

ÚJ TÍPUSÚ ANTIKOAGULÁNSOK: MINOR VÉRZÉSRE UTALÓ LABORATÓRIUMI ELTÉRÉSEK RIVAROXABANNAL ÉS APIXABANNAL KEZELT BETEGEKBEN

Dr. Fehér Adrienne⁽¹⁾, Dr. Domján Gyula⁽²⁾, Olajos Ferenc⁽¹⁾, Dr. Karvaly Gellért Balázs⁽¹⁾,
Dr. Vásárhelyi Barna⁽¹⁾, Dr. Gadó Klára^(3, 4)

(1) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet,

(2) Belgyógyászati és Onkológiai Klinika,

(3) Geriátriai Klinika és Apólastudományi Központ, Budapest,

(4) Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Klinikai Tanszék, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A klinikai gyakorlatban széles körben használt új típusú véralvadásgátló gyógyszerek segítenek a vénás thromboemboliás események, valamint a pitvarfibrilláció szövődményének megelőzésében és kezelésében. A gyógyszerek legveszélyesebb mellékhatása a major vérzés, de az okkult vérzés előfordulása is gyakori, amelynek fő veszélye, hogy nem olyan szembetűnő. A szerzők arra a kérdésre keresték a választ, hogy az általuk gondozott betegekben az okkult vérzésre utaló vérkép és vasháztartás paramétereltérései a rivaroxabannal ($n = 99$) vagy az apixabannal ($n = 60$) kezelt betegekben fordulnak-e elő gyakrabban. A retrospektív vizsgálat során kismértékű eltérést találtak a transferrin értékekben a rivaroxabannal kezelt betegek javára (t -érték: 2,054; df : 57; $p = 0,045$). A transferrinszaturáció nem tért el szignifikánsan a két csoport között (t -érték: -1,406; df : 32; $p = 0,169$). Egyéb vérkép és vasháztartás paraméterekben nem találtak szignifikáns eltérést. Az eredmények arra utalnak, hogy az apixaban és a rivaroxaban esetében a vashiányhoz vezető minor vérzések gyakorisága nem tér el. A direkt orális antikoagulánsokkal kapcsolatban sokszor fogalmazzák meg előnyként, hogy nincs szükség ellenőrzésre. Valójában, a rendszeres ellenőrzés segíthet időben kiszűrni az okkult vérzést, ezzel lehetőséget teremt a kellő időben történő beavatkozásra.

Kulcsszavak: új típusú véralvadási gyógyszerek, okkult vérzés, DOAC, rivaroxaban, apixaban

Fehér A, Domján G, Olajos F, Karvaly GB, Vásárhelyi B, Gadó K: NEW TYPE OF ANTICOAGULANTS: LABORATORY SIGNS OF MINOR BLEEDING OF PATIENTS TREATED WITH RIVAROXABAN AND APIXABAN

SUMMARY: New types of anticoagulants widely used in clinical practice help patients prevent and treat atrial fibrillation. The most dangerous side effect of these drugs is major bleeding, but the occurrence of occult bleeding is also common, the main danger of which is that it is not so obvious. The authors aimed to find out whether blood count and iron balance parameter deviations indicating occult bleeding are more frequent in patients treated with rivaroxaban or apixaban, respectively. In the retrospective study, it was found a weak significant deviation in transferrin values in favor of patients treated with rivaroxaban (t -value: 2,054; df 57; $p = 0,045$). There was no significant deviation in transferrin saturation between the two groups (t -value: - 1,406; df : 32; $p = 0,169$). No significant deviations were found in blood count and other iron balance parameters. These results suggest that in the case of apixaban and rivaroxaban, the frequency of minor bleeding leading to iron deficiency does not differ in the two patient groups. In connection with direct oral anticoagulants, the fact that there is no need for monitoring is often stated as an advantage. In fact, regular check-ups can help detect occult bleeding in time, thereby creating an opportunity for timely intervention.

Keywords: new oral anticoagulant, occult bleeding, DOAC, rivaroxaban, apixaban

Magy Belorv Arch 2025; 78: 193–198.

Levelező szerző: Dr. Fehér Adrienne
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.
e-mail: feher.adrienne@semmelweis.hu

DOI: 0.59063/mba.2025.78.4.1

Bevezetés

A mindennapi klinikai gyakorlat hosszú évek óta igényel olyan új típusú antikoagulánsokat, amelyek szájon keresztül fix dózisban adhatók, a vénás és artériás thromboemboliák megelőzésére és kezelésére egyaránt alkalmazhatók és mellékhatásprofiljuk is kedvező. Ezek az új típusú, direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC).¹

Ide tartoznak a X, ill. II faktort közvetlenül gátló anti-FX ill. anti-FII gyógyszerek, amelyek hatásához antitrombin molekulára nincs szükség. A X faktort gátló gyógyszerek hatóanyagai a rivaroxaban, apixaban és az edoxaban, míg a II-s faktort gátló gyógyszer hatóanyaga a dabigatran.²

DOAC terápia legfontosabb ellenjavallata az akut vérzés és a súlyos veseelégtelenség. Nem alkalmazható továbbá terhesség, szoptatás, mechanikus műbillentyű esetén, valamint antifoszfolipid szindrómában sem ajánlott.¹ A vérzés fokozott kockázata miatt bármilyen más antikoagulánssal (heparin, K-vitamin antagonistá) végzett egyidejű kezelés sem megengedett.

Előnyös tulajdonságuk, hogy hatásuk reverzibilis, a hagyományos alvadásgátlókéhoz (kumarin, heparin) képest rövidebb ideig tart, nemkívánatos hatás esetén gyorsan felfüggeszthető. A bélből gyorsan felszívódik.² A vérben a gyógyszer bevitelét követően a csúcskoncentrációt hamar, 1–4 órán belül elérik, felezési idejük rövid. A gyógyszer hatását az étrend és az étkezés nem befolyásolja. Biohasznosulásuk a hagyományosan alkalmazott kumarinnal és nem frakcionált heparinnal szemben jobb. A tanulmányok azt is bizonyították, hogy az új antikoagulánsok mind hatásosság, mind a biztonság terén felveszik a versenyt a kumarinokkal.³

Az anti-FX gyógyszerekre jellegzetes példa a rivaroxaban. Jelenleg számos gyártó készítménye van forgalomban Magyarországon. A teljesség igénye nélkül az originális készítmény, a Xarelto mellett a Kardatuxan, a Rivaroxaban Kéri, a Rivaroxaban Sandoz, a Rivaroxaban Stada, a Rivaroxaban Supremex, a Rivaroxaban Teva, a, a Xerdoxo és a Xiltess színesíti a palettát. Farmakokinetikája a nemtől és a testtömegtől független. A beteg életkora nem indokol dózismódosítást, de a vesefunkció beszűkülése esetén (CrCl: 15–49 mL/perc) az alkalmazott dózis csökkentése szükséges. Biohasznosulása 80–100%.

Az apixabant mint hatóanyagot tartalmazó készítményeket a gyártók szerint megkülönböztetve Magyarországon Eliquis, Aboxoma, Apixaban Pinewood,

Apixaban Ratiopharm, Apixaban Sandoz néven forgalmazzák. Biohasznosulása 50%, 3 órán belül éri el a plazma-csúskoncentrációt. Porrá törve, orr-száj szondán át is alkalmazható.² A májban a CYP3A4 enzim metabolizálja.⁴ A beadott mennyiség nagyobb része széklettel távozik metabolitok formájában. Adagolását a testsúly és az életkor is befolyásolja. Ismétlődő trombotikus események előfordulásának megelőzésére a rivaroxaban és az apixaban egyaránt alkalmas, az elmúlt években a napi terápiás gyakorlat részévé váltak. Pitvarfibrilláció esetében is nagyon fontos elem a stroke-profilaxis, aminek kezelésében a DOAC-nak kiemelt jelentősége van.⁵

A fülcsotrombus előfordulási gyakorisága viszonylag magas a rivaroxaban kezelés mellett is.⁶

Az összes stroke 20%-át pitvarfibrilláció okozza, ebben a betegcsoportban különösen fontos a DOAC használat.⁷ A javallatot a CHADS2 pontrendszer, az ellenjavallatot a HAS-BLED pontrendszer alapján határozhatjuk meg.

Az antikoagulánsok alkalmazásakor a beteg szempontjából megjelenő kockázat-haszon arányt a többi gyógyszerhez hasonlóan mérlegelni kell. A DOAC készítmények használata esetén fontos szempont, hogy a beteg mennyire együttműködő, mennyire követi az orvos utasításait, azaz a páciens terápiás adherenciája.⁸

A gyógyszerek közötti döntés függ az orvos egyéni preferenciájától, és minden esetben individuális mérlegelést igényel. Fontos szempont, hogy mellékhatás esetén milyen gyorsan tudjuk felfüggeszteni a gyógyszer hatását. A DOAC készítmények alkalmazása, ezen belül az apixaban- vagy rivaroxabankezelés bevezetése csökkenti a KVA alkalmazást.⁹

Az ajánlások szerint a direkt véralvadásgátló készítmények alkalmazása a mélyvénás thrombosis és a tüdőembólia kezelésének és megelőzésének az alappillérei.^{10, 11, 12} Intracerebrális vérzések létrejöttéért az esetek 10–20%-ában a DOAC szerek szedése a felelős. Szemészeti szövődmények is előfordulhatnak direkt X faktor gátló gyógyszerek szedése esetén. A műtéti kockázaton túl a spontán érhártyabevérzések előfordulása is gyakoribb.¹³

Az új típusú antikoagulánsok legsúlyosabb mellékhatása a major vérzés. A vérzés azonban sokszor okkult (gyomor-bél rendszeri) formában jelentkezik. Erre az anaemia, illetve a latens vashiány hívja fel a figyelmet: csökken a hemoglobin, hematokrit értéke, a MCV, a reticulocita hemoglobin tartalma, valamint a ferritin szint és a transzferrin szaturáció.

Az anaemiák előfordulási gyakorisága az életkorral

Rövidítések: anti-FII = II alvadási faktor gátló

anti-FX = X alvadási faktor gátló

CrCl = kreatinin clearance

KVA = K-vitamin-antagonista

MCV = átlagos vörösvérsejt-térfogat

DOAC = direkt orális antikoaguláns

emelkedik. Az időskori anaemia prevalenciája 17%. A vérszegénység háttere multifaktoriális, a leggyakoribb ok a vashiány. Az esetek egy részében az alvadásgátló (DOAC) terápia az ok. Mindezekhez a vérképzés életkorral összefüggő változásai is hozzájárulnak.^{14, 15}

Az irodalmi adatok alapján a gyomor-bél rendszeri vérzés gyakorisága rivaroxaban esetén 2,0% (ROCKET AF), apixaban szedése során 0,76% (ARISTOTLE).^{16, 17}

Munkánk során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy az általunk gondozott betegekben okkult vérzésre utaló vérkép- és vasháztartásérték-eltérések rivaroxabannal vagy apixabannal kezelt betegekben fordulnak-e elő nagyobb gyakorisággal.

Módszerek

Vizsgálatunk során a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika Hematológiai Ambulanciáján 2023-2024-ben megjelent 159, DOAC kezelést kapó beteg anonimizált adatait elemeztük retrospektív adatbázis értékeléssel. Az ambulancián megjelent betegek egy része mélyvénás trombózison, tüdőembólián, vagy stroke-on átesett pitvarfibrilláló páciens volt, illetve ezen kórképek kockázatával bírt. Ezeknél a betegeknél a kockázatok mérséklése érdekében a DOAC szerek alkalmazása.

Azokat a betegeket válogattuk be, akik elmúltak 18 évesek, a vérkép- és vasháztartás-paraméterek meghatározása a DOAC alkalmazása és szintjének mérése idején történt, ismertek voltak a vesefunkciót jellemző paraméterek, továbbá nem volt akut gyulladásra utaló eltérés a laboratóriumi vizsgálatok alapján.

Közülük 99 rivaroxabant, 60 pedig apixabant szedett. A rivaroxabankezelésben részesülő páciensek közül 97 betegnél volt elérhető vérképeredmény, 61-nek a laboratóriumi vizsgálatok során megmértük a vasháztartás paramétereit is. Az apixabant szedő betegek közül 58-nak volt vérképvizsgálata és 23-nak mértük meg a vasháztartás-paramétereit. A vizsgált páciensek demográfiai jellemzőit az 1. táblázat mutatja be.

Az apixaban és rivaroxaban gyógyszer szint vizsgálatokat Siemens BCS-XP automatán, BIOPHEN reagenssel mértük, a vérképvizsgálatot Sysmex XN-1000 automatán végeztük. A vasháztartás paramétereit Siemens Atellica Solution kémiai automatán határoztuk meg.

A transzferrin szaturációt a Siemens Atellica Solution kémiai automatán mért szérumszén és transzferrinértékből az automata számolta.

$$\text{Transzferrinszaturáció \%} = 3,9 * \frac{\text{szérumszén [\mu mol/L]}}{\text{szérumszéntranszferrin [g/L]}}$$

A transzferrinszaturáció (transzferrintelítettség) azt mutatja meg, hogy a szérumban található vasszállító transzferrin fehérjék kötőhelyeinek hány százaléka van telítve vassal.

Az anaemia kritériumának férfiak esetén a 130 g/L alatti, nők esetén a 115 g/L alatti, a súlyos anaemia kritériumaként mindkét nem esetén a 80 g/L alatti hemoglobint értéket tekintettük.

Statisztikai értékelés: Fisher egzakt teszt, kétmintás t-próba, IBM SPSS Statistics 29.0.1.0 és Microsoft Excel 2016 programmal történt.

Eredmények

A vérképadatokat és a vasháztartás paramétereit a 2. táblázat tartalmazza.

A főbb vérkép paramétereket és a vasháztartás paramétereit az 1. ábrán box-plot diagramon ábrázoltuk. A rivaroxaban és apixaban csoport megfelelő paramétereit kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. A transzferrin esetében gyenge szignifikanciát találtunk (t-érték: 2,054; df: 57; p = 0,045). A transzferrin szaturáció nem tért el szignifikánsan a két csoport között (t-érték: -1,406; df: 32; p = 0,169). A többi vizsgált paraméter esetében sem találtunk szignifikáns eltérést a csoportok között (1. ábra).

Megvizsgáltuk, hogy a betegek mekkora hányadánál volt anaemiára, illetve súlyos anaemiára utaló eltérés a hemoglobint értékük alapján. Vizsgáltuk továbbá, hogy az anaemiás páciensek aránya különbözik-e a rivaroxabannal, ill. apixabannal kezelt esetek között. Anaemiát 30,9% vs. 32,8% arányban találtunk a rivaroxaban vs. apixaban csoportban. Súlyos anaemiát 2,1% vs. 3,4% arányban találtunk a rivaroxaban vs. apixaban csoportokban. Fisher-féle egzakt próbát alkalmazva az anaemiás csoportban a Fisher-féle egzakt valószínűség (p) 0,859-nek adódott, a súlyos anaemiás esetben a valószínűség (p) 0,630 volt. A vizsgálat nem jelzett szignifikáns különbséget sem az anaemia

1. táblázat. A vizsgált betegek demográfiai jellemzői a kezelések szerint

	Nem		Életkor (év)	
	férfi	nő	medián	tartomány
összes vizsgált beteg	71 (44,7%)	88 (55,3%)	57,7	23-88
rivaroxabannal kezelték	40 (40,4%)	59 (59,6%)	56,0	23-83
apixabannal kezelték	31 (51,7%)	29 (48,3%)	65,2	32-88

2. táblázat. Vértkép- és vasháztartás-paraméterek a rivaroxaban-, ill. apixabankezelésben részesülőkben

Alkalmazott gyógyszer	Paraméter	n	Medián	Interkvartilis tartomány	Minimum	Maximum
rivaroxaban	Hgb (g/L)	97	128	118-141	59	242
	HCT (L/L)	97	0,39	0,37-0,43	0,16	0,74
	MCV (fL)	97	90,4	86,5-94,0	68,7	102,7
	PLT (G/L)	97	193	138-243	13	392
	Se-vas (μmol/L)	61	12,5	9,1-15,0	2,2	34,1
	Transzferrin (g/L)	61	2,63	2,29-3,13	1,77	4,15
	Transzferrin- szaturáció (%)	61	20	12-25	3	68
	Ferritin μmol/L)	31	88	55-142	6	434
apixaban	Hgb (g/L)	58	127	115-138	70	220
	HCT (L/L)	58	0,39	0,35-0,42	0,25	0,67
	MCV (fL)	58	91,8	88,2-94,9	29,7	104,6
	PLT (G/L)	58	183	143-268	30	356
	Se-vas (μmol/L)	24	14,6	9,0-19,3	2,8	40,3
	Transzferrin (g/L)	23	2,58	2,26-2,78	1,52	3,17
	Transzferrin szaturáció (%)	23	24	14-28	6	75
	Ferritin (μmol/L)	8	179	76-246	53	365

n: mintaszám, Hgb: hemoglobinszint, HCT: hematokritérték, PLT: thrombocytaszám, MCV: átlagos sejtterfogat, Se-vas: szérumvas-koncentráció

miás, sem a súlyos anaemiás bontásban. Az összehasonlítás adatait a 3. táblázat tartalmazza.

A páciensek vértképvizsgálatával és a vasháztartás paramétereinek meghatározásával egyidőben megmértük az aktuális gyógyszer szintet is. A rivaroxabankezelésben részesültek átlagos rivaroxabanszintje 140,8 μg/L (tartomány: 9–486), az apixaban kezelésben részesültek átlagos apixabanszintje 124,5 μg/L (tartomány: 1–605) volt.

A terápiás szint meghatározása az irodalmi adatok alapján sem egyszerű feladat. Függ a kórleptől, az alkalmazott gyógyszer típusától, az alkalmazott dózistól

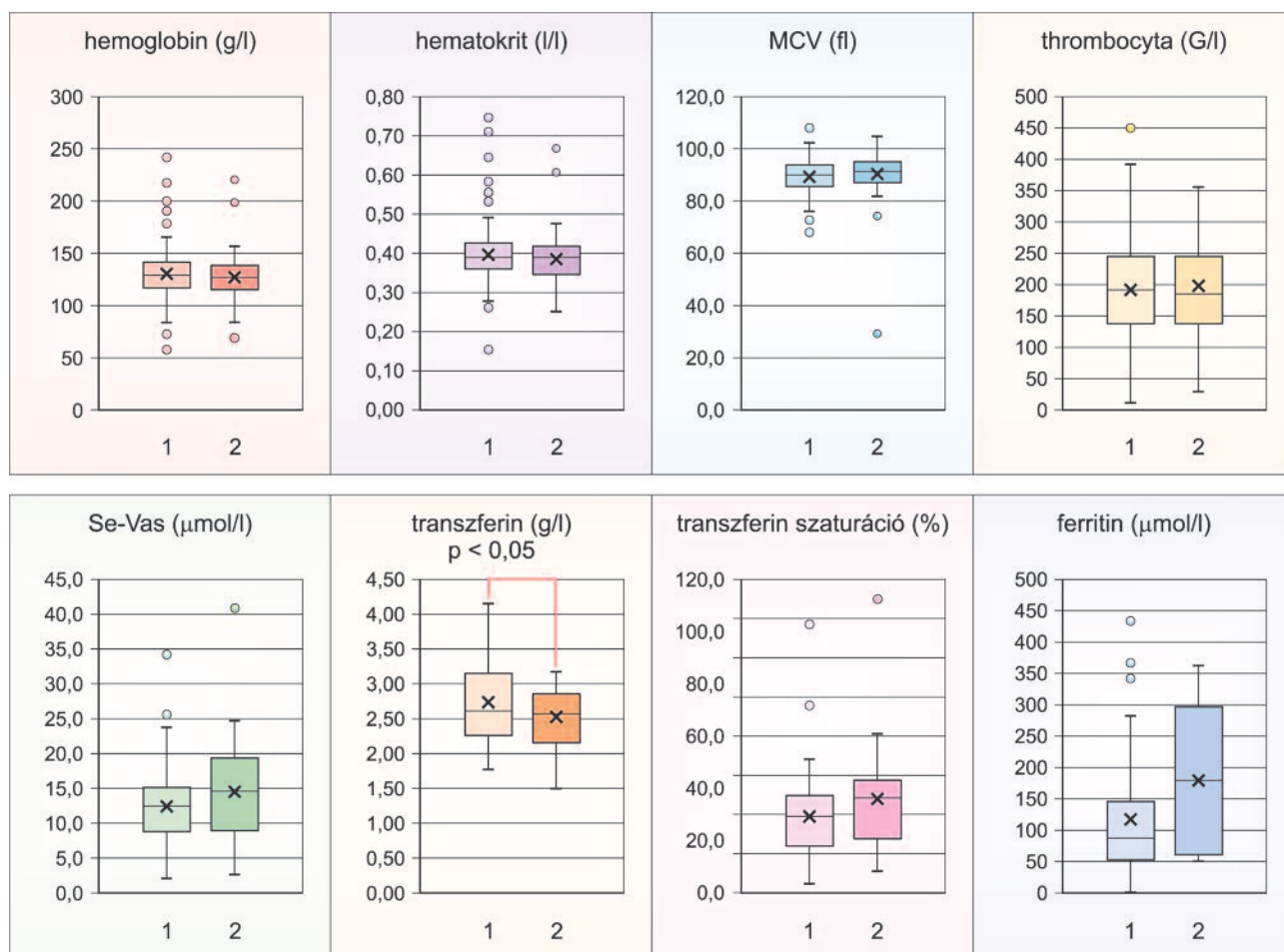
és a mintavétel idejétől (csúcs- vagy mély koncentráció).² A dokumentációban fellelhető adatok – elsősorban a gyógyszer szedésének ideje – nem tették lehetővé, hogy az egyedi eseteket a fenti szempontok alapján kategorizáljuk.

Megbeszélés

A posthaemorrhagiás anaemia súlyossága a vérzés helyétől, mértékétől függően változhat. Ezért fokozott elővigyázatosság szükséges mind a rivaroxaban, mind az apixaban alkalmazásakor. Ez az apixaban esetében

3. táblázat. Anaemiás minták aránya (darab és %) rivaroxaban-, ill. apixabankezelésben részesültek esetén

	Anaemia		Súlyos anaemia	
	Hemoglobin: férfi: < 130 g/L, nő < 115 g/L		Hemoglobin: < 80 g/L	
	van	nincs	van	nincs
rivaroxabannal kezelték	30 (30,9%)	67 (69,1%)	2 (2,1%)	95 (97,9%)
apixabannal kezelték	19 (32,8%)	39 (67,2%)	2 (3,4%)	56 (96,6%)
Fisher-féle egzakt próba	p = 0,859		p = 0,630	
p: Fisher-féle egzakt valószínűség				



1. ábra. Az anaemiára utaló főbb vérképparaméterek és a vasháztartás paraméterei rivaroxabannal (1) és apixabannal (2) kezelt betegekben

talán könnyebben kivitelezhető a napi kétszeri adagolás miatt. Klinikai tapasztalatok alapján a jelentős vérzési kockázattal járó megbetegedések – májbetegség és a vérzés nagy kockázatával járó malignus daganatok – esetében a klinikusok az apixabant részesítik előnyben a rivaroxabannal szemben, az apixaban esetén tapasztalt kevesebb vérzéses szövődemény miatt.^{16, 17} A direkt X-faktor-gátló gyógyszerek rövid féléletidővel (általában 8–12 óra) jellemezhetők, amely a rivaroxabanhoz vagy apixabanhoz köthető komplikációk jelentkezése esetén előnyös, hiszen a gyógyszer szedésének abbahagyása után vérszintjük gyorsan csökken.

Munkánk során a direkt X-faktor-ellenes antikoagulánsok vérszintjének elemzése nem hozta meg azt az eredményt, amely alapján az okkult vagy manifeszt vérzések meglétét vagy kockázatát egyértelműen bizonyítani lehetne. Továbbra is a vérkép és a vasháztartási paraméterek – vas, ferritin, transzferrin szaturáció – meghatározása marad a NOAC okozta vérzéses szövődemények igazolására.

Az általunk vizsgált vérzésre utaló vérképparaméterek – hemoglobin, hematokrit, MCV és thrombocyta –, továbbá a vasháztartás paramétereinek – vas, transz-

ferrin, transzferrinszaturáció, ferritin – értékei a rivaroxabannal vagy apixabannal kezelt betegek esetében nem mutattak lényeges eltérést, mindössze a transzferrinnél találtunk különbséget. A bevezető részben említett hivatkozásokkal szemben az okkult vérzésre utaló eltérő gyakoriságot a rivaroxabannal és apixabannal kezelt betegek esetében nem tudtuk bizonyítani.^{16, 17} Következtetésünket a vérkép és vasháztartás paramétereinek vizsgálatából vontuk le.

Vizsgálatunk retrospektív módjából adódóan nem volt módunkban információhoz jutni arról, hogy a betegek milyen arányban szedtek aspirint vagy más thrombocytaaggregációt gátló készítményt. Hasonlóképp a betegek esetleges vaspótlásáról sem voltak adataink. Ezek ismeretében árnyaltabban tudtuk volna levonni következtetéseinket a vérzéses szövődemények kialakulásának valószínűségéről.

A DOAC-kal kapcsolatban sokszor fogalmazzák meg előnyként, hogy nincs szükség ellenőrzésre. Valójában, a rendszeres ellenőrzés segíthet időben kiszűrni az okkult vérzést, ezzel lehetőséget teremt a kellő időben történő beavatkozásra.

Irodalom

1. **Boda Z, Boda Z. (szerk.):** Új stratégiák az antikoaguláns terápiában, In: Vénás tromboembóliák – antikoaguláns terápia, Budapest, 2014. 301-325.
2. **Bereczky Zs, Oláh Zs, Ajzner É és mtsai:** Az új orális antikoagulánsokkal történő kezelés laboratóriumi vonatkozásai. *Orv Hetil* 2017; **158**: 19/30-1945. doi: 10.1556/650.2017.30928.
3. **Boda Z:** Teendők súlyos vérzés vagy sürgős sebészeti beavatkozás esetén direkt orális antikoaguláns gyógyszerrel kezeltekben. *Orv Hetil* 2016; **157**: 443-450. doi: 10.1556/650.2016.30391.
4. **Raghavan N, Frost CE, Yu Z és mtsai:** Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; **37**: 74-81. doi: 10.1124/dmd.108.023143.
5. **Tomcsányi J, Salfer B, Nagy B:** Régi és új orális antikoagulánsok hazai alkalmazása pitvarfibrillációban. *Orv Hetil* 2017; **158**: 1545-1549. doi: 10.1556/650.2017.30802
6. **Szegedi N, Geller L, Tahin T, Merkely B és mtsai:** Rivaroxaban kezelés mellett kialakult balpitvari fülcsethrombus sikeres kezelése direkt trombininhibitorral. *Orv Hetil* 2016; **157**: 154-156. doi: 10.1556/650.2016.30350.
7. **Havasi, K:** Az apixaban hatékonysága és biztonságossága a warfarinhoz képest a terápiás tartományban töltött idő függvényében. *Orv Hetil* 2014; **155**: 177-181. doi: 10.1556/OH.2014.29792.
8. **Barnes GD, Gu X, Haymart B és mtsai:** The predictive ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI(2) experience. *Thromb Res* 201; **134**: 294-299. doi: 10.1016/j.thromres.2014.05.034.
9. **Simonyi G, Paksy A, Várnai R és mtsai:** Orális antikoagulánssal kezelt pitvarfibrilláló betegek terápiahűsége a mindennapokban. *Orv Hetil* 2020; **161**: 839-845. doi: 10.1556/650.2020.31727.
10. **Molnár Cs, Bereczki D, Fülesdi B:** Vérzésmegelőzés és -kezelés a neuroanesthézia és neurointenzív ellátás során. *Orv Hetil* 2020; **161**: 1574-1578. doi: 10.1556/650.2020.31776.
11. **Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R és mtsai:** European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014; **9**: 840-855. doi: 10.1111/ijvs.12309.
12. **Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS és mtsai:** Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; **46**: 2032-2060. doi: 10.1161/STR.0000000000000069.
13. **Czakó C, Sándor G, Horváth H és mtsai:** Szisztémás gyógyszerek szemészeti mellékhatásai. *Orv Hetil* 2020; **161**: 954-961. doi: 10.1556/650.2020.31723.
14. **Marton I, Agócs Sz, Babik B:** Az anaemiák epidemiológiája. *Orv Hetil* 2020; **161**: 1569-1573. doi: 10.1556/650.2020.31916.
15. **Gadó K, Khodier M, Virág A és mtsai:** Anemia of geriatric patients. *Physiology International* 2022; **109**: 119-134. doi: 10.1556/2060.2022.00218.
16. **Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL és mtsai:** Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015; **170**: 675-682. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006.
17. **Saviano A, Brigida M, Petruzzello C és mtsai:** Gastrointestinal Bleeding Due to NOACs Use: Exploring the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2022; **23**: 13955. doi: 10.3390/ijms232213955.