

Le dossier – Les gliflozines : traitement de l'insuffisance cardiaque

Les recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : 4 piliers, 3 étapes

→ F. DIÉVART

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Les résultats de plusieurs essais thérapeutiques contrôlés (ETC) ayant obtenu un résultat significatif sur leur critère primaire dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FER) ont été publiés ces dernières années [1] :

- les études DAPA-HF (2019) et EMPEROR-Reduced (2020) évaluant des gliflozines, auxquelles on peut ajouter l'étude SOLOIST-WHF (2020) ;
- l'étude VICTORIA (2020) évaluant le véricigat ;
- l'étude GALACTIC-HF (2020) évaluant l'omécantiv mecarbil ;
- mais aussi, un peu plus avant, l'étude PARADIGM-HF (2014), évaluant le sacubitril/valsartan contre un comparateur actif. Le sacubitril/valsartan étant le seul représentant disponible d'une classe thérapeutique dénommée ARNI (angiotensine récepteur-néprilysine inhibiteur).

Au terme de ces études, plusieurs médecins se posaient une question : du fait de la diversité des études et des traitements maintenant validés comme apportant un bénéfice clinique, dans de nouvelles recommandations de traitement de l'IC-FER, quelle serait la place de ces divers traitements ?

Plusieurs hypothèses étaient préalablement envisagées faisant l'objet de

diverses publications [2-6]. Toutes ces hypothèses reposaient de fait sur la place à accorder aux traitements ayant un niveau de preuve élevé concernant leur effet bénéfique sur la mortalité totale, c'est-à-dire sur la place respective, par rapport au traitement de première intention, des IEC, des ARA 2, des ARNI, des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) et des gliflozines. Les auteurs de ces publications ont semblé s'accorder pour soit ne pas citer des traitements tels le véricigat ou l'omécantiv mecarbil, soit les réserver à des cas très particuliers. Ainsi, les hypothèses concernant le traitement de première intention de l'IC-FER étaient les suivantes :

– introduction graduelle et progressive des divers traitements en fonction de

leur apport clinique mais aussi de la chronologie de leur évaluation, et donc d'abord un IEC à faible dose, augmentée progressivement jusqu'à la dose cible, puis secondairement un bêtabloquant à faible dose, augmentée progressivement jusqu'à la dose cible, puis en cas d'aggravation ou de persistance des symptômes ou de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 35 %, un ARM puis un ARNI à la place de l'IEC, puis une gliflozine, puis... puis... ;

- prescription d'emblée des IEC et des bêtabloquants puis, selon l'évolution, un ARM ou un ARNI ou une gliflozine ;
- prescription d'emblée et rapidement de quatre classes thérapeutiques : IEC ou antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2), ou ARNI et bêtabloquant et ARM, voire même gliflozine ;

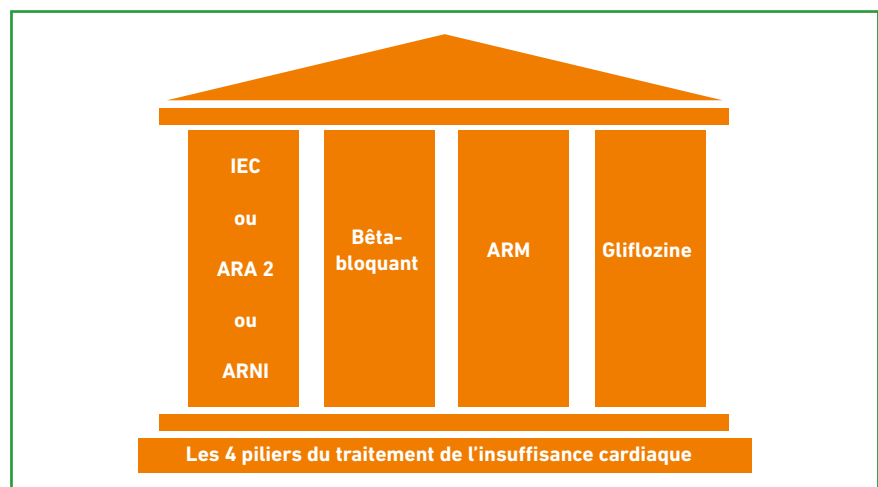


Fig. 1.

Le dossier – Les gliflozines : traitement de l'insuffisance cardiaque

– maintien d'au moins une de ces quatre classes en traitement de deuxième intention.

Plus de mystère ni de conjectures : depuis juin 2021, nous savons que c'est la voie des quatre classes thérapeutiques bénéfiques sur la mortalité totale qui sont à prescrire d'emblée et aussi simultanément que possible qui a été choisie. Cette voie sera désormais dénommée celle des "quatre piliers" (fig. 1).

Quatre piliers pour le traitement initial

Ainsi, ces nouvelles recommandations proposent que, chez un patient symptomatique ayant une IC-FER démontrée, soient débutées aussi vite que possible quatre classes thérapeutiques permettant de prolonger la survie et de diminuer le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque : IEC ou ARA 2, ou ARNI ET bêtabloquant ET ARM ET gliflozine.

Concernant la stratégie des quatre piliers, l'ordre d'introduction de ses différents constituants n'est pas fixé et chaque médecin peut faire selon ses habitudes ou en fonction de ce qu'il pense être le mieux adapté à la situation clinique du patient. Mais ce qui est certain, c'est que dans le délai le plus court possible les quatre classes thérapeutiques principales du traitement de l'IC doivent avoir été introduites et les doses cibles des bloqueurs du système rénine angiotensine, des bêtabloquants et des ARM doivent avoir été atteintes. L'avantage des gliflozines étant qu'elles n'ont qu'une seule dose.

Cela n'empêche pas en parallèle, si cela paraît nécessaire, d'utiliser des diurétiques à visée symptomatique ou pour diminuer rapidement les signes congestifs le cas échéant.

Ce n'est qu'une fois les quatre piliers institués et leurs doses cibles atteintes que la situation clinique sera réévaluée afin d'adapter le traitement en fonction

de l'évolution notamment clinique et de la FEVG. Cette réévaluation pourra conduire à majorer le traitement pharmacologique ou à avoir recours à des dispositifs implantables (défibrillateur, resynchronisation, fig. 2).

1. Quelles molécules et à quelles doses ?

Les recommandations précisent ce que doivent être les molécules à utiliser exclusivement parmi les quatre piliers du traitement, leurs doses de départ et leurs doses cibles (**tableau I**). Ce sont les seules molécules ayant été évaluées dans des ETC dans lesquels un bénéfice clinique a été démontré et/ou une non-infériorité par rapport au traitement de référence comparateur.

Pour deux molécules, la dose cible, au lieu d'être fixe, est comprise dans une fourchette. Car, pour l'une, l'énalapril, dans un ETC (étude CONSENSUS), la dose cible évaluée était de 40 mg par jour,

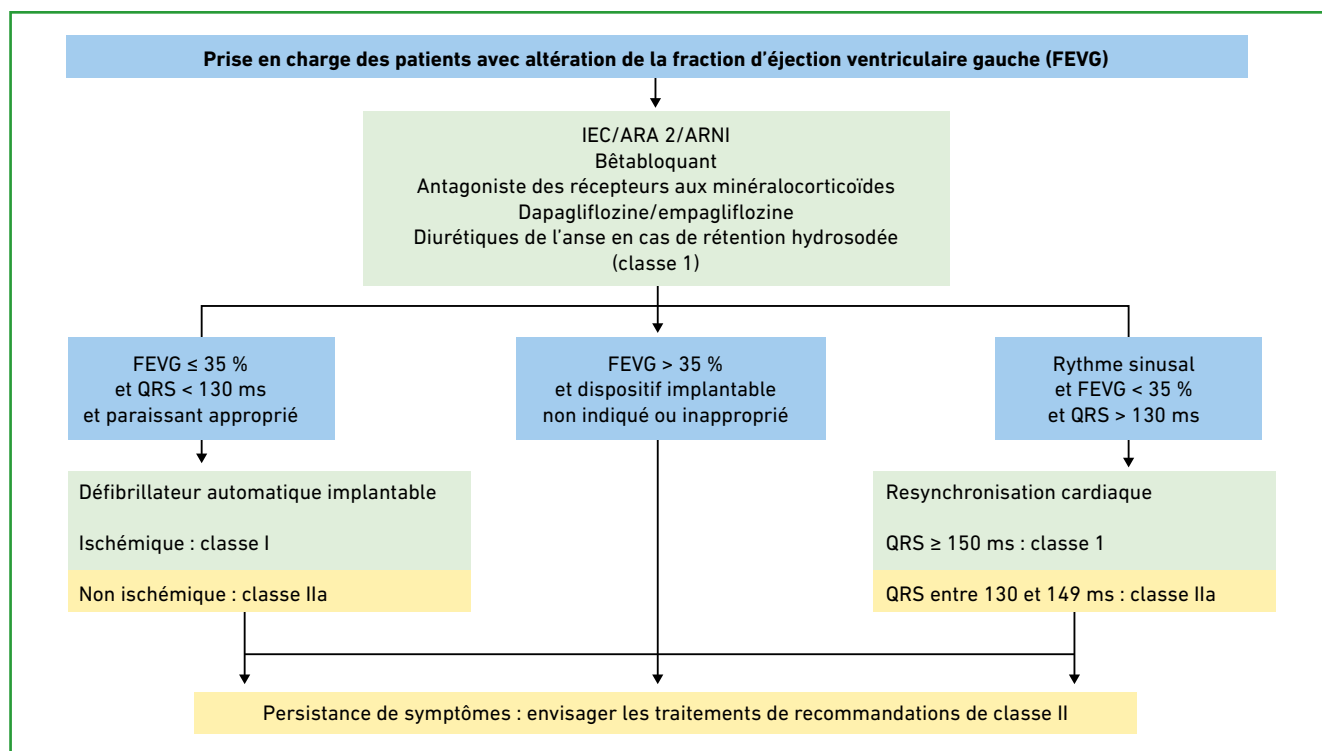


Fig. 2 : Schéma thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite des recommandations 2021 pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Classes et molécules	Dose de départ	Dose cible
IEC		
Captopril	6,25 mg 3 fois par jour	50 mg 3 fois par jour
Énalapril	2,5 mg 2 fois par jour	10 à 20 mg 2 fois par jour
Lisinopril	2,5 à 5 mg 1 fois par jour	20 à 35 mg 1 fois par jour
Ramipril	2,5 mg 2 fois par jour	5 mg 2 fois par jour
Trandolapril	0,5 mg 1 fois par jour	4 mg 1 fois par jour
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg 2 fois par jour	97/103 mg 2 fois par jour
Bêtabloquants		
Bisoprolol	1,25 mg 1 fois par jour	10 mg 1 fois par jour
Carvédilol	3,125 mg 2 fois par jour	25 mg 2 fois par jour
Métoprolol succinate à libération prolongée	12,5 à 25 mg 1 fois par jour	200 mg 1 fois par jour
Nébivolol	1,25 mg 1 fois par jour	10 mg 1 fois par jour
ARM		
Éplérénone	25 mg 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour
Spironolactone	25 mg 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour
Gliflozines		
Dapagliflozine	10 mg 1 fois par jour	10 mg 1 fois par jour
Empagliflozine	10 mg 1 fois par jour	10 mg 1 fois par jour
ARA 2		
Candésartan	4 mg 1 fois par jour	32 mg 1 fois par jour
Losartan	50 mg 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour
Valsartan	40 mg 2 fois par jour	160 mg 2 fois par jour

Tableau 1 : Molécules à utiliser exclusivement parmi les quatre piliers du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite avec leurs doses de départ et leurs doses cibles. ARA 2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 ; ARM : antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes ; ARNI : angiotensine récepteur et néprilysine inhibiteurs ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

alors que dans d'autres ETC (programme SOLVD), la dose cible était de 20 mg par jour, et pour l'autre, le lisinopril, la dose cible usuelle est de 20 mg par jour. Mais dans un ETC comparant la dose de 35 mg à celle de 2,5 à 5 mg par jour (étude ATLAS), le résultat était en faveur de la forte dose alors qu'il n'y a pas eu de comparaison à la dose de 20 mg par jour.

En pratique, il faut tenter d'atteindre les doses cibles rapportées dans le **tableau 1** car ce sont celles évaluées dans les ETC. Mais, dans ces ETC, ces doses cibles n'ont pas été atteintes chez tous les patients, l'augmentation de dose s'arrêtant à la dose maximale tolérée. Ainsi, il est plus juste de dire qu'il faut atteindre la dose maximale tolérée en espérant que cela puisse être la dose cible.

On remarquera, d'une part, que pour toutes les molécules il y a une titration à l'exception des deux gliflozines dont la dose à utiliser est unique et simple (10 mg par jour en une monoprise quotidienne) et, d'autre part, que pour les ARM, il n'y a que deux paliers, une dose de départ de 25 mg par jour puis une dose cible de 50 mg par jour.

2. Quelles places respectives potentielles pour les molécules potentielles des 4 piliers ?

Concernant les ARA 2, leur place préférentielle est celle d'une intolérance aux IEC ou aux ARNI (recommandation I, B).

Concernant les ARNI, ces recommandations précisent :

- qu'ils peuvent être utilisés à la place des IEC chez les patients n'ayant pas de contre-indication et demeurant symptomatiques sous IEC, bêtabloquant et ARM (recommandation I, B) ;
- mais aussi potentiellement en première intention à la place des IEC ;
- qu'ils peuvent être débutés à l'hôpital, c'est-à-dire chez un patient venant d'être hospitalisé pour une décompensation cardiaque (recommandation IIb).

Concernant les bêtabloquants, il est reconnu qu'il n'y a pas de critère validé justifiant qu'ils soient prescrits après ou avant les IEC, et le médecin est libre de l'ordre d'introduction respective et chronologique des IEC et des bêtabloquants. L'introduction simultanée de ces deux classes thérapeutiques est tout aussi possible. Par ailleurs, si une méta-analyse a indiqué que les bêtabloquants n'apporteraient pas de bénéfice clinique chez les patients ayant une IC-FER et une fibrillation atriale, les auteurs des recommandations jugent que, comme cet élément est issu d'une analyse rétrospective des ETC, il n'est pas suffisamment pertinent pour conduire à éviter de prescrire un bêtabloquant en cas de fibrillation atriale.

Concernant les gliflozines, elles doivent être proposées qu'il y ait ou non un diabète (recommandation I, A).

Concernant les diurétiques de l'anse, ils sont recommandés chez les patients ayant des symptômes ou signes de congestion pour diminuer les symptômes d'IC, améliorer la capacité d'exercice et diminuer le risque d'hospitalisation pour IC (recommandation I, C).

Ainsi, pour résumer, les quatre classes thérapeutiques de première ligne de l'insuffisance cardiaque peuvent aussi bien être :

- prescrites simultanément que consécutivement, et alors dans n'importe quel ordre, et notamment un des derniers traitements validés comme bénéfiques, les gliflozines, peut parfaitement être le premier prescrit ;

Le dossier – Les gliflozines : traitement de l'insuffisance cardiaque

– prescrites lors d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou chez un patient ambulatoire ;
– prescrites pour le bloqueur du système rénine-angiotensine hors ARM, selon le choix du médecin en favorisant soit un IEC, soit un ARA 2, soit un ARNI. Si cette dernière classe fait l'objet de recommandations qui peuvent être de classe II ou de niveau B, rien n'empêche de l'utiliser d'emblée.

Commentaires

Le débat consistant à déterminer la chronologie et la place respective des classes thérapeutiques diminuant la mortalité dans l'IC-FER a donc été tranché et de façon simple : il faut utiliser les quatre classes bénéfiques aussi rapidement et simultanément que possible.

Certains pourraient s'étonner à plusieurs titres et se demander : *“comment les gliflozines très récemment évaluées ont-elles pu conquérir une place de première ligne ?”* et plus encore, *“comment les gliflozines ont-elles pu conquérir un statut leur permettant même d'être prescrites avant les IEC ou les bêtabloquants ?”*. Mais aussi *“comment envisager chez des patients par nature fragiles de débiter aussi rapidement que possible quatre classes thérapeutiques ? Voire même cinq si l'on y associe les diurétiques ?”*... Ou encore *“pourquoi n'avoir pas maintenu les IEC et les bêtabloquants en première ligne et les ARNI, ARM et gliflozines en cas d'aggravation ou de persistance de symptômes afin de rester en conformité avec la chronologie d'évaluation de ces molécules ?”*.

À titre personnel, je souscris pleinement au schéma proposé qui est d'une logique évidente selon les divers arguments exposés ci-après et qui tentent une synthèse d'une riche littérature [3-7] récente et de réflexions personnelles.

À l'argument *“comment envisager chez des patients par nature fragiles de débiter*

ter aussi rapidement que possible quatre voire cinq classes thérapeutiques ?”, il est possible de répondre par une analogie : quel est le nombre de traitements prescrits et d'actes thérapeutiques effectués chez un patient hautement fragile tel celui pris en charge pour un infarctus antérieur aigu ? Et pourtant, chez ce patient, chaque traitement validé mis en route dans les toutes premières heures de la prise en charge hospitalière contribue à améliorer son pronostic à court terme. Il est donc possible de prescrire plusieurs classes thérapeutiques d'emblée, notamment chez un patient hospitalisé. Dans l'IC-FER, si la plupart des ETC de référence ont été conduits chez des patients ambulatoires, plusieurs essais spécifiques et registres ont démontré que les traitements validés comme bénéfiques dans l'insuffisance cardiaque peuvent être prescrits sans risque dès la phase hospitalière chez un patient venant d'avoir une décompensation cardiaque.

Dans l'IC-FER, quatre classes thérapeutiques ont démontré qu'elles améliorent la survie et le pronostic considéré en matière d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et ces quatre classes ont été diversement associées dans les ETC sans interactions majeures et sans qu'aucune analyse en sous-groupe ne démontre qu'il existe une interaction faisant que la prescription d'une de ces classes diminue l'efficacité d'une autre. Toutefois, l'association de divers traitements peut occasionner des effets secondaires tels une insuffisance rénale en cas de déplétion volémique trop importante (diurétiques) et d'ARM et d'IEC, voire une hyperkaliémie. Le médecin doit donc associer les traitements mais respecter leurs précautions d'utilisation. Corrélativement, il est possible d'envisager que l'amélioration de la fonction rénale à moyen terme permise par les gliflozines et les ARNI devrait permettre de limiter le risque d'hyperkaliémie sous ARM et de maintenir plus longtemps la prescription de cette classe thérapeutique.

Plus encore, le bénéfice de ces classes thérapeutiques est additif et des modélisations ont montré que l'association d'un ARNI, d'un bêtabloquant, d'un ARM et d'une gliflozine diminue la mortalité totale de 73 % à 2 ans dans l'IC-FER. Exprimé autrement, la prescription de ces quatre classes à un patient ayant une IC-FER et âgé de 55 ans lui fait gagner 6 ans de vie en moyenne, son espérance de vie passant de 11,4 à 17,7 ans, et un patient âgé de 65 ans gagne 4 ans d'espérance de vie, celle-ci passant de 10,6 à 15,0 ans. Pourquoi donc ne pas prescrire d'emblée ces quatre classes ?

Plus encore et c'est là un élément fondamental, plusieurs de ces classes, selon la situation clinique, ont démontré qu'elles améliorent très rapidement le pronostic. Il s'agit notamment des gliflozines, qui diminuent significativement et dès 30 jours le risque de nouvelle hospitalisation, et des bêtabloquants qui diminuent dans les 12 mois suivant leur introduction la mortalité totale de 30 %. Le bénéfice très précoce et validé des gliflozines permet de répondre aux deux questions : *“comment les gliflozines très récemment évaluées ont-elles pu conquérir une place de première ligne ?”* et *“comment les gliflozines ont pu conquérir un statut leur permettant même d'être prescrites avant les IEC ou les bêtabloquants ?”*. Ce bénéfice très précoce des gliflozines a même incité certains auteurs à proposer cette classe thérapeutique comme premier traitement de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, et ce d'autant plus qu'elles doivent être prescrites d'emblée à leur pleine dose efficace. À noter que ces mêmes auteurs plaident aussi pour une utilisation d'emblée des ARNI à la place des IEC car, même si certaines limites ont été reconnues concernant l'étude PARADIGM-HF ayant validé le bénéfice du sacubitril/valsartan, cette molécule réduit la mortalité totale par rapport aux IEC : pourquoi en faire alors une molécule de “deuxième choix” ?

Enfin, il est facile de répondre à la question *“pourquoi n'avoir pas maintenu*

les IEC et les bêtabloquants en première ligne et les ARNI, ARM et gliflozines en cas d'aggravation ou de persistance de symptômes afin de rester en conformité avec la chronologie d'évaluation de ces molécules?".

Premièrement, les quatre piliers de l'insuffisance cardiaque réduisent tous les quatre la mortalité totale, et ce de façon indépendante les uns des autres et de façon additive.

Deuxièmement, l'insuffisance cardiaque est une maladie de mauvais pronostic justifiant de ne pas attendre pour prescrire les traitements pouvant en modifier l'évolution.

Troisièmement, si l'on attend que le patient s'aggrave ou reste symptomatique après avoir débuté une ou deux classes (IEC et bêtabloquants) pour ajouter une nouvelle classe, tout indique qu'on lui a fait perdre une chance, celle de bénéficier tout de suite d'un traitement bénéfique. Par ailleurs, attendre qu'il s'aggrave ou qu'il reste symptomatique nécessite d'adopter une définition de l'aggravation ou de la persistance de symptômes et, selon cette définition, de reculer plus ou moins la mise en route de traitements bénéfiques sur la mortalité et permettant de réduire l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Enfin, la pratique clinique ne permet pas de revoir suffisamment précocement et régulièrement des patients insuffisants cardiaques afin de savoir s'ils restent symptomatiques ou non. La prescription d'emblée des traitements bénéfiques paraît donc la mieux adaptée pour améliorer le pronostic.

Tous les éléments sont donc présents pour inciter à prescrire aussi vite que possible les traitements apportant un bénéfice clinique dans l'IC-FER. Mais plus encore, cette stratégie ne doit pas être réservée aux seuls patients qui sont ou qui viennent d'être hospitalisés mais est aussi à proposer à tout patient symptomatique chez lequel est découverte

une IC-FER, notamment chez un patient ambulatoire et suivi en consultation.

Trois étapes : assurer la logistique

1. Assurer la logistique ou le "service après-vente"

Un autre argument majeur pour une telle stratégie est que plusieurs registres ont démontré que la prescription des classes thérapeutiques validées et l'atteinte des doses cibles étaient loin d'être optimales alors que l'enjeu en est vital, au sens propre du terme.

Dès lors, pourquoi attendre ? Pourquoi ne pas tout faire pour assurer que les traitements bénéfiques soient prescrits, le soient rapidement et le soient aux doses bénéfiques ? Où et quel peut être le problème à une telle stratégie si ce n'est celui d'assurer la logistique permettant d'atteindre cet objectif ? Comme le disaient récemment les auteurs d'un article [4] sur la mise en route rapide des quatre piliers de l'insuffisance cardiaque "Inertie : connaissez votre ennemi". Ils proposaient une stratégie en trois étapes (fig. 3) :

- débuter le traitement ;
- optimiser le traitement ;
- réévaluer le patient et le traitement.

Ainsi, il convient en 2021 d'être convaincu du bien-fondé de cette stratégie mais plus encore de tout faire pour assurer sa réussite. Cela veut dire qu'il faut se rendre disponible pour voir en consultation – ou revoir en consultation dans les 8 à 15 jours après que le traitement ait été débuté – un patient ayant une IC-FER afin de veiller à l'atteinte de l'objectif. Lors de cette consultation, les points à vérifier sont les suivants :

- le statut fonctionnel du patient afin d'adapter éventuellement les doses de diurétiques ;
- la tolérance des traitements en cours, notamment en matière tensionnelle et rénale ;
- la réalité de la prescription des quatre piliers et, le cas échéant, la raison de la non-prescription d'un ou plusieurs de ces éléments ;
- le schéma à proposer pour augmenter les doses des traitements justifiant une titration afin d'atteindre dans des délais optimaux les doses maximales tolérées les plus proches possibles des doses cibles.

Dans l'article du *JAMA Cardiology* [5], Fonarow GC *et al.* proposaient un schéma chronologique permettant d'atteindre l'objectif d'une prescription des quatre piliers aux doses cibles (**tableau II**) et reposant sur une modélisation à partir des études COPENICUS, EMPHASIS-HF, PIONEER-HF et EMPEROR-Reduced.

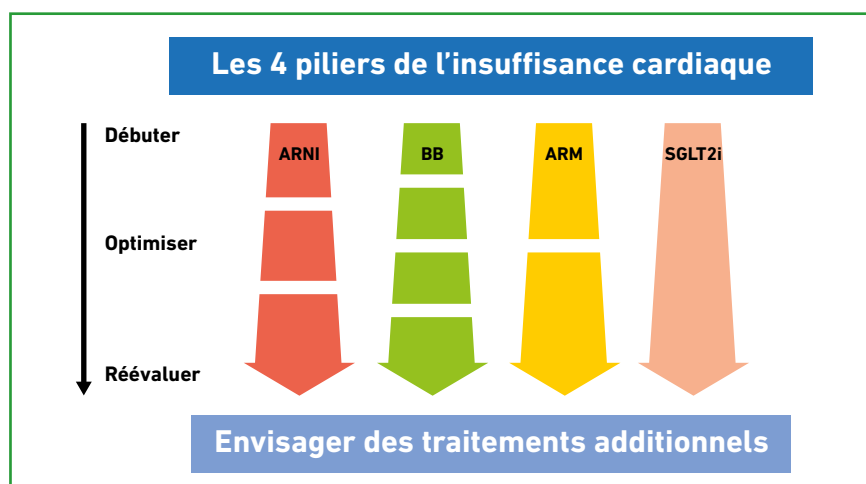


Fig. 3 : Stratégie de prise en charge de l'insuffisance cardiaque : 4 piliers et 3 étapes.

Le dossier – Les gliflozines : traitement de l'insuffisance cardiaque

Effets des traitements		Classes	Schéma chronologique devant permettre la prescription rapide des 4 piliers de l'IC aux doses cibles ou aux doses maximales tolérées				
Critères	Diminution du risque		Jour 1	Jours 7 à 14	Jours 14 à 28	Jours 21 à 42	Après jour 42
Décès CV ou hospitalisation pour IC	42 %	ARNI	Débuter à faible dose	Continuer	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Maintien de la dose ou augmentation si pas encore fait
Décès	25 %	Bêta-bloquant	Débuter à faible dose	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Considérer les dispositifs implantables ou la correction percutanée d'une insuffisance mitrale secondaire
Décès CV ou hospitalisation pour IC	37 %	ARM	Débuter à faible dose	Continuer	Augmenter la dose en fonction de la tolérance	Continuer	Envisager les traitements des formes s'aggravant
Décès, hospitalisation pour IC ou visite urgente pour aggravation de l'IC	58 %	Gliflozine	Débuter	Continuer	Continuer	Continuer	Prendre en charge les comorbidités

Tableau II : Schéma proposé pour atteindre rapidement la prescription des quatre piliers de l'IC-FER aux doses cibles recommandées. ARM : antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes ; ARNI : angiotensine 2 récepteur et néprilysine inhibiteur ; CV : cardiovasculaire ; IC : insuffisance cardiaque.

Dans un tel schéma, le jour 1 correspond à celui de l'affirmation du diagnostic et, dès ce jour, les quatre classes de référence doivent être débutées, celles justifiant une titration par la faible dose de départ telles qu'indiquées dans le **tableau II**. Il s'agit de l'étape 1 : débuter dès que possible les quatre piliers.

Puis, dans le mois et demi qui suit, le patient doit être revu 3 fois afin d'augmenter les doses en fonction de la tolérance jusqu'aux doses cibles ou aux doses maximales tolérées. Il s'agit de l'étape 2 : optimiser le traitement.

Après ce premier mois et demi, en fonction de l'évolution clinique et de la FEVG, les stratégies de deuxième ligne pourront le cas échéant être envisagées. Il s'agit de l'étape 3 : réévaluer le patient et le traitement.

En synthèse

Les auteurs des recommandations de 2021 pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection

réduite ont évolué au-delà de l'analyse des données des essais cliniques pouvant conduire à respecter la chronologie d'évaluation des traitements de l'IC-FER. Tout indique qu'ils ont pris en compte le fait que les traitements bénéfiques procurent des bénéfices indépendants les uns des autres, additionnels et précoces, et qu'ils ont aussi pris en compte l'analyse des registres de prescription dans l'insuffisance cardiaque qui montrent que les traitements bénéfiques, soit ne sont pas tous prescrits, soit le sont trop tardivement, soit pas aux doses cibles.

Ces recommandations proposent donc une stratégie opérationnelle pour faire en sorte qu'un bénéfice clinique maximal puisse être apporté aux patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire réduite : prescrire d'emblée et rapidement l'ensemble des traitements bénéfiques. Aux cardiologues de passer à la pratique.

BIBLIOGRAPHIE

1. TERAMOTO K, TROMP J, LAM CSP. Heart failure or heart success? *Cardiovasc Res*, 2021;117:e29-e34.

2. McMURRAY JJV, PACKER M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation*, 2021;143:875-877.
3. ROSANO G, QUEK D, MARTÍNEZ F. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Recent Data and Implications for Practice. *Card Fail Rev*, 2020;6:e31.
4. STRAW S, MCGINLAY M, WITTE KK. Four pillars of heart failure: contemporary pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Open Heart*, 2021;8:e001585.
5. GREENE SJ, BUTLER J, FONAROW GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure-Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiol*, 2021;6:743-744.
6. CHEW DS, MARK DB. Dapagliflozin-Does Cost Make 4-Pillar Heart Failure Therapy Too Herculean a Labor for Medicine? *JAMA Cardiol*, 2021;6:875-876.
7. VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL, JHUND PS *et al*. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*, 2020;396:121-128.