

Kajian efek interaksi antihipertensi dengan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) terhadap tekanan darah pada pasien hipertensi

Ihsan Shabirin Al Ayubi¹, Ana Khusnul Faizah^{1*}, Liza Yudhistira Yusan¹

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/sjp.v5i1.235>

Article Info

Received : 2023-03-24

Revised : 2024-05-07

Accepted : 2024-05-08

Abstract: Hypertension causes atherosclerosis which can cause occlusion resulting in subchondral ischemia, which causes the exchange of nutrients and gases into the articular cartilage, which is disrupted and becomes the potential initiator of degradative changes or the so-called osteoarthritis. This review aims to evaluate the effect of antihypertensive drug interactions with NSAIDs on blood pressure. This article review was conducted using a narrative review study. The inclusion criteria in this article are the pharmacodynamic interaction of antihypertensives with NSAIDs in hypertensive patients with osteoarthritis. The results obtained seven articles that meet the inclusion criteria. Hypertensive patients with osteoarthritis receive medications that must be monitored because a drug-drug interaction can decrease the effectiveness of antihypertensives. One of the most widely used drugs in antihypertensive therapy is ACEi, but NSAIDs inhibit the antihypertensive effect on prostaglandin synthesis resulting from bradykinin production. The decrease in blood pressure stimulated by bradykinin plays an essential role in vasodilatation. The interaction of ACEi and NSAIDs can cause an increase in blood pressure with a minimum expansion of 1.1 mmHg. Still, when administering NSAIDs with CCBs, a decrease in blood pressure of 2.86 mmHg is obtained because the action is not dependent on prostaglandins. Based on the results, there were pharmacodynamic changes for both antihypertensive drugs and NSAIDs due to drug interactions that affected the patient's clinical outcome in the form of blood pressure.

Keywords: Antihypertensive, Hypertension, Interaction, NSAIDs, Osteoarthritis, Pharmacokinetics.

Citation: Al Ayubi, I. S., Faizah, A. K., & Yusan, L. Y. (2024). Kajian efek interaksi antihipertensi dengan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) terhadap tekanan darah pada pasien hipertensi. *Sasambo Journal of Pharmacy*, 5(1), 15-19. doi: <https://doi.org/10.29303/sjp.v5i1.235>

Pendahuluan

Hipertensi merupakan suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (World Health Organization, 2013). Pada kondisi lain, hipertensi menyebabkan aterosklerosis yang dapat menyebabkan oklusi arteri dan menyebabkan stasis aliran darah di pembuluh subkondral sehingga terjadi suatu iskemia subkondral yang menyebabkan pertukaran nutrisi dan gas ke dalam tulang rawan artikular yang terganggu dan menjadi

inisiator potensial dari perubahan degradatif atau yang disebut osteoarthritis (Akbar & Santoso, 2019). Pasien hipertensi dengan osteoarthritis menerima beberapa pengobatan yang harus dijalani sehingga terjadi interaksi obat di dalam tubuh yang dapat mempengaruhi farmakodinamik obat.

Interaksi obat adalah kejadian interaksi obat yang dapat terjadi karena penggunaan dengan 2 macam obat bersamaan atau lebih (Baxter, 2010). Interaksi obat merupakan *Drug Related Problems* (DRP) yang bisa mempengaruhi respon tubuh terhadap obat

Email: ana.faizah@hangtuah.ac.id (*Corresponding Author)

(Mahamudu et al., 2017; Faizah & Nurrahman, 2020). Interaksi obat dapat terjadi pada pasien yang menerima terapi antihipertensi dan Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS). Interaksi obat golongan antihipertensi dan OAINS merupakan interaksi farmakodinamik obat yang dapat menurunkan efektivitas dari antihipertensi dalam penurunan tekanan darah. Terapi yang sering digunakan adalah ACEi dan ibuprofen. Review ini mengkaji keamanan OAINS yang sering digunakan di Indonesia dengan atau tanpa resep. Artikel review ini bertujuan mengkaji efek interaksi antihipertensi dengan OAINS pada pasien hipertensi dengan osteoarthritis.

Metode

Penulisan literatur review menggunakan artikel dari beberapa database seperti Google Scholar, Pubmed, dan Elsevier. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian antara lain *Hypertension or HTN with Osteoarthritis or OA and the interaction of antihypertensives and NSAIDs* yang sesuai dengan PICO. P (*Population*) pasien hipertensi dengan osteoarthritis. I (*Intervention*) adalah terapi antihipertensi dengan OAINS. C (*Comparison*) pada penelitian ini tidak ada pembandingan. O (*Outcome*) yaitu tekanan darah. Artikel yang digunakan adalah jurnal berbahasa Indonesia maupun bahasa Inggris yang terbit pada tahun 2010-2022 dengan kesesuaian kata kunci.

Hasil dan Pembahasan

Hasil penelusuran artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi adalah tujuh penelitian. Penelitian tersebut membahas tentang interaksi obat golongan antihipertensi dan OAINS yang dapat mempengaruhi

tekanan darah. Ketujuh artikel tersebut dapat dilihat pada **Tabel 1**.

OAINS merupakan obat yang banyak diresepkan oleh dokter dan beberapa obat merupakan golongan bebas dan bebas terbatas. OAINS sering digunakan karena efektif sebagai analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. OAINS bekerja menghambat siklooksigenase sehingga sintesis prostaglandin menurun (Zahra & Carolia, 2017). Prostaglandin yang merupakan hasil metabolisme asam arakhidonat yang dihambat oleh OAINS, berperan penting pada patofisiologi terjadinya gangguan kardiovaskular. Berkurangnya kadar prostaglandin E2 dan prostasiklin yang bersifat vasodilator serta meningkatnya kadar tromboksan pada penggunaan OAINS yang non selektif akan menyebabkan timbulnya destabilisasi plak atheroma, atherogenesis, dan trombotik. Enzim siklooksigenase-2 diketahui merupakan sumber utama dalam produksi prostasiklin yang mempunyai efek kardioprotektif (Landefeld et al., 2016).

Terapi antihipertensi bertujuan untuk menghilangkan risiko dari peningkatan tekanan darah tanpa mempengaruhi kualitas hidup (Gradman et al., 2011). Menurut The Eighth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VIII), rekomendasi obat antihipertensi terdiri dari 4 golongan obat yaitu Angiotensin II receptor blocker (ARB), ACE inhibitor (ACEi), diuretik, dan Calcium Channel Blocker (CCB).

Didapatkan tujuh artikel dengan enam artikel diantaranya diberikan terapi tunggal antihipertensi dan OAINS, sedangkan satu artikel diantaranya diberikan terapi kombinasi dua antihipertensi dan satu OAINS. Dari 7 artikel yang telah dikaji, didapatkan kesimpulan bahwa tidak semua golongan OAINS dapat meningkatkan tekanan darah.

Tabel 1. Artikel interaksi antihipertensi dan OAINS pada pasien hipertensi dengan OA

No	Nama Penulis	Jumlah Pasien	Intervensi	Hasil
1.	Aljadhey et al., 2012 <i>Cohort study</i> [9]	1340 pasien	<ul style="list-style-type: none"> Beta Blocker+ Ibuprofen ACEi + Ibuprofen CCB + Ibuprofen Selama satu tahun 	<ul style="list-style-type: none"> Ibuprofen dengan Beta blocker dapat meningkatkan TD secara signifikan sebesar rata-rata 5,9 mmHg (p<0,338). Ibuprofen dengan CCB dapat meningkatkan TD yang tidak signifikan sebesar rata-rata 2,2 mmHg (p<0,829). Ibuprofen dengan ACEi dapat meningkatkan TD yang tidak signifikan sebesar rata-rata 1,1 mmHg (p<0,594).
2.	Gualtierotti et al., 2013 <i>Randomized double blind</i> [10]	<ul style="list-style-type: none"> 102 pria 72 wanita Usia 40 - 65 TD 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Ramipril 5mg + Naproxen 500 mg Valsartan 160mg + Naproxen 500mg Aliskiren 150mg + Naproxen 500mg Selama 14 minggu 	<ul style="list-style-type: none"> Ramipril dan Naproxen meningkatkan TDS/TDD rata-rata 6,8/4,6 mmHg (p<0,01). Valsartan dan Naproxen meningkatkan TDS/TDD rata-rata 4,5/1,9 mmHg (p<0,05). Aliskiren dan Naproxen meningkatkan TDS/TDD tidak signifikan rata-rata 2,6/1,2 mmHg.

No	Nama Penulis	Jumlah Pasien	Intervensi	Hasil
3.	Nikiforov et al., 2019 <i>Case control</i> [11]	60 pasien	<ul style="list-style-type: none"> Meloxicam ACEi + Thiazide + Meloxicam CCB + Thiazide + Meloxicam Selama tiga minggu 	<ul style="list-style-type: none"> Meloxicam meningkatkan TDS secara signifikan sebesar $7,7 \pm 1,2$ mmHg dan TDD $7,2 \pm 0,9$ mmHg ($p < 0,01$). Meloxicam dengan ACEi dan Thiazide meningkatkan TDS secara signifikan $10,4 \pm 1,4$ mmHg dan TDD $8,6 \pm 0,9$ mmHg ($p < 0,01$). Meloxicam dengan CCB dan Thiazide meningkatkan TDS secara signifikan $1,2$ mmHg dan TDD $0,8$ mmHg ($p < 0,01$)
4.	Goswami et al., 2020 Randomized [12]	67 pasien <ul style="list-style-type: none"> Usia 40-70 tahun TDD 95-114 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> Enalapril 10 mg + Diclofenak 100 mg Selama 8-12 minggu 	<ul style="list-style-type: none"> Enalapril menyebabkan penurunan TDS $17,88 \square 3,52$ dan TDD $16,65 \square 2,23$ mmHg. Enalapril dengan diklofenak menurunkan TDS $2,11 \square 4,14$ dan TDD $4,72 \square 2,21$ ($p < 0,007$)¹⁰.
5.	Raman et al., 2019 <i>Case-control prospective study</i> [13]	120 pasien <ul style="list-style-type: none"> Usia 40-70 tahun Laki-laki 61 Wanita 59 	<ul style="list-style-type: none"> Amlodipin 5-10 mg + Aceclofenak 100 mg Ramipril 5-20 mg + Aceclofenak 100 mg Selama 3 bulan, evaluasi setiap bulan 	<ul style="list-style-type: none"> Amlodipin dan aceclofenak menurunkan TD yang signifikan dari awal fase 0 sampai fase II sekitar 1,88% yang semula $144,93 \pm 7,183 \rightarrow 142,07 \pm 2,434$ ($p < 0,05$) Amlodipin dan aceclofenak TD fase I menuju fase II meningkatkan 2,94% ($p > 0,05$),¹¹ Ramipril dan aceclofenak meningkatkan TDS secara signifikan $149,57 \pm 5,847 \rightarrow 159,2 \pm 5,816$ ($p < 0,05$).
6.	Pahlivecic et al., 2011 <i>Cohort study</i> [14]	<ul style="list-style-type: none"> Kelompok kontrol 50 pasien (antihipertensi) Kelompok intervensi 60 pasien antihipertensi dan OAINS Usia diatas 55 tahun TDD 90-110 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> Amlodipin 5-10 mg + Ibuprofen 400-600mg Lisinopril 6,25-20 mg + ibuprofen 400-600 mg HCT 12,5 mg + Ibuprofen 400-600 mg Amlodipin 5-10 mg + Piroksikam 10-20 mg Lisinopril 6,25-20 mg + Piroksikam 10-20mg HCT 12,5 mg + Piroksikam 10-20mg Selama tiga bulan 	<ul style="list-style-type: none"> Amlodipin dan Ibuprofen menaikkan TD tidak signifikan 0,5 mmHg. Lisinopril/Hidroklorotiazid dengan Ibuprofen meningkatkan TD secara signifikan 9,5 mmHg ($p < 0,001$). Amlodipin dengan piroxicam meningkatkan TD secara tidak signifikan 0,5 mmHg. Lisinopril/Hidroklorotiazid dengan Piroxicam meningkatkan TD sebesar 10,2 mmHg ($p < 0,001$).
7.	MacDonald et al., 2010 Randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study [15]	<ul style="list-style-type: none"> 187 pasien Usia rata-rata diatas 60 	<ul style="list-style-type: none"> ARB + Lumiracoxib 100mg ACEi + Lumiracoxib 100mg ARB + Ibuprofen 600mg ACEi + Ibuprofen 600mg Selama satu bulan 	<ul style="list-style-type: none"> ARB dan Lumiracoxib menurunkan TDS 3,5 mmHg dan TDD 2,5 mmHg ($p < 0,001$). ACEi dan Lumiracoxib menurunkan TDS 4,6 mmHg dan TDD 2,0 mmHg ($p < 0,001$). ACEi dan Ibuprofen 600 mg meningkatkan TDS 3,7 mmHg dan TDD 2,0 mmHg ($p < 0,001$). ARB dan Ibuprofen meningkatkan TDS 4,6 mmHg dan TDD 1,3 mmHg ($p < 0,001$).

Pemberian ibuprofen mendominasi kenaikan tekanan darah yang sangat tinggi dari pemberian bersama antihipertensi golongan ACEi, ARB, dan Beta blocker, sedangkan golongan CCB tidak menunjukkan kenaikan tekanan darah. Kombinasi ibuprofen dengan Beta adrenergik blocker menunjukkan peningkatan tekanan darah yang signifikan sebesar rata-rata 5,9 mmHg ($p < 0,338$) (Aljadhey et al., 2012). Pemberian ibuprofen dengan ACEi mengalami peningkatan tekanan darah signifikan sebesar 9,5 mmHg ($p < 0,001$). Efek interaksi ibuprofen dengan amlodipin berbanding terbalik dengan sebelumnya yaitu kenaikan tekanan

darah yang tidak signifikan sebesar 0,5 mmHg (Pavlicevic et al., 2011).

Penelitian lain dilakukan pada OAINS golongan piroxicam, didapatkan peningkatan paling tinggi yaitu pada pemberian piroxicam dengan ACEi mengalami peningkatan tekanan darah signifikan sebesar 10,2 mmHg ($p < 0,001$). Pemberian lumiracoxib dengan ARB menyebabkan penurunan tekanan darah sebesar 3,5 mmHg, sedangkan kombinasi lumiracoxib-ACEi menurunkan tekanan darah sebesar 4,6 mmHg. Hal ini disebabkan dosis lumiracoxib yang diberikan merupakan dosis rendah (100 mg) dan terdapat

perbedaan sifat penghambat siklooksigenase yang dimiliki OAINS yang merupakan faktor penting dalam menyebabkan perbedaan kenaikan tekanan darah (MacDonald et al., 2010).

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi interaksi antar kedua obat tersebut diantaranya, durasi terapi, dosis, dan kombinasi pengobatan. Berdasarkan durasi pemberian obat, didapatkan kenaikan tekanan darah yang berbeda dengan dosis yang sama. Contohnya pemberian ibuprofen dan ACEi pada penelitian MacDonald et al. (2010) dan Pahlicevic et al. (2011) dengan jangka waktu 4 minggu setelah pemberian terapi didapatkan peningkatan tekanan darah sebesar 3,7 mmHg dan dengan jangka waktu 3 bulan setelah pemberian didapatkan peningkatan tekanan sebesar 9,5 mmHg.

Dari ketujuh artikel yang telah dikaji terdapat perbedaan dalam peningkatan tekanan darah pada pemberian OAINS dengan ACEi dan ARB. Hal ini disebabkan perbedaan aktivitas ACEi dan ARB pada pembentukan bradikinin, dimana ACEi lebih tinggi dalam sintesis bradikinin (Kalafutova et al., 2014). Bradikinin menghasilkan mediator vasodilatasi yaitu prostaglandin. Penghambatan prostaglandin oleh OAINS menyebabkan vasokonstriksi, sehingga tekanan darah meningkat. Kombinasi antihipertensi golongan CCB dengan OAINS tidak meningkatkan tekanan darah karena mekanisme kerja antihipertensinya tidak tergantung pada prostaglandin (Pahlicevic et al., 2011).

Berdasarkan beberapa artikel yang telah dikaji, menunjukkan efek interaksi antara OAINS dengan antihipertensi paling besar adalah piroksikam dengan ACEi, meloxicam dengan ACEi, aceclofenak dengan ACEi, dan ibuprofen dengan ACEi. Kombinasi ibuprofen dengan CCB memiliki efek peningkatan TD paling rendah sedangkan lumiracoxib menyebabkan penurunan tekanan darah saat digunakan bersama ACEi. Hal ini sejalan dengan artikel sebelumnya yang menyatakan bahwa piroksikam dengan ACEi memiliki efek peningkatan TD paling besar (Baxter, 2010).

Penelitian Raman et al., menyebutkan bahwa pemberian OAINS dengan golongan CCB tidak berinteraksi dengan OAINS secara signifikan (Raman et al., 2019). Hal ini sejalan dengan penelitian Nikiforov et al., (2019) yang menyampaikan bahwa meloxicam memiliki dampak paling kecil saat dikombinasi dengan CCB. Oleh karena itu, antihipertensi golongan CCB menjadi pilihan utama pada pengobatan OA dengan hipertensi.

Terdapat beberapa kekurangan dari penelitian ini antara lain jenis terapi, adanya perbedaan dosis yang digunakan pada setiap literatur, sampel yang digunakan pada beberapa literatur kecil sehingga pada penarikan kesimpulan masih perlu dipertimbangkan kembali.

Kesimpulan

Pemberian OAINS dengan antihipertensi golongan ACEi, ARB, Beta blocker dapat menurunkan efek antihipertensi, sedangkan pemberian OAINS dengan CCB tidak menunjukkan penurunan efektivitas dari CCB dikarenakan tidak melalui aksi prostaglandin.

Daftar Pustaka

- Akbar, H., & Santoso, E. B. (2019). Faktor risiko kejadian osteoarthritis lutut di Rumah Sakit Umum Haji Surabaya. *PROMOTIF: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 9(2), 219-224. <https://doi.org/https://doi.org/10.56338/pjkm.v9i2.974>
- Aljadhey, H., Tu, W., Hansen, R. A., Blalock, S. J., Brater, D. C., & Murray, M. D. (2012). Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders*, 12, 93. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-93>
- Baxter, K. (2010). *Stockley's Drug Interactions Ed 9*, Pharmaceutical Press.
- Faizah, A. K., & Nurrahman, N. W. D. (2020). Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions in Hypercholesterolemia Patients at Teaching Hospital Surabaya, in Proceedings of the 4th International Conference on Sustainable Innovation 2020-Health Science and Nursing (ICoSIHSN 2020), 2021, vol. 33. doi: 10.2991/ahsr.k.210115.064.
- Goswami, S. K., Goswami, S. S., Patil, C. R., & Santani, D. D. (2020). Study of Enalapril and Diclofenac Sodium in Osteoarthritic Hypertensive Patients. *Journal of Medical Science and Clinical Research*, 08(05), 35-44. <https://doi.org/10.18535/jmscr/v8i5.05>
- Gradman, A. H., Basile, J. N., Carter, B. L., & Bakris, G. L. (2011). Combination therapy in hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13(3), 146-154. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2010.00397.x>
- Gualtierotti, R., Zoppi, A., Mugellini, A., Derosa, G., D'Angelo, A., & Fogari, R. (2013). Effect of naproxen and acetaminophen on blood pressure lowering by ramipril, valsartan and aliskiren in hypertensive patients. *Expert opinion on*

- pharmacotherapy*, 14(14), 1875–1884.
<https://doi.org/10.1517/14656566.2013.816286>
- Kalafutova, S., Juraskova, B., & Vlcek, J. (2014). The impact of combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensive agents on blood pressure. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 23(6), 993–1000.
<https://doi.org/10.17219/acem/37357>
- Landefeld, K., Gonzales, H., & Sander, G. E. (2016). Hypertensive crisis: The causative effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Journal of Clinical Case Reports*, 6(7), 10–12.
<https://doi.org/10.4172/2165-7920.1000838>
- MacDonald, T. M., Richard, D., Lheritier, K., & Krammer, G. (2010). The effects of lumiracoxib 100 mg once daily vs. ibuprofen 600 mg three times daily on the blood pressure profiles of hypertensive osteoarthritis patients taking different classes of antihypertensive agents. *International journal of clinical practice*, 64(6), 746–755.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02346.x>
- Mahamudu, Y. S., Citraningtyas, G., & Rotinsulu, H. (2017). Kajian Potensi Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Primer Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari – Maret 2016. *Pharmacon*, 6(3), 1-9.
- Nikiforov, R.V., Shevcova, V.I., Zuykova, A.A. (2019). Evaluation Of Prohypertensive Effect Of Meloxicam On The Blood Pressure Indicators. *The Russian Archives of Internal Medicine*, 9(1), 60-63, doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-60-63.
- Pavlicević, I., Glavaski, M., Rumboldt, M., & Rumboldt, Z. (2011). Prohypertensive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs are mostly due to vasoconstriction. *Collegium antropologicum*, 35(3), 817–822.
- Raman, R. B., Khare, A. K., Kumar, D., Ghosh, D., Tripathi, N., Srivastava, D., Prakash, V., & Saurabh, S. (2019). Open label case control prospective study to evaluate the impact of aceclofenac on antihypertensive action of amlodipine and ramipril in hypertensive patients with osteoarthritis. *International Journal of Medical Research and Review*, 7(1), 43–49.
<https://doi.org/10.17511/ijmrr.2019.i01.08>
- World Health Organization. (2013). *A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis*.
<https://www.who.int/publications/i/item/a-global-brief-on-hypertension-silent-killer-global-public-health-crisis-world-health-day-2013>
- Zahra, A. P., & Carolia, N. (2017). Obat Anti-inflamasi Non-steroid (OAINS): Gastroprotektif vs kardiotoxik. *Majority*, 6(3), 153–158.