

KAJIAN NARATIF MENGENAI PERUBAHAN PROFIL FARMAKOKINETIKA RIVAROXABAN DISEBABKAN OLEH POLIMORFISME GEN ABCB1 DAN ABCG2

Sarah Puspita Atmaja^{1*}, Novena Adi Yuhara²

^{1,2}Universitas Kristen Immanuel Yogyakarta

*sarah@ukrimuniversity.ac.id, novena@ukrimuniversity.ac.id

Submitted: 26-03-21

Revised: 27-03-21

Accepted: 29-03-21

ABSTRAK

Rivaroxaban merupakan agen antikoagulan yang termasuk dalam salah satu substrat transporter P-glikoprotein, dan transporter *breast cancer resistance protein* (BCRP/ABCG2) yang masing-masing disandi oleh gen ABCB1 dan ABCG2. Ketidadaan gen tersebut pada uji pra klinis menghasilkan adanya akumulasi kadar rivaroxaban di dalam darah, namun hasil yang berbeda ditunjukkan pada beberapa studi pada subyek sehat maupun yang sedang menjalani operasi (salah satunya, operasi penggantian lutut dan pinggul) yang menggunakan rivaroxaban. Studi klinis tersebut masih memiliki keterbatasan dikarenakan tidak melakukan studi pada gen lain yang mengkode protein transporter efflux lainnya. Seperti yang telah disebutkan pada penelitian pada hewan bahwa rivaroxaban tidak hanya merupakan substrat dari transporter P-glikoprotein namun juga substrat ABCG2, selain itu dilakukan pada populasi dengan jumlah dan ras yang terbatas.

Kata kunci : ABCB1, ABCG2, Rivaroxaban

ABSTRACT

Rivaroxaban is an anticoagulant agent which is included in one substrate of P-glycoprotein transporter and breast cancer resistance protein (BCRP) transporter which encode respectively by ABCB1 gene and ABCG2 gene. The absence of these genes in the pre-clinical study results in accumulation of rivaroxaban levels in the blood, but different results shown in several studies on healthy subjects and those who are undergoing surgery. The clinical study still has limitations due to not conducting studies on other genes that encode other efflux protein, as explained in pre-clinical research that rivaroxaban is not only a substrate of P-glycoprotein but also ABCG2 transporter. In addition, other limitations are the population and races involved in clinical study is still very limited.

Keywords : ABCB1, ABCG2, Rivaroxaban

PENDAHULUAN

Rivaroxaban merupakan obat antikoagulan yang bekerja secara langsung (*Direct oral anticoagulant*) pada faktor Xa yang menghambat perubahan protrombin menjadi thrombin melalui kompleks protrombinase yang pada akhirnya menghambat pembentukan fibrin dan aktivasi platelet oleh thrombin (Mueck dkk., 2014). Obat ini termasuk di dalam daftar obat *high-alert* oleh *Institute for Safe Medication Practices (ISMP)* karena memiliki efek samping perdarahan intrakranial dan gastrointestinal. Rivaroxaban sering digunakan dalam kasus pencegahan tromboembolisme vena pada pasien yang sedang menjalani operasi penggantian lutut, serta pasien dengan atrial fibrilasi untuk mencegah terjadinya stroke, selain itu digunakan pada pengobatan *Deep Vein Thrombosis (DVT)*.

Studi evaluasi pemakaian rivaroxaban yang dilakukan oleh Sherwood, dkk. (2015) didapatkan bahwa kejadian perdarahan gastrointestinal pada pemakaian rivaroxaban signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pemakaian warfarin (3,61 kasus/100 pasien-tahun vs 2,60 kasus/100 pasien-tahun; HR :1,42; 95% Confidence Interval [CI] : 1,22-1,66). Studi ini dikonfirmasi oleh analisis WHO tahun 2017 mengenai efek samping obat antikoagulan yang bekerja secara langsung (*direct oral anticoagulants*) termasuk di dalamnya adalah rivaroxaban. Dinyatakan bahwa terjadi peningkatan risiko kejadian perdarahan gastrointestinal pada pemakaian antikoagulan tersebut dibandingkan dengan warfarin (Monaco dkk., 2017).

Efek yang tidak diinginkan dari penggunaan rivaroxaban dapat muncul disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya adalah gangguan ginjal maupun hepar sehingga dapat menurunkan ekskresi dari rivaroxaban (Kubitza dkk., 2013, 2010). Selain itu dapat disebabkan oleh adanya polimorfisme dari gen penyandi protein transporter efflux yang berfungsi dalam proses ekskresi rivaroxaban. Seperti kasus yang dilaporkan oleh Lorenzini, dkk.(2016), pasien dengan polimorfisme homozigot ABCB1 (genotip TT untuk single nucleotide polymorphism (SNP) c.2677 G>T dan TT untuk SNP c. 3435C>T) mengalami perdarahan gastrointestinal setelah 3 bulan pemakaian rivaroxaban. Pemeriksaan kadar faktor Xa dan rivaroxaban terjadi peningkatan konsentrasi setelah 24 jam pemberian dosis yang terakhir.

Gen ABCB1 merupakan gen penyandi dari protein transporter efflux P-glikoprotein. Transporter tersebut banyak terdistribusi di usus halus yang berfungsi untuk membatasi absorpsi obat ke pembuluh darah, selain itu terdapat juga di saluran empedu

dan membran tubulus proximal ginjal yang berfungsi pada eliminasi obat. Salah satu SNP yang banyak muncul dari gen ABCB1 antar etnis adalah rs1045642 (3435T>C) yaitu sebanyak 34-90% dari populasi (Hodges dkk., 2012). Rivaroxaban juga diketahui merupakan salah satu substrat dari transporter selain P-glikoprotein, yaitu transporter *breast cancer resistance protein* (BCRP/ABCG2) (Gong, Mansell, & Kim, 2013) yang merupakan anggota kedua dari subfamily G dari superfamily transporter ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. Transporter ini berlokasi di beberapa tempat yang sama seperti transporter P-glikoprotein, selain itu juga terletak di sawar darah otak dan plasenta. Gen penyandi transporter ABCG2 adalah gen BCRP yang memiliki beberapa SNP, tetapi SNP yang banyak dilakukan studi adalah c.421C>A dan banyak ditemukan pada populasi Asia sebanyak 30% (Polgar dkk., 2008). Berdasarkan hal tersebut di atas, kajian ini akan memberikan gambaran mengenai perkembangan studi pengaruh polimorfisme gen ABCB1 dan ABCG2 terhadap profil farmakokinetika dan farmakodinamika pada pasien yang bertujuan memberikan gambaran tentang keamanan penggunaan rivaroxaban

METODE PENELITIAN

Metode penulisan artikel ini adalah kajian naratif (narrative review) yang menggunakan PubMed dan Google Scholar sebagai database. Penelusuran artikel dalam kajian pustaka ini menggunakan kata kunci ((ABCB1 polymorphism) OR (MDR1 polymorphism)) AND ((ABCG2 polymorphism) OR (BCRP polymorphism)) AND pharmacokinetic AND rivaroxaban. Semua artikel terkhusus hasil penelitian pra klinis dan klinis terpublikasi hingga tanggal 1 februari 2021 berpotensi dilibatkan dalam kajian literatur ini. Penelusuran pustaka yang digunakan sebagai referensi dalam artikel terpublikasi juga dilakukan sebagai upaya untuk memperkaya kajian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rivaroxaban

Rivaroxaban tergolong di dalam agen antikoagulan baru yang bekerja secara langsung pada penghambatan faktor Xa sehingga mencegah pembentukan protrombin menjadi thrombin, penghambatan ini berkorelasi dekat dengan konsentrasi di dalam plasma. Seperti apixaban dan dabigatran, rivaroxaban tidak membutuhkan monitoring rutin koagulasi atau titrasi dosis.

Bioavailabilitas rivaroxaban adalah 80-100% dari 10 mg dosis terlepas dari pemberian bersama makan. Pada kondisi puasa farmakokinetika rivaroxaban linier pada dosis mencapai 15 mg satu kali sehari, namun bioavailabilitas akan menurun menjadi

66% setelah 20 mg, pada dosis yang lebih tinggi maka bioavailabilitasnya akan semakin menurun disebabkan karena lemahnya solubilitas. Makanan tidak mempengaruhi *area under curve* atau konsentrasi maksimum plasma (C_{max}) pada dosis 10 mg. Pemberian sediaan oral rivaroxaban akan diabsorpsi dengan cepat dengan pencapaian C_{max} pada 2-4 jam setelah tablet diminum (Samama dkk., 2013).

Polimorfisme gen ABCB1

Gen ABCB1 atau yang juga sering disebut Multi Drug Resistance 1 (MDR1) adalah salah satu gen pengkode protein transport efflux yaitu P-glycoprotein (P-gly) yang merupakan bagian dari *ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily*. Transporter ini sering didapati pada beberapa jaringan spesifik di manusia yaitu di ginjal, membran kanalikular di hepar, intestinum, pankreas, sel endotelia di testis dan sawar darah otak, selain itu ditemukan juga di plasenta pada wanita hamil yang memiliki fungsi untuk membatasi absorbs obat (transporter pada intestinum); mengekskresikan xenobiotic berupa obat atau metabolit (transporter pada hepar dan ginjal); mencegah masuknya xenobiotic ke dalam sawar darah otak dan aliran darah plasenta. Substrat dari transporter ini sangat bervariasi namun paling banyak adalah substrat hidrofobik, namun dari beberapa substrat tersebut merupakan substrat yang tumpang tindih dengan transporter ABC yang lain seperti transporter ABCC1, ABCC2 dan ABCG2.

Berdasarkan database SNP *National Center of Biotechnology Information* (NCBI) ada lebih dari 50 SNP dari gen MDR1 manusia. Variasi yang sering dilakukan studi adalah 1236 C>T, 2677G>T/A dan 3434 C/T. 3435 C/T berada pada ekson 26 dan bertranslasi ke isoleusin yang berada pada ATP-binding domain kedua. SNP ini memiliki variasi yang sangat besar pada inter etnis, dengan rata-rata prevalensi SNP di beberapa bangsa adalah sebagai berikut: pada penduduk Afrika terdapat 0,17-0,27; pada penduduk Asia 0,41-0,66; pada Kaukasia 0,48-0,57.

Haplotipe yang sering didapatkan adalah yang terdiri dari 3435 C>T yang dikombinasikan dengan 2677 G>T/A dan atau 1236 C/T. hubungan ketidakseimbangan (*linkage disequilibrium*) yang kuat dari SNP tersebut sudah banyak ditemui dari beberapa studi. Frekuensi haplotype ini sangat bervariasi antar etnis, seperti haplotype TTT secara signifikan sangat sedikit ditemukan pada populasi Afrika dibandingkan dengan Kaukasia, dan yang paling banyak adalah pada populasi Asia. Pada populasi Kaukasia frekuensi alel CGC dan TTT rata-rata sama, sedangkan pada populasi Afrika didominasi dengan alel CGC (wild-type) (Fung dan Gottesman, 2010; Hodges dkk., 2012; Wolking dkk., 2015)

Polimorfisme gen ABCG2

Gen ABCG2 merupakan penyandi protein transporter *breast cancer resistance protein* (BCRP) yang merupakan anggota kedua dari subfamily G dari super family *ATP-binding cassette* (ABC) transporter efflux. Transporter BCRP pada jaringan normal terdapat pada sel mukosa intestinal, hepatosit, plasenta, endothelium mikrovesel pada mikrovaskularisasi otak. Di dalam plasenta transporter BCRP ini sebagai barrier maternal-fetus selain itu sebagai transporter hormone steroid yang diproduksi di plasenta. Pada saluran gastrointestinal BCRP berfungsi membatasi absorpsi obat dan toksin.

Terdapat 80 *single nucleotide polymorphism* (SNP) dari gen ABCG2 dan varian nonsynonymous terbesar adalah ABCG2 c.421 C>A yang menghasilkan perubahan asam amino glutamin menjadi lisin (Q141K, rs2231142). Frekuensi alel ABCG2 c.421 C>A ini banyak ditemui pada populasi Asia timur (30-60%) dibandingkan dengan Afrika-Amerika dan Kaukasia (5-10%). Selain varian alel tersebut terdapat pula SNP ABCG2 c34G>A yang banyak ditemui pada populasi Asia, ABCG2 c.376 C>T dan c.10000G>T tetapi memiliki frekuensi yang rendah pada keseluruhan etnis. Berdasarkan beberapa penelitian varian ABCG2 c421 C>A merupakan polimorfisme yang memiliki pengaruh klinis (Hira dan Terada, 2018; Polgar dkk., 2008).

Pengaruh polimorfisme gen ABCB1 dan ABCG2 terhadap farmakokinetika Rivaroxaban

Studi pada hewan

Pengaruh polimorfisme gen ABCB1 c.3435>T dan ABCG2 c. 421 C>A secara praklinis/uji pada hewan sudah pernah dilakukan (Tabel 1). Penelitian yang dilakukan oleh Gnoth, dkk (2011) mengenai karakteristik transport P-glycoprotein pada rivaroxaban yang dilakukan secara in-vitro, menggunakan sel epitel ginjal dari babi dengan ekspresi MDR1 tinggi (L-MDR1) serta sel epitel kolorektal adenokarsinoma (Caco-2) dan in-vivo menggunakan dua kelompok tikus: tikus dengan perlakuan mutasi gen [*double knockout mice* : *mdr1a/1b(-/-,-/-)*] dan kelompok tikus normal [*wild-type mice* : *mdr1a/1b(+/,+/-)*] didapatkan bahwa rivaroxaban merupakan substrat lemah dari P-glycoprotein yang ditunjukkan dari inhibisi P-gp memberikan pengaruh yang lemah pada perubahan profil farmakokinetika rivaroxaban jika dibandingkan dengan digoxin yang merupakan substrat kuat dari P-gp, selain itu hasil ekskresi rivaroxaban pada jalur gastrointestinal yang menurun sedikit lebih rendah pada kelompok tikus yang bermutasi (*knockout mice*) dibandingkan dengan kelompok tikus normal (*wild-type mice*). Hasil ini memperlihatkan

bahwa ada kemungkinan rivaroxaban merupakan substrat yang tidak hanya untuk P-glycoprotein atau yang juga disebut multidrug resistance protein 1 (MDR1, ABCB1) melainkan juga substrat dari protein transport yang lainnya. Studi pada membran tubulus proximal di ginjal manusia didapatkan adanya transpoter lain selain ABCB1 yaitu transporter BCRP/ABCG2 yang memiliki peran penting dalam ekskresi obat di ginjal (Huls dkk., 2008).

Tabel 1. Studi pada hewan mengenai pengaruh polimorfisme gen ABCB1 dan ABCG2

Peneliti	Metode Penelitian	Tujuan penelitian	Hasil Penelitian
Gnoth, dkk (2011)	In vivo tikus dengan perlakuan mutasi gen [<i>double knockout mice</i> : <i>mdr1a/1b</i> (-/-,-/-)]	Mengkaji pengaruh gen ABCB1 terhadap kadar rivaroxaban	hasil ekskresi rivaroxaban pada jalur gastrointestinal yang menurun sedikit lebih rendah pada kelompok tikus yang bermutasi (<i>knockout mice</i>) dibandingkan dengan kelompok tikus normal (<i>wild-type mice</i>)
Gong, Mansell, & Kim, 2013/London	Uji in vivo pada tikus yang dilakukan peniadaan gen (<i>knockout</i>) gen ABCB1 dan ABCG2	Mengkaji pengaruh gen ABCB1 dan ABCG2 terhadap kadar rivaroxaban	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Mdr1a/Mdr1b^{-/-}/Bcrp^{-/-}</i> (<i>triple knockout</i>) terjadi peningkatan kadar di dalam plasma pada 4 jam setelah pemberian obat dan signifikan jika dibandingkan dengan <i>wild-type</i> (8.5 ng/ml vs 5.0 ng/ml; *<i>p</i><0,5). 2. rasio liver-to-plasma signifikan menurun pada <i>Mdr1a^{def}</i> (6.6 ng/mL vs 12.5 ng/ml) jika dibandingkan dengan <i>wild type</i>. 3. Akumulasi kadar rivaroxaban di dalam ginjal paling tinggi didapatkan pada kelompok <i>Mdr1a/Mdr1b^{-/-}/Bcrp^{-/-}</i>. 4. penurunan kliren yang signifikan pada kelompok <i>Mdr1a/Mdr1b^{-/-}/Bcrp^{-/-}</i> dibandingkan dengan kelompok <i>wild type</i>

Ketiadaan kedua transporter tersebut pada farmakokinetika rivaroxaban memberikan pengaruh yang signifikan pada peningkatan kadar plasma rivaroxaban. Studi ini dilakukan oleh Gong, dkk (2013) dengan membandingkan kelompok tikus yang bermutasi (*triple knockout mice* [*Mdr1a/Mdr1b^{-/-}/Bcrp^{-/-}*]) dengan kelompok tikus normal (*wild-type mice*). Hasil lain yang didapatkan dari penelitian ini adalah terjadi akumulasi kadar rivaroxaban yang secara signifikan meningkat di dalam ginjal, selain itu peningkatan kadar rivaroxaban di dalam otak juga meningkat pada kelompok *triple*

knockout mice [Mdr1a/Mdr1b^{-/-}/Bcrp^{-/-}]. Temuan lain yang penting dari penelitian ini adalah kliren rivaroxaban menurun secara signifikan pada kelompok tikus yang kehilangan gen Mdr1 dan Bcrp. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini merupakan landasan untuk penelitian selanjutnya sebagai evaluasi keamanan rivaroxaban yang hubungannya dengan pengaruh polimorfisme gen tersebut.

Studi pada manusia

Pengaruh polimorfisme gen ABCB1 pada profil farmakokinetika telah dilakukan studi pada 60 subyek laki-laki sehat dengan genotipe ABCB1: 20 subyek bermutasi homozigot; 20 subyek bermutasi heterozigot; dan 20 subyek merupakan kelompok *wild-type* didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok mutasi dan normal. Rasio AUC antara kelompok pembawa alel dan normal adalah 1,20 (95% CI 0,96-1,21) (Gouin-Thibault dkk., 2017). Studi klinis pada pasien yang menjalani operasi penggantian lutut dan pinggul yang menggunakan rivaroxaban, didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan kadar tunak rivaroxaban di dalam darah pada kelompok pasien yang mengalami mutasi dengan pasien *wild-haplotype* (Sychev dkk., 2019). Studi ini dikonfirmasi oleh penelitian klinis yang dilakukan oleh Zdovc, dkk (2019), selain itu studi klinis yang dilakukan oleh (Nakagawa, dkk (2021) didapatkan hasil yang sama walaupun pada populasi uji yang berbeda yaitu pada pasien yang menjalani *AF catheter ablation*. Namun penelitian-penelitian klinis tersebut masih terbatas secara jumlah subyek uji dan ras nya, selain itu masih ada gen lain yang bertugas mengkode protein transporterefflux yaitu ABCG2 yang secara uji pra klinis didapatkan pengaruhnya yang signifikan pada profil farmakokinetika rivaroxaban.

Tabel 2. Studi klinis mengenai pengaruh polimorfisme gen ABCB1 dan ABCG2

Peneliti /negara	Metode Penelitian	Tujuan Penelitian	Hasil Penelitian
Gouin-Thibault <i>et al.</i> , 2017/Paris	<i>Randomized, two centre, crossover study</i> ; pada 60 pasien laki-laki sehat	Mengkaji pengaruh polimorfisme gen ABCB1 terhadap farmakokintetika rivaroxaban	Polimorfisme ABCB1 tidak secara signifikan mempengaruhi farmakokintetika rivaroxaban
Nakagawa <i>et al.</i> , 2021/Jepang	Penelitian pada 86 pasien yang menjalani <i>AF catheter ablation</i> yang mendapatkan Rivaroxaban	Mengkaji pengaruh polimorfisme CYP3A5*3, ABCB1 c.3435C>T, c.2677G>A/T, c.1236C>T, ABCG2 c.421C>A dan CYP2J2*7 terhadap kadar rivaroxaban	Polimorfisme ABCB1 c.2677G>A/T, c.3435C>T, and c.1236C>T tidak mempengaruhi konsentrasi rivaroxaban
Zdovc <i>et al.</i> , 2019/Slovenia	Penelitian klinis prospektif pada 17 pasien yang menjalani penggantian lutut atau panggul yang mendapatkan Rivaroxaban	Mengkaji polimorfisme gen ABCB1 rs4148738 (2236G > A) and rs1045642 (3435C > T) terhadap pengaruh farmakokinetik rivaroxaban	Polimorfisme ABCB1 rs4148738 (2236G > A) and rs1045642 (3435C > T) tidak memiliki hubungan terhadap perubahan farmakokinetika rivaroxaban
Sychev <i>et al.</i> , 2019/Moscow	Penelitian klinis prospektif pada 78 pasien yang menjalani penggantian lutut dan panggul yang mendapatkan Rivaroxaban	Mengkaji polimorfisme gen ABCB1 rs4148738 (2236G > A) dan rs1045642 (3435C > T) terhadap pengaruh kadar rivaroxaban	Konsentrasi Rivaroxaban tidak berbeda signifikan pada pasien dengan polimorfisme ABCB1 rs4148738 (2236G > A) dan rs1045642 (3435C > T) dengan pasien dengan wild haplotype

KESIMPULAN

Penelitian yang telah dilakukan memiliki hasil yang saling mengkonfirmasi, polimorfisme ABCB1 tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap perubahan farmakokinetika rivaroxaban, namun studi tersebut memiliki keterbatasan, salah satunya adalah tidak melakukan studi pada gen lain yang mengkode protein transporter efflux lainnya dikarenakan seperti yang telah disebutkan pada penelitian sebelumnya bahwa

rivaroxaban tidak hanya merupakan substrat dari transporter MDR1 namun juga substrat ABCG2, selain itu dilakukan pada populasi dengan jumlah dan ras yang terbatas. Oleh karenanya masih ada peluang yang besar untuk meneliti lebih lanjut mengenai pengaruh polimorfisme gen ABCB1 dan gen ABCG2 terhadap profil farmakokinetika rivaroxaban di dalam tubuh manusia terkhususnya pada populasi Asia dikarenakan frekuensi alel ABCG2 c.421 C>A ini banyak ditemui pada populasi Asia timur (30-60%), dan ABCB1 3435 C/T dengan rata-rata prevalensi SNP pada penduduk Asia 0,41-0,66.

DAFTAR PUSTAKA

- Fung, K.L. dan Gottesman, M.M., 2010. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochim Biophys Acta*, **1794**: 860–871.
- Gong, I. Y., Mansell, S. E. and Kim, R. B. (2013) ‘Absence of both MDR1 (ABCB1) and Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2) Transporters Significantly Alters Rivaroxaban Disposition and Central Nervous System Entry’, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 112(3), pp. 164–170. doi: 10.1111/bcpt.12005.
- Gouin-Thibault, I., Delavenne, X., Blanchard, A., Siguret, V., Salem, J.E., Narjoz, C., dkk., 2017. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **15**: 273–283.
- Hira, D. dan Terada, T., 2018. BCRP/ABCG2 and high-alert medications: Biochemical, pharmacokinetic, pharmacogenetic, and clinical implications. *Biochemical Pharmacology*, **147**: 201–210.
- Hodges, L.M., Markova, S.M., Chinn, L.W., Gow, J.M., Kroetz, D.L., Klein, T.E., dkk., 2012. Very Important Pharmacogene Summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics*, **21**: 152–161.
- Huls, M., Brown, C.D.A., Windass, A.S., Sayer, R., van den Heuvel, J.J.M.W., Heemskerk, S., dkk., 2008. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney International*, **73**: 220–225.
- Kubitza, D., Becka, M., Mueck, W., Halabi, A., Maatouk, H., Klause, N., dkk., 2010. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics , pharmacodynamics and safety of rivaroxaban , an oral , direct Factor Xa inhibitor.
- Kubitza, D., Roth, A., Becka, M., Alatrach, A., Halabi, A., Hinrichsen, H., dkk., 2013. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a

single dose of rivaroxaban , an oral , direct Factor Xa inhibitor.

- Monaco, L., Biagi, C., Conti, V., Melis, M., Donati, M., Venegoni, M., dkk., 2017. Safety profile of the direct oral anticoagulants: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **83**: 1532–1543.
- Mueck, W., Stampfuss, J., Kubitza, D., dan Becka, M., 2014. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clinical Pharmacokinetics*, **53**: 1–16.
- Nakagawa, J., Kinjo, T., Iizuka, M., Ueno, K., Tomita, H., dan Niioka, T., 2021. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, **128**: 297–304.
- Polgar, O., Robey, R.W., dan Bates, S.E., 2008. ABCG2 : structure , function and role in drug response. *Drug Metab. Toxicol*, **4**: 1–16.
- Samama, M.M., Contant, G., Spiro, T.E., Perzborn, E., Le Flem, L., Guinet, C., dkk., 2013. Laboratory assessment of rivaroxaban: A review. *Thrombosis Journal*, **11**: 1–7.
- Sychev, D., Minnigulov, R., Bochkov, P., Ryzhikova, K., Yudina, I., Lychagin, A., dkk., 2019. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*, **26**: 413–420.
- Wolking, S., Schaeffeler, E., Lerche, H., Schwab, M., dan Nies, A.T., 2015. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clinical Pharmacokinetics*, **54**: 709–735.
- Zdovc, J., Petre, M., Pišlar, M., Repnik, K., Mrhar, A., Vogrin, M., dkk., 2019. Downregulation of ABCB1 gene in patients with total hip or knee arthroplasty influences pharmacokinetics of rivaroxaban: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **75**: 817–824.