

Efikasi Dan Keamanan Inhibitor Sglt2 Di Seluruh Spektrum Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri Pada Pasien Gagal Jantung: Tinjauan Sistematis Dan Meta-Analisis Uji Klinis Acak Terkontrol

Okto P. E. Marpaung¹

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas HKBP Nommensen Medan, Indonesia
E-Mail : oktopemarpaung@uhn.ac.id

Article Info

Article history:

Received Mei 13, 2026

Revised Mei 22, 2026

Accepted Juni 20, 2026

Keywords:

Dapagliflozin
Empagliflozin
Gagal Jantung
Inhibitor SGLT2
Kematian Kardiovaskular
Meta-Analisis

Keywords:

Dapagliflozin
Empagliflozin
Heart Failure
SGLT2 Inhibitor
Cardiovascular Death
Meta-analysis

ABSTRAK

Inhibitor SGLT2 telah berkembang menjadi terapi pemodifikasi perjalanan penyakit (disease-modifying therapy) pada gagal jantung, tetapi besarnya dan konsistensi manfaat pada berbagai kategori fraksi ejeksi ventrikel kiri (left ventricular ejection fraction/LVEF) masih memerlukan sintesis yang jelas. Tujuan: Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini mengevaluasi efikasi dan keamanan inhibitor SGLT2 pada pasien dewasa dengan gagal jantung di seluruh spektrum LVEF. Metode: Penelusuran dilakukan pada PubMed/MEDLINE, ClinicalTrials.gov, Cochrane CENTRAL, Google Scholar, serta daftar pustaka. Studi yang memenuhi syarat adalah uji klinis acak terkontrol yang membandingkan inhibitor SGLT2 dengan plasebo pada gagal jantung. Luaran primer adalah kematian kardiovaskular atau perburukan gagal jantung/rawat inap akibat gagal jantung. Risk ratio (RR) dihitung dari jumlah kejadian agregat menggunakan model efek acak (random-effects model). Hasil: Empat uji klinis besar berbasis kejadian (event-driven trials) dimasukkan dalam sintesis kuantitatif primer, yaitu DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, dan DELIVER. Luaran primer terjadi pada 1.674 dari 10.364 pasien yang menerima inhibitor SGLT2 dan 2.085 dari 10.361 pasien yang menerima plasebo. RR gabungan adalah 0,80 (95% CI 0,76–0,85; $I^2 = 0\%$). Manfaat konsisten pada HFrEF (RR 0,78; 95% CI 0,71–0,84) dan HFmrEF/HFpEF (RR 0,83; 95% CI 0,76–0,89). Tidak terdapat peningkatan kejadian tidak diinginkan serius. Kesimpulan: Inhibitor SGLT2 secara signifikan menurunkan kematian kardiovaskular atau perburukan gagal jantung/rawat inap akibat gagal jantung pada berbagai kategori LVEF, dengan profil keamanan yang dapat diterima.

ABSTRACT

SGLT2 inhibitors have emerged as disease-modifying therapies for heart failure, yet the magnitude and consistency of their benefits across various left ventricular ejection fraction (LVEF) categories require clear synthesis. Objective: This systematic review and meta-analysis evaluated the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in adult patients with heart failure across the LVEF spectrum. Methods: Searches were conducted on PubMed/MEDLINE, ClinicalTrials.gov, Cochrane CENTRAL, Google Scholar, and reference lists. Eligible studies were randomized controlled trials comparing SGLT2 inhibitors with placebo in heart failure. The primary outcome was cardiovascular death or worsening heart failure/hospitalization for heart failure. Risk ratios (RR) were calculated from aggregate event counts using a random-effects model. Results: Four large event-driven trials were included in the primary quantitative synthesis: DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, and DELIVER. The primary outcome occurred in 1,674 of 10,364 patients receiving SGLT2 inhibitors and 2,085 of 10,361 patients receiving placebo. The pooled RR was 0.80 (95% CI

0.76–0.85; $I^2 = 0\%$). Benefits were consistent in HFrEF (RR 0.78; 95% CI 0.71–0.84) and HFmrEF/HFpEF (RR 0.83; 95% CI 0.76–0.89). There was no increase in serious adverse events. Conclusion: SGLT2 inhibitors significantly reduce cardiovascular death or worsening heart failure/hospitalization for heart failure across various LVEF categories, with an acceptable safety profile.

This is an open access article under the [CC BY](#) license.



1. PENDAHULUAN

Gagal jantung (heart failure) merupakan salah satu masalah kesehatan kardiovaskular yang hingga saat ini masih menjadi tantangan besar di berbagai negara. Penyakit ini ditandai dengan ketidakmampuan jantung untuk memompa darah secara optimal sehingga kebutuhan oksigen dan nutrisi jaringan tidak dapat terpenuhi secara memadai. Akibatnya, pasien sering mengalami gejala seperti sesak napas, mudah lelah, edema ekstremitas, serta penurunan kapasitas aktivitas fisik yang berdampak langsung terhadap kualitas hidup. Selain menyebabkan keterbatasan fungsional, gagal jantung juga merupakan salah satu penyebab utama rawat inap berulang, peningkatan penggunaan sumber daya pelayanan kesehatan, tingginya biaya pengobatan, serta meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas. Meskipun berbagai strategi terapi telah dikembangkan dalam beberapa dekade terakhir, prognosis pasien gagal jantung masih tergolong buruk, sehingga diperlukan pendekatan terapi yang mampu memberikan manfaat klinis yang lebih luas dan berkelanjutan.

Secara historis, tata laksana farmakologis gagal jantung didasarkan pada klasifikasi fraksi ejeksi ventrikel kiri (left ventricular ejection fraction/LVEF), yang membagi pasien ke dalam beberapa kelompok, yaitu gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun (heart failure with reduced ejection fraction/HFrEF), gagal jantung dengan fraksi ejeksi sedikit menurun (heart failure with mildly reduced ejection fraction/HFmrEF), dan gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga (heart failure with preserved ejection fraction/HFpEF). Klasifikasi ini memiliki implikasi penting terhadap pemilihan terapi karena respons terhadap pengobatan dapat berbeda pada masing-masing kelompok. Pada pasien HFrEF, berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa terapi yang menargetkan aktivasi neurohormonal, seperti angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor), angiotensin receptor blocker (ARB), angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), beta-blocker, dan mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), mampu menurunkan risiko rawat inap maupun kematian akibat penyakit kardiovaskular. Sebaliknya, pilihan terapi yang terbukti efektif pada pasien HFmrEF dan HFpEF selama bertahun-tahun masih relatif terbatas sehingga kebutuhan akan terapi baru yang mampu memperbaiki luaran klinis pada kelompok pasien tersebut menjadi perhatian utama dalam penelitian kardiologi modern (12,13).

Inhibitor sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) pada awalnya dikembangkan sebagai obat antihiperlipidemia untuk pengelolaan diabetes melitus tipe 2 melalui mekanisme penghambatan reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal ginjal. Namun, seiring berkembangnya penelitian, manfaat obat ini ternyata tidak hanya terbatas pada pengendalian kadar glukosa

darah. Berbagai uji klinis berskala besar menunjukkan bahwa inhibitor SGLT2 memiliki efek protektif terhadap sistem kardiovaskular dan ginjal melalui berbagai mekanisme, seperti meningkatkan natriuresis dan diuresis osmotik, menurunkan tekanan pengisian ventrikel, memperbaiki metabolisme energi miokard, mengurangi inflamasi dan stres oksidatif, serta memberikan efek renoprotektif. Mekanisme-mekanisme tersebut diyakini berkontribusi terhadap penurunan risiko perburukan gagal jantung dan kejadian kardiovaskular mayor.

Sejumlah uji klinis acak terkontrol telah memberikan bukti kuat mengenai manfaat klinis inhibitor SGLT2 pada pasien gagal jantung. Studi DAPA-HF dan EMPEROR-Reduced menunjukkan bahwa dapagliflozin dan empagliflozin secara signifikan menurunkan risiko kombinasi kematian akibat penyebab kardiovaskular dan rawat inap karena gagal jantung pada pasien HFrEF, baik dengan maupun tanpa diabetes melitus. Selanjutnya, hasil penelitian EMPEROR-Preserved dan DELIVER memperluas bukti tersebut dengan menunjukkan manfaat yang konsisten pada pasien HFmrEF dan HFpEF, sehingga inhibitor SGLT2 menjadi salah satu kelompok obat pertama yang memberikan manfaat nyata pada spektrum gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang lebih luas (1–4).

Berkembangnya bukti ilmiah tersebut mendukung adanya kemungkinan **class effect** inhibitor SGLT2 dalam tata laksana gagal jantung. Walaupun demikian, setiap uji klinis memiliki karakteristik populasi, kriteria inklusi, definisi luaran primer dan sekunder, serta pelaporan efek samping yang berbeda-beda sehingga interpretasi hasil secara individual masih memiliki keterbatasan. Oleh karena itu, diperlukan sintesis bukti melalui tinjauan sistematis dan meta-analisis yang komprehensif agar diperoleh estimasi manfaat dan risiko yang lebih akurat. Berdasarkan latar belakang tersebut, tinjauan sistematis dan meta-analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan penggunaan inhibitor SGLT2 pada pasien dewasa dengan gagal jantung di seluruh spektrum fraksi ejeksi ventrikel kiri, sehingga dapat memberikan dasar ilmiah yang lebih kuat bagi pengambilan keputusan klinis dan pengembangan rekomendasi praktik berbasis bukti.

2. METODE

Desain studi dan kriteria kelayakan

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini disusun sesuai dengan prinsip PRISMA 2020 (10). Studi yang memenuhi syarat adalah uji klinis acak terkontrol yang melibatkan pasien dewasa dengan gagal jantung serta membandingkan inhibitor SGLT2 dengan plasebo atau terapi standar. Sintesis kuantitatif primer dibatasi pada uji klinis berskala besar berbasis kejadian (event-driven trials) yang melaporkan luaran komposit klinis objektif (hard clinical composite outcome) yang sebanding dengan kematian kardiovaskular atau perburukan gagal jantung/rawat inap akibat gagal jantung.

Studi dikeluarkan dari sintesis kuantitatif primer apabila berupa studi observasional, artikel tinjauan, protokol, analisis post hoc tanpa populasi uji klinis yang independen, uji gagal jantung akut dengan luaran hierarkis (hierarchical endpoint) yang tidak sebanding, uji yang hanya menilai gejala, uji biomarker/mekanistik, atau uji tanpa jumlah kejadian luaran primer yang dapat diekstraksi. Uji tersebut tetap disertakan dalam sintesis kualitatif apabila relevan secara klinis.

Sumber informasi dan strategi pencarian

Penelusuran dilakukan pada PubMed/MEDLINE, ClinicalTrials.gov, Cochrane CENTRAL, Google Scholar, serta daftar pustaka artikel yang relevan. Rekaman PubMed diekspor menggunakan citation manager format, sedangkan rekaman ClinicalTrials.gov diekspor dalam format CSV. Google Scholar ditelaah secara manual sebagai sumber tambahan. Cochrane CENTRAL ditelusuri melalui Cochrane Library menggunakan kolom Title Abstract Keyword; ekspor penuh tidak tersedia karena memerlukan autentikasi/akses berlangganan CENTRAL dari institusi.

Strategi pencarian akhir di PubMed menggunakan istilah SGLT2 inhibitor yang dikombinasikan dengan istilah heart failure dan randomized/placebo/trial. Pencarian di ClinicalTrials.gov menggunakan Heart Failure sebagai condition serta dapagliflozin OR empagliflozin OR canagliflozin OR ertugliflozin OR sotagliflozin OR SGLT2 sebagai other terms. Penapisan manual di Google Scholar mencakup pencarian luas dan pencarian terarah berdasarkan nama uji klinis.

Ekstraksi data dan risiko bias

Data yang diekstraksi meliputi nama uji klinis, obat, kategori LVEF, populasi, luaran primer, jumlah kejadian pada kelompok intervensi, jumlah total pada kelompok intervensi, jumlah kejadian pada kelompok plasebo, dan jumlah total pada kelompok plasebo. Risiko bias dinilai menggunakan revised Cochrane Risk of Bias tool for randomized trials (RoB 2), dengan fokus pada luaran komposit primer (11).

Analisis statistik

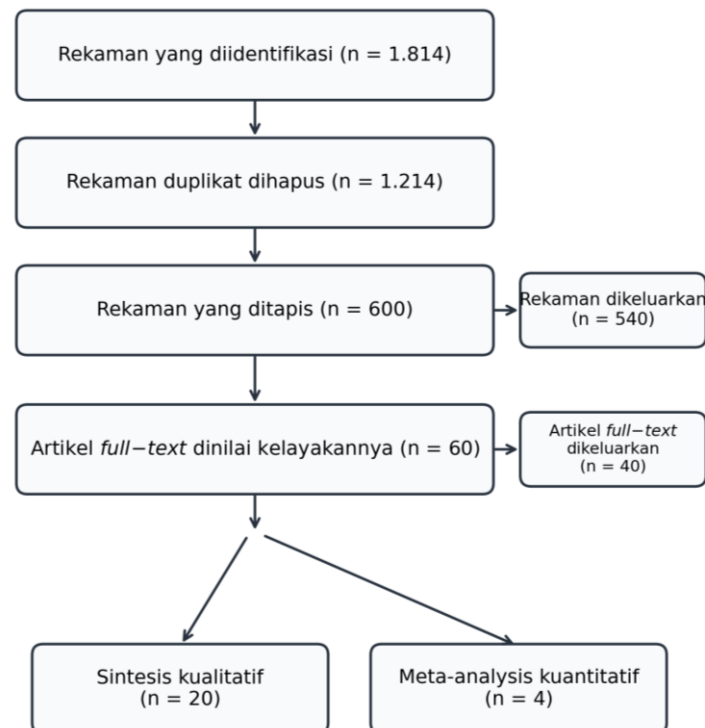
Risk ratio (RR) dan interval kepercayaan 95% (95% confidence interval/CI) dihitung dari jumlah kejadian agregat. Model efek acak (random-effects model) digunakan untuk analisis primer. Heterogenitas dinilai menggunakan statistik Cochran's Q dan I^2 . Analisis sensitivitas meliputi perbandingan dengan model efek tetap (fixed-effect model) dan leave-one-out analysis. Analisis subkelompok dilakukan berdasarkan kategori LVEF dan jenis obat. Karena data time-to-event pada tingkat individu pasien tidak tersedia, meta-analisis ini menggunakan RR berdasarkan jumlah kejadian agregat, bukan hazard ratio pada tingkat uji klinis; hal ini dipertimbangkan dalam interpretasi hasil.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Seleksi studi

Sebanyak 1.814 rekaman berhasil diidentifikasi, terdiri atas 686 dari PubMed/MEDLINE, 302 dari ClinicalTrials.gov, 702 dari Cochrane CENTRAL, 108 dari penapisan manual Google Scholar, dan 16 dari penelusuran daftar pustaka. Setelah deduplikasi manual berdasarkan judul artikel, nama uji klinis, tahun, PMID, DOI, dan nomor NCT, sebanyak 600 rekaman ditapis. Enam puluh artikel teks lengkap (full-text) dinilai kelayakannya, 20 studi dipertahankan untuk sintesis kualitatif, dan empat uji klinis dimasukkan dalam meta-analisis kuantitatif primer.



Sumber: PubMed/MEDLINE = 686; ClinicalTrials.gov = 302;
Cochrane CENTRAL = 702; Google Scholar = 108; daftar pustaka = 16.

Gambar 1. PRISMA flow diagram seleksi studi.

Tabel 1. Log pencarian formal.

Sumber	Jumlah rekaman	Ekspor/status
PubMed/MEDLINE	686	.nbib diekspor
ClinicalTrials.gov	302	.csv diekspor
Google Scholar	108	log Excel manual
Cochrane CENTRAL	702	ditelusuri; ekspor tidak tersedia
Daftar pustaka	16	dokumentasi manual
Total	1.814	pencarian basis data dan sumber tambahan

Karakteristik uji klinis yang disertakan

Tabel 2. Karakteristik uji klinis yang disertakan dalam sintesis kuantitatif primer.

Uji klinis	Obat	LVEF	Ukuran sampel	Luaran primer
DAPA-HF	Dapagliflozin	HFrEF	4.744	Perburukan gagal jantung atau kematian kardiovaskular
EMPEROR-Reduced	Empagliflozin	HFrEF	3.730	Kematian kardiovaskular atau rawat inap

EMPEROR-Preserved	Empagliflozin	HFmrEF/HFpEF	5.988	akibat gagal jantung Kematian kardiovaskular atau rawat inap akibat gagal jantung Perburukan gagal jantung atau kematian kardiovaskular
DELIVER	Dapagliflozin	HFmrEF/HFpEF	6.263	

Risiko bias

Keempat uji berbasis kejadian (event-driven trials) yang disertakan merupakan studi acak, tersamar ganda, dan terkontrol plasebo. Risiko bias keseluruhan untuk luaran komposit primer dinilai rendah pada seluruh uji klinis.

Tabel 3. Ringkasan risiko bias untuk luaran komposit primer.

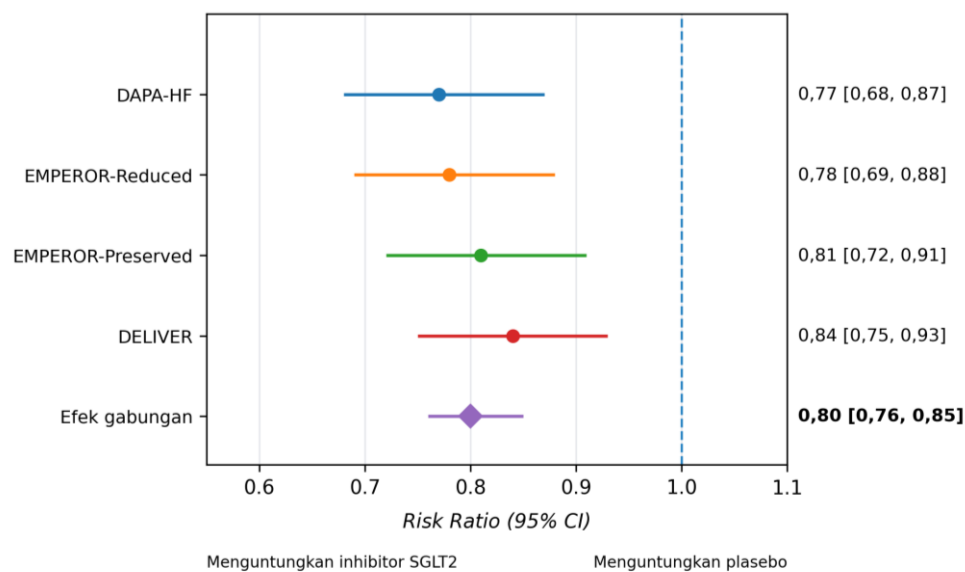
Uji klinis	Randomisasi	Deviasi intervensi	Data Hilang	Pengukuran	Pelaporan	Keseluruhan
DAPA-HF	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
EMPEROR-Reduced	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
EMPEROR-Preserved	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
DELIVER	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah

Luaran komposit primer

Luaran komposit primer terjadi pada 1.674 dari 10.364 pasien yang menerima inhibitor SGLT2 dan pada 2.085 dari 10.361 pasien yang menerima plasebo. RR gabungan dengan model efek acak adalah 0,80 (95% CI 0,76–0,85), yang menunjukkan penurunan risiko relatif sebesar 20% dan bermakna secara statistik. Heterogenitas statistik rendah ($Q = 1,382$; $df = 3$; $\tau^2 = 0$; $I^2 = 0\%$).

Tabel 4. Luaran komposit primer pada uji klinis yang disertakan.

Uji klinis	Kejadian/total SGLT2i	Kejadian/total plasebo	RR	95% CI
DAPA-HF	386/2.373	502/2.371	0,77	0,68–0,87
EMPEROR-Reduced	361/1.863	462/1.867	0,78	0,69–0,88
EMPEROR-Preserved	415/2.997	511/2.991	0,81	0,72–0,91
DELIVER	512/3.131	610/3.132	0,84	0,75–0,93
Keseluruhan	1.674/10.364	2.085/10.361	0,80	0,76–0,85



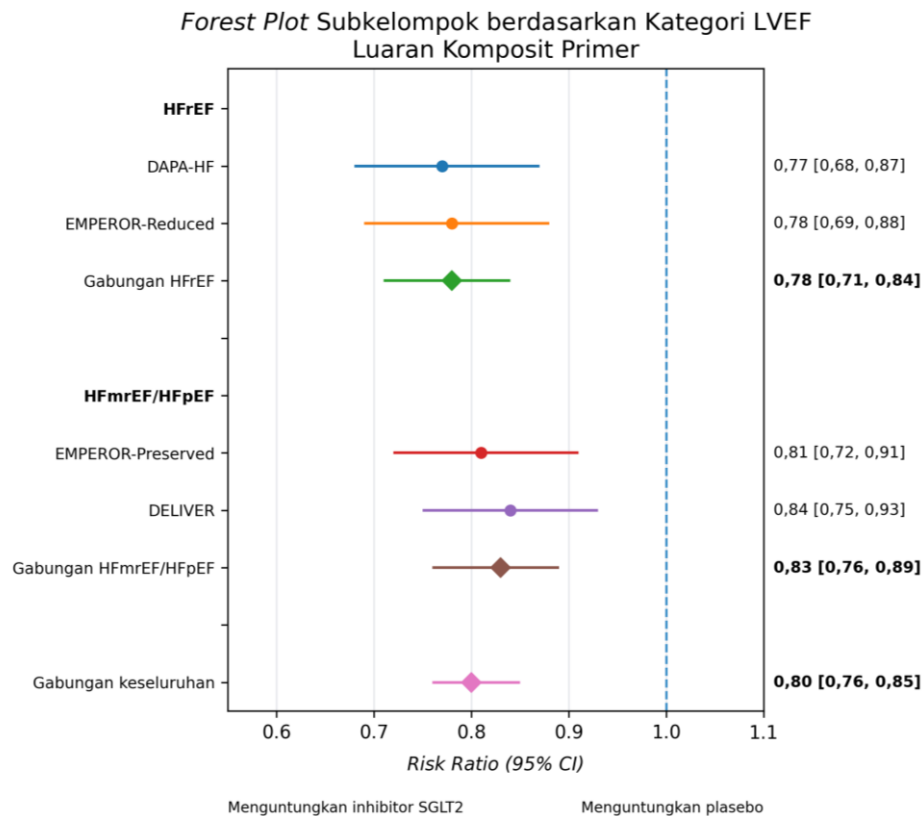
Gambar 2. *Forest plot* untuk luaran komposit primer

Analisis subkelompok dan sensitivitas

Analisis subkelompok menunjukkan manfaat yang konsisten berdasarkan kategori LVEF dan jenis obat. Pada uji HF_rEF, RR gabungan adalah 0,78 (95% CI 0,71–0,84; $I^2 = 0\%$). Pada uji HF_{mr}EF/HF_pEF, RR gabungan adalah 0,83 (95% CI 0,76–0,89; $I^2 = 0\%$). Dapagliflozin dan empagliflozin menunjukkan estimasi efek yang serupa.

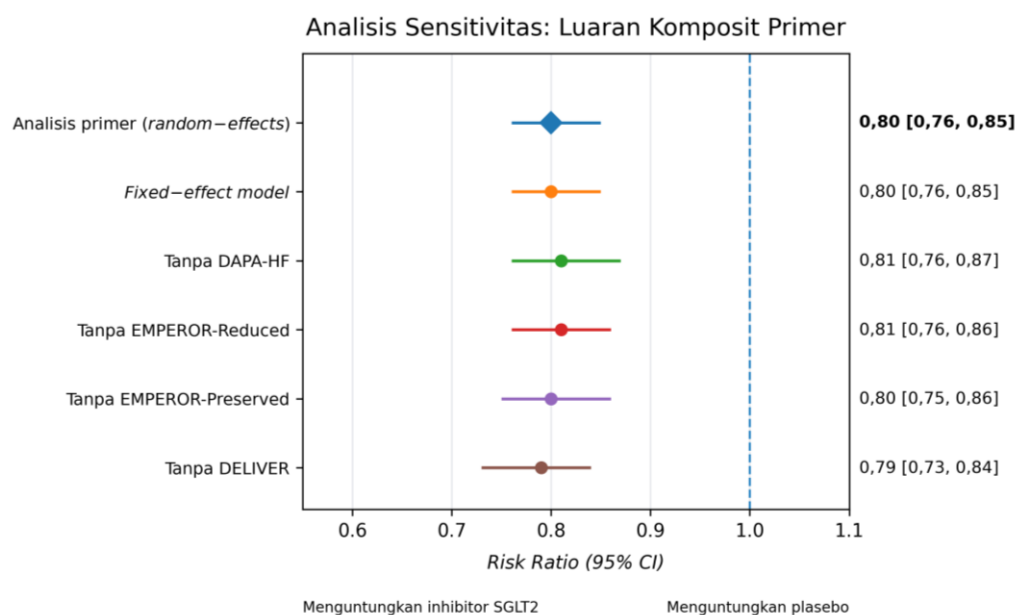
Tabel 5. Analisis subkelompok untuk luaran komposit primer.

Subkelompok	Studi	Kejadian/total SGLT2i	Kejadian/total plasebo	RR	95% CI	I^2
HF _r EF	2	747/4.236	964/4.238	0,78	0,71–0,84	0%
HF _{mr} EF/HF _p EF	2	927/6.128	1.121/6.123	0,83	0,76–0,89	0%
Dapagliflozin	2	898/5.504	1.112/5.503	0,81	0,74–0,88	15,1%
Empagliflozin	2	776/4.860	973/4.858	0,80	0,73–0,87	0%



Gambar 3. *Forest plot* subkelompok berdasarkan kategori LVEF.

Analisis sensitivitas menunjukkan hasil yang stabil. Model efek tetap (fixed-effect model) menghasilkan estimasi gabungan yang sama dengan model efek acak (random-effects model) (RR 0,80; 95% CI 0,76–0,85). Leave-one-out analysis menunjukkan bahwa pengeluaran satu uji klinis mana pun tidak mengubah estimasi efek gabungan secara bermakna, dengan rentang 0,79–0,81.



Gambar 4. Analisis sensitivitas untuk luaran komposit primer

Luaran keamanan

Luaran keamanan dilaporkan secara heterogen sehingga dirangkum secara deskriptif dan tidak digabungkan secara kuantitatif (pooling). Kejadian tidak diinginkan serius tidak meningkat pada penggunaan inhibitor SGLT2. Penghentian terapi akibat kejadian tidak diinginkan pada umumnya serupa di antara kedua kelompok. Deplesi volume, hipotensi, perubahan fungsi ginjal, infeksi genitourinaria, dan ketoasidosis diabetik yang jarang terjadi tetap merupakan kejadian tidak diinginkan yang relevan secara klinis dan memerlukan pemantauan.

PEMBAHASAN

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini menunjukkan bahwa inhibitor SGLT2 secara signifikan menurunkan kematian kardiovaskular atau perburukan gagal jantung/rawat inap akibat gagal jantung pada pasien dewasa dengan gagal jantung. RR gabungan sebesar 0,80 menunjukkan penurunan risiko relatif sekitar 20% dibandingkan dengan plasebo. Heterogenitas yang rendah menunjukkan efek terapi yang konsisten pada keempat uji utama berbasis kejadian (event-driven trials).

Temuan ini mendukung manfaat inhibitor SGLT2 di seluruh spektrum LVEF. DAPA-HF dan EMPEROR-Reduced membuktikan efikasi pada HFrEF, sedangkan EMPEROR-Preserved dan DELIVER menunjukkan manfaat pada pasien dengan HFmrEF/HFpEF (1–4). Konsistensi ini sejalan dengan pedoman gagal jantung terkini yang semakin menempatkan inhibitor SGLT2 sebagai terapi inti gagal jantung, terlepas dari status diabetes dan kategori LVEF (12,13).

Analisis berdasarkan jenis obat menunjukkan estimasi yang serupa untuk dapagliflozin dan empagliflozin, sehingga mendukung kemungkinan adanya efek kelas (class effect) pada kedua obat yang paling banyak diteliti dalam gagal jantung tersebut. Secara mekanistik, manfaat inhibitor SGLT2 dapat melibatkan diuresis osmotik, natriuresis, perbaikan hemodinamika ginjal, penurunan tekanan pengisian (filling pressure), perbaikan energetika miokard, serta efek anti-inflamasi atau antiremodeling. Berbagai mekanisme ini dapat menjelaskan manfaat klinis di luar efek penurunan glukosa.

Profil keamanan secara umum dapat diterima. Kejadian tidak diinginkan serius tidak meningkat, tetapi klinisi perlu memantau status volume, tekanan darah, fungsi ginjal, gejala genitourinaria, dan risiko ketoasidosis, terutama pada pasien dengan diabetes, frailty, penyakit akut, atau penggunaan diuretik dosis tinggi.

Kekuatan dan keterbatasan

Kekuatan tinjauan ini meliputi fokus pada uji klinis acak terkontrol, penyertaan uji berbasis kejadian (event-driven studies) berskala besar, dokumentasi pencarian formal, serta analisis subkelompok dan sensitivitas. Keterbatasannya meliputi penggunaan RR berdasarkan jumlah kejadian agregat, bukan time-to-event hazard ratio pada tingkat individu pasien; sintesis keamanan yang bersifat deskriptif dan tidak digabungkan secara kuantitatif (pooling) karena pelaporan kejadian tidak diinginkan yang heterogen; serta ketidakmampuan mengeksplor seluruh rekaman Cochrane CENTRAL karena autentikasi berlangganan tidak tersedia. Oleh karena itu, deduplikasi manual dilakukan berdasarkan judul, nama uji klinis, penulis, tahun, PMID, DOI, dan nomor NCT.

4. KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan inhibitor sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) secara signifikan mampu menurunkan risiko luaran klinis utama pada pasien dewasa dengan gagal jantung, terutama risiko kombinasi kematian akibat penyebab kardiovaskular dan perburukan gagal jantung yang memerlukan rawat inap atau kunjungan darurat. Penurunan

risiko tersebut menunjukkan bahwa inhibitor SGLT2 tidak hanya berperan dalam mengurangi progresivitas penyakit, tetapi juga mampu meningkatkan stabilitas kondisi klinis pasien sehingga frekuensi kekambuhan dan kebutuhan perawatan di rumah sakit dapat ditekan. Temuan ini memiliki implikasi penting karena rawat inap berulang merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan penurunan kualitas hidup, peningkatan biaya pelayanan kesehatan, serta tingginya angka mortalitas pada pasien gagal jantung.

Analisis lebih lanjut memperlihatkan bahwa manfaat klinis inhibitor SGLT2 bersifat konsisten pada berbagai kategori fraksi ejeksi ventrikel kiri (left ventricular ejection fraction/LVEF). Baik pada pasien dengan heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) maupun pada pasien dengan heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) dan heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), terapi ini memberikan penurunan risiko kejadian kardiovaskular yang relatif serupa. Konsistensi manfaat tersebut memperkuat hipotesis adanya class effect dari inhibitor SGLT2 dalam tata laksana gagal jantung, sehingga penggunaannya tidak lagi terbatas pada kelompok pasien dengan fraksi ejeksi menurun, tetapi juga dapat diterapkan pada spektrum gagal jantung yang lebih luas sesuai dengan rekomendasi pedoman klinis terkini.

Selain itu, hasil sintesis berbagai uji klinis menunjukkan bahwa dua inhibitor SGLT2 yang paling banyak diteliti, yaitu dapagliflozin dan empagliflozin, memiliki efektivitas yang sebanding dalam menurunkan risiko kematian kardiovaskular maupun kejadian rawat inap akibat gagal jantung. Kesamaan efektivitas tersebut memberikan fleksibilitas bagi klinisi dalam memilih terapi berdasarkan karakteristik pasien, ketersediaan obat, biaya pengobatan, maupun pertimbangan klinis lainnya tanpa mengurangi manfaat yang diharapkan.

Dari aspek keamanan, inhibitor SGLT2 secara umum memiliki profil keamanan yang baik dan dapat ditoleransi oleh sebagian besar pasien. Angka penghentian terapi akibat efek samping relatif rendah, sehingga mendukung penggunaan obat ini sebagai terapi jangka panjang pada pasien gagal jantung. Meskipun demikian, penggunaan inhibitor SGLT2 tetap memerlukan pemantauan klinis secara berkala untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya efek samping, terutama depleksi volume, hipotensi, penurunan atau perubahan fungsi ginjal, infeksi saluran genitourinaria, serta ketoasidosis diabetik, meskipun kejadian ketoasidosis relatif jarang ditemukan. Pemantauan kondisi hidrasi, tekanan darah, fungsi ginjal, dan edukasi kepada pasien mengenai tanda-tanda efek samping menjadi bagian penting dalam memastikan keamanan terapi.

Secara keseluruhan, bukti ilmiah yang tersedia menunjukkan bahwa inhibitor SGLT2 merupakan salah satu inovasi terapi yang memberikan manfaat klinis yang bermakna pada pasien gagal jantung. Kombinasi antara efektivitas yang konsisten pada seluruh spektrum fraksi ejeksi dan profil keamanan yang dapat diterima menjadikan kelompok obat ini sebagai komponen penting dalam tata laksana gagal jantung modern. Oleh karena itu, penggunaan inhibitor SGLT2 layak dipertimbangkan sebagai terapi standar pada pasien gagal jantung yang memenuhi indikasi, dengan tetap memperhatikan evaluasi klinis individual dan pemantauan keamanan secara berkelanjutan.

REFERENSI

- [1] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
- [2] Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- [3] Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
- [4] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
- [5] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-128. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
- [6] Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-574. doi:10.1038/s41591-021-01659-1.
- [7] Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1954-1960. doi:10.1038/s41591-021-01536-x.
- [8] Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. *Circulation*. 2019;140(18):1463-1476. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929.
- [9] Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, Damaraju CV, Abbate A, Butler J, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(4):809-813. doi:10.1038/s41591-022-01703-8.
- [10] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
- [11] Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898.
- [12] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- [13] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.