

## Trojna antitrombotička terapija kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i koronarnom bolešću

Milan Pavlović, Vladimir Stojanović, Nebojša Krstić, Snežana Ćirić Zdravković, Danijela Đorđević Radojković, Miodrag Damjanović, Goran Koraćević, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Teodora Stanojlović, Miomir Randelović, Lazar Todorović, Zoran Perišić, Milan Živković, Emina Dimitrijević, Aleksandar Stojković, Ružica Janković, Svetlana Petrović-Nagorni, Tomislav Kostić, Nenad Božinović

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

### Sažetak

Atrijska fibrilacija je najčešći razlog oralne antikoagulantne terapije i 20% ovih bolesnika ima pridruženu koronarnu bolest. Bolesnici sa atrijskom fibrilacijom i akutnim koronarnim sindromom ili ugrađenim koronarnim stentom treba da dobiju oralnu antikoagulantnu terapiju u prevenciji kardioembolizma i dvojni antitrombotičku terapiju u sekundarnoj prevenciji akutnog koronarnog sindroma i u prevenciji tromboze koronarnog stenta. Protokol trojne antitrombotičke terapije ovih bolesnika nije ispitivan u velikim randomizovanim studijama i postoje samo konsenzusi radnih grupa, u vezi načina sprovođenja trojne terapije. Potrebno je trajanje trojne antitrombotičke terapije maksimalno skratiti, radi smanjenja hemoragijskog rizika i zato treba kada god je moguće u perkutanoj koronarnoj intervenciji koristiti BMS stent neobložen lekom.

**Ključne reči:** trojna antitrombotička terapija, rizik kardioembolizma

**B**olesnici sa atrijskom fibrilacijom uzimaju u prevenciji kardioembolizma oralnu antikoagulantnu terapiju. Atrijska fibrilacija je najčešći razlog (75%) trajne oralne antikoagulantne terapije i 20% ovih bolesnika ima pridruženu koronarnu bolest<sup>1</sup>. Bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom ili sa perkutanom koronarnom intervencijom i implantacijom stenta, treba da dobiju dvojni antitrombotičku terapiju u prevenciji ponovljenog koronarnog događaja i tromboze stenta. Ovi bolesnici tako pored trajne oralne antikoagulantne terapije, imaju i dvojni antitrombotičku terapiju i određeno vreme uzimaju trojni antitrombotičku terapiju. Monoterapija oralnim antikoagulantom je nedovoljna da prevenira trombozu stenta, kao što je dvojni antitrombotički terapija nedovoljna da prevenira kardioembolizam u atrijskoj fibrilaciji.

U proceni rizika moždanog udara i sistemske embolije u atrijskoj fibrilaciji koristi se CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor<sup>1</sup>. Faktori rizika kardioembolizma su srčana insuficijencija (disfunkcija leve komore), arterijska hipertenzija, starosna dob preko 75 godina, odnosno 65 godina, dijabetes melitus, prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (sistemska embolija), vaskularna bolest i ženski pol. Maksimalni skor je 9 u ovom sistemu procene rizika i sa porastom vrednosti skora raste rizik moždanog udara. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor 2 prati rizik moždanog udara 1,3% godišnje, a skor 5 rizik 6,7% moždanog udara go-

dišnje. Preporuke evropskog udruženja kardiologa za antikoagulantnu terapiju bolesnika sa atrijskom fibrilacijom predlažu da se bolesnicima mlađim od 65 godina, bez faktora rizika (lone AF), ne daje trajna antikoagulantna terapija, zbog niskog rizika kardioembolizma. Bolesnicima koji imaju skor 2 ili više, potrebno je uključiti oralni antagonist vitamina K, ili neki novi oralni antikoagulans. Bolesnici sa umerenim rizikom kardioembolizma i skorom rizika 1 ukoliko su u mogućnosti da obezbede novi oralni antikoagulantni lek, treba da započnu antikoagulantnu terapiju. Odnos koristi i rizika terapije antagonistom vitamina K, kod bolesnika sa vrednošću skora rizika 1 ne opravdava u punoj meri preporuku uključivanja ovih lekova, i bolesniku se ostavlja mogućnost da izabere oralni antagonist vitamina K ili korišćenje antitrombotičke terapije.

Bolesnici sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorom<sup>3</sup> 2 treba da dobijaju trajnu antikoagulantnu terapiju podešavanjem doze oralnog antagonista vitamina K da INR bude 2-3. Mogu se koristiti novi oralni antikoagulantni lekovi: direktni inhibitor trombina dabigatran ili oralni antagonisti faktora Xa rivaroksaban ili apiksaban, i kod ovih lekova nije potreban monitoring antikoagulantnog učinka.

Ranija praksa je bila da se oralna antikoagulantna terapija uključuje bolesnicima dok postoji atrijska fibrilacija, a da se kasnije posle konverzije aritmije i stabilizacije sinus ritma isključi antikoagulantna terapija i vrati anti-

trombocitna terapija. Pokazalo se da su ovi bolesnici pod značajnim rizikom kardioembolizma, bez obzira što srčani ritam nije trajna atrijalna fibrilacija. AFFIRM studija je pokazala da se kod ovakvih bolesnika prilikom prijema na neuroško lečenje zbog akutnog moždanog udara registruje atrijalna fibrilacija na elektrokardigramu samo kod 42% bolesnika, i da se kod većine bolesnika u trenutku prijema beleži sinusni ritam. Preporuke predlažu da se bolesniku sa registrovanom atrijalnom fibrilacijom uradi procena rizika kardioembolizma, korišćenjem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skora, i da se bolesnicima sa skorom 2 ili više trajno uključi oralna antikoagulantna terapija.

Studija ACTIVE W je pokazala da paroksizmalnu atrijalnu fibrilaciju prati značajan rizik kardioembolizma, ne manji u odnosu na rizik trajne atrilne fibrilacije, i da je potrebno i ove bolesnike zaštititi antikoagulantnom terapijom<sup>2,3</sup>. Antitrombocitna terapija pruža izvesnu profilaksu kardioembolizma i moždanog udara i aspirin 20% redukuje rizik kardioembolizma, a dodavanje klopido-grela aspirinu povećava efikasnost ovakve zaštite na 28%. Ipak dvojna antitrombocitna terapija ne pruža punu zaštitu od kardioembolizma, kakva se dobija korišćenjem oralnih antagonista vitamina K. Pet randomizovanih studija je pokazalo da varfarin redukuje rizik moždanog udara 65%, i ovaj lek je uveden kao standardna prevencija kardioembolizma u atrijalnoj fibrilaciji. Pokazano je da što je duže vremena bolesnik u terapijskom opsegu INR 2-3, veća je zaštita od kardioembolizma. Ukoliko je vreme u terapijskom rangu manje od 65% vremena oralna antikoagulantna terapija prestaje da bude efikasnija od dvojne antitrombocitne terapije, i ukoliko je vreme u terapijskom rangu manje od 58 %, gubi se efikasnost oralnih antagonista vitamina K.

Novi oralni antikoagulantni lekovi: direktni trombin inhibitor dabigatran 150 mg 2 puta dnevno i apiksaban 5 mg 2 puta dnevno pokazali su superiornost u prevenciji moždanog udara i sistemskog embolizma kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, u odnosu na oralne antagoniste vitamina K. Dabigatran 110 mg 2 puta dnevno i rivaroksaban pokazuju zaštitu od moždanog udara i sistemskog embolizma koja nije lošija od učinka varfarina, ali je sigurnost terapije bolja i rizik krvarenja manji.

Dvojni antitrombocitna terapija je uvedena krajem 90-tih godina dvadesetog veka u sekundarnu prevenciju akutnog koronarnog sindroma i u prevenciju tromboze stenta, posle perkutanih koronarnih intervencija. Dužina dvojne antiagregacione terapije zavisi od kliničkog scenarija i posle akutnog koronarnog sindroma se dvojni terapija daje u trajanju 12 meseci. Kod elektivnih perkutanih koronarnih intervencija dužina dvojne antitrombocitne terapije zavisi od vrste implantiranog stenta. Nakon ugradnje BMS stenta, neobloženo lekom, daje se dvojni terapija najkraće mesec dana, a ukoliko se implantira DES stent obložen lekom, najkraće trajanje dvojne antitrombocitne terapije iznosi 3 do 6 meseci. Rizik tromboze stenta je veći ukoliko se perkutana koronarna intervencija izvodi u akutnom koronarnom sindromu i raste sa brojem implantiranih stenova i kod postojanja dijabetes melitusa.

Bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom i akutnim koronarnim sindrom ili ugrađenim koronarnim stentom tre-

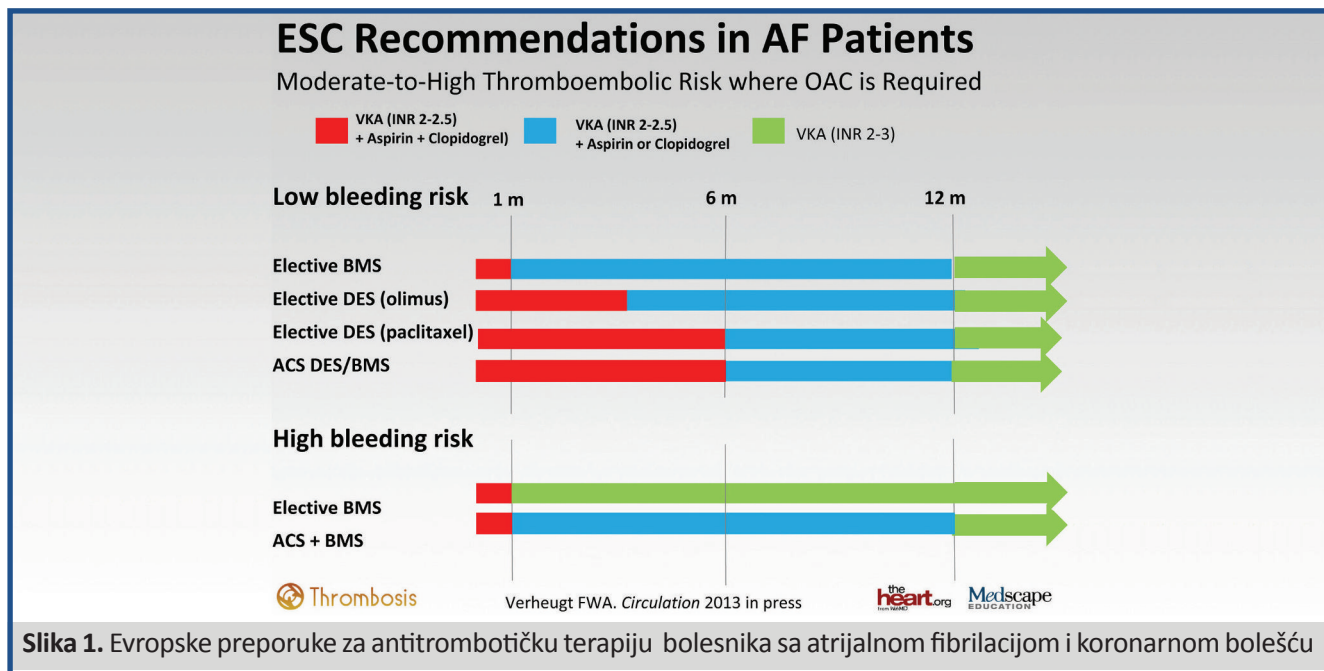
ba da dobiju oralnu antikoagulantnu terapiju u prevenciji kardioembolizma i dvojni antitrombocitnu terapiju u sekundarnoj prevenciji akutnog koronarnog sindroma i u prevenciji tromboze koronarnog stenta. Protokol trojne antitrombotičke terapije ovih bolesnika nije ispitivan u velikim randomizovanim studijama i postoje samo konsenzusi radnih grupa u vezi načina sprovođenja trojne terapije.

Japanska studija je pokazala da kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom pridružena atrijalna fibrilacija pogoršava prognozu bolesnika. Nadjeno je da istovremeno postojanje atrijalne fibrilacije, značajno povećava mortalitet bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom u naredne tri godine. Nije nadjena udružena većeg mortaliteta ovih bolesnika sa povećanjem trombotičkih komplikacija, ali je nadjeno trostruko povećanje učestalosti hemoragijskih komplikacija, bolesnika koji su dobijali trojnu terapiju, i povezanost krvarenja sa povećanjem mortaliteta bolesnika. U ovoj studiji je nadjen lošiji ishod bolesnika lečenih trojnom antitrombotičkom terapijom u toku godinu dana, u odnosu na dvojni terapiju.

U WOEST studiji je ispitivan učinak antitrombotičke terapije 563 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i perkutanom koronarnom intervencijom sa ugradnjom stenta<sup>4</sup>. Bolesnici koji su dobili stent obloženim lekom su trojnu antitrombotičku terapiju uzimali u trajanju od godinu dana i ovu terapiju je pratila značajno veća učestalost TIMI major krvarenja, u odnosu na bolesnike koji su dobijali varfarin i clopidogrel. Zapaženo je u ovoj studiji i značajno povećanje trombotičkih komplikacija, koje je objašnjeno češćim obustavljanjem antitrombotičke terapije zbog krvarenja, ali i značajno veći ukupni mortalitet bolesnika. Potvrđeno je da je dugotrajna trojna antitrombotička terapija koju čine varfarin, aspirin i clopidogrel, praćena povećanim rizikom ozbiljnih krvarenja i da dvojni terapija varfarin klopido-grel može biti uspešnija u lečenju ovih bolesnika.

Neophodno je da se kod svakog bolesnika proceni rizik krvarenja i koristi se HAS-BLED skor u oceni hemoragijskog rizika antikoagulantne terapije<sup>1,5,6</sup>. Faktori koji ukazuju na povećanu mogućnost krvarenja su arterijska hipertenzija sa sistolnim pritiskom preko 160 mmHg, abnormalnosti funkcije jetre ili bubrega, preležan moždani udar, ispoljeno ranije krvarenje, nestabilnost INR vrednosti, sa vremenom u terapijskom rangu manjim od 60%, starost bolesnika preko 65 godina i korišćenje alkohola i nekih lekova. Maksimalni skor u ovom sistemu može da bude 9 i sa porastom vrednosti skora raste rizik krvarenja. Bolesnici sa skorom 3 ili više smatraju se visokorizičnim za krvarenjem, sa učestalošću krvarenja preko 4% godišnje.

Bolesnici koji su na trojnoj antitrombotičkoj terapiji imaju različitu dinamiku rizika, u toku vremena, kardioembolizma u sklopu atrijalne fibrilacije, stent tromboze i hemoragijskih komplikacija<sup>7,8</sup>. Rizik moždanog udara i sistemskog embolizma atrijalne fibrilacije je konstantan u toku vremena. Rizik stent tromboze je najveći u prvom mesecu (subakutna tromboza) i kasnije se smanjuje, posebno kada je ugrađen BMS stent neobložen lekom. Rizik krvarenja se može smanjiti ukoliko se agresivnija



trojna antitrombotička terapija daje kratko, samo u toku najrizičnijeg perioda za trombozu stenta, a zatim se terapija redukuje na varfarin i klopidogrel. Nažalost veliki registri su pokazali da se u praksi vrlo često ne vodi dovoljno računa o individualnom riziku bolesnika, kako kardioembolijskom tako i hemoragijskom, prilikom određivanja terapije<sup>8,9</sup>.

Situacija u praksi se dalje komplikuje sa uvođenjem novih antitrombotičkih lekova, blokatora P2Y<sub>12</sub> receptora tikagrelora i prasugrela, pored klopidogrela koji je duže vreme u upotrebi. Novi antitrombotički lekovi su efikasniji u prevenciji trombotičkih komplikacija, ali imaju i veći hemoragijski rizik. Protokol lečenja dalje komplikuje pojava novih oralnih antikoagulantnih lekova dabigatrana, rivaroksabrana i apiksabana, pored oralnih antagonista vitamina K, koji su decenijama u upotrebi. Veliki broj mogućih kombinacija lekova, sa ne uvek predvidljivim balansom koristi od redukcije trombotičkog rizika i štete od povećanja hemoragijskog rizika, otežava u praksi određivanje najoptimalnijeg protokola lečenja bolesnika. Obzirom da ne postoji dovoljno informacija o učinku novih lekova u kombinacijama sa antitrombotičkim lekovima, preporučuje se da se u trojnoj terapiji koristi varfarin, i da se hemoragijski rizik umanju smanjenjem terapijskog ranga INR intervala na 2.0-2.5. Treba savetovati bolesnicima češće kontrole vrednosti INR, da bi se vreme u terapijskom rangu 2- 2.5 što više produžilo, i na taj način smanjio rizik krvarenja. Preporuka je i da se pored aspirina koristi kao drugi antitrombotični lek klopidogrel. Klopidogrel je dugo u kliničkoj praksi i ima manji rizik krvarenja, u odnosu na nove antitrombotične lekove tikagrelor i prasugrel.

Potrebno je trajanje trojne antitrombotičke terapije maksimalno skratiti, radi smanjenja hemoragijskog rizika i zato treba kada god je moguće u perkutanoj koronarnoj intervenciji koristiti stent neobložen lekom. BMS stent omogućava skraćivanje dvojne antitrombotične terapije, pa tako i trojne terapije na mesec dana. U poslednje vreme se od novog Cobalt-chromium stenta

očekuje mogućnost daljeg skraćivanja trajanja trojne antitrombotičke terapije. Bolesnici treba da dobiju inhibitor protonске pumpe pantoprazol, u cilju redukcije rizika gastrointestinalnog krvarenja. Krvni pritisak treba da bude stabilizovan i striktno kontrolisan, da bi se umanjio rizik hemoragijskih komplikacija.

Novi konsenzus dokument radne grupe za trombozu evropskog kardiološkog udruženja<sup>1,11</sup> preporučuje da se kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i koronarnom bolešću, pre izbora strategije lečenja, proceni kardioembolijski rizik, rizik tromboze stenta i hemoragijski rizik. Bolesnici sa umerenim i visokim kardioembolijskim rizikom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>3</sup> 2 treba da dobiju oralni antagonist vitamina K (VKA). Ukoliko imaju mali hemoragijski rizik HAS-BLED < 3, treba da kod elektivnih perkutanih koronarnih intervencija, sa korišćenjem BMS, trojnu antitrombotičnu terapiju uzimaju jedan mesec i da u narednih 11 meseci pored VKA (INR 2.0-2.5) uzimaju jedan antitrombotični lek: aspirin ili klopidogrel. Nakon 12 meseci ovi bolesnici nastavljaju VKA (INR 2.0 -3.0) bez antitrombotičnih lekova (slika 1).

Bolesnici sa malim hemoragijskim rizikom HAS-BLED < 3, koji u perkutanoj koronarnoj proceduri dobiju stent obložen lekom, treba da uzimaju trojnu antitrombotičku terapiju u trajanju od 3-6 meseci, u zavisnosti od vrste stenta, i da do navršenih 12 meseci od ugradnje stenta, pored VKA uzimaju jedan antitrombotični lek: aspirin ili klopidogrel. Nakon 12 meseci ovi bolesnici nastavljaju VKA (INR 2.0 -3.0) bez antitrombotičnih lekova.

Bolesnici sa malim hemoragijskim rizikom HAS-BLED < 3, koji u akutnom koronarnom sindromu u perkutanoj koronarnoj proceduri dobiju stent (BMS ili DES), treba da uzimaju trojnu antitrombotičku terapiju u trajanju od 6 meseci, i da do navršenih 12 meseci od ugradnje stenta, pored VKA uzimaju jedan antitrombotični lek: aspirin ili klopidogrel. Nakon 12 meseci ovi bolesnici nastavljaju VKA (INR 2.0 -3.0) bez antitrombotičnih lekova.

Bolesnici koji imaju visok rizik krvarenja HAS-BLED<sup>3</sup> 3 treba da u elektivnoj perkutanoj koronarnoj interven-

ciji dobiju BMS stent i da se trojna terapija skрати na mesec dana. U narednih 11 meseci ovi bolesnici nastavljaju VKA (INR 2.0–3.0) bez antitrombocitnih lekova.

Bolesnici koji imaju visok rizik krvarenja HAS–BLED<sup>3</sup> 3, sa akutnim koronarnim sindromom i perkutanom koronarnom intervencijom, treba da dobiju BMS stent i da se trojna terapija skрати na mesec dana. U narednih 11 meseci pored VKA (INR 2.0–2.5) treba da uzimaju jedan antitrombocitni lek: aspirin ili klopidogrel. Nakon 12 meseci ovi bolesnici nastavljaju VKA (INR 2.0–3.0), bez antitrombocitnih lekova.

Kod bolesnika koji imaju nizak ili umeren rizik kardioembolizma u atrijalnoj fibrilaciji i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>–VASc ≤ 1 ne treba uključivati antikoagulantnu terapiju. U lečenju koronarne bolesti se sprovodi standardna antitrombocitna terapija. Ako se ovakav bolesnik leči od akutnog koronarnog sindroma dvojna antitrombocitna terapija se sprovodi 12 meseci, a zatim se nastavlja aspirin.

U poslednje vreme se u prevenciju kardioembolizma u atrijalnoj fibrilaciji uvode novi oralni antikoagulantni lekovi, umesto antagonista vitamina K<sup>11</sup>. Ovi lekovi ne zahtevaju antikoagulantni monitoring, imaju manje interakcija sa hranom i lekovima, u odnosu na VKA, i manji rizik krvarenja. U upotrebi su direktni inhibitor trombina dabigatran i oralni antagonisti Xa rivaroksaban i apiksaban. Malo je podataka o kombinovanju ovih lekova sa antitrombocitnim lekovima, u terapiji atrijalne fibrilacije i pridružene koronarne bolesti.

## Literatura

- Lip G, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen J, Cuisset T, Kirchhof P, and Marin F: Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) European Heart Journal (2010) 31, 1311–1318
- Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903–1912.
- ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360:1266–1278.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FWA, De Smet BJGL, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans ACM, Vis MM, Tijssen JGP, Van 't Hof AW, Ten Berg JM Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2013;381:1107–1115.
- Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2010;170:1433–1441.
- Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation. 2012;126:1185–1193.
- Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary stenting. Eur Heart J. 2010;31:1311–1318.
- Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr, Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. Circ Cardiovasc Interv. 2011;4:522–534.
- Schömig A, Sarafoff N, Seyfarth M Triple antithrombotic management after stent implantation: when and how? Heart. 2009;95:1280–1285.
- Verheugt F: Antithrombotic Therapy During and After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Atrial Fibrillation. Circulation. 2013;128:2058–2061
- Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2013;127:634–640.

## Abstract

### **Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease**

Milan Pavlović, Vladimir Stojanović, Nebojša Krstić, Snežana Ćirić Zdravković, Danijela Đorđević Radojković, Miodrag Damjanović, Goran Koraćević, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Teodora Stanojlović, Miomir Ranđelović, Lazar Todorović, Zoran Perišić, Milan Živković, Emına Dimitrijević, Aleksandar Stojković, Ružica Janković, Svetlana Petrović-Nagorni, Tomislav Kostić, Nenad Božinović

Clinic for Cardiovascular diseases, Clinical center Niš

According to current guidelines, all patients with a recent coronary artery stent placement should receive double antiplatelet therapy with a combination of aspirin plus clopidogrel to reduce the likelihood of acute and subacute stent thrombosis. The length of treatment depends on the type of the stent, with bare metal stents requiring at least 1 month and drug-eluting stents requiring 6 months of both antiplatelet drugs. The length of treatment of patients with acute coronary syndrome is 12 months of dual antithrombotic drugs. Atrial fibrillation carries a high risk for thromboembolic events and any patient with at least two moderate risk factors should be on oral anticoagulation with a vitamin K antagonist. Since atrial fibrillation and coronary artery disease with stent placement are common, it is not infrequent to treat patients with both these conditions, where triple antithrombotic therapy with aspirin, clopidogrel and oral antagonist of vitamin K would be needed. However, concerns about increased bleeding risk do exist and clinicians are uncertain about how to manage this difficult clinical situation—especially since there are no large randomised trials to guide clinical practice regarding this particular issue.

**Key words:** triple antithrombotic therapy, cardioembolism risk