 mg/hari, sedangkan *celecoxib* tidak, juga dipertanyakan keamanan OAINS tradisional diklofenak.

Meta-analisis yang dilakukan oleh White dkk³³ yang melibatkan 7.062 pasien yang memakai *celecoxib* 200-800 mg/hari selama

1.268 pasien-tahun dibandingkan dengan 4.057 pasien yang mendapat plasebo selama 585 pasien-tahun dan 19.773 pasien yang diobati dengan *celecoxib* 200-800 mg/hari selama 5.651 pasien-tahun dibandingkan 13.990 pasien yang diobati dengan OAINS tradisional (diklofenak, ibuprofen, *naproxen*, ketoprofen dan *loxoprofen*) selama 4.386 pasien-tahun. *End point* yang dipakai adalah infark miokard, stroke non-fatal, dan kematian KV dengan memakai kriteria *Antiplaquet Trialists Collaboration*. Didapatkan hasil bahwa insiden kombinasi kejadian KV tidak berbeda secara bermakna antara kelompok pasien yang diobati dengan *celecoxib* dibandingkan dengan plasebo dan antara *celecoxib* dengan OAINS tradisional. Angka kejadian tersebut hampir sama antara data yang *adjudicated* dan *non-adjudicated*. Kesimpulan dari meta-analisis ini adalah *celecoxib* tidak meningkatkan risiko KV dibandingkan dengan plasebo dan OAINS tradisional.

3. Keamanan *coxib* pada sistem serebrovaskular

Telah banyak penelitian uji klinis dan epidemiologis untuk mengetahui peningkatan risiko KV akibat pemakaian *coxib*, tetapi data tentang keamanan *coxib* pada sistem serebrovaskular masih terbatas. Andersohn² melakukan *nested control study* pada 469.674 pasien di UK *General Practice Research Database* antara 1 Juni 2000–31 Oktober 2004 terhadap pemakaian OAINS. Selama kurun waktu tersebut didapatkan total kasus stroke iskemik sebanyak 3099 dan 11.859 kontrol.

Didapatkan hasil untuk *current use rofecoxib* (RO = 1,71, IK 95% 1,33 sampai 2,18), *etoricoxib* (RO = 2,38, IK 95% 1,10 sampai 5,13) yang menunjukkan peningkatan risiko stroke iskemik secara bermakna sedangkan pada

pemakaian *celecoxib* tidak terjadi peningkatan risiko stroke iskemik (RO = 1,07, IK 95% 0,79 sampai 1,44). Pada pemakaian *rofecoxib* dan *etoricoxib* RO cenderung meningkat jika dosis yang dipakai lebih tinggi dan jangka waktu pemakaian lebih lama. Peningkatan risiko ini juga terjadi pada pasien yang tanpa risiko serebrovaskular, fibrilasi atrium, dan hipertensi. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa *celecoxib* lebih aman daripada *rofecoxib* dan *etoricoxib* dan antara satu *coxib* dan *coxib* yang lain berbeda potensial untuk meningkatkan risiko stroke iskemik. Hal ini diduga disebabkan oleh perbedaan sifat farmakologis masing-masing *coxib*.²

Pada APPROVE *study* terjadi peningkatan risiko stroke iskemik 2 kali lipat (0,9% versus 0,46%) pada kelompok *rofecoxib* dibandingkan plasebo³⁰, sedangkan pada VIGOR *study* tidak ada perbedaan risiko stroke iskemik antara *rofecoxib* dan *naproxen* (keduanya 0,4 %).²²

Pada penelitian yang memakai *etoricoxib* risiko stroke iskemik yang ditimbulkan tidak konsisten. Pada analisis uji klinis fase II dan III menunjukkan risiko stroke iskemik adalah 0,40/100 pasien-tahun pada *etoricoxib* dibandingkan pada 0,07/100 pasien-tahun pada *naproxen*, sedangkan pada uji klinis EDGE (*Etoricoxib Diclofenac Gastrointestinal Evaluation*) angka kejadian stroke iskemik sedikit lebih tinggi pada kelompok diklofenak 150 mg perhari daripada *etoricoxib* 90 mg perhari (masing-masing 0,23/100 pasien-tahun vs 0,15 pasien-tahun).³⁴

4. Keamanan *coxib* pada ginjal

Pada ginjal manusia COX-2 didapatkan terutama pada makula densa, renovaskular, dan sel interstitial medula; sedangkan COX-1 terdapat pada duktus kolektivus, bagian yang tipis dari *loop of Henle*,

dan renovaskular. Pada tikus COX-2 terutama terdapat di makula densa yang menghasilkan renin. COX-2 akan meningkat pada keadaan restriksi natrium.²¹ Efek terhadap ginjal diduga melalui mekanisme penurunan ekskresi natrium dan kalium serta menurunkan perfusi ginjal. Penurunan ekskresi natrium akan diikuti terjadinya udem perifer, peningkatan berat badan, dan dicetuskannya gagal jantung kronik.¹⁷ Pada keadaan normal PG tidak mempengaruhi laju filtrasi glomerulus dan aliran darah ke ginjal, tetapi pada keadaan stres, karena penurunan volume sirkulasi darah, misalnya sirosis, insufisiensi ginjal, sindrom nefrotik, gagal jantung kongestif, perdarahan, dan diuresis yang hebat, PG diinduksi sebagai mekanisme proteksi ginjal yang penting. OAINS dan COX-2 akan menghambat mekanisme proteksi ini sehingga efek samping pada ginjal hanya akan terlihat pada pasien dengan ko-morbiditas seperti di atas.³⁵

Penghambat selektif COX-2 mempunyai efek samping yang hampir sama dengan OAINS yaitu dapat menyebabkan udem perifer dan hipertensi. Kesimpulannya, *coxib* tidak melindungi fungsi ginjal. Pemakaian penghambat COX-2 pada pasien dengan retensi cairan, hipertensi, dan gagal jantung harus hati-hati.

5. Keamanan *coxib* pada hati

Efek samping pada hati berkaitan dengan siklus enterohepatik dan metabolisme obat melalui enzim sitokrom P450. *Celecoxib* menyebabkan peningkatan transaminase tetapi secara klinik tidak bermakna.¹⁷

Studi CLASS membandingkan pemakaian *celecoxib* 400 mg bid dengan diklofenak 75 mg bid atau ibuprofen 800 mg tid pada pasien OA dan AR mendapatkan abnormalitas

SGOT dan SGPT pada pasien yang memakai diklofenak/ibuprofen 90% lebih tinggi daripada pasien yang memakai *celecoxib* ($P < 0,001$)²⁴

PILIHAN RASIONAL COXIB DALAM TERAPI NYERI

1. *Coxib* dapat digunakan untuk terapi nyeri nosiseptif/inflamasi seperti misalnya: osteoarthritis, rematoid arthritis, nyeri haid, sakit gigi dan sebagainya dengan efektivitas yang sebanding dengan OAINS tradisional dan efek samping terhadap gastrointestinal lebih ringan.^{1,3,17,18}
2. Pemakaian *coxib* disarankan pada pasien dengan risiko gastrointestinal yang tinggi seperti: umur > 65 tahun, riwayat ulkus peptikum, sedang dalam terapi glukokortikoid atau anti-koagulan, pasien dengan ulkus yang berhubungan dengan *Helicobacter pylori* dan *Inflammatory bowel syndrome*.)^{1,3,9}
3. *Coxib* perlu dipertimbangkan pada keadaan pasien yang tidak memberikan respon yang memadai pada penggunaan OAINS multipel dan sosial ekonomi pasien mampu.⁹
4. *Coxib* juga merupakan obat pilihan pada keadaan dimana pemakaian OAINS tradisional merupakan kontra indikasi akibat efek samping perdarahan seperti pada pasien yang mengalami pembedahan dan trauma.³ Penggunaan *Coxib* pada manajemen nyeri kanker juga memberi lebih banyak keuntungan antara lain: *opioid sparing effect* sehingga mengurangi penggunaan opioid, mengurangi angiogenesis pada sel tumor dan tidak menyebabkan gangguan perdarahan dan gangguan gastrointestinal pada pasien

- yang mendapat kemoterapi dan radiasi.⁵
5. Karena efek samping *coxib* pada sistem vaskular tergantung pada besarnya dosis dan lamanya pemakaian, maka disarankan untuk memberikan dosis terkecil yang masih efektif dan dalam waktu yang sesingkat-singkatnya sesuai dengan yang direkomendasikan. Perlu diketahui bahwa dosis maksimum pada masing-masing obat berbeda sesuai dengan indikasinya, misalnya dosis yang disarankan untuk OA adalah *celecoxib* 200 mg/hari, 400 mg/hari untuk AR dan 200 mg/hari untuk *ankylosing spondylitis* pada 6 minggu pertama, bila respon kurang optimal dosis 200 mg dapat dinaikkan sampai 400 mg/hari.⁹
 6. Perlu pemantauan secara periodik kemungkinan adanya efek samping. *American College of Rheumatology* merekomendasikan pemantauan darah lengkap, fungsi hati, dan ginjal sebelum diberi *coxib*. Darah lengkap diperlukan setiap tahun dan serum kreatinin dipantau secara periodik. Kontra-indikasi pemakaian *celecoxib* adalah pada pasien yang alergi sulfonamid.³⁶

RINGKASAN

Coxib mempunyai efikasi yang sebanding dengan OAINS pada terapi nyeri nosiseptif dengan efek samping lebih rendah dan toleransi yang lebih baik pada gastrointestinal dibandingkan dengan OAINS tradisional.

Pemakaian *coxib* disarankan pada pasien dengan risiko gastrointestinal yang tinggi seperti: umur > 65 tahun, riwayat ulkus peptikum, sedang dalam terapi glukokortikoid atau anti-koagulan, pasien

dengan ulkus yang berhubungan dengan *Helicobacter pylori* dan *Inflammatory bowel syndrome*). *Coxib* perlu dipertimbangkan pada keadaan pasien yang tidak memberikan respon yang memadai pada penggunaan OAINS multipel dan sosial ekonominya mampu.

Antara *coxib* yang satu dengan *coxib* yang lain mempunyai efek samping berbeda pada sistem vaskular, *rofecoxib* meningkatkan insiden infark miokard, kematian akibat serangan jantung dan iskemik stroke secara bermakna sedangkan pada *celecoxib* hal ini tidak terjadi. Hal ini diduga karena perbedaan sifat farmakologis antara *coxib* yang satu dengan yang lain. Pemakaian *coxib* dan OAINS harus lebih hati-hati pada pasien dengan gangguan faal ginjal. Perlu pemantauan secara berkala kemungkinan adanya efek samping akibat pemakaian *coxib* dan OAINS.

DAFTAR PUSTAKA

1. William GW. Determining the Appropriate Use COX-2 Inhibitor in Pain Management. A Practical Approach to Pain Management : A Therapeutic Update. A supplement to the clinical advisor; 2005
2. Andersohn F, Schade R, Suissa, Garbe E. Cyclooxygenase-2 Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug and the Risk of Ischemic Stroke : A Nested Case-Control Study. Stroke. 2006;37:1725-30.
3. Pertusi RM .Selective Cyclooxygenase Inhibition in Pain Management. JAOA. 2004;8(104):S19-24.
4. Fries S, Glosser T.The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition Hematology. 2005;2:445-9.
5. Cannon CP, Curtis Sp, Fitzgerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA dkk.

- Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis in the Long-term (MEDAL) programme : a randomized comparison. *Lancet*. 2006;368:1771-81.
6. Harrahan P, Harrahan J. Etoricoxib for Osteoarthritis, Gout and Pain. *Medical Progress*. 2010;37:598-610.
 7. White WB, West CR, Borer JS, Gorelick PB, Lavange L, Pan SX, dkk. Risk of Cardiovascular Events in Patients Receiving Celecoxib: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Cardiol*. 2007;99:91-8.
 8. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of The Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitor of Cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296:E1-12.
 9. Chalamnuay S, Allison JJ, Curtis JR. Risk versus benefit of cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63:1837-49.
 10. Katz WA. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors in the management of acute and perioperative pain. *Cleve Clin J Med*. 2002;69:SI 65-76.
 11. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology*. 1971;231(25):232-5.
 12. Schug SA. Clinical Pharmacology of non-Opioid and Opioid Analgesics. *Pain 2005 An Update Review*. Seattle : IASP Press, 2005; h.34-6.
 13. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, dkk. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature (Lond)*. 2001;410:471-7.
 14. Woolf CJ. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Ann of Intern Med*. 2004;140(6):441-9.
 15. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral Pain Mechanism and Nociceptor Plasticity. Dalam: Loeser JD, Stephen HB, Chapman CR, Turk DC, penyunting. *Bonica's Management of Pain*. Edisi ke-3. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2001; h.27-7.
 16. Koo PJS. Acute Pain Management. *Journal of Pharmacy Practice*. 2003;16(4):231-48.
 17. Kasjmir YI. Pertimbangan Pemilihan NSAIDs Rasional pada Penyakit Rematik Inflamatif. 1st National Congress Indonesian Pain Society. Makassar 25-27 April 2002; h.144-60.
 18. McKenne F, Borenstein D, Wendt H. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scanc J Rheumatol*. 2001;30(1):11-8.
 19. Emery P, Zeider H, Kvien T. Celecoxib versus diclofenac in longterm Management of rheumatoid arthritis : randomized double-blind comparison. *The Lancet*. 1999;354:2106-11.
 20. Kalim H, Handono K. Peran selektifitas hambatan COX-2 dari obat anti inflamasi. Dalam : Lucas M, penyunting. *Kumpulan makalah: Pain Symposium : Toward Mechanism-Based Pain Treatment The Recent Trends and Current Evidences*. Yogyakarta, 6 Desember 2004.
 21. HinZ B, Brune K. Cyclooxygenase-2-10 Years Later. *J Pharmacol and Exper Theur*. 2002;300:2:367-75.
 22. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, dkk. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-8.
 23. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, dkk. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study. *J Am Med Assoc*. 2000;284:1247-55.
 24. Mamdani M, Rochon PA, Juurling DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, dkk. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitor and Naproxen on short term risk of acute myocardial infarction in elderly. *Arch Intern Med*. 2003;163:481-6.
 25. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, dkk. Celecoxib Versus Naproxen and Diclofenac in Osteoarthritis Patients : SUCCESS-I Study. *Am J Med*. 2006;119:255-66.
 26. Lanas A. Reviewing the Evidence for GI Tolerability and safety of COX-2s and Non Selective NSAIDs. *Eular*. 2006.
 27. FDA Regulatory Actions for the COX-2 Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-inflammatory drugs (NSAIDs). April 7, 2005 [diakses 8 September 2005]. Diunduh dari: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/>

- COX2qa.htm.
28. Hippisley-Cox J. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non steroidal anti-inflammatory drugs : population based nested case-control study. *BMJ*. 2005;330:1-7.
 29. Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs : population based study. *BMJ*. 2005;330:1-6.
 30. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001;286:954-9.
 31. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:675-84.
 32. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase.2. *JAMA*. 2006;296:13.
 33. White WB, West CR, Borer JS, Gorelick PB, Lavange L, Pan SX, dkk. Risk of Cardiovascular Event in Patient Receiving Celecoxib : A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trial. *Am J Cardiology*. 2007;99:91-8.
 34. FDA-Department of Health and Human Service. Briefing Package for NDA 21-389-Etoricoxib [diakses 10 Juni 2007]. Diunduh dari : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1-31AA-FDA-Tab.T.pdf>.
 35. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse Effects of Cyclooxygenase-2 Inhibitors on Renal and Arrhythmia Events. *JAMA*. 2006;296(13):1619-32.
 36. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum*. 2002;46:328-46.