

## Pengaruh Pemberian Simvastatin Terhadap Profil Farmakokinetika Rivaroxaban

\*Yusella Budi Paradina, Destria Indah Sari, Nani Kartinah  
Prodi Farmasi FMIPA Universitas Lambung Mangkurat

\*Email: budiparadina@gmail.com

### Abstrak

Rivaroxaban dan simvastatin merupakan dua obat yang digunakan dalam terapi Fibrilasi atrium (FA) dan keduanya dimetabolisme oleh enzim CYP3A4. Penggunaan dua obat atau lebih pada waktu bersamaan dapat meningkatkan atau menurunkan kadar obat dalam darah. Tujuan dari penelitian yaitu untuk mengetahui pengaruh simvastatin terhadap nilai  $C_{p_{maks}}$ ,  $t_{1/2}$  dan AUC rivaroxaban pada tikus jantan Wistar. Penelitian ini terdiri dari kelompok kontrol (rivaroxaban 10 mg.kgBB<sup>-1</sup>) dan kelompok perlakuan (rivaroxaban 10 mg.kgBB<sup>-1</sup> dan simvastatin 10 mg.kgBB<sup>-1</sup>). Cuplikan darah diambil pada waktu 0,25; 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 6,00 dan 7,00 jam. Analisis kadar rivaroxaban menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis derivatif pertama yang telah divalidasi. Analisis profil farmakokinetika menggunakan SPSS dengan metode *t-test*, menunjukkan tidak ada peningkatan yang signifikan pada nilai  $C_{p_{maks}}$  dan  $t_{1/2}$  rivaroxaban ( $p > 0,05$ ) dari 9,946  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  menjadi 11,799  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  dan dari 3,90 jam menjadi 4,39 jam. Nilai AUC meningkat secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dari 37,220  $\mu\text{g.jam.mL}^{-1}$  menjadi 46,560  $\mu\text{g.jam.mL}^{-1}$ . Dengan demikian, pemberian simvastatin dapat mempengaruhi farmakokinetika rivaroxaban.

**Kata kunci :** Rivaroxaban, Simvastatin, Interaksi Farmakokinetika.

### Abstract

*Rivaroxaban and simvastatin are two drugs used in the treatment of atrial fibrillation (AF) and based on research both metabolized by the CYP3A4 enzyme. The use of two or more drugs at the same time may increase or decrease the blood levels of plasma. The purpose of this study was to determine the effect of simvastatin on  $C_{p_{max}}$ ,  $t_{1/2}$  and AUC of rivaroxaban in Wistar male rats. This study consisted of a control group (rivaroxaban 10 mg.kgBB<sup>-1</sup>) and treatment group (rivaroxaban 10 mg.kgBB<sup>-1</sup> and simvastatin 10 mg.kgBB<sup>-1</sup>). Blood samples were taken at the time of 0.25; 0.50; 0.75; 1.00; 1.50; 2.00; 3.00; 4.00; 5.00; 6.00 and 7.00 hours. Analysis of rivaroxaban in plasma was using a first derivative method of UV-Vis spectrophotometry that has been validated. Pharmacokinetics profile analysis using SPSS method of *t-test*, showed no significant increase in the value of  $C_{p_{maks}}$  and  $t_{1/2}$  of rivaroxaban ( $p > 0.05$ ) from 9.946  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  to 11.799  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  and 3.90 hours to 4.39 hours. AUC value increased significantly ( $p < 0.05$ ) from 37.220  $\mu\text{g.hour.mL}^{-1}$  to 46.560  $\mu\text{g.hour.mL}^{-1}$ . Therefore, simvastatin can affect the pharmacokinetics of rivaroxaban.*

**Keywords :** Rivaroxaban, Simvastatin, Pharmacokinetics Interaction.

## I. PENDAHULUAN

Fibrilasi atrium (FA) adalah takikardia supraventricular dengan karakteristik aktivasi atrium yang tidak terkoordinasi (gangguan irama jantung), dimana FA juga dihubungkan dengan peningkatan 5 kali kejadian stroke (Yansen & Yuinadi, 2013). Obat golongan antikoagulan telah lama digunakan untuk pencegahan stroke pada pasien dengan fibrilasi atrium (FA). Seiring dengan berkembangnya pengobatan FA dan banyaknya interaksi obat antikoagulan warfarin, dikembangkan juga beberapa antikoagulan baru, salah satunya adalah rivaroxaban yang memiliki indeks terapi yang lebih luas, dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien dewasa, dan efek antikoagulan yang dapat diramalkan pada rentang dosis 5-80 mg (Nursalim & Setiabudi, 2012).

Rivaroxaban dapat menurunkan kekambuhan stroke 13 %, dibandingkan dengan warfarin (Riyanto, 2011). Rivaroxaban diberikan secara oral satu kali sehari sehingga dapat meningkatkan kepatuhan minum obat. Rivaroxaban juga digunakan sebagai pencegahan munculnya kardiovaskular sekunder pada pasien dengan sindrom koroner akut. Namun obat ini harus digunakan dalam jangka panjang sehingga perlu diperhatikan penggunaannya jika diberikan bersamaan dengan obat lain.

Salah satu obat yang direkomendasikan untuk pencegahan primer dan sekunder pada pasien FA adalah obat golongan statin (ESC, 2010). Penggunaan rutin simvastatin pada pasien dengan FA tidak hanya dapat mengurangi Total Cholesterol

(TC) serum dan Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C), tetapi juga mengurangi tingkat kekambuhan FA paroksimal, mengurangi terjadinya FA persisten, dan selanjutnya mengurangi terjadinya peristiwa iskemik terkait (Chi *et al.*, 2007). Golongan statin yang bekerja dengan menurunkan LDL dan meningkatkan HDL telah terbukti dapat menurunkan progresi aterosklerosis koroner (Neal, 2006). Aterosklerosis karotid berada pada risiko tinggi mengembangkan FA (Willeit, 2013).

Meningkatnya kompleksitas obat-obat yang digunakan dalam pengobatan saat ini dan kecenderungan praktik polifarmasi memungkinkan terjadinya interaksi obat (Kee and Hayes, 1996). Interaksi obat pola farmakokinetika dapat mempengaruhi nilai C<sub>pmaks</sub> (Konsentrasi obat maksimum); AUC (Luas area dibawah kurva) dan t<sub>1/2</sub> (waktu paruh) dari suatu obat karena adanya pemberian obat lain secara bersamaan (Aslam, 2003). Beberapa obat seperti ketokonazol, ritonavir, klaritromisin, dan eritromisin dapat meningkatkan nilai C<sub>pmaks</sub> dan AUC dari rivaroxaban (Jenssen, 2011). Penggunaan bersamaan rivaroxaban dengan naproxen juga dapat meningkatkan nilai C<sub>pmaks</sub> dan AUC, serta mempercepat t<sub>1/2</sub> obat rivaroxaban (Kubitza, 2006).

Dua jenis obat atau lebih dapat berinteraksi satu sama lain dalam tubuh karena dimetabolisme di tempat yang sama seperti interaksi siklosporine dan simvastatin yang dimetabolisme di CYP3A4, interaksi yang terjadi yaitu inhibisi kompetitif (Beaird, 2000). Inhibisi kompetitif merupakan

interaksi di mana kedua senyawa yang memiliki struktur substrat yang sama bersaing menempati sisi aktif enzim sehingga terbentuk kompleks enzim. Interaksi ini juga dapat terjadi antara obat rivaroxaban dengan simvastatin yang digunakan bersamaan untuk terapi pada pasien FA karena kedua obat ini merupakan substrat enzim CYP3A4 (Bjelaković *et al.*, 2002). Hasil penelitian Cohen *et al* (2000) menyatakan bahwa simvastatin mampu menghambat metabolisme substrat testosteron  $\beta$ -hydroxylation dan nifedipine aromatization pada enzim CYP3A4. Inhibisi enzim menyebabkan kecepatan eliminasi obat secara keseluruhan menurun dan Cpmaks lebih tinggi (Joenoës, 2006). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui terjadinya perubahan profil farmakokinetika rivaroxaban yang merupakan substrat enzim CYP3A4 akibat penggunaan bersamaan dengan simvastatin.

## II. METODE PENELITIAN

### A. Model Penelitian

Model penelitian ini merupakan penelitian eksperimental.

### B. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian kali ini adalah aquades, metanol (Merck®), PEG 400 (Merck®), Na-CMC (Merck®), Rivaroxaban (Joye®), dan Simvastatin (Zhejiang Jiangbei Pharmaceutical®).

### C. Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu pemberian simvastatin secara oral dalam waktu bersamaan. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah Cpmaks, AUC dan  $t_{1/2}$  dari rivaroxaban pada tikus jantan galur Wistar. Variabel kontrol dalam penelitian ini yaitu jenis tikus yang digunakan, merupakan jenis tikus galur Wistar dengan berat 200-300 gram yang berumur 3-4 bulan.

### D. Prosedur Penelitian

Penentuan profil farmakokinetika rivaroxaban menggunakan metode rancangan acak lengkap pola searah dengan menggunakan 2 kelompok hewan uji, Kelompok I berupa kelompok kontrol dan kelompok II yaitu kelompok perlakuan, yang masing-masing kelompok berisi 5 ekor tikus jantan galur Wistar. Kelompok I diberikan larutan stok rivaroxaban secara oral dengan dosis 10 mg/kg (Wienz *et al.*, 2009). Kelompok II diberikan larutan stok rivaroxaban dengan dosis yang sama seperti kelompok I dan larutan stok simvastatin dengan dosis 10 mg/kg secara oral. Hewan uji diadaptasikan terlebih dahulu terhadap lingkungan selama 1 minggu dan dipuasakan selama 14 jam terlebih dahulu sebelum diberi perlakuan. Darah kemudian diambil sebanyak  $\pm 0,5$  mL melalui vena lateralis ekor pada waktu 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6 dan 7 jam.

Sampel darah yang telah dikumpulkan dalam selang waktu yang telah ditentukan, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 2000 rpm selama

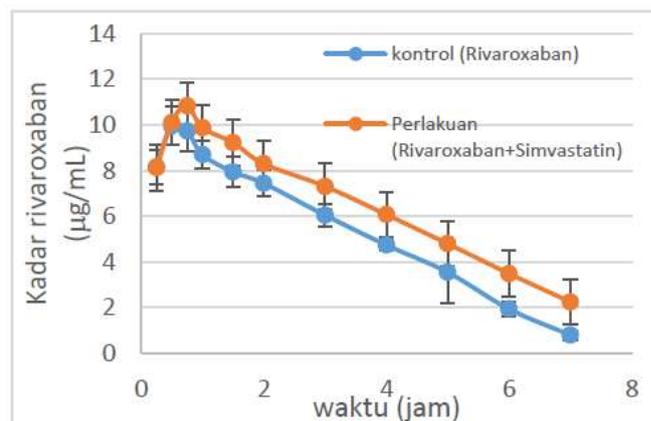
20 menit. Supernatan yang terbentuk diambil dan ditambahkan asetonitril dengan perbandingan 1:2. Serum yang didapat kemudian dibaca serapannya dengan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis derivatif pada panjang gelombang analisis yang telah didapatkan. Amplitudo yang didapat digunakan untuk menghitung kadar dan nilai-nilai dari parameter farmakokinetika rivaroxaban ( $C_{pmax}$ , AUC dan  $t_{1/2}$ ). Hasil perhitungan  $C_{pmax}$ , AUC dan  $t_{1/2}$  rivaroxaban dari kedua kelompok dibandingkan secara statistika dengan menggunakan metode t-test (uji tidak berpasangan) dengan taraf kepercayaan 95 %. Perhitungan dilakukan dengan menggunakan piranti lunak SPSS.

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Panjang gelombang analisis untuk pencarian kadar rivaroxaban yaitu 236 nm, yaitu panjang gelombang yang didapatkan dari metode zero crossing.

**Tabel I.** Kadar rata-rata rivaroxaban dalam plasma pada kelompok kontrol dan perlakuan

| Waktu sampling (jam) | Kadar rata-rata ( $\mu\text{g/mL} \pm \text{SD}$ ) |                    |
|----------------------|--|--------------------|
|                      | Kontrol  | Perlakuan          |
| 0,25                 | 8,161 $\pm$ 0,741                                  | 8,278 $\pm$ 0,404  |
| 0,50                 | 9,964 $\pm$ 0,861                                  | 10,234 $\pm$ 0,427 |
| 0,75                 | 9,735 $\pm$ 0,879                                  | 10,900 $\pm$ 0,599 |
| 1,00                 | 8,694 $\pm$ 0,586                                  | 9,929 $\pm$ 0,723  |
| 1,50                 | 7,939 $\pm$ 0,668                                  | 9,208 $\pm$ 0,705  |
| 2,00                 | 7,439 $\pm$ 0,563                                  | 8,320 $\pm$ 0,748  |
| 3,00                 | 6,042 $\pm$ 0,483                                  | 7,328 $\pm$ 0,684  |
| 4,00                 | 4,735 $\pm$ 0,217                                  | 6,052 $\pm$ 0,716  |
| 5,00                 | 3,542 $\pm$ 1,348                                  | 4,901 $\pm$ 0,662  |
| 6,00                 | 1,933 $\pm$ 0,309                                  | 3,445 $\pm$ 0,844  |
| 7,00                 | 0,789 $\pm$ 0,202                                  | 2,245 $\pm$ 0,698  |



**Gambar 1.** Kurva kadar rata-rata rivaroxaban dalam serum pada waktu tertentu untuk kelompok kontrol dan uji

Gambar 1 menunjukkan terjadinya peningkatan kadar rivaroxaban pada kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kadar kelompok kontrol. Hasil perhitungan rata-rata profil farmakokinetika rivaroxaban dapat dilihat pada tabel II.

**Tabel II.** Hasil perhitungan profil farmakokinetika rivaroxaban

| Parameter  | Kontrol ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ) | Perlakuan ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ) |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|
| $C_{pmax}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )                        | 9,964 $\pm$ 0,861                   | 11,799 $\pm$ 1,272                    |
| $t_{1/2}$ (jam)  | 3,90 $\pm$ 0,364                    | 4,39 $\pm$ 0,452                      |
| AUC <sup>0-∞</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{jam/mL}$ ) | 37,220 $\pm$ 2,146                  | 46,560 $\pm$ 4,490                    |

Berdasarkan hasil perhitungan parameter farmakokinetika rivaroxaban yang dapat dilihat pada tabel III, terlihat peningkatan nilai  $C_{pmax}$ ,  $t_{1/2}$  dan AUC rivaroxaban pada kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kadar puncak rivaroxaban terjadi meningkat dari 9,964

$\mu\text{g/mL}$  menjadi 11,799  $\mu\text{g/mL}$ . Inhibisi enzim CYP3A4 oleh simvastatin menyebabkan obat yang termetabolisme menjadi lebih sedikit sehingga kadar obat bebas di dalam darah dan kadar maksimal obat meningkat.

Inhibisi enzim CYP3A4 menyebabkan proses metabolisme obat menurun mengakibatkan semakin lama waktu tinggal rivaroxaban di dalam tubuh, dan menyebabkan waktu yang diperlukan rivaroxaban untuk tereliminasi setengahnya ( $t_{1/2}$ ) meningkat dari 3,90 jam menjadi 4,39 jam. Dari uji statistik *t test* tidak berpasangan, nilai  $C_{p_{maks}}$  dan  $t_{1/2}$  dari kelompok perlakuan mengalami peningkatan yang tidak signifikan jika dibandingkan kelompok kontrol, sedangkan pada nilai AUC rivaroxaban terjadi peningkatan yang signifikan. Hal ini dapat terjadi karena nilai AUC yang juga dipengaruhi oleh kadar  $C_{p_{maks}}$  dan  $t_{1/2}$ , dimana semakin tinggi kadar pada tiap waktu maka semakin besar pula nilai AUC untuk waktu tersebut, dan semakin lama  $t_{1/2}$  obat semakin banyak waktu yang diperlukan untuk menurunkan kadar obat menjadi setengahnya. Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian simvastatin bersamaan dengan rivaroxaban dapat mempengaruhi profil farmakokinetika rivaroxaban.

Mekanisme inhibisi enzim CYP3A4 oleh simvastatin terhadap kadar rivaroxaban belum dapat diketahui secara pasti. Mekanisme inhibisi yang terjadi pada enzim CYP3A4 diduga melalui inhibisi reversibel secara kompetitif. Inhibisi inilah yang menyebabkan kadar obat bebas rivaroxaban di dalam darah meningkat.

#### IV. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian dan analisis data yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pemberian simvastatin bersamaan dengan rivaroxaban dapat meningkatkan nilai  $C_{p_{maks}}$  rivaroxaban dari 9,946  $\mu\text{g/mL}$  menjadi 11,799  $\mu\text{g/mL}$  ( $P>0,05$ ). Pemberian simvastatin bersamaan dengan rivaroxaban dapat memperpanjang waktu  $t_{1/2}$  rivaroxaban dari 3,90 jam menjadi 4,39 jam ( $P>0,05$ ). Pemberian simvastatin bersamaan dengan rivaroxaban dapat meningkatkan jumlah AUC rivaroxaban dari 37,220  $\mu\text{g.jam/mL}$  menjadi 46,560  $\mu\text{g.jam/mL}$ . ( $P<0,05$ ).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Aslam. 2003. *Farmasi Klinik (Clinical Pharmacy)*. PT. Elex Media Koputindo, Jakarta.
- Beaird S.L. 2000. HMG-CoA Reductase Inhibitors: Assessing Differences in Drug Interaction and Safety Profiles. *Journal of the American Pharmacists Association*.
- Bjelaković G., I. Stojanović, G. B. Bjelaković, D. Pavlović, G. Kocić, & A.D. Milić. 2002. Competitive Inhibitors of Enzymes and Their Therapeutic Application. *Medicine and Biology*. 9: 201 – 206.
- Chi H., S. Wang, J. Chen, & J. Zhang. 2007. Long-term effects of simvastatin on protection against atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Geriatric Cardiology*. 4: 144-147.
- Cohen L.H., R.E Van Leeuwen RE., G.C van Thiel, J.F van Pelt, & Yap SH. 2000. Equally Potent Inhibitor of Cholesterol Synthesis in Human Hepatocytes have Distinguishable Effects on

- Different Cytochrome P450 Enzymes. *Biopharm Drug Dispos.* 21: 353-64.
- European Society of Cardiology (ESC). 2010. Guidelines For The Management Of Atrial Fibrillation. *European Heart Journal.* 31: 2269-2429.
- Jenssen. 2011. Highlights of Prescribing Information Xarelto® (Rivaroxaban). Bayer Healthcare. Germany.
- Joenoës N.Z. 2006. *Ars Prescribendi Resep Yang Rasional.* Airlangga University Press., Surabaya.
- Kee, J.L. & E.R. Hayes. 1996. *Farmakologi Pendekatan Proses Keperawatan.* Penerbit Buku ECG, Jakarta.
- Kubitza D., M. Becka, W. Mueck & M. Zuehlsdorf. 2006. Rivaroxaban (BAY 59-7939) – An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor – Has No Clinically Relevant Interaction With Naproxen. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 63: 469-476.
- Neal. M.J. 2006. At a Glance Farmakologi Medis Edisi Kelima. Erlangga. Jakarta.
- Nursalim A., & E. Setiabudi. 2012. Efektifitas Antikoagulan Baru Dibandingkan dengan Warfarin dalam Mencegah Stroke pada Pasien Atrial Fibrillasi. *Indon Med Assoc.* 62: 407-411.
- Limvosit Akut. *Jurnal Kimia* 7. 2: 186-194.
- Riyanto B.W. 2011. Rivaroxaban untuk Pencegahan Stroke Sekunder pada Pasien AF. *CDK (Cermin Dunia Kedokteran)* 187. 38: 464.
- Weinz C., T. Schwarz, D. Kubitza, W. Mueck & D. Lang. 2009. Metabolism And Excretion Of Rivaroxaban, An Oral, Direct Faktor Xa Inhibitor, In Rats, Dogs And Humans. *Drugs Metabolism and Disposition.* 37: 1056-1064.
- Willeit K., R. Pechlaner, G. Egger, S. Weger, M. Oberhollenzer, J. Willeit, & S. Kiechl. 2013. *Carotid Atherosclerosis and Incident Atrial Fibrillation.* American Heart Association.
- Yansen I., & Y. Yuniadi. 2013. Tata Laksana Fibrillasi Atrium: Kontrol Irama atau Laju Jantung. *Cermin Dunia Kedokteran.* 40: 171-175.