



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

ریواروکسابان

Rivaroxaban

پاییز ۱۴۰۲

تنظیم و تدوین اولیه :

دکتر سلام زاده رییس انجمن علمی متخصصین داروسازان بالینی ایران

دکتر ارحمی دبیر محترم بورد رشته تخصصی طب اورژانسی

دکتر نوحی دبیر محترم بورد رشته تخصصی بیماری های قلب و عروق

دکتر اشرف زاده دبیر محترم بورد رشته تخصصی کودکان

دکتر ابراهیم پور رییس محترم انجمن علمی ارتوپدی ایران

دکتر حریر چیان دبیر محترم بورد رشته تخصصی بیماری های مغز و اعصاب

دکتر خالق نژاد طبری دبیر محترم بورد رشته فوق تخصصی جراحی کودکان

دکتر قانعی دبیر محترم بورد رشته فوق تخصصی بیماری های ریه

دکتر کیوانفر رییس محترم انجمن علمی ریه کودکان ایران

دکتر مخدومی دبیر محترم بورد رشته تخصصی بیماری های داخلی

دکتر شهناز علیمردانی متخصص داروسازی بالینی

دکتر کیهان محمدی متخصص داروسازی بالینی

تاییدیه نهایی:

دکتر فروزانفر عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مشاور اجرایی معاونت درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت



بسمه تعالی
راهنمای تجویز دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
ریواروکسابان -قرص: ۲,۵ mg- ۱۰ mg- ۱۵ mg- ۲۰ mg-	-بستری -سرپایی	*پزشکان عمومی شاغل در اورژانس بیمارستان -متخصص ارتوپدی و فوق تخصص و فلوشیپ های بالاتر -فوق تخصص ریه -متخصص قلب و عروق -فوق تخصص جراح عروق	-واکنش حساسیتی شدید به ریواروکسابان یا اجزای فرمولاسیون (مانند آنافیلاکسی) -بیماریهای دریچه ای قلب: اعم از وجود دریچه مکانیکی یا بیولوژیک قلب، تنگی متوسط تا شدید دریچه میترال، بیماری روماتیسمی قلب -خونریزی پاتولوژیک فعال -وجود ضایعات یا شرایط افزایش دهنده ریسک خونریزی (مانند	درمان ترومبوآمبولی وریدی؛ ترومبوز ورید عمقی و/یا آمبولی ریوی	-بزرگسالان: ۱۵ mg- خوراکی ۲ بار در روز به مدت ۲۱ روز، سپس ۲۰ mg خوراکی روزانه؛ با غذا خورده شود، در زمان مشخص در هر روز. طول درمان: مدت زمان درمان با ضد انعقاد (اپیزود اول، توصیه های کلی): مدت زمان بهینه درمان ناشناخته است و به عوامل زیادی بستگی دارد، مانند اینکه آیا رویداد های تحریک کننده (provoked events) وجود دارد یا نه، ریسک فاکتورهای عود یا خونریزی وجود دارد یا نه، و ترجیحات فردی بیمار،	توجه: در بیماران با سرطان فعال میتواند استفاده شود (به عنوان مثال، بیماری متاستاتیک یا تحت شیمی درمانی). - در بیماران با سرطانهای دستگاه فوقانی گوارش که خطر خونریزی بالاست پرهیز شود. توجه: تمام بیمارانی که درمان با داروهای ضد انعقاد به مدت نامحدود و بدون تاریخ توقف مشخص دریافت میکنند، باید در فواصل زمانی مشخص (دوره ای) مورد ارزیابی قرار بگیرند.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
		<p>-متخصص داخلی و فوق تخصص و فلوشیپ بالاتر مربوطه</p> <p>-جراح عمومی و فوق تخصص و فلوشیپ بالاتر مربوطه</p> <p>-جراح کودکان</p> <p>-متخصص مغز و اعصاب</p> <p>-متخصص طب اورژانس</p> <p>-متخصص جراحی مغز و اعصاب فوق تخصص/فلوشیپ ICU</p> <p>-جراح قلب و عروق</p> <p>-فوق تخصص قلب کودکان</p>	<p>انفارکتوس ایسکمیک یا هموراژیک مغزی)، زخم فعال معده با سابقه خونریزی اخیر</p> <p>-نارسایی کبدی: Child-Turcotte-Pugh class B and C</p> <p>-مصرف همزمان با سایر ضد انعقادها مانند هپارین (مگر در دوزهای مصرفی جهت حفظ کاتتر ورید مرکزی)، هپارین با وزن مولکولی پایین و یا مشتقات هپارین، سایر ضدانعقادهای خوراکی مانند وارفارین، دابیگاترون، اپیکسابان</p>	<p>ترومبوآمبولی وریدی تحریک شده (provoked): ۳ ماه (به شرطی که عامل خطر تحریک کننده دیگر وجود نداشته باشد).</p> <p>ترومبوآمبولی وریدی تحریک نشده یا تحریک شده با تداوم حضور عامل خطر بوجود آورنده: ≤ 3 ماه بسته به خطر عود و خونریزی، به مدت نامعین (indefinite).</p>	<p>- در $GFR < 30 \text{ ml/min}$: مصرف نشود.</p>	
				<p>پیشگیری ثانویه به دنبال درمان اولیه ترومبوآمبولی وریدی</p>	<p>-بزرگسالان: خوراکی: ۱۰ mg خوراکی یک بار در روز.</p> <p>-در بیمارانی که پس از حداقل ۶ ماه درمان با ضد انعقاد کماکان در معرض خطر بالای عود VTE یا آمبولی ریه هستند، تجویز میشود.</p>	<p>-عدم توصیه این رژیم، در موارد نیاز به دوز کامل ضدانعقاد به مدت نامعین.</p> <p>-نیاز به ارزیابی بیمار جهت ادامه دارو دوبار در سال.</p> <p>- در $GFR < 30 \text{ ml/min}$: مصرف نشود.</p>

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
		<ul style="list-style-type: none"> -جراح توراکس -متخصص اورولوژی و فوق تخصص فلوشیپ های بالاتر - متخصص زنان و زایمان و فوق تخصص و فلوشیپ های بالاتر 	<ul style="list-style-type: none"> (مگر در موارد تبدیل به یکدیگر) -مصرف همزمان داروهای مهارکننده قوی 3A4 CYP و پی گلیکوپروتئین مانند ایتراکونازول، پوساکونازول، ریتوناویر -سندرم آنتی فسفولیپید تریپل مثبت -بارداری -شیردهی --همودیالیز -دیالیز صفاقی -نارسایی کلیوی، GFR < 15 ml/min در AF و GFR < 30 ml/min در DVT 	<ul style="list-style-type: none"> بزرگسالان: خوراکی: ۱۰ mg خوراکی یک بار در روز به مدت تام ۳۱ تا ۳۹ روز (شامل بستری و پس از ترخیص) (در بیماران acutely ill (medical 	<ul style="list-style-type: none"> -بزرگسالان: آرتروپلاستی کامل زانو (TKA) یا لگن (THA): -۱۰ mg خوراکی ۱ بار در روز، شروع حداقل ۶- ۱۰ ساعت پس از جراحی یا هنگامی که هموستاز ایجاد شد. طول درمان: زمان بهینه برای پیشگیری نامشخص است، اما معمولاً برای حداقل ۱۰ تا ۱۴ روز تجویز میشود و میتواند تا ۳۵ روز تمدید شود. برخی 	<ul style="list-style-type: none"> برخی متخصصان هیپارین با وزن مولکولی پایین را ترجیح میدهند. - در GFR < 30 ml/min : مصرف نشود.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			-پلاکت زیر ۵۰۰۰۰		متخصصان انتهای پایینی محدوده زمانی (۱۰-۱۴ روز) را برای TKA و انتهای بالایی محدوده زمانی (~۳۰ روز) را برای THA، پیشنهاد میکنند.	
				فیبرینولیتیک: غیر درجه ای: -در پیشگیری اولیه و ثانویه استروک و پیشگیری آمبولی سیستمیک:	بزرگسالان: ۲۰ mg- خوراکی با وعده غذایی شام	- در GFR:15-50 ml/min ۱۵ mg خوراکی با وعده غذایی شام - در GFR <15 ml/min : مصرف نشود. آپیکسابان یا وارفارین ارجح است.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
				پیشگیری از استروک در بیماران با تنگی بدون علامت شریان کاروتید	بزرگسالان: ۲,۵ mg دو بار در روز به صورت خوراکی همراه با دوز پایین آسپیرین	- در $GFR < 15$ ml/min : مصرف نشود.
				بیماری عروق کرونر، پایدار	بزرگسالان: ۲,۵ mg دو بار در روز به صورت خوراکی همراه با دوز پایین آسپیرین این دوز به عنوان داروی ضد انعقاد قابل استفاده نیست و فقط در بیماران با درگیری عروقی که نیاز به تجویز دوز ضد انعقاد از ریواروکسابان را ندارند و در آنها ریسک خونریزی بالا نیست و ریسک حوادث قلبی عروقی بالا می باشد، کاربرد دارد.	- در $GFR < 15$ ml/min : مصرف نشود.
				بیماری شریان محیطی، پایدار	-بزرگسالان: ۲,۵ mg خوراکی ۲ بار در روز به علاوه آسپیرین ۷۵-۱۰۰ mg یک بار در روز؛ با یا بدون غذا	روند تولید مجدد عروق اندام تحتانی را دنبال کنید؛ پس از ایجاد هموستاز، شروع کنید. اگر درمان ضد پلاکتی دوگانه برنامه ریزی شده باشد یا برای اندیکاسیون دیگری

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					در بیماران با ریسک پایین خونریزی و ریسک بالای حوادث ترومبوتیک عروقی، از جمله پس از واسکولاریزیشن مجدد اندامهای تحتانی.	نیاز به ضد انعقاد درمانی باشد، تجویز نشود. - در $GFR < 15 \text{ ml/min}$: مصرف نشود.
				درمان و پیشگیری از عود ترومبوآمبولی وریدی در کودکان: (*از آنجا که در حال حاضر در کشور فرم سوسپانسیون دارو برای کودکان موجود نیست، در این راهنما فقط گروههای وزنی مجاز به تجویز قرص آورده شده است.) ترومبوپروفیلاکسی بعد از پروسیجر فونتتان (*از آنجا که در حال حاضر در کشور فرم سوسپانسیون دارو	- وزن $30-49.9 \text{ kg}$: قرص 15 mg/dose هر ۲۴ ساعت - وزن $\geq 50 \text{ kg}$: قرص 20 mg/dose هر ۲۴ ساعت - طول درمان: ۳ ماه (نهایتاً تا ۱۲ ماه وقتی از لحاظ بالینی مناسب باشد). مگر در موارد ترمبوز وریدی عمقی در کاتتر در کودکان کمتر از ۲ سال که توصیه به یک ماه درمان نهایتاً تا ۳ ماه می شود. کودکان با وزن $\geq 50 \text{ kg}$ ، قرص 10 mg/dose هر ۲۴ ساعت	- شروع حداقل ۵ روز بعد از شروع درمان وریدی. - شروع درمان حداقل بعد از ۱۰ روز تغذیه از راه دهان. - توجه: قرص های ۲.۵ میلیگرمی ریواروکسابان در کودکان به جهت عدم وجود داده های ایمنی، اثربخشی، فارماکودینامیک / فارماکوکینتیک توصیه نمیشود.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
				برای کودکان موجود نیست. در این راهنما فقط گروههای وزنی مجاز به تجویز قرص آورده شده است.)		

* پزشکان عمومی شاغل در اورژانس بیمارستان، موظف به اخذ تاییدیه تلفنی از متخصصین مربوطه می باشند و متخصصین مذکور نیز موظف به ثبت Order تلفنی خود در پرونده بیمار خواهند بود.

- اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...)
- بررسی قبل از شروع دارو و سپس به صورت سالیانه فاکتورهای CBC/ aPTT/ ²PT/ ³SCr/ ⁴LFT¹
- بررسی ریسک خونریزی در بیماران با ریسک بالا در هر بار ویزیت. (فاکتور HAS-BLED⁵ شامل (فشارخون بالا، اختلال عملکرد کلیوی یا کبدی، سکته مغزی، سابقه یا مستعد بودن به خونریزی، INR ناپایدار، سن بالا، مصرف دارو و الکل)

¹ Complete Blood Count

² Prothrombin Time

³ Serum Creatinine

⁴ Liver Function Tests

⁵ Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly

- در بیماران با مشکل کبدی و یا سن بالای ۷۵ سال، ارزیابی عملکرد کبدی به صورت هر ۳ تا ۶ ماه یک بار توصیه می شود.

• احتیاط مصرف:

- عدم توصیه به تجویز ریواروکسابان در سندرم آنتی فسفولیپید تریپل مثبت، به دلیل نرخ بالای حوادث ترومبوتیک در قیاس با وارفارین.
- جراحی گوارش، به دلیل کاهش جذب دارو
- تداخل با اغلب داروهای ضد تشنج رایج (به جز لاموتریژین)

• توصیه ها:

- در صورت مصرف دوز یک بار در روز و فراموشی دوز دارو، در صورتی که کمتر از ۱۲ ساعت از فراموشی دارو گذشته است، دوز فراموش شده می تواند مصرف شود، در غیر این صورت به صورت کلی توصیه می شود که دارو مطابق با روال قبل ادامه یابد.
- در نارسایی کلیوی بر حسب اندیکاسیون، قطع و یا تنظیم دوز دارو در جداول فوق ذکر شده است.
- در کودکان در نارسایی کبدی همراه با کوآگولوپاتی منجر به خونریزی، آلانین آمینوترانسفراز بیش از ۵ برابر محدوده بالای نرمال، یا بیلی روبین توتال بیش از ۵ برابر حد بالای نرمال همراه با بیلی روبین مستقیم بیش از ۲۰٪ تام اجتناب شود.

• تغییر ضدانعقادها:

۱- تغییر از سایر ضد انعقادها به ریواروکسابان:

- تغییر از LMWH (در دوز درمانی) به ریواروکسابان: شروع ریواروکسابان ۲ ساعت قبل از زمان مربوط به دوز بعدی داروی ضد انعقاد وریدی.
- تغییر از انفوزیون مداوم هپارین Unfractionated به ریواروکسابان: تجویز ریواروکسابان پس از توقف انفوزیون هپارین
- تغییر از وارفارین به ریواروکسابان: قطع وارفارین و شروع ریواروکسابان در صورت مشاهده INR کمتر از ۳-۵، ۲

۲- تغییر از ریواروکسابان به سایر ضد انعقادها:

- تغییر از ریواروکسابان به انفوزیون هپارین Unfractionated, LMWH: قطع ریواروکسابان و شروع یکی از داروی تزریقی در زمان بندی دوز بعدی ریواروکسابان
- تغییر از ریواروکسابان به وارفارین: ریواروکسابان میتواند INR را بالا ببرد و همزمانی مصرف منجر به پیچیدگی تفسیر INR میشود. برای کاهش این تداخل میتوان INR را قبل از زمان دوز بعدی ریواروکسابان چک کرد. برخی از متخصصان توصیه میکنند به هم زمانی مصرف وارفارین و ریواروکسابان برای حداقل دو روز تا رسیدن به INR درمانی (در روش جایگزین: قطع ریواروکسابان و شروع وارفارین در همان روز به همراه یک آنتی کوآگولانت تزریقی تا زمان رسیدن به INR مطلوب)

○ تغییر بین ضد انعقاد های خوراکی مستقیم: شروع ضد انعقاد خوراکی مستقیم (DOAC) جدید از نزدیک ترین نوبت تجویز بعدی DOAC قبلی.

۳- تغییر بین ضد انعقاد ها در موقعیت پس از عمل: طبق صلاح دید متخصصان و پروتکل هایشان.

- در بارداری: ریواروکسابان از جفت عبور می کند، به همین دلیل در دوران بارداری و بعد از زایمان پیشنهاد نمی شود. استفاده از ضد انعقاد های مستقیم خوراکی ریسک خونریزی جنین، سقط جنین، زایمان زودرس و نقص جنینی را افزایش می دهند. در صورت وقوع بارداری در بیماران تحت درمان با ریواروکسابان، بهتر است از داروی جایگزین دیگری استفاده شود و یا در صورت ادامه ریواروکسابان، پایش مداوم منظم از نظر خونریزی و ریسک زایمان زودرس انجام شود.
- در شیردهی: توصیه نمیشود و از ضد انعقاد جایگزین استفاده شود.
- در افراد دریافت کننده ضد انعقاد های مستقیم خوراکی (DOAC) نیاز به تست های روتین انعقادی نیست مگر در شرایط اورژانس مانند تروما، جراحی های اورژانسی، خونریزی ماژور، خودکشی، ترومبوز حاد، اختلال کلیوی و کبدی حاد و تداخلات دارویی ماژور.
- در صورت امکان تنها تست مورد قبول در بررسی غلظت سرمی و عملکرد ضد انعقادی، تست بررسی عملکرد آنتی فاکتور Xa انعقادی کروموزنیک می باشد، به شرط آنکه به طور اختصاصی با ریواروکسابان کالیبره شده باشد.
- تست هایی همچون PT، INR و aPTT نمی توانند به طور قطعی حضور ریواروکسابان در سرم را تأیید یا رد کنند.
- نحوه تجویز در بزرگسالان:
 - مصرف دارو در دوزهای ۱۵ mg و بالاتر همراه با وعده ی غذایی باشد. دوزهای ۲،۵ mg و ۱۰ بدون توجه به زمان غذا تجویز میشود.
 - در صورتی که بیمار نتواند قرص را بلعد، می توان قرص را خرد کرده و در ۵۰ mL آب، آب سیب و یا پوره سیب، مخلوط کرده و بلافاصله مصرف کرد. این قرص حل شده تا ۴ ساعت پایدار و قابل مصرف است
 - در صورت استفاده از لوله نازوگاستریک، قرص خرد شود و حداکثر تا ۴ ساعت بعد از ترکیب با ۵۰ mL آب مصرف شود. قرصهای ۱۵ و ۲۰ میلیگرمی همراه با تغذیه روده ای گاوآژ شود.
- قطع زودرس هر یک از داروهای ضد انعقاد خوراکی، از جمله ریواروکسابان، خطر بروز حوادث ترومبوتیک را افزایش میدهد. اگر ریواروکسابان به دلیلی غیر از خونریزی پاتولوژیک یا پایان یک دوره درمانی قطع شود، اثر ضد انعقادی آن با داروی ضد انعقاد دیگر پوشش داده شود.
- هماتوم های اپیدورال یا نخاعی میتواند در بیماران تحت درمان با ریواروکسابان که بیهوشی نوراکسیال دریافت میکنند یا تحت پونکسیون نخاعی قرار میگیرند، رخ دهد. این هماتوم ها میتوانند باعث فلج طولانی مدت یا دائم شوند. این خطر را هنگام آماده سازی بیماران برای اعمال جراحی ستون فقرات باید مدنظر قرار داد. فاکتورهایی که میتوانند خطر ایجاد

این هماتوم ها را در این بیماران افزایش دهند عبارتند از کاتتر های اپیدورال، مصرف همزمان داروهای دیگری که بر هموستاز تأثیر میگذارند (مانند داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs)، مهارکننده های پلاکت، سایر ضد انعقادها)، سابقه ی تروما یا تکرار پانکچرهای ستون فقرات یا اپیدورال، سابقه جراحی یا دفورمیتی ستون فقرات. فاصله بهینه بین تجویز ریواروکسابان و پروسیجرهای نوراکسیال مشخص نیست. بیماران را به طور مکرر از نظراختلالات عصبی تحت نظر بگیرید و در صورت مشاهده اختلال عصبی درمان فوری ضروری است.

- زمان قطع دارو در بیماران با عملکرد کلیوی نرمال قبل از اعمال جراحی مینور با ریسک خونریزی کم، ۲۴ ساعت و در جراحی های مازور ۴۸ ساعت و در موارد انجام پروسه های نوراکسیال این زمان ممکن است تا ۷۲ ساعت افزایش یابد. در جراحی ها و پروسه ها با ریسک خونریزی خیلی کم و مینور مانند اندوسکوپی بدون بیوپسی، نیاز به قطع روتین نیست و انجام پروسه در زمان رسیدن دارو به سطح سرمی تراف (قبل از دریافت دوز بعدی) کافی است.
- در اعمال جراحی مازور از جمله عمل قلب در مواردیکه بیمار دچار نارسایی کلیوی و یا کبدی باشد و یا هر ریسک فاکتور اضافی برای خونریزی داشته باشد، اگر امکان سنجش سطح سرمی دارو وجود نداشته باشد، بایستی ریواروکسابان به اندازه ۱۰ نیمه عمر دارو معادل حداقل ۴ الی ۵ روز قبل از عمل قطع گردد.
- در اعمال جراحی مینور با ریسک خونریزی کم در بیماران با CrCl of 60–90 mL/minute ۴۸ ساعت قبل، در صورت CrCl of 30–59 mL/minute از ۷۲ ساعت قبل، و در CrCl of 15–29 mL/minute از ۹۶ ساعت قبل از جراحی قطع گردد.
- شروع مجدد ریواروکسابان بعد از عمل جراحی منوط به پایداری شرایط همودینامیک بیمار میباشد.
- نیمه عمر دارو ۱۲ ساعت بوده و بعد از ۲۴ ساعت از قطع آن اثر دارو از بین می رود و می توان نسبت به انجام اعمال جراحی مینور و بیوپسی هایی مانند کبد و کلیه اقدام نمود.

• منابع:

- Uptodate 2023: Rivaroxaban: Drug information
- Micromedex – Drug Reference – 2023 : Rivaroxaban
- EHRA practical guide 2021
- Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: Current Anesthesiology Reports (2022) 12:286–296