

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Kombinasi Analgesik *Non-Opioid* Intravena untuk Tata Laksana Nyeri Akut

Johan Indra Lukito

Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Konsep analgesia multimodal dianjurkan untuk pengobatan nyeri. *Paracetamol* dan *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAID) umumnya menjadi analgesik dasar, serta dikombinasikan dengan *opioid* sesuai kebutuhan. Analgesik intravena (IV) dapat menjadi solusi bagi pasien yang tidak dapat menerima analgesik per oral. Kombinasi *paracetamol* dan *ibuprofen* IV menunjukkan efek analgesik yang signifikan, dengan manfaat *opioid sparing*, antipiretik, serta dengan profil keamanan yang relatif baik pada pasien nyeri akut.

Kata Kunci: Analgesik, *ibuprofen*, kombinasi, NSAID, nyeri, *paracetamol*

ABSTRACT

The concept of multimodal analgesia is recommended for the treatment of pain. Paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are generally the basic analgesics, and are combined with opioids as needed. Intravenous (IV) analgesics may serve as an alternative for patients who cannot tolerate oral analgesics. The IV combination of paracetamol and ibuprofen for acute pain shows a significant analgesic effect with the benefits of opioid sparing, also with antipyretic effect, and with a relatively good safety profile. **Johan Indra Lukito. Intravenous Non-opioid Analgesic Combination for The Management of Acute Pain**

Keywords: Analgesic, *ibuprofen*, combination, NSAID, pain, *paracetamol*



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Tata laksana nyeri yang efektif tetap menjadi tantangan signifikan bagi klinisi.^{1,2} Nyeri adalah gejala yang paling umum dirasakan pasien serta menjadi alasan paling sering bagi pasien untuk mencari pertolongan medis.¹ Andersson, *et al*, menemukan bahwa nyeri sedang hingga berat dialami oleh 29% pasien rawat inap saat istirahat dan 41% saat beraktivitas.³ Wu, *et al*, menemukan bahwa nyeri terjadi pada sekitar 70% pasien rawat inap, dan nyeri akut derajat berat paling terkait dengan pembedahan.⁴ Gan, *et al*, menemukan sekitar 86% pasien pasca-operasi mengalami nyeri, dengan 75% mengalami nyeri derajat sedang sampai berat.⁵

KONSEP TATA LAKSANA NYERI

Dalam tata laksana nyeri dikenal konsep

Alamat Korespondensi email: johanindra7@gmail.com

analgesia multimodal, yaitu penggunaan beragam jenis analgesik dengan mekanisme kerja berbeda untuk memaksimalkan efikasi serta meminimalisir efek samping dari masing-masing komponen analgesik yang digunakan.⁶ World Health Organization menyarankan pemilihan jenis analgesik dan kombinasinya disesuaikan dengan intensitas nyeri yang diukur antara lain dengan metode *visual analog scale* (VAS), sebagai berikut:^{7,8}

- **Nyeri ringan (VAS 1-3):** analgesik *non-opioid* seperti *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAID) atau *paracetamol* dengan atau tanpa adjuvan, yaitu obat lain yang memiliki efek sekunder analgesik (misalnya antikonvulsan, *corticosteroid*, analgesik topikal)
- **Nyeri sedang (VAS 4-6):** *opioid* lemah (*hydrocodone*, *codeine*, *tramadol*) dengan

atau tanpa analgesik *non-opioid*, dan dengan atau tanpa adjuvan

- **Nyeri berat (VAS 7-10):** *opioid* kuat (*morphine*, *methadone*, *fentanyl*, *oxycodone*, *buprenorphine*, *hydromorphone*, *oxymorphone*) dengan atau tanpa analgesik *non-opioid*, dan dengan atau tanpa adjuvan

Pemberian analgesia multimodal dengan mengombinasikan berbagai jenis analgesik (mencakup analgesik sistemik, anestesi lokal, regional, dan neuraksial) sangat dianjurkan untuk pengobatan nyeri, termasuk nyeri pasca-operasi.⁹ Dalam hal analgesik sistemik, analgesik dasar umumnya adalah *paracetamol* dan/atau NSAID oral atau parenteral, jika perlu dikombinasikan dengan *opioid* dengan kekuatan sesuai kebutuhan.¹ Namun,



pemberian per oral mungkin tidak sesuai untuk pasien dengan kondisi tertentu, seperti intubasi, sedasi, mual dan muntah pasca-operasi, serta penurunan motilitas lambung.¹ Pada kondisi tersebut dibutuhkan analgesik intravena (IV).¹

Analgesik IV juga menawarkan beberapa keuntungan, di antaranya *onset* kerja lebih cepat dan mungkin lebih sedikit efek samping (karena kurangnya efek lintas pertama, penggunaan lebih terkontrol dan terpantau di rumah sakit dibandingkan dengan penggunaan mandiri/di rumah yang dapat overdosis).¹⁰ Pada pemberian per oral, peningkatan waktu absorpsi, metabolisme lintas pertama, serta absorpsi yang tidak konsisten karena pengosongan lambung melambat yang sering dialami pasien pasca-operasi dapat memperlambat *onset* atau mengurangi efek klinis.¹¹ Pada penelitian terhadap 106 pasien yang menjalani operasi telinga, hidung, dan tenggorokan, konsentrasi plasma *paracetamol* 1.000 mg yang cukup untuk memberikan efek analgesik (10 mg/L) dicapai pada 96% pasien yang menerima obat secara parenteral, namun hanya pada 67% pasien yang menerima obat per oral.¹²

OPIOID

Morphine, *fentanyl*, *oxycodone*, dan *hydromorphone* merupakan beberapa jenis *opioid* yang biasa digunakan untuk mengobati nyeri akut sedang hingga berat.¹³ Analgesik *opioid* dapat diberikan melalui

rute oral, subkutan, dan IV.¹³ Metode *patient-controlled analgesia* (PCA), yaitu pemberian analgesik *opioid* yang dosisnya dikendalikan pasien sesuai kebutuhan merupakan salah satu metode untuk mengobati nyeri akut, terutama nyeri pasca-operasi.¹³

Meskipun pengobatan nyeri berbasis *opioid* penting untuk mengurangi nyeri akut, efek samping membatasi peningkatan dosis dan efikasinya.¹⁴ Efek samping *opioid* perlu dipantau secara intensif dan diobati secara adekuat.¹³

Efek samping *opioid* yang paling umum berupa mual, muntah, pruritus, konstipasi, dan sedasi. Salah satu efek samping yang paling berbahaya adalah depresi pernapasan.¹³ Status pernapasan pasien harus dipantau teratur, terutama selama 24 jam pertama pemberian *opioid*.¹³ Tingkat sedasi pasien sangat penting dipantau karena merupakan indikator sensitif untuk depresi pernapasan.¹³ Risiko efek samping terutama terjadi pada anak dan pasien dengan gangguan pernapasan saat tidur.¹³ Pemberian *opioid* pasca-operasi pada anak dikaitkan dengan *obstructive sleep apnea* persisten dan desaturasi oksigen segera pasca-operasi.¹⁵⁻¹⁶ Selain itu, ada kelompok pasien yang cepat memetabolisme *codeine* menyebabkan peningkatan kadar *opioid* darah yang dapat berpotensi fatal.¹⁵⁻¹⁶

Opioid juga sering diberikan setelah operasi *caesar*.¹⁷ Selain dapat menyebabkan efek

samping pada ibu, transfer *opioid* melalui ASI dapat menyebabkan efek samping pada bayi, seperti sedasi dan depresi pernapasan.¹⁷

Kecuali konstipasi, efek samping *opioid* berbanding lurus dengan dosis.¹³ Dengan demikian, cara terbaik untuk mencegah efek samping *opioid* adalah dengan mengurangi dosis.¹³ Mengurangi dosis *opioid* saat sedasi makin dalam dapat membantu mencegah depresi pernapasan secara signifikan.¹³ *Opioid* sebaiknya diberikan dengan dosis efektif terendah, yang dapat lebih mudah tercapai melalui pendekatan analgesia multimodal.^{13,18} Dosis *opioid* bisa dikurangi (*opioid sparing*) jika dikombinasikan dengan analgesik *non-opioid*.¹³

PARACETAMOL

Paracetamol (*acetaminophen*) merupakan obat analgesik dan antipiretik yang paling umum digunakan karena toleransinya dan profil keamanannya yang baik.^{10,19-21} *Paracetamol* bekerja secara sentral di sistem saraf pusat. Diketahui ada 2 mekanisme kerja *paracetamol*, yaitu:¹⁹⁻²¹

- Melalui metabolitnya, yaitu *N-acylphenolamine* (AM404) berikatan dengan *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1) dan *cannabinoid 1* (CB1) di sistem saraf pusat (otak dan sumsum tulang belakang), menimbulkan efek analgesia.
- Melalui metabolitnya, yaitu *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) berikatan dengan *transient receptor potential ankyrin 1* (TRPA1) di sistem saraf pusat, menimbulkan efek antipiretik.

Tabel. Klasifikasi NSAID berdasarkan selektivitas penghambatan COX.³³

More COX-1 Selective	Nonselective	5-50-fold COX-2 Selective ^a	>5-50-fold COX-2 Selective ^a
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ketorolac ■ Flurbiprofen ■ Ketoprofen ■ Indomethacin ■ Aspirin ■ Naproxen ■ Tolmetin ■ Piroxicam ■ Meclofenamate 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ibuprofen ■ Fenoprofen^b ■ Sodium salicylate ■ Diflunisal 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sulindac ■ Diclofenac ■ Celecoxib ■ Meloxicam^c ■ Etodolac 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Etoricoxib^d ■ Lumiracoxib^d
Increased gastrointestinal effects - Increased cardiovascular effects			
^a Listed in order of increasing COX-2 selectivity ^b Equipotent for COX-1 and COX-2 selectivity ^c At higher doses, COX-2 selectivity decreases and COX-1 inhibition increases ⁵ ^d Not yet approved by the FDA			

Sediaan *paracetamol* IV memiliki fleksibilitas penggunaan selama periode peri- dan pasca-operasi.¹⁰ *Paracetamol* 1 g IV menunjukkan efikasi analgesik yang signifikan pada nyeri derajat sedang hingga berat pasca-operasi ortopedi dan pada nyeri pasca-operasi gigi molar ketiga.²¹⁻²³ Setelah operasi *caesar*, *paracetamol* IV terbukti mengurangi konsumsi *opioid* (*standardized mean difference* (SMD): -0,46; 95% *confidence interval* (CI) -0,83 hingga -0,09) dan intensitas nyeri (SMD: - 0,72; 95%CI -1,31 hingga -0,13).²⁴ Meta-analisis menunjukkan bahwa *paracetamol* IV dapat mengurangi konsumsi *opioid* pasca-operasi dan menurunkan skor nyeri pasca-operasi tanpa meningkatkan efek samping.²⁵

COX: cyclooxygenase; FDA: Food and Drug Administration; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug



Paracetamol IV dapat menjadi pilihan sebagai komponen analgesia multimodal tata laksana nyeri pasca-operasi.²⁵ Pada dosis yang dianjurkan, *paracetamol* tidak ditemukan memiliki efek samping serius.²¹⁻²³ Pemberian dosis harian *paracetamol* di atas 4.000 mg (dosis harian maksimum yang direkomendasikan) dapat meningkatkan risiko cedera hati.¹⁸

Paracetamol direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk nyeri dan demam pada pasien pediatrik.²⁶ *Paracetamol IV* direkomendasikan untuk diberikan melalui infus selama 15 menit dengan dosis umumnya berkisar 10-15 mg/kgBB, diberikan tiap 6, 8, atau 12 jam tergantung pada usia pasien.^{24,26} Studi observasional prospektif pada anak berusia <18 tahun menunjukkan bahwa *paracetamol IV* dapat diberikan selama 5 menit atau lebih cepat pada anak tanpa menyebabkan efek samping.²⁶

NSAID

NSAID (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*) sering digunakan untuk mengobati nyeri, demam, dan peradangan.^{10,26-30} NSAID bekerja menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX), sehingga menurunkan produksi *prostaglandin* (PG), dan dengan demikian proses inflamasi juga akan turun.^{31,32} COX terdiri dari dua isoform, yaitu COX-1 dan COX-2.^{32,33} COX-1 diekspresikan di banyak jaringan dan PG yang diproduksi oleh COX-1 berperan dalam proteksi mukosa lambung, pengaturan aliran darah ginjal, dan agregasi *platelet*.³² Sebaliknya, COX-2 tidak terdeteksi di sebagian besar jaringan normal, tetapi ekspresinya cepat diinduksi antara lain oleh sitokin proinflamasi.³² Ada bermacam-macam jenis NSAID.^{10,26-30} Umumnya NSAID dikategorikan menurut selektivitas relatif terhadap COX-1 dan COX-2, sebagai penghambat COX-1, NSAID non-selektif, atau penghambat COX-2.^{10,26-30}

Penghambatan COX-1 dapat menyebabkan efek samping gastrointestinal (GI).²⁸ Penghambatan COX-2 awalnya dikembangkan untuk mengurangi efek samping GI ini, tetapi kemudian diketahui berimplikasi pada efek samping kardiovaskular.²⁸ Perbedaan selektivitas penghambatan COX di antara jenis NSAID memengaruhi profil keamanan terkait GI, kardiovaskular, ginjal, hati, dan efek samping lainnya.^{10,26-30,32} NSAID relatif aman

asalkan digunakan dengan dosis efektif terendah dan durasi sesingkat mungkin.²⁸ Penggunaan NSAID sebaiknya dihentikan setelah gejala hilang.²⁸ Pasien disarankan tidak minum lebih dari satu jenis NSAID sekaligus.²⁸

Ibuprofen dan *ketorolac* merupakan jenis NSAID yang umum digunakan secara IV.^{10,26-30} *Ibuprofen* menghambat COX-1 2,5 kali lebih besar daripada COX-2, sedangkan *ketorolac* menghambat COX-1 lebih dari 300 kali lebih besar daripada COX-2 pada manusia.¹⁰ *Ibuprofen* dikaitkan dengan lebih sedikit efek samping GI, jantung, ginjal, hati, dan perdarahan daripada *ketorolac* karena selektivitas *ibuprofen* relatif seimbang antara COX-1 dan COX-2.²⁸⁻³⁰ Meta-analisis menemukan bahwa risiko relatif komplikasi saluran cerna atas untuk *ibuprofen* adalah 1,84 (95% CI, 1,54-2,20), lebih rendah signifikan dibandingkan risiko *ketorolac* sebesar 11,50 (95% CI, 5,56-23,78).³⁴ Dari segi efikasi, uji klinik yang membandingkan *ibuprofen IV* dan *ketorolac IV* dalam manajemen nyeri kolik ginjal akut menunjukkan bahwa *ibuprofen IV* bekerja lebih cepat dibandingkan *ketorolac IV* dalam meredakan nyeri kolik ginjal.³⁵ Tingkat bebas nyeri dengan *ibuprofen IV* dua lipat dari *ketorolac IV* (69,1% vs 30,8%) setelah 60 menit sejak pemberian.³⁵ Dalam uji klinik pada anak yang menjalani operasi perut, insiden demam pasca-operasi secara signifikan lebih rendah ($p=0,039$) pada kelompok *ibuprofen IV* (3%) dibandingkan kelompok *ketorolac IV* (20%) sebagai analgesik pasca-operasi.²⁹

Meta-analisis yang menilai komplikasi GI dari beberapa jenis NSAID non-selektif menemukan bahwa *ibuprofen* memiliki *odds ratio* terendah untuk risiko perdarahan GI, yaitu 1,9 pada dosis ≤ 1.200 mg/hari. Namun, risiko meningkat menjadi 3,9 jika dosis *ibuprofen* ≥ 1.800 mg/hari.³⁶⁻³⁸ Di antara NSAID, *ibuprofen* memiliki risiko efek samping kardiovaskular yang relatif rendah.²⁸ Risiko efek samping kardiovaskular meningkat hampir dua kali lipat (dari 1,05 menjadi 1,78) jika dosis > 1.200 mg/hari.³⁶⁻³⁸

Pada pasien euvolemik, NSAID tidak menyebabkan efek samping ginjal yang signifikan, namun seiring bertambahnya usia pasien dan penurunan fungsi ginjal, kadar plasma NSAID dapat meningkat dan waktu paruh makin panjang, sehingga

dapat menyebabkan cedera ginjal akut, hiperkalemia, edema perifer, dan hipertensi.²⁸ Dengan demikian, dosis NSAID harus disesuaikan untuk populasi pasien ini. NSAID juga dapat mengganggu efikasi terapi antihipertensi.²⁸ Risiko gangguan ginjal yang lebih tinggi diamati pada pengguna diuretik bersamaan dengan NSAID.²⁸ *Ibuprofen* tidak berhubungan dengan peningkatan risiko gagal ginjal akut pada dosis *over-the-counter* (OTC) yang lebih rendah, namun risiko ini meningkat pada dosis *ibuprofen* lebih tinggi (*adjusted odds ratio* adalah 0,94, 1,89, dan 2,32 masing-masing pada dosis ≤ 1.200 mg/hari, 1.200-2.400 mg/hari, dan ≥ 2.400 mg/hari).²⁸

Efek samping hati yang dilaporkan selama penggunaan *ibuprofen* dinilai rendah, karena waktu paruh plasma singkat (1,8-2 jam) dan sedikitnya metabolit patologis.²⁸ Gagal hati akut setelah penggunaan NSAID jarang memerlukan transplantasi.²⁸ Tingkat kejadiannya per juta pengobatan-tahun (interval kepercayaan 95%) adalah 2,28 (1,21-3,90) untuk *ibuprofen*, jauh lebih rendah dibandingkan *ketorolac* sebesar 19,44 (2,33-70,26) yang merupakan tingkat kejadian tertinggi di antara NSAID.²⁸

Uji klinik telah menunjukkan bahwa *ibuprofen IV* 400 mg memiliki efikasi dan keamanan yang sebanding dengan *paracetamol IV* 1.000 mg untuk pengobatan demam dan nyeri pada orang dewasa di Unit Gawat Darurat (UGD).³⁹ Hasil serupa juga ditunjukkan meta-analisis yang mencakup anak usia ≤ 18 tahun.⁴⁰ Efikasi dan keamanan *ibuprofen IV* pada anak juga telah ditunjukkan dalam beberapa uji klinik.⁴¹⁻⁴³ Penambahan *ibuprofen IV* 10 mg/kgBB/6 jam selama 24 jam ke rejimen analgesia multimodal untuk manajemen nyeri pasca-operasi jantung pediatrik terbukti aman dan efektif mengurangi konsumsi *opioid* dan skor nyeri.⁴² *Ibuprofen IV* 10 mg/kgBB diinfus selama 15 menit intraoperatif setelah induksi anestesi secara signifikan mengurangi kejadian agitasi darurat/*emergence agitation* pasca-anestesi umum pada anak.⁴³

Pemberian *ibuprofen IV* dengan dosis 400 dan 800 mg setiap 6 jam pasca-operasi bersama *morphine IV* secara PCA menghasilkan analgesia yang lebih baik, tetapi hanya dosis 800 mg yang menunjukkan efek *opioid sparing*.²⁴ Meta-analisis yang menilai efikasi analgesik *ibuprofen* dosis tunggal untuk nyeri



pasca-operasi derajat sedang dan berat pada orang dewasa menemukan bahwa efikasi *ibuprofen* dosis 200 mg tidak berbeda signifikan dengan dosis 400 mg.⁴⁴

Kombinasi *Paracetamol* dan *Ibuprofen*

Kombinasi *paracetamol* dan *ibuprofen* adalah kombinasi *non-opioid* yang ideal.^{1,10} *Ibuprofen* merupakan NSAID yang paling logis dipilih karena profil efikasi dan keamanan telah dikenal, baik sebagai obat resep maupun obat OTC.^{1,10}

Ada beberapa cara pemberian kombinasi *paracetamol* dan *ibuprofen*. Mencampur sediaan IV tunggal *paracetamol* dan *ibuprofen* tidak mungkin karena memiliki pH berbeda.⁴⁵ pH sediaan *ibuprofen* IV tunggal sekitar 7, sedangkan pH sediaan *paracetamol* IV tunggal sekitar 5,5 hingga 6,0. pH 7 mencegah pengendapan *ibuprofen*, sedangkan pH 5,5 hingga 6,0 dibutuhkan untuk mencegah degradasi *paracetamol*.⁴⁵ Namun di sisi lain, pada pH 7 *paracetamol* mengalami degradasi yang signifikan, sedangkan pada pH 5,5 hingga 6,0 akan terjadi pengendapan *ibuprofen*.⁴⁵ Cara lainnya dengan penggunaan secara berurutan dari sediaan IV tunggal *paracetamol* dan *ibuprofen* akan membutuhkan waktu pemberian yang relatif lama, mencakup 15 menit untuk infus *paracetamol* dan 30 menit untuk infus *ibuprofen*, belum termasuk waktu untuk rekonstitusi dan pembilasan jalur infus di antara pemberian obat.^{46,47} Pemberian obat secara IV dengan durasi yang lebih lama juga dapat meningkatkan risiko timbulnya efek samping, seperti flebitis dan infeksi.⁴⁸

Di sisi lain, kombinasi dosis tetap (KDT) *ibuprofen-paracetamol* dengan formula yang stabil dan aman telah tersedia, baik dalam sediaan oral maupun parenteral, yang diberikan secara infus IV selama 15 menit.^{2,18,49,50} KDT *ibuprofen-paracetamol* memiliki profil farmakokinetik yang mirip dengan masing-masing komponen zat aktif tunggalnya.⁴⁸ Profil farmakokinetik KDT *ibuprofen-paracetamol* pada remaja umumnya serupa dengan pada orang dewasa dan umumnya ditoleransi dengan baik.⁴⁹ Secara keseluruhan, parameter farmakokinetik antara KDT *ibuprofen-paracetamol* yang diberikan secara IV atau oral adalah serupa.⁵⁰ Bioavailabilitas relatif *paracetamol* (93,73%) dan *ibuprofen* (96,60%) mengkonfirmasi kesetaraan farmakokinetik dari formulasi

KDT *ibuprofen-paracetamol* oral dan IV.⁵⁰ Dibandingkan dengan sediaan per oral, dosis *ibuprofen* dan *paracetamol* yang sama jika diberikan dalam formulasi IV menghasilkan peningkatan sekitar dua kali lipat dalam nilai konsentrasi plasma maksimum (C_{max}). Waktu untuk mencapai konsentrasi plasma maksimum (T_{max}) setelah pemberian IV dicapai lebih cepat dibandingkan dengan formulasi oral.⁵⁰

Efikasi dan keamanan KDT *paracetamol-ibuprofen* IV telah ditunjukkan dalam uji klinik multisenter, acak, tersamar ganda, melibatkan 276 pasien dewasa yang mengalami nyeri derajat sedang hingga berat setelah operasi bunionektomi. Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian KDT *paracetamol-ibuprofen* IV menghasilkan efek analgesik serta efek *opioid sparing* yang lebih signifikan dibandingkan *paracetamol* IV ataupun *ibuprofen* IV tunggal tanpa peningkatan efek samping.² Sesuai panduan European Medicines Agency (EMA) yang merekomendasikan bunionektomi sebagai model nyeri sedang hingga berat untuk studi efikasi obat untuk nyeri akut, maka hasil penelitian ini dapat berlaku untuk semua pasien yang mengalami nyeri akut.⁵¹ Hasil serupa juga disimpulkan dalam meta-analisis oleh Abushanab, *et al*.⁵² Profil keamanan KDT *paracetamol-ibuprofen* IV untuk penggunaan pasca-operasi juga telah ditunjukkan dalam penelitian multisenter, label terbuka pada 232 pasien dewasa berusia 19-87 tahun pasca-operasi bedah umum, plastik, atau ortopedi non-laparoskopi.⁵³ Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian KDT *paracetamol-ibuprofen* IV dapat ditoleransi dan diterima dengan baik oleh peserta untuk pengobatan nyeri akut dengan durasi penggunaan 48 jam-5 hari.⁵³ Tidak ada perbedaan terkait profil keamanan pada pasien yang lebih tua.⁵³

Dalam studi kohort retrospektif oleh Bettiol, *et al*, pada pasien yang diresepkan dengan kombinasi analgesik yang berbeda untuk nyeri muskuloskeletal akut menemukan bahwa KDT *paracetamol-ibuprofen* secara signifikan lebih efektif daripada analgesik sistemik lainnya (mencakup analgesik *opioid* dan *non-opioid*, antiinflamasi dan antirematik, serta *corticosteroid* sistemik) dalam mencegah nyeri persisten.⁵⁴ Chang, *et al*, menemukan bahwa kombinasi *paracetamol* dengan *ibuprofen* 400 mg menghasilkan efikasi analgesik yang sebanding dengan kombinasi *paracetamol*

dengan *oxycodone* 5 mg atau *hydrocodone* 5 mg atau *codeine* 30 mg pada pasien dengan cedera tungkai bawah (meliputi keseleo, fraktur, memar).⁵⁵ Kombinasi *paracetamol* dan *ibuprofen* lebih unggul daripada *paracetamol* saja atau *paracetamol* dan *codeine* dalam mengontrol nyeri pasca-bedah mikrografi Mohs/Mohs *micrographic surgery* dan rekonstruksi untuk kanker kulit kepala dan leher.⁵⁶

Uji klinik Playne, *et al*, pada 251 anak usia 2-12 tahun yang menjalani adenotonsilektomi dan diacak menjadi dua kelompok dosis KDT *paracetamol* dan *ibuprofen* (*paracetamol* 12 mg/kgBB + *ibuprofen* 3,6 mg/kgBB dan *paracetamol* 15 mg/kgBB + *ibuprofen* 4,5 mg/kgBB) menemukan kedua rejimen dosis KDT tersebut memiliki efikasi analgesia dan profil keamanan yang sebanding.⁵⁷ Hasil sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa kombinasi NSAID dan *paracetamol* aman dan efektif mengurangi 35%-40% kebutuhan *opioid* perioperatif pada anak.⁵⁸ Efek positif paling konsisten terlihat ketika kebutuhan *opioid* relatif tinggi dan dititrasi dengan analgesia yang dikendalikan perawat/*nurse-controlled analgesia* (NCA) atau PCA.⁵⁸ Peneliti juga menemukan bahwa dosis NSAID dan *paracetamol* yang digunakan dalam uji klinik tidak terkait dengan peningkatan efek samping.⁵⁸

Kombinasi *paracetamol* dan *ibuprofen* dianjurkan sebagai analgesik untuk pasien pasca-operasi *caesar* dalam protokol *enhanced recovery after caesarean delivery* (ERAC) yang bertujuan meningkatkan pemulihan pasca-operasi, mengurangi konsumsi *opioid*, mempersingkat lama rawat, dan meningkatkan kesehatan ibu dan bayi.⁵⁹ Uji klinik acak tersamar ganda menunjukkan skor *numeric rating scale* saat diam, gerak, dan kadar substansi P pasca-operasi *caesar* dengan pemberian analgesik kombinasi *ibuprofen* 400 mg IV dan *paracetamol* 1 g IV lebih rendah dibandingkan *ibuprofen* 800 mg IV saja.⁶⁰ Dinis, *et al*, mengacak 170 wanita pasca-persalinan *caesar* untuk mendapat terapi analgesik kombinasi *paracetamol* dan *ibuprofen* dengan atau tanpa *opioid hydrocodone*.⁶¹ Hasilnya, skor nyeri 2-4 minggu setelah persalinan *caesar* lebih rendah pada wanita yang menerima kombinasi analgesik *paracetamol* dan *ibuprofen* tanpa *opioid*.⁶¹ Poljak, *et al*, melakukan uji klinik pada wanita



analgesik kombinasi secara terjadwal atau sesuai kebutuhan dengan *paracetamol* dan *ibuprofen*.⁶² Studi ini menunjukkan bahwa pemberian *ibuprofen* 600 mg dan *paracetamol* 650 mg setiap 6 jam secara terjadwal tidak hanya mengurangi dua pertiga dosis *opioid* pasca-persalinan, tetapi juga menurunkan skor nyeri, serta peningkatan signifikan jumlah wanita yang tidak menggunakan *opioid* sama sekali.⁶² Hasil serupa juga ditunjukkan dalam uji klinik oleh Valentine, *et al.*¹⁷

Selain efek analgesik dan *opioid sparing*, kombinasi *ibuprofen* dan *paracetamol* juga

memberikan efek antipiretik yang aman dan efektif bahkan dengan *onset* lebih cepat dibandingkan dosis yang sama pada monoterapi *ibuprofen* atau *paracetamol* saja pada anak dan orang dewasa.^{63,64}

SIMPULAN

- Konsep analgesia multimodal dengan mengombinasikan berbagai jenis analgesik dianjurkan untuk pengobatan nyeri.
- Caraterbaik untuk mencegah efek samping *opioid* adalah dengan mengurangi dosis *opioid*. Efek pengurangan dosis *opioid*

(*opioid sparing*) dihasilkan jika analgesik *non-opioid* dikombinasikan dengan *opioid*.

- *Paracetamol* dan *ibuprofen* adalah kombinasi *non-opioid* ideal serta telah dikenal, baik dari segi efikasi maupun keamanan. Kombinasi *paracetamol* dan *ibuprofen* IV tidak hanya menunjukkan efek analgesik yang signifikan, namun juga manfaat *opioid sparing*, antipiretik, serta dengan profil keamanan yang relatif baik pada pasien anak dan dewasa dengan nyeri akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lin LY, Hung TC, Lai YH. Pain control and related factors in hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(30):e26768.
2. Daniels SE, Playne R, Stanescu I, Zhang J, Gottlieb IJ, Atkinson HC. Efficacy and safety of an intravenous acetaminophen/ibuprofen fixed-dose combination after bunionectomy: A randomized, double-blind, factorial, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2019;41(10):1982-95.e8.
3. Andersson V, Bergman S, Henschel I, Ene KW, Otterström-Rydberg E, Simonsson H, et al. Pain and pain management in hospitalized patients before and after an intervention. *Scand J Pain*. 2017;15:22-9.
4. Wu CL, Hung YL, Wang YR, Huang HM, Chang CH, Wu CC, et al. Pain prevalence in hospitalized patients at a tertiary academic medical center: Exploring severe persistent pain. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243574.
5. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: Results from a US national survey. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1):149-60.
6. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, et al. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(1):3. doi: 10.1007/s11916-017-0607-y. PMID: 28132136.
7. Anekar AA, Cascella M. WHO analgesic ladder. 2021 May 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32119322.
8. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React*. 1985;7(1):93-6.
9. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131-57.
10. Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: A scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68(1):3-12.
11. Power DBM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett APKF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:25-56.
12. Van Der Westhuizen J, Kuo PY, Reed EW, Holder K. Randomised controlled trial comparing oral and intravenous paracetamol (acetaminophen) plasma levels when given as preoperative analgesia. *Anaesth Intensiv Care*. 2011;39:242-6.
13. Medscape. Acute Pain: Assessment and treatment [Internet]. 2011 [Cited 2023 March 21]. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/735034_4
14. Freo U. Paracetamol for multimodal analgesia. *Pain Manag*. 2022 Sep;12(6):737-50.
15. Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1343-e1347.
16. Kelly LE, Sommer DD, Ramakrishna J, Hoffbauer S, Arbab-Tafti S, Reid D, et al. Morphine or ibuprofen for post-tonsillectomy analgesia: a randomized trial. *Pediatrics*. 2015;135(2):307-13.
17. Valentine AR, Carvalho B, Lazo TA, Riley ET. Scheduled acetaminophen with as-needed opioids compared to as-needed acetaminophen plus opioids for post-cesarean pain management. *Int J Obstet Anesth*. 2015;24(3):210-6.
18. Daniels SE, Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C. Analgesic efficacy of an acetaminophen/ibuprofen fixed-dose combination in moderate to severe postoperative dental pain: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2018;40(10):1765-76.e5.
19. Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol - An old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020 Aug 7. doi: 10.1111/1440-1681.13392. Epub ahead of print. PMID: 32767405.



20. Ohashi N, Kohno T. Analgesic effect of acetaminophen: A review of known and novel mechanisms of action. *Front Pharmacol.* 2020;11:580289. doi: 10.3389/fphar.2020.580289. PMID: 33328986; PMCID: PMC7734311.
21. Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain.* 2006 May;10(4):371-7.
22. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology.* 2005;102(4):822-31.
23. Moller PL, Juhl GI, Payen-Champenois C, Skoglund LA. Intravenous acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesth Analg.* 2005;101(1):90-6.
24. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Alcock M, Halliwell R, Mott JF. Australian and New Zealand College of Anaesthetists. Acute pain management: Scientific evidence. Fifth edition [Internet]. 2020. Available from: <https://www.anzca.edu.au/resources/college-publications/acute-pain-management/apmse5.pdf>
25. Yin F, Wang XH, Liu F. Effect of intravenous paracetamol on opioid consumption in multimodal analgesia after lumbar disc surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022;13:860106.
26. Eliassen A, Otnes S, Matz M, Aunsholt L, Mathiasen R. Safety of rapid intravenous paracetamol infusion in paediatric patients. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021;3:100077.
27. Bonnesen K, Schmidt M. Recategorization of non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to clinical relevance: Abandoning the traditional NSAID terminology. *Can J Cardiol.* 2021;37(11):1705-7.
28. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen safety at the golden anniversary: Are all NSAIDs the same? A narrative review. *Adv Ther.* 2020;37(1):61-82.
29. Abdelbaser I, Mageed NA, El-Emam EM, AlSeoudy MM. Comparison of intravenous ibuprofen versus ketorolac for postoperative analgesia in children undergoing lower abdominal surgery: A randomized, controlled, non-inferiority study. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed).* 2022;69(8):463-71.
30. Uribe AA, Arbona FL, Flanigan DC, Kaeding CC, Palettas M, Bergese SD. Comparing the efficacy of IV ibuprofen and ketorolac in the management of postoperative pain following arthroscopic knee surgery. A randomized double-blind active comparator pilot study. *Front Surg.* 2018;5:59.
31. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2017;9(6):7204-18.
32. Zarghi A, Arfaei S. Selective COX-2 inhibitors: A review of their structure-activity relationships. *Iran J Pharm Res.* 2011;10(4):655-83.
33. Timpe Behnen E. Ask the expert: Which NSAIDs are most selective for COX-1 and COX-2? *Pract Pain Manag.* 2013;13(7).
34. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (SOS) project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127-46.
35. Forouzanfar MM, Mohammadi K, Hashemi B, Safari S. Comparison of intravenous ibuprofen with intravenous ketorolac in renal colic pain management: A clinical trial. *Anesth Pain Med.* 2019;9(1):e86963.
36. Motov S, Masoudi A, Drapkin J, Sotomayor C, Kim S, Butt M, et al. Comparison of oral ibuprofen at three single-dose regimens for treating acute pain in the emergency department: A randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2019;74(4):530-7.
37. Matthews ML. The role of dose reduction with NSAID use. *Am J Manag Care.* 2013;19(14 suppl):s273-s277.
38. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(3):320-6.
39. Can Ö, Kıyan GS, Yalçınlı S. Perbandingan ibuprofen dan parasetamol intravena dalam pengobatan demam: Sebuah studi double-blind acak. *Am J Emerg Med.* 2021;46:102-6.
40. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2207-22.
41. Khalil SN, Hahn BJ, Chumpitazi CE, Rock AD, Kaelin BA, Macias CG. A multicenter, randomized, open-label, active-comparator trial to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for treatment of fever in hospitalized pediatric patients. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):42.
42. Abdelbaser I, Abo-Zeid M, Hayes S, Taman HI. The analgesic effects of the addition of intravenous ibuprofen to a multimodal analgesia regimen for pain management after pediatric cardiac surgery: A randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023;37(3):445-50.
43. Gao Z, Zhang J, Nie X, Cui X. Effectiveness of intravenous ibuprofen on emergence agitation in children undergoing tonsillectomy with propofol and remifentanyl anesthesia: A randomized controlled trial. *J Pain Res.* 2022;15:1401-10.
44. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(3):CD001548.



45. Jacobsen T. Aqueous formulation comprising paracetamol and ibuprofen [Internet]. 2016 [Cited 2023 March 31]. Available from: <https://patents.google.com/patent/WO2016008546A1/en>
46. Ibuprofen IV (Rx) [Internet]. 2023 [Cited 2023 March 31]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/caldolor-neoprofen-ibuprofen-iv-999790#11>
47. Acetaminophen IV (Rx) [Internet]. 2023 [Cited 2023 March 31]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/ofirmev-acetaminophen-iv-999610#11>
48. Morrell E. Reducing risks and improving vascular access outcomes. *J Infus Nurs.* 2020;43(4):222-8. doi: 10.1097/NAN.0000000000000377. PMID: 32618956; PMCID: PMC7410015.
49. Tarabar S, Kelsh D, Vince B, Leyva R, Song D, Matschke K, et al. Phase I pharmacokinetic study of fixed-dose combinations of ibuprofen and acetaminophen in healthy adult and adolescent populations. *Drugs R D.* 2020;20(1):23-37.
50. Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C, Salem II, Beasley CP, Robson R. Pharmacokinetics and bioavailability of a fixed-dose combination of ibuprofen and paracetamol after intravenous and oral administration. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):625-32.
51. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain [Internet]. 2016 [Cited 2023 March 31]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/12/WC500219131.pdf.
52. Abushanab D, Al-Badriyeh D. Efficacy and safety of ibuprofen plus paracetamol in a fixed-dose combination for acute postoperative pain in adults: meta-analysis and a trial sequential analysis. *CNS Drugs.* 2021 Jan;35(1):105-120. doi: 10.1007/s40263-020-00777-7. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33428176.
53. Gottlieb IJ, Gilchrist N, Carson S, Stanescu I, Atkinson H. Extending the safety profile of the post-operative administration of an intravenous acetaminophen/ibuprofen fixed dose combination: An open-label, multi-center, single arm, multiple dose study. *Biomed Pharmacother.* 2021;139:111710.
54. Bettiol A, Marconi E, Vannacci A, Simonetti M, Magni A, Cricelli C, et al. Effectiveness of ibuprofen plus paracetamol combination on persistence of acute musculoskeletal disorders in primary care patients. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(4):1045-54.
55. Chang AK, Bijur PE, Esses D, Barnaby DP, Baer J. Effect of a single dose of oral opioid and nonopioid analgesics on acute extremity pain in the emergency department: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(17):1661-7.
56. Sniezek PJ, Brodland DG, Zitelli JA. A randomized controlled trial comparing acetaminophen, acetaminophen and ibuprofen, and acetaminophen and codeine for postoperative pain relief after Mohs surgery and cutaneous reconstruction. *Dermatol Surg.* 2011:1007-13.
57. Playne R, Anderson BJ, Frampton C, Stanescu I, Atkinson HC. Analgesic effectiveness, pharmacokinetics, and safety of a paracetamol/ibuprofen fixed-dose combination in children undergoing adenotonsillectomy: A randomized, single-blind, parallel group trial. *Paediatr Anaesth.* 2018;28(12):1087-95.
58. Wong I, St John-Green C, Walker SM. Opioid sparing effects of peri-operative paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Paediatr Anaesth* 2013;23:475-95.
59. Patel K, Zakowski M. Enhanced recovery after cesarean: Current and emerging trends. *Curr Anesthesiol Rep.* 2021;11(2):136-44.
60. Syawal A, Ahmad MR, Wirawan NS, Musba AMT, Muhadi R, Damayanthie M. Perbandingan antara kombinasi ibuprofen dan paracetamol dengan ibuprofen terhadap derajat nyeri dan kadar substansi-p pasca seksio sesarea dengan anestesi spinal. *JAOI* 2022;5(1): 135-41.
61. Dinis J, Soto E, Pedroza C, Chauhan SP, Blackwell S, Sibai B. Nonopioid versus opioid analgesia after hospital discharge following cesarean delivery: A randomized equivalence trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):488.e1-488.e8.
62. Poljak D, Chappelle J. The effect of a scheduled regimen of acetaminophen and ibuprofen on opioid use following cesarean delivery. *J Perinat Med.* 2020;48(2):153-6.
63. Smith W, Leyva R, Kellstein D, Arthur E, Cruz-Rivera M. Efficacy of a fixed-dose combination of ibuprofen and acetaminophen compared with individual monocomponents in adult male subjects with endotoxin-induced fever: A randomized controlled trial. *Clin Ther.* 2021;43(7):1213-27.
64. Vyas FI, Rana DA, Patel PM, Patel VJ, Bhavsar RH. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. *Perspect Clin Res.* 2014;5(1):25-31.