

Medicine, COVID-19, cardiology and the year 2020

Medicína, COVID-19, kardiológia a rok 2020

Hatala R

Klinika kardiológie a angiológie NÚSCH, a. s. a LF SZU v Bratislave, Slovenská republika

Príchod nového roka predstavuje štandardnú situáciu na bilancovanie roku odchádzajúceho. Najmä za ostatných 30 rokov sme si zvykli na stále podrobnejšie a stále rýchlejšie prichádzajúce správy o najrôznejších senzáciách a katastrofách vo svete, v dnešných dňoch prichádzajúcich vlastne takmer okamžite v reálnom čase. Tieto udalosti však mali zväčša len regionálny alebo najviac kontinentálny význam. Katastrofu s dopadom na život doslova každého obyvateľa planéty sme od 2. svetovej vojny nezažili. Za posledné tri štvrtiny storočia pred rokom 2020 sa neudialo nič, nad čím by doslova celý svet zatajil dych a následne nepocítil niečo absolútne šokujúce. Ešte začiatkom decembra 2019 nič nenasvedčovalo tomu, že by sa mal o niekoľko týždňov doslova zastaviť celý svet. Napriek tomu, že vedci považovali už vyše 20 rokov absenciu rozsiahlej epidémie bližšie neurčenej infekčnej choroby len za šťastnú náhodu (1), reálne vypuknutie pandémie ochorenia podmieneného novým vírusom SARS-CoV2 bolo pre svet šokujúce. Výnimočnosť tejto potenciálne fatálnej respiračnej infekcie má dva hlavné rozmery:

- spôsobuje ju vírus zo známej „rodiny“ koronavírusov, ktoré virológia v minulom storočí považovala skôr za benígne vírusy, ktoré vyvolávajú u človeka obvykle len bežnú nádchu – až pokým sa neobjavili predzvesti dnešnej pandémie – epidémie SARS a MERS. Tieto sa, žiaľ, nestali dostatočným mementom pre adekvátnu prípravu na pandémiu.
- existencia „hyperprepojeného“ sveta s miliardami ľudí presúvajúcimi sa všetkými kontinentmi, spôsobili priam šialenú rýchlosť rozšírenia nového koronavírusu po celom svete.

Jeho ničivé ťaženie trvá už jeden rok a lekárska veda nenašla spoľahlivé nástroje na jeho skrotenie v prípade, že človek sa ním nakazí. Príroda či Všemohúci nemohli dať ľudstvu jasnejší signál, že skutočným vládcom na Zemi nie je človek, ale relatívne krátka sekvencia purínových a pyrimidínových základov ribonukleovej kyseliny (RNA) – podstaty nesmrteľnosti staronového vírusu, ktorý osedlal ľudstvo, aby tu s ním dlho zostal.

Medicínska veda sa v ostatnom roku vyrovnáva v súvislosti s pandémiou s ťažkou úlohou: Ako rýchlo sprístupniť relevantnej vedeckej komunite nové poznatky a súčasne ustrážiť ich kvalitu? V štandardných časoch na to používame inštitút recenzovaných odborných článkov vo vedeckých časopisoch, ktoré sa sprístupňujú on-line ihneď potom, ako úspešne prejdú recenziou. Dnes, pri pandémii COVID-19 s veľkým množstvom denne zomierajúcich ľudí a lavínou manuskriptov o tejto chorobe, nie je na recenzie ani čas ani dostatok kvalifikovaných recenzentov. V tejto atmosfére vznikajú nové platformy, ktoré publikujú práce nerecenzované, no častokrát o to senzačnejšie. Jedným z takých webových portálov je napríklad aj server MedRxiv. Služí ako štartovacia plocha pre manuskripty, od ktorých sa očakáva, že budú v krátkej budúcnosti recenzované. Ak sa tak nestane, treba ich závery brať s veľkým otáznikom. Netreba zabúdať, že aj medzi „vedcami“ sú i takí, ktorých láka rýchla sláva. A tak sa objavujú texty, ktoré síce spĺňajú formálne kritériá, no chyba im zmysel pre medicínu dôkazov i elementárna vedecká kultúra a pokora. Nie je prekvapujúce, že sa stávajú vítaným sústom pre bulvárnu tlač a neskôr i podhubím pre ciele

lži a hoaxy. Osobitnú ostražitosť si samozrejme vyžadujú najmä publikácie obsahujúce priamo návody na podávanie neoverenej (a teda potenciálne nebezpečnej) liečby na choroby, pre ktoré v danom čase nepoznáme kauzálnu liečbu, kam dodnes patrí aj COVID-19. Celosvetovo známy je prípad manipulovanej štúdie o benefite liečby hydroxychlorochínom v kombinácii s makrolidovým antibiotikom, ktorý bol renomovaným časopisom *The Lancet* stiahnutý (2). Lákavá klíma hľadania senzácií a simplistických riešení bez serióznych dôkazov neobišla ani domáce písomníctvo (3).

Exemplárnym príkladom takéhoto potenciálne nebezpečného zavádzania verejnosti je problém používania liekov inhibujúcich renín-angiotenzínový systém (RAS) – ACE inhibítorov a blokátorov receptorov angiotenzínu – sartanov. Tieto lieky up-regulujú receptory ACE2 na povrchu buniek, ktoré majú významnú úlohu v protekcii nielen kardiovaskulárneho, ale aj broncho-alveolárneho systému. Súčasne však tieto receptory pri napadnutí vírusom SARS-CoV2 fungujú pre vírus ako vstupná brána do bunky. Jedna z takýchto publikácií vyjadrila (hoci v prestížnom časopise) prvoplánovú hypotézu, že práve vďaka vyššej expresii ACE2 receptorov na bunkových membránach budú pacienti užívajúci tieto lieky vystavení vyššiemu riziku ochorenia COVID-19 s ťažkým priebehom (4). Táto hypotéza bola v mnohých následne realizovaných obrovských observačných štúdiách s desiatkami tisícami pacientov jednoznačne zamietnutá (5 – 9). Viaceré štúdie na rozsiahlych patientskych populáciách (jedna z nich presahuje 8 miliónov pacientov!) publikované v najprestížnejších časopisoch dokonca zistili protektívny efekt inhibítorov RAS proti ťažkému priebehu COVID-19, ktorý je nespochybniteľný najmä pre beloškú populáciu (10). Ani tento seriózny výskum však nič nemení na vytrvalosti šírenia hoaxov, žiaľ, aj medzi zdravotníkmi.

Pandémia ochorenia COVID-19 sa stala doposiaľ nevídanou výzvou pre celý medicínsky svet od virologických a imunologických laboratórií až po najlepšie vybavené jednotky intenzívnej starostlivosti. Sme svedkami neuveriteľného zomknutia základného a klinického výskumu, s cieľom zastaviť nadvládu vírusu a vrátiť život čo najskôr do normálnych kolají. V bezprecedentnej miere sa vďaka informačným technológiám snáď po prvýkrát priam zhmotnil citát pripisovaný Louisovi Pasteurovi: „*Veda nemá hranice, no vedci majú svoju vlasť*“. Kým ich vlasti sa zatvárali a izolovali, veda sa stala symbolom nevyhnutnosti zjednotenia pre dosiahnutie veľkých cieľov v mene ochrany ľudstva pred novodobým morom.

Podľa databázy PubMed bolo v roku 2020 publikovaných takmer 65 000 prác o víruse SARS-CoV 2,

respektíve ochorenia COVID-19. Bez zveličovania môžeme konštatovať, že pôvodný cieľ internetu – vytvorenie informačnej dialnice pre rýchlu medziuniverzitnú komunikáciu intelektuálnych elít sa nikdy nepodarilo naplniť lepšie, ako v roku pandémie COVID-19. Tento neuveriteľný nárast vedeckej produktivity však ľudstvo zastihlo mentálne veľmi slabo pripravené. Laická verejnosť nechápe, že podstatou vedeckého výskumu je vytvoriť na základe doterajšieho poznania hypotézu, ktorá sa následne testuje za kontrolovaných podmienok. K tomu, aby sme sa dopátrali k pravde, potrebujeme otestovať viac hypotéz, a z nich následne vybrať tú, ktorá najlepšie ustála skúšku pravdy. Tento základný proces fungovania vedy je vo vedeckej komunite sprevádzaný diskusiou a polemikou. Verejnosť, nezriedka podnecovaná populistickou politikou, však očakáva rýchle a jednoduché riešenia, s ktorými sa v priebehu krátkeho času stotožní celá komunita vedcov. Takýto scenár je však v reálnom živote pri riešení komplexných problémov úplne iluzórny. Pandémia COVID-19 bola od samého začiatku sprevádzaná búrlivou vedeckou diskusiou, ktorú však laická verejnosť (vrátane mnohých politikov) nevie adekvátne interpretovať. Skutočnosť, že nie všetci vedci majú na daný problém rovnaký názor, považuje *vox populi* za prejav slabosti a skôr alebo neskôr to vyústi do opovrhovania vedeckými dôkazmi a intelektuálnou prácou všeobecne. Ochorenie COVID-19 bolo, ako všetko nebývalé, sprevádzané mnohými otázkami: Ako sa prenáša? Chránia rúška pred infekciou? Akú dlhú má inkubačnú dobu? Prečo niektorí ľudia v priebehu niekoľkých dní zomierajú a iní ani nevedia, že sú nakazení? Môžu niektoré lieky zvyšovať náchylnosť na COVID-19? Ako dlho trvá spoľahlivá imunita po prekonaní ochorenia? Môže sa človek nakaziť opakovanne? To je len fragment otázok, na ktoré svetová veda hľadá odpovede. Mnohé odpovede už poznáme, no túto znalosť nedokážeme ešte dostatočne rýchlo premeniť do efektívnych liečebných postupov tak, aby bola zaručená aj ich bezpečnosť.

Najdôležitejšou, no súčasne aj najťažšou otázkou je bezpochyby tá zdanlivo najjednoduchšia: Ako zabrániť vírusu, aby sa usadil v tele a zničil ho zadusením? Neuveriteľná celosvetová vedecká integrácia priniesla v rekordnom čase ohurujúcu odpoveď: vývin vakcín, okrem iného aj takých, ktoré využívajú poznatky molekulárnej biológie na báze messenger RNA. V tomto prípade skutočného „messenger“ – teda posla dobrých správ. Na tomto princípe fungujú dve vakcíny aktuálne používané aj na Slovensku. Vakcíny proti ochoreniu COVID-19 doposiaľ schválené pre klinické použitie v EÚ na báze mRNA predstavujú však revolúciu v prístupe k vysoko špecifickej imunizácii exaktne cielenej len na tie rozhodujúce zložky vírusu, ktoré determinujú

imunitnú odpoveď. V prípade vírusu SARS-CoV2 ide aj o tzv. „spike“ proteín, ktorý tvorí dobre známe „hroty“ na povrchu vírusovej častice. Slovensko má šancu presne po troch storočiach nadviazať na historicky výnimočnú a nespochybniteľnú udalosť, ktorej aktérom bol vynikajúci slovenský lekár Ján Adam Reimann, pôsobiaci väčšinu života ako mestský lekár v Prešove (on sám používal v priebehu svojho života výlučne priezvisko Reimann a nikdy nie „Rayman“ – čo bol fonetický maďarský preklad jeho priezviska, ako ho zapísal zrejme príčinlivý maďarónsky matrikár.). Vedecké presvedčenie Dr. Reimanna o správnosti očkovania ako prevencie potenciálne smrteľnej choroby bolo také silné, že v roku 1720 neváhal zaočkovať vlastnú maloletú dcéru proti kiahňam sérom z pustulky jej brata s ovčimi kiahňami. Ide o svetovú prioritu, ktorá sa neprávom pripisuje anglickému lekárovi Edwardovi Jennerovi, ktorý realizoval očkovanie rovnakým spôsobom o 78 rokov neskôr. Dobrovoľné a rýchle zaočkovanie celej slovenskej populácie proti COVID-19 by som preto považoval za jeden z najväčších úspechov nášho národa za posledné desaťročia. Bolo by to naplnenie skvelého dedičstva veľkého osvieteneckého európskeho lekára so slovenskými koreňmi.

COVID-19 nemôže zatieniť pokroky v kardiovaskulárnej medicíne v roku 2020

COVID-19 doslova terorizuje od začiatku roku 2020 celé ľudstvo, a preto sa naň oprávnenne sústredili obrovské výskumné kapacity. Treba spraviť celosvetový súčet publikácií o srdcovom zlyhavaní, koronárnej chorobe srdca a fibrilácii predsiení, aby bol ich počet porovnateľný s publikáciami o novom koronavíruse a ochorení, ktoré vyvoláva. Medzi tými viac ako 60 tisícami publikácií z kardiovaskulárnej medicíny z roku 2020 sú viaceré skutočne prelomové. Jeden z najprestížnejších lekárskeho časopisov sveta – bostonský *The New England Journal of Medicine* – tradične na konci roka vyhlasuje 20 najvýznamnejších prác, ktoré boli v časopise publikované. Možno bude pre niekoho prekvapením, že len štyri sa týkajú COVID-19 (dve sú štúdie s vakcínami používanými aj u nás) a rovnakým počtom sú zastúpené práce zamerané na kardiovaskulárnu medicínu. Čoho sa týkajú tieto „hviezdne“ publikácie?

Vyššie uvedené terapeutické využitie mRNA si dnes nezadržateľne rázi cestu aj do kardiovaskulárnej medicíny. Neprekvapuje preto, že jedna z najprestížnejších zlomových kardiovaskulárnych publikácií v roku 2020 sa týka práve tejto oblasti. Molekuly tzv. „malej interferujúcej RNA“ (*small interfering RNA* – siRNA) predstavujú nový

princíp inhibície translácie mRNA pre proteín PCSK9 (pro-proteín konvertáza subtilisín-kexínu typu 9), ktorý rozhoduje o syntéze LDL cholesterolu. Tento princíp sa doposiaľ dosahoval s premenlivým úspechom statínmi alebo v prípade ich zlyhania pomocou parenterálneho podávania monoklonálnych protilátok. Inhibícia PCSK9 vedie k dramatickému poklesu hladín LDL cholesterolu a tým ku klinicky významnému spomaleniu aterosklerózy. Inclisiran – liek fungujúci na tomto princípe aplikovaný v subkutánnej forme dvakrát ročne znížil v dvoch randomizovaných klinických štúdiách (ORION-10 a ORION-11) hladinu LDL cholesterolu o 50 % u chorých s aterosklerózou a statín-rezistentnou hypercholesterolémiou (11). Tento liečebný princíp môže znamenať revolúciu v liečbe aterosklerózy, hlavnej príčiny smrti v západnom svete.

Jediné ochorenie, ktoré môže v celosvetovom počte publikácií za rok 2020 konkurovať ochoreniu COVID-19, je diabetes. Významnou mierou je toto postavenie dôsledkom rozmachu novej disciplíny – kardiometabolickej medicíny.

Inhibitory nátrium-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) potvrdili v ostatných rokoch svoju účinnosť nielen ako antidiabetiká, ale aj ako lieky významne znižujúce riziko vzniku srdcového zlyhávania. V štúdií EMPEROR-Reduced sa podarilo dokázať, že empagliflozín pridaný k optimálnej liečbe chronického srdcového zlyhávania s ťažkou systolickou dysfunkciou ľavej komory znižuje kombinované cieľové kritérium kardiovaskulárnej mortality a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 25 %. Ďalším zistením bolo spomalenie progresie renálnej dysfunkcie. Všetky zistené benefity boli pritom potvrdené bez zreteľa na prítomnosť diabetu (12). Výsledky štúdie sa už premietli do odporúčaní pre liečbu srdcového zlyhávania v Kanade a ostatný rozvinutý svet bude bezpochyby v krátkej dobe nasledovať (13).

Pre svoj bezprostredný dopad na kardiologickú prax treba spomenúť dve ďalšie prelomové štúdie týkajúce sa dvoch snád najčastejších kardiovaskulárnych diagnóz: koronárnej choroby srdca a fibrilácie predsiení.

Vďaka perkutánnej koronárnej intervenčnej liečbe ako základu súčasného manažmentu infarktu myokardu sa podarilo dramaticky znížiť letalitu týchto pacientov. Slovensko nie je výnimkou a dosiahnutá hospitalizačná letalita na úrovni < 6 % je porovnateľná s vyspelým svetom. Vďaka tomuto úspechu sa preferencia intervenčnej liečby extrapolovala aj pre manažment chronického koronárneho syndrómu (predtým nazývaného stabilná angina pectoris) u pacientov s dokázanou miernou

alebo závažnou ischémiou. Napriek tomu, že viaceré randomizované klinické štúdie (RKŠ) poukazovali už v minulosti na preceňovanie intervenčného prístupu v porovnaní s medikamentóznou liečbou, mnoho otázok zostalo nezodpovedaných. RKŠ ISCHEMIA predstavuje najväčšiu randomizovanú štúdiu porovnávajúcu intervenčnú stratégiu s optimálnou medikamentóznou liečbou (14). Štúdia ISCHEMIA je vo viacerých ohľadoch výnimočná:

- je najväčšia počtom pacientov (5 179), pričom u všetkých bola pomocou CT angiografie vylúčená kritická obštrukcia hlavného kmeňa ľavej koronárnej artérie a u ktorých väčšina mala zobrazovacími metódami verifikovanú ischémiu
- sledovaná patientska populácia má neobvykle kvalitnú kontrolu rizikových faktorov aterosklerózy – najmä dyslipidiémie, hypertenzie a diabetu.

Pri porovnaní invazívnej a konzervatívnej stratégie liečby sa v štúdií počas viac ako trojročného sledovania nepotvrdil benefit invazívnej stratégie v zmysle poklesu výskytu ischemických príhod alebo celkovej mortality. Tieto zistenia sa potvrdili aj u rizikových chorých s renálnou insuficienciou. Pohľad na liečbu chronického koronárneho syndrómu sa teda musí pomerne zásadne zmeniť: rozhodujúcu úlohu pre prognózu má komplexná medikamentózna liečba s cieľom decelerácie aterosklerózy v kombinácii so sprievodnou liečbou symptómov (ktorá zlepšuje kvalitu života).

„*Last but not least*“ do štvorice prelomových kardiovaskulárnych štúdií treba zaradiť aj štúdiu EAST-AFNET 4 zameranú na fibriláciu predsiení (FP). Som veľmi rád, že ako jeden z medzinárodných posudzovateľov grantu na túto štúdiu pred viac ako desaťročím môžem konštatovať, že tento európsky projekt nesklamal a priniesol zásadne nový pohľad na stratégiu manažmentu fibrilácie predsiení. Viac ako storočie, odkedy vieme fibriláciu elektrokardiograficky diagnostikovať, kardiológia akceptuje túto arytmiu ako „druhý najlepší rytmus srdca – hneď po sínusovom“. Spočiatku išlo o akceptáciu skôr intuitívnu (väčšina pacientov s FP je zdanlivo asymptomatická), neskôr nás v tomto prístupe utvrdzovali výsledky nesprávne interpretovaných klinických štúdií (napríklad AFFIRM) (15) s deformovaným posolstvom pre klinickú prax. RKŠ EAST-AFNET 4 po prvýkrát v súbore 2 741 pacientov sledovaných viac ako päť rokov dokázala, že včasný proaktívny manažment chorých s FP zameraný na udržanie sínusového rytmu znižuje o 21 % riziko zloženého cieľového kritéria (kardiovaskulárne úmrtie, CMP, hospitalizácia pre srdcové zlyhávania, akútny koronárny syndróm) (16). Vysoká kvalita substrátovo orientovanej liečby v sledovanej populácii (najmä

antikoagulácia, inhibícia RAS, beta-adrenergická blokáda, hypolipidimická liečba) významne prispela k nízkej incidencii kardiovaskulárnych príhod reprezentovaných v zloženom cieľovom kritériu (spolu 3,9, respektíve 5 príhod 100 osobo-rokov). Iniciácia manažmentu zameraného na udržanie sínusového rytmu čím skôr po zistení FP prináša teda jasný morbiditný a mortalitný prínos.

Všetky vyššie uvedené štúdie predstavujú len časť pokroku, ktorý kardiovaskulárna medicína dosiahla za ostatný rok. Bol zatienený pandémiou a považujem preto za dôležité, aby sme tieto úspechy neprehliadali. Je našou úlohou zasadiť sa o implementáciu týchto nových stratégií a liečebných postupov do klinickej praxe. Niektoré z týchto prelomových poznatkov vyžadujú len cieľavedomú zmenu myslenia. Iné budú vyžadovať tlak medicínskej komunity pri legislatívnom presadzovaní dostupnosti nových terapií pre našich pacientov. Snáď sa nám to spolu podarí!

Literatúra

1. Walsh B. The World Is Not Ready for the Next Pandemic. Time May 4 2017 <https://time.com/magazine/us/4766607/may-15th-2017-vol-189-no-18-u-s/>
2. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. 2020 May 22;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. Epub ahead of print. Retraction in: Lancet. 2020 Jun 5;null. Erratum in: Lancet. 2020 May 30; PMID: 32450107; PMCID: PMC7255293.
3. Hlavatý T, Krajčovičová A. Novel unorthodox strategies to reduce the case fatality rate of COVID-19 in high risk groups. Bratislava Medical Journal 2020; 121, No.7, ss. 462–465.
4. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: Lancet Respir Med. 2020 Jun;8(6):e54.
5. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1653-1659. doi: 10.1056/NEJMs2005760.
6. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2441-2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
7. Ssentongo AE, Ssentongo P, Heilbrunn ES, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and the risk of mortality in patients with hypertension hospitalised for COVID-19: systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2020 Nov;7(2):e001353. doi: 10.1136/openhrt-2020-001353.
8. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-

- analysis. *Heart*. 2020 Oct;106(19):1519-1524. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317336.
9. Christiansen CF, Pottegård A, Heide-Jørgensen U, et al. SARS-CoV-2 infection and adverse outcomes in users of ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers: a nationwide case-control and cohort analysis. *Thorax*. 2020 Dec 8;thoraxjnl-2020-215768. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215768.
10. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart*. 2020 Oct;106(19):1503-1511. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317393.
11. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. For ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
13. O'Meara E, McDonald M, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines: clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, ARNI in HFpEF, and tafamidis in amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020 Feb;36(2):159-169. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.036.
14. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
15. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328.
16. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al.; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.