

IMPACT SGLT2 INHIBITORS (Dapagliflozin and Empagliflozin) IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION (HFrEF): a scoping review

Bambang Subakti Zulkarnain¹, Kholistati Umini²

¹Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga

²Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga

e-mail: ¹ bambang-s-z@ff.unair.ac.id

² kholistati.umini-2023@ff.unair.ac.id

ABSTRAK

Dalam Ilmu Kardiologi modern, penghambat *sodium-glucose cotransporter 2* (SGLT2) adalah komponen penting dari algoritma pengobatan gagal jantung (HF) dengan efek utamanya mencegah reabsorpsi glukosa dan memfasilitasi ekskresi urin. Tujuan penelitian ini adalah untuk secara sistematis meninjau uji coba terkontrol secara acak (RCT) yang menilai efektifitas terapi penghambat SGLT2 terutama Dapagliflozin dan Empagliflozin pada pasien gagal jantung ejeksi fraksi yang berkurang (HFrEF). Pencarian data menggunakan kata kunci gagal jantung/*heart failure*, penghambat SGLT2/*SGLT2 inhibitors*, ejeksi fraksi berkurang/*reduced ejection fraction* pada 3 (tiga) database jurnal yang meliputi Pubmed/medline, JSTOR dan Cochrane/Wiley online library dengan pembatasan penelitian 2(dua) tahun terakhir. Dari total 500 artikel maka setelah dilakukan ekstraksi dan analisa data diperoleh 13 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi (*full text, original article*, pasien HFrEF dengan penghambat SGLT2 dan Placebo, RCT). Penghambat SGLT2 (Dapagliflozin dan Empagliflozin) mempunyai efek menurunkan kematian kardiovaskular atau perburukan gagal jantung sehingga secara signifikan meningkatkan kualitas hidup pada pasien gagal jantung (HFrEF). Dapagliflozin mengurangi risiko kematian kardiovaskular dan perburukan gagal jantung yang sama pada pasien kulit hitam atau putih , juga pada pasien fibrilasi atrial (AF), meningkatkan parameter ekokardiografi, kapasitas fungsional maksimal paru dan hemoglobin, serta menurunkan Asam Urat (UA), sedangkan Empagliflozin mampu mengurangi kematian kardiovaskular, menurunkan hospitalisasi gagal jantung dan mengurangi *stress blood volume*(SBV), menurunkan berat badan dan mengurangi laju penurunan *Glomerulus filtration Rate* (GFR), menurunkan *Left Ventricular End Systolic Volume* (LVESV), *Left Ventricular End Diastolic Volume* (LVEDV) sebagai kebalikan dari peningkatan *growth differentiation factor-15* (GDF-15) dengan tidak ada perubahan pada biomarker inflamasi hsCRP atau plasma hsTNT (penanda cedera miokard), meningkatkan eritropoesis dan menambah pemanfaatan awal zat besi.

Kata kunci: *heart failure, SGLT2 inhibitors, reduced ejection fraction.*

ABSTRACT

In modern Cardiology, *sodium-glucose cotransporter 2* (SGLT2) inhibitors are an important component of the heart failure (HF) treatment algorithm with the main effect of preventing glucose reabsorption and facilitating urinary excretion. The purpose of this study was to systematically review randomized controlled trials (RCTs) assessing the effectiveness of SGLT2 inhibitor therapies, especially Dapagliflozin and Empagliflozin in reduced fraction ejection heart failure (HFrEF) patients. Data search using keywords *heart failure*, SGLT2 inhibitors, and *reduced ejection fraction* in 3 (three) journal databases including Pubmed / MEDLINE, JSTOR, and Cochrane / Wiley online library with research restrictions for the last 2 (two) years. From a total of 500 articles, after data extraction and analysis, 13 articles were obtained that fit the inclusion criteria (full text, original article, HFrEF patients with SGLT2 inhibitors, and Placebo, RCT). SGLT2 inhibitors (Dapagliflozin and Empagliflozin) have the effect of reducing cardiovascular death or worsening heart failure thereby significantly improving quality of life in heart failure patients (HFrEF). Dapagliflozin reduced the risk of cardiovascular death and worsening heart failure similarly in black or white patients, as in patients with atrial fibrillation (AF), improved echocardiography parameters, maximal functional capacity of lung and hemoglobin, and decreased Uric Acid (UA), while Empagliflozin was able to reduce cardiovascular death, decrease heart failure hospitalizations and reduce *stress blood volume*(SBV), decreased body weight and decreased rate of *Glomerular Filtration Rate* (GFR), decreased *Left Ventricular End Systolic Volume* (LVESV), *Left Ventricular End Diastolic Volume* (LVEDV) as opposed to increased *growth differentiation factor-15* (GDF-15) with no change in inflammatory biomarkers hsCRP or plasma hsTNT (markers of myocardial injury), increased erythropoiesis and adds to the early utilization of iron.

Keywords: heart failure, SGLT2 inhibitors, reduced ejection fraction

PENDAHULUAN

Heart Failure (HF) atau gagal jantung adalah sindrom klinis yang terdiri dari gejala khas yang mungkin disertai dengan tanda-tanda yang disebabkan oleh kerusakan jantung secara struktural atau fungsional yang dapat mengakibatkan peningkatan tekanan intrakardiak dan atau curah jantung saat istirahat atau saat melakukan aktifitas. Ketika disertai dengan fraksi ejeksi (EF) $\leq 40\%$ ini disebut dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang (*heart failure reduced Ejection Fraction* HFrEF)(Das, Paul and Banerjee, 2021).

Gagal jantung merupakan penyakit dengan penyumbang angka mortalitas dan morbiditas yang cukup tinggi (Laksono, Achadi and Halomoan, 2021). Menurut World Health Organization (WHO) menunjukkan bahwa prevalensi gagal jantung di seluruh dunia diperkirakan mencapai lebih dari 23 juta orang dimana di Amerika Serikat diperkirakan 6 juta orang dewasa mengalami gagal jantung dengan hampir 1 juta orang dirawat di rumah sakit dengan diagnosis awal gagal jantung setiap tahunnya. Sekitar 50% dari kasus ini disebabkan oleh gagal jantung dengan fraksi ejeksi tereduksi dengan mengacu pada fraksi ejeksi ventrikel kiri (*Left ventricle Ejection Fraction* LVEF) sebesar 40% (Gupta *et al.*, 2021). Dan Prevalensi di Indonesia pada tahun 2018 diperoleh bahwa penyakit gagal jantung masuk dalam 10 besar penyakit tidak menular di Indonesia yang diperkirakan sebanyak 229.696 (0,13%) orang mengalami gagal jantung yang merupakan penyakit penyumbang angka mortalitas dan morbiditas tertinggi di Indonesia (Nursita and Pratiwi, 2020).

Berdasar pedoman GDMT (*Guideline directed medical therapy*) untuk gagal jantung difokuskan pada penggunaan penghambatan sistem renin-angiotensin-aldosteron seperti *Angiotensin Converting Enzim Inhibitor* (ACEI)/*Angiotensin Receptor Bloker* (ARB), *angiotensin receptor neprilysin Inhibitor* (ARNI), *beta bloker* dan antagonis reseptor mineralkortikoid (MRA). Beberapa penelitian baru (EMPEROR-reduced dan DAPA-HF) menunjukkan bahwa penghambat SGLT2 mampu menurunkan kejadian rawat inap ulang pasien gagal jantung, kejadian kardiovaskular dan kematian terutama pada pasien HFrEF baik pasien diabetes atau tidak (Gupta *et al.*, 2021).

Menurut ESC 2021 (*European Society of cardiology*) penggunaan penghambat SGLT2 (Dapaglifozin dan Empaglifozin) dengan *level evidence* kelas 1 level A mengurangi risiko hospitalisasi dan risiko kematian, demikian juga dengan PERKI 2023 merekomendasikan SGLT2 inhibitor (Dapaglifozin dan Empaglifozin) dengan rekomendasi kelas 1 level A juga untuk menurunkan kejadian rawat inap ulang akibat perburukan gagal jantung dan mortalitas (Hasanah *et al.*, 2023).

Penghambat SGLT2 sebagai obat terapi diabetes mellitus (DM) yang juga mempunyai efek menguntungkan sebagai terapi farmakologis pada gagal jantung, sehingga tujuan penelitian ini adalah untuk secara sistematis meninjau uji coba terkontrol secara acak (RCT) yang menilai efektifitas terapi penghambat SGLT2 terutama Dapagliflozin dan Empagliflozin pada pasien gagal jantung (HFrEF).

METODOLOGI PENELITIAN

Rancangan penelitian ini adalah *scoping review*. *Scoping review* merupakan tinjauan literatur yang bertujuan untuk mengeksplorasi luasnya bukti yang tersedia dengan memetakan konsep yang mendasari area penelitian, sumber bukti serta jenis bukti yang tersedia (Tricco *et al.*, 2016). Subjek penelitian adalah jurnal internasional yang berkaitan dengan penghambat SGLT2 pada pasien *heart failure* dengan *reduced ejection fraction*. Pengumpulan data berdasarkan sumber informasi kepustakaan yang diperoleh dari beberapa artikel ilmiah berupa original artikel.

Strategi Pencarian

Pencarian data menggunakan 3 (tiga) database jurnal yang meliputi Pubmed/medline, JSTOR dan Cochrane/Wiley online library dengan pembatasan penelitian 2(dua) tahun terakhir dengan alasan bahwa penghambat SGLT2 sebagai obat DM dan juga terapi gagal jantung (HF) adalah topik yang masih sangat berkembang penelitiannya saat ini. Dalam pencarian jurnal ditentukan beberapa kata kunci untuk menemukan jurnal yang relevan. Untuk mengembangkan fokus review dan strategi pencarian pada penelitian ini menggunakan *Problem, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO). Penggunaan PICO akan membantu dalam mengidentifikasi konsep-konsep kunci dalam fokus review, menggambarkan istilah pencarian yang sesuai untuk menggambarkan masalah. Adapun *keywords*/kata kunci yang digunakan dalam pencarian jurnal yaitu *heart failure AND SGLT2 inhibitors AND placebo AND reduced ejection fraction*.

Seleksi Artikel

Proses seleksi artikel bertujuan untuk menilai relevansi penelitian yang diidentifikasi dalam pencarian sesuai dengan karakteristik artikel penelitian

yang digunakan. Dari pencarian menggunakan 3 database jurnal ditemukan 500 artikel. Dari artikel yang ditemukan tersebut kemudian dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan (Tabel 1). Dari hasil seleksi artikel ditemukan 13 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan.

Tabel 1. *Kriteria Inklusi dan Eksklusi Artikel*

Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
<i>Full text article</i>	<i>Review article</i>
<i>Original article</i>	Pasien HFrEF bukan dengan terapi penghambat SGLT2
Pasien HFrEF dengan penghambat SGLT2 dan placebo	
<i>RCT</i>	

Ekstraksi Data

Jurnal yang telah memenuhi kriteria inklusi, dilakukan ekstraksi data dengan membaca dan memahami seluruh jurnal, kemudian membandingkan data hasil dari masing-masing jurnal. Selanjutnya data dimasukkan dalam hasil dengan beberapa poin yang tertulis yaitu penulis, tahun publikasi, desain studi, negara, intervensi dan kontrol, populasi, sampel, follow up/tindak lanjut, umur (SD), Sex (% laki-laki) dan outcome/Hasil. Data hasil ekstraksi pada Tabel 2.

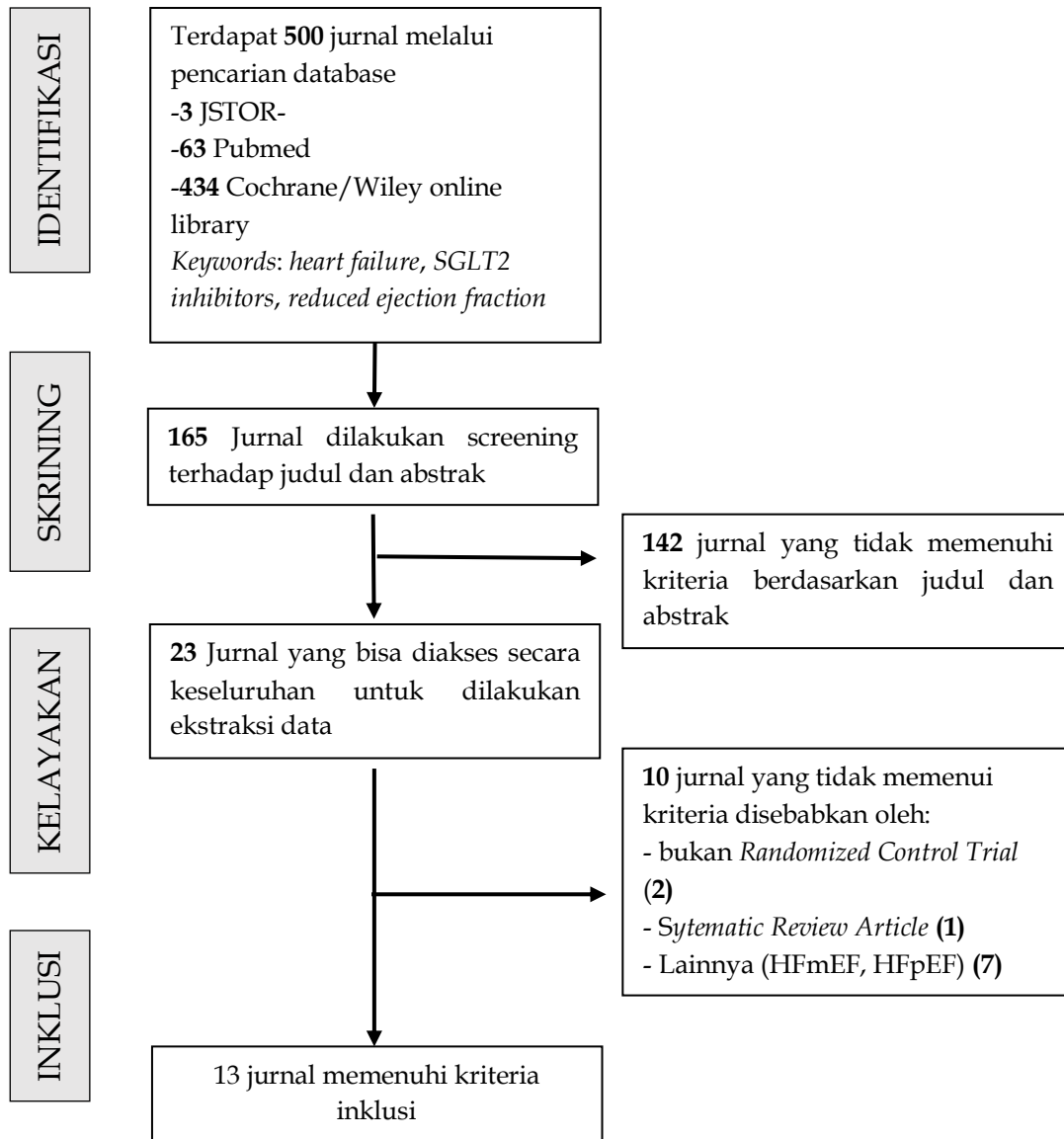
Analisis Data

Data hasil ekstraksi dikumpulkan dan dilakukan analisis. Dari beberapa jurnal dimasukkan beberapa data hasil yang meliputi penulis, tahun publikasi, desain studi, negara, intervensi dan kontrol, populasi, sampel, follow up/ tindak lanjut, umur (SD), Sex (% laki-laki) dan *outcome/Hasil*. Setelah dilakukan analisis data kemudian disusun hasil dan diskusi penelitian

HASIL DAN PEMBAHASAN

Saat melakukan pencarian, teridentifikasi 500 studi berdasarkan Gambar 1, kami menemukan dari 3 database diantaranya 3 jurnal dari JSTOR, 63 dari Pubmed

dan 434 jurnal dari Cochrane/Wiley online library. Setelah dilakukan evaluasi, terdapat 10 jurnal yang tidak memenuhi kriteria inklusi dengan alasan : (a) 2 bukan *Randomized Control Trial* (b) 1 studi merupakan *sytematic review article* (c) 7 studi sebab lainnya (HFmEF, HFpEF). Berdasarkan 13 studi yang memenuhi kriteria inklusi, kami melakukan diskusi melalui scoping review ini seperti pada tabel 2



Gambar 1. Flowchart diagram scoping review

Tabel 2. Hasil Ekstraksi artikel

Penulis	Tahun publikasi	Desain penelitian	negara	Intervensi	Populasi	Total sampel (n)	Tindak lanjut	Umur (tahun ± SD)	Sex (laki-laki %)	Hasil
Kirsty McDowell et al (McDowell et al., 2022)	2022	DAPA-HF	UK	Dapagliflozin : placebo	Pasien dengan NYHA II-IV, <i>ejection fraction</i> (EF)≤40%, dan ada peningkatan NT-proBNP dengan atau tanpa DM tipe 2	3119	52 minggu	67.3±10.4	77,8	Asam urat (UA) tetap menjadi prediktor independen perburukan hasil pada populasi HFrEF kontemporer yang dirawat dengan baik. Dibandingkan dengan placebo. Dapagliflozin mengurangi UA dan meningkatkan hasil terlepas dari konsentrasi <i>baseline</i> UA.
Patricia Palau et al (European J of Heart Fail - 2022 -	2022	DAPA-VO2	Spain	Dapagliflozin : Placebo	pasien ≥18 thn, dengan <i>stable chronic</i> HF (New York Heart Association [NYHA] class II-III/IV) dan	160	1 dan 3 bulan	68.6 (61.5-74.2)	76.7	Di antara pasien dengan HFrEF stabil, Dapagliflozin menghasilkan

Penulis	Tahun publikasi	Desain penelitian	negara	Intervensi	Populasi	Total sampel (n)	Tindak lanjut	Umur (tahun ± SD)	Sex (laki-laki %)	Hasil
Palau - Short-term effects of dapaglifloz in on maximal functional capacity in heart.pdf, no date)					<i>left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤40%, NT-pro BNP≥600 pg/ml, eGFR≥30ml/min/1,73 m²</i>					peningkatan yang signifikan pada peakVO2 pada 1 dan 3 bulan
Jawad H.But et al(Butt et al., 2022)	2022	DAPA-HF	UK	Dapagliflozin 10 mg	Pasien dengan umur 18 tahun atau lebih dengan diagnosa HF sekurangnya 2 bulan pada kelas fungsional <i>New York Heart Association (NYHA) II-IV, mempunyai left ventricular ejection fraction (LVEF) of ≤40%, yang diterapi secara farmakologis dan mempunyai konsentrasi N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-</i>	4744	8 bulan	64.3 ±11.2 (tanpa AF) 69.3 ±9.6 (AF)	74.8 79.3	Dapagliflozin, dibandingkan dengan plasebo, mengurangi risiko memburuknya kejadian HF, kematian kardiovaskular, dan semua penyebab kematian, dan memperbaiki gejala, pada pasien dengan dan tanpa AF.

Penulis	Tahun publikasi	Desain penelitian	negara	Intervensi	Populasi	Total sampel (n)	Tindak lanjut	Umur (tahun ± SD)	Sex (laki-laki %)	Hasil
					proBNP) ≥600 pg/ml ≥400 pg/ml jika MRS/hospitalisasi karena HF dalam 12 bulan sebelumnya; ≥900 pg/ml jika AF pada <i>electrocardiogram</i> (ECG) tergambar, pada hasil hospitalisasi sebelumnya.					Dapagliflozin tidak mengurangi risiko AF onset baru
Kieran F Docherty et al(Docherty et al., 2022)	2022	DAPA-HF	20 negara	Dapagliflozin 10 mg : Placebo	Pasien dengan usia ≥18 tahun dengan diagnosa HF ≥2 bulan, dengan fungsional kelas <i>New York Heart Association</i> (NYHA) II - IV, mempunyai <i>Left ventricular ejection fraction</i> (LVEF) ≤40%, mempunyai kenaikan N-terminal pro- B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), dan dirawat secara	410	8 bulan	62.9 ± 11.3 Pasien kulit hitam 67.0 ± 10.5 Pasien kulit putih	65.3 75.3	Dapagliflozin mengurangi risiko memburuknya HF dan kematian kardiovaskular, dan memperbaiki gejala, sama pada pasien Hitam dan Putih tanpa peningkatan efek samping.

Penulis	Tahun publikasi	Desain penelitian	negara	Intervensi	Populasi	Total sampel (n)	Tindakan lanjut	Umur (tahun ± SD)	Sex (laki-laki %)	Hasil
					optimal dengan terapi farmakologis dan <i>device</i>					
Massar Omar et al(Omar, Jensen, Burkhoff, et al., 2022)	2022	The EMPIRE-HF	Den Mark	Empagliflozin : Placebo	Pasien dengan usia 18 - 85 tahun, dengan kelas fungsioanl <i>New York Heart Association Class II-III</i> dan mempunyai <i>left ventricular ejection fraction ≤40%</i>	70	12 minggu	59±8 Empagliflozin 56±11 Placebo	91 89	Penurunan estimasi SBV oleh empagliflozin secara signifikan berkorelasi dengan penurunan PCWP (R=-0,33, P<0,0001). Pengobatan empagliflozin secara signifikan mengurangi SBV dibandingkan dengan plasebo setelah 12 minggu pengobatan pada pasien dengan gagal jantung kronis yang stabil dan

Penulis	Tahun publikasi	Desain penelitian	negara	Intervensi	Populasi	Total sampel (n)	Tindak lanjut	Umur (tahun ± SD)	Sex (laki-laki %)	Hasil
Massar Omar et al(Omar, Jensen, Kistorp, <i>et al.</i> , 2022)	2022	EMPIRE-HF	Den Mark	Empagliflozin: Placebo	Pasien HFrEF rawat jalan stabil dengan fraksi ejeksi ≤40%	190	12 minggu	64±11 years	85	mengurangi fraksi ejeksi selama latihan sub maksimal Empagliflozin meningkatkan kadar plasma GDF-15 pada pasien dengan HFrEF, tanpa peningkatan bersamaan hsTNT atau hsCRP.
Jesper Jensen et al(Jensen <i>et al.</i> , 2022)	2022	EMPIRE - HF	Den Mark	Empagliflozin : placebo	Pasien stabil dengan dosis terapi <i>guideline-directed HF</i> , di kelas fungsional <i>New York Heart Association I - III</i> , dan dengan <i>left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤ 40%</i>	120	12 minggu	68 ± 10	83	Empagliflozin selama 12 minggu ditambahkan ke terapi <i>guideline directed HF</i> tidak meningkatkan cadangan kontraktil LV pada pasien

Penulis	Tahun publikasi	Desain penelitian	negara	Intervensi	Populasi	Total sampel (n)	Tindak lanjut	Umur (tahun ± SD)	Sex (laki-laki %)	Hasil
Gema Minana et al(Miñana et al., 2023)	2023	DAPA-VO2	Spain	Dapagliflozin: placebo	pasien dengan HF kronis stabil (<i>New York Heart Association</i> [NYHA II-III / IV]) dan <i>left ventricular ejection fraction</i> (LVEF) ≤40%	87	1 dan 3 bulan	67.0 ± 10.5	75,9	dengan HF dan mengurangi fraksi ejeksi. Pada pasien dengan HF _r EF stabil, perubahan 1 bulan dalam eGFR yang disebabkan oleh dapagliflozin berbanding terbalik dengan perubahan hemoglobin. Hal ini tidak lagi signifikan pada 3 bulan
Miguel Lorenzo et al(Lorenzo et al., 2023)	2023	DAPA-VO2	Spain	Dapagliflozin : Placebo	pasien dengan kronis HF stabil, dan <i>left ventricular ejection fraction</i> (LVEF) ≤ 40%.	90	1 dan 3 bulan	67.1 ± 10.7	76.7	Pada pasien dengan HF _r EF stabil, dapagliflozin menyebabkan peningkatan kadar hemoglobin

Penulis	Tahun publikasi	Desain penelitian	negara	Intervensi	Populasi	Total sampel (n)	Tindak lanjut	Umur (tahun ± SD)	Sex (laki-laki %)	Hasil
Nitish K. Dhingra et al(Dhingra et al., 2024)	2023	EMPE ROR-Reduced	Kanada	Empagliflozin: Placebo	Pasien dengna HFrEF ≤40% dan gejala fungsional kelas NYHA II-IV, (NT-proBNP) ≥600, 1.000, and 2.500 pg/mL untuk pasien dengan <i>ejection fraction</i> (EF)≤30%, 31%-35%, dan 36%-40%	3730	12 bulan	68.0 (60.0-74.0) Tanpa diuretik 69.0 (62.0-77.0) <40 mg diuretik	72,4 76,7	jangka pendek, mengidentifikasi pasien dengan peningkatan yang lebih besar dalam kapasitas fungsional maksimal, kualitas hidup dan pengurangan kadar NT-proBNP Empagliflozin menunjukkan efek yang konsisten terhadap waktu kematian kardiovaskular atau rawat inap HF dan profil keamanan yang tidak berubah terlepas dari terapi diuretik

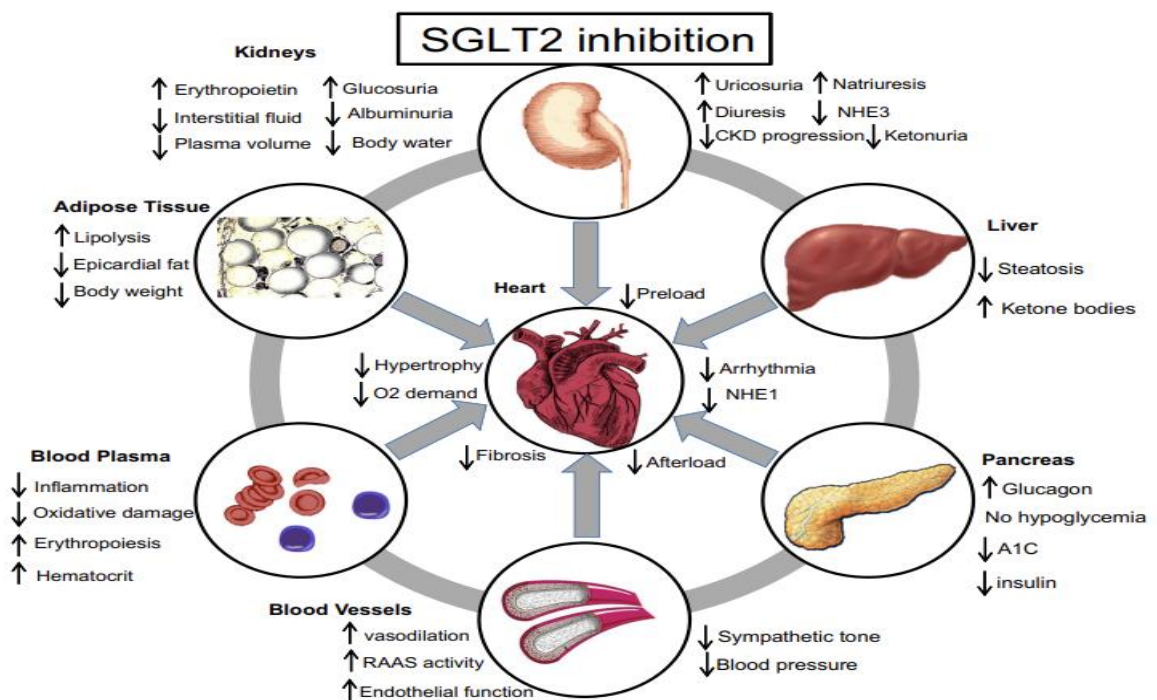
Penulis	Tahun publikasi	Desain penelitian	negara	Intervensi	Populasi	Total sampel (n)	Tindak lanjut	Umur (tahun ± SD)	Sex (laki-laki %)	Hasil
								68.0 (60.0-75.0)	75,1	awal
								=40 mg diuretik		
								68.0 (59.0-75.0)	78,7	
								>40 mg diuretik		
Qianyu Fu et al(Fu <i>et al.</i> , 2023)	2023	DAPA-HF	China	Dapagliflozin: Placebo	Partisipan mempunyai umur 18 tahun, terdiagnosa DM tipe 2, mempunyai ejeksi fraksi 40% atau lebih rendah, dan masuk kelas fungsional <i>New York Heart Association</i> (NYHA) II, III, atau IV . Jika pasien memiliki fibrilasi atrium atau <i>atrial flutter</i> pada	60	3 bulan, 1 tahun	70.7±6.7 (Dapagliflozin) 70.4±6.3 (Placebo)	70 73,3	Dapagliflozin ditoleransi dengan baik. Dapagliflozin dikaitkan dengan peningkatan yang signifikan dan bermakna secara klinis dalam parameter ekokardiografi dibandingkan plasebo pada

Penulis	Tahun publikasi	Desain penelitian	negara	Intervensi	Populasi	Total sampel (n)	Tindak lanjut	Umur (tahun ± SD)	Sex (laki-laki %)	Hasil
					elektrokardiografi awal, tingkat NT-proBNP mereka harus setidaknya 900 pg/mL					pasien dengan diabetes tipe 2 dan HFrEF
Camila F. Andersen et al(Fuchs Andersen et al., 2023)	2023	The EMPIRE HF	Denmark	Empagliflozin 10 mg: placebo	Patient stabil pada dosis terapi <i>guideline direct HF</i> , NYHA I-III, EF≤ 40%, dengan DM tipe 2 stabil pada dosis terapi antidiabetik, pasien BMI>45kg/m ²	190	12 minggu	65 (Empagliflozin) 63 (placebo)	83 (Empagliflozin) 87 (placebo)	Empagliflozin meningkatkan eritropoiesis dan menambah pemanfaatan zat besi awal pada pasien dengan HFrEF. Mekanisme ini dapat berkontribusi pada sifat kardioprotektif Empagliflozin
Stefan D.Anker et al(Anker et al., 2023)	2023	EMPEROR reduced	20 negara	Empagliflozin 10 mg: placebo	pasien≥ 18 tahun, CHF NYHA II,III,IV, <i>Ejection fraction</i> (EF)≤40%, BMI<45kg/m ² atau pasien EF>30%	3730	52 minggu	67,5±13,2 (<20kg/m ²) 67.9±11.1 (20 -<25	65,6 76,9	manfaat Empagliflozin versus plasebo secara konsisten ada di semua kategori BMI

Penulis	Tahun publikasi	Desain penelitian	negara	Intervensi	Populasi	Total sampel (n)	Tindak lanjut	Umur (tahun ± SD)	Sex (laki-laki %)	Hasil
					hospitalisasi dalam 12 bulan atau NT-proBNP >1000 pg/ml atau >2500 pg/ml dengan EF 31-35% atau 26-40%			kg/m ²) 67.6±10.6 (25-<30 kg/m ²) 65.4±10.5 30-<35kg/m ²) 64.0±11.7 (>35kg/m ²)	79,1 76,5 87,4	pada pasien HFrEF. Penurunan berat badan terkait dengan semua risiko kematian yang lebih tinggi, terlepas dari perlakuan kelompok .

Mekanisme perlindungan kardiovaskular oleh penghambat SGLT2 diantaranya optimalisasi faktor risiko ASCVD, peningkatan hemodinamik, pencegahan remodeling jantung dan ginjal, menghambat disregulasi hormon, penggunaan substrat metabolik yang lebih efisien, penghambatan pertukaran Na^+/H^+ (NHE), efek anti-inflamasi, dan efek anti-oksidan. (Wojcik and Warden, 2019).

Mekanisme penghambat SGLT2 dalam memberikan efek pada kardiovaskular dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Representasi skematis dari mekanisme manfaat penghambat SGLT2 pada kardiovaskular (Wojcik and Warden, 2019)

Desain studi DAPA-HF ada empat penelitian yang memberikan hasil yaitu Kirsty Mcdowel dkk, yang menyatakan bahwa Dapagliflozin mengurangi asam urat (UA) 0,84 mg/dl dalam 12 bulan, penelitian Jawad H Butt dkk bahwa Dapagliflozin mengurangi risiko memburuknya HF atau kematian kardiovaskular pada tingkat yang sama pada pasien dengan dan tanpa AF, sedangkan Penelitian Kieran F Docherty dkk menyatakan Dapagliflozin sama-sama mengurangi risiko pada kejadian perburukan gagal jantung atau kematian kardiovaskular pada pasien kulit hitam dan kulit putih dan penelitian Qianyu Fu dkk memberikan hasil Dapagliflozin ditoleransi dengan baik, Dapagliflozin

mempunyai keterkaitan dengan peningkatan yang signifikan dan bermakna secara klinis di parameter ekokardiografi versus plasebo pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan HFrEF.

Desain DAPA VO2 ditemukan tiga penelitian yaitu penelitian yang dilakukan Palau dkk menyatakan bahwa Dapagliflozin mampu meningkatkan kapasitas fungsional maksimal paru jangka pendek, penelitian ke dua oleh Gema Minana dkk menyatakan hemoglobin meningkat secara signifikan pada 1 dan 3 bulan dan penelitian oleh Miguel Lorenzo dkk bahwa pada pasien dengan HFrEF stabil, dapagliflozin menyebabkan peningkatan kadar hemoglobin jangka pendek, mengindikasikan pasien mengalami perbaikan yang lebih besar dalam kapasitas fungsional maksimal, kualitas hidup dan pengurangan tingkat NT-proBNP.

Desain studi EMPEROR-reduced diperoleh dua penelitian Nitish K Dhingra dkk yang menghasilkan efektivitas empagliflozin pada *primary outcome* (waktu hingga kejadian pertama rawat inap untuk HF atau kematian kardiovaskular (CV) konsisten terlepas dari terapi diuretik yang digunakan dan tanpa diuretic. Dosis diuretik baseline tidak mempengaruhi efek empagliflozin pada berat badan, tekanan darah sistolik, NT-proBNP, atau hematokrit pada 52 minggu dan penelitian Stefan D Anker dkk yaitu Empagliflozin mengurangi laju penurunan GFR secara konsisten di seluruh kategori BMI dan empagliflozin menurunkan berat badan lebih dari 5% pada minggu ke-52 dibandingkan dengan pada placebo.

Desain EMPIRE HF dengan empat penelitian yaitu dua penelitian oleh Massar Omar dkk yaitu Pengobatan empagliflozin secara signifikan mengurangi SBV dibandingkan dengan plasebo setelah 12 minggu pengobatan pasien dengan gagal jantung kronis yang stabil dan fraksi ejeksi berkurang selama latihan sub maksimal. Efek empagliflozin pada SBV yang diestimasi pada seluruh rentang beban latihan menunjukkan penurunan yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan placebo dan penelitian ke dua Massar Omar dkk Empagliflozin meningkatkan kadar plasma GDF-15 pada pasien dengan HFrEF, tanpa peningkatan hsTNT atau hsCRP. Penelitian selanjutnya oleh Jesper Jensen

dkk hasilnya tidak ada efek signifikan secara statistik dari empagliflozin yang diamati untuk *reserve* kontraktil yang dinilai dengan (*left ventricle -global longitudinal strain*) LV-GLS dan LVEF dari baseline yang diamati pada 12 minggu, penghambat SGLT2 memperbaiki struktur jantung tetapi sebagian besar studi menunjukkan tidak ada perubahan pada fungsi sistolik ventrikel kiri pada saat istirahat, sedangkan penelitian ke empat oleh Camila F. Andersen yang hasilnya Eritropoietin meningkat dengan empagliflozin dibandingkan dengan plasebo dari baseline hingga 12 minggu, temuan ini menunjukkan bahwa empagliflozin meningkatkan eritropoiesis dan menambah pemanfaatan zat besi awal pada pasien dengan HFrEF. Mekanisme ini dapat berkontribusi pada sifat kardioprotektif empagliflozin.

Dari ke empat desain studi tersebut diatas sebagian besar membuktikan bahwa Dapaglifozin dan Empaglifosin memberikan manfaat secara klinis pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang (HFrEF) dan sesuai dengan rekomendasi dari ESC 2021 demikian juga PERKI 2023 bahwa Dapaglifozin dan Empaglifozin berdasarkan hasil penelitian diatas layak untuk menjadi rekomendasi terapi dengan kelas I level A.

Dari penelitian -penelitian diatas diperlukan penelitian lebih lanjut terkait efek penghambat SGLT2 terhadap target organ yang lain yang berkaitan dengan gagal jantung atau penelitian SGLT2 terhadap beberapa faktor risiko penyebab gagal jantung.

SIMPULAN

Penghambat SGLT2 secara signifikan meningkatkan kualitas hidup pada pasien gagal jantung (HF). Efek menguntungkan mereka pada gagal jantung, terutama pada disfungsi ventrikel kiri, pada perburukan gagal jantung (HF) atau kematian kardiovaskular(CV). Dapaglifozin mengurangi risiko kematian kardiovaskular dan perburukan gagal jantung yang sama pada pasien kulit hitam atau putih, juga pada pasien fibrilasi atrial (AF), Dapaglifozin mampu meningkatkan parameter ekokardiografi, kapasitas fungsional maksimal paru dan hemoglobin, serta menurunkan Asam Urat (UA), sedangkan Empaglifozin mampu mengurangi kematian kardiovaskular dan hospitalisasi gagal jantung,

mengurangi *stress blood volume*(SBV), menurunkan berat badan, mengurangi laju penurunan GFR, menurunkan LVESV, LVEDV sebagai kebalikan dari meningkatkan GDF-15 dengan tidak ada perubahan pada biomarker inflamasi hsCRP atau plasma hsTNT (penanda cedera miokard), sebagai kardioprotektif juga meningkatkan eritropoesis dan menambah pemanfaatan awal zat besi pada pasien dengan HFrEF.

DAFTAR PUSTAKA

- Anker, S.D. *et al.* (2023) 'Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced', *European Journal of Heart Failure*, 25(1), pp. 117–127. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2728>.
- Butt, J.H. *et al.* (2022) 'Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF', *European Journal of Heart Failure*, 24(3), pp. 513–525. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2381>.
- Das, U.S., Paul, A. and Banerjee, S. (2021) 'SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction', *Egyptian Heart Journal*, 73(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00218-w>.
- Dhingra, N.K. *et al.* (2024) 'Efficacy and Safety of Empagliflozin According to Background Diuretic Use in HFrEF: Post-Hoc Analysis of EMPEROR-Reduced', *JACC: Heart Failure*, 12(1), pp. 35–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.06.036>.
- Docherty, K.F. *et al.* (2022) 'Efficacy of Dapagliflozin in Black Versus White Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction', *JACC: Heart Failure*, 10(1), pp. 52–64. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.08.006>.
- 'European J of Heart Fail - 2022 - Palau - Short-term effects of dapagliflozin on maximal functional capacity in heart.pdf' (no date).
- Fu, Q. *et al.* (2023) 'Effect of SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, on left ventricular remodeling in patients with type 2 diabetes and HFrEF', *BMC Cardiovascular Disorders*, 23(1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03591-3>.
- Fuchs Andersen, C. *et al.* (2023) 'Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial', *European Journal of Heart Failure*, 25(2), pp. 226–234. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2735>.
- Gupta, M. *et al.* (2021) 'The role of dapagliflozin in the management of heart failure: An update on the emerging evidence', *Therapeutics and Clinical*

Risk Management, 17, pp. 823–830. Available at:
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S275076>.

Hasanah, D.Y. *et al.* (2023) 'Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung Edisi Tahun 2023'. Available at: <https://inahfcarmet.org/library/pedoman-tatalaksana-gagal-jantung-2023>.

Jensen, J. *et al.* (2022) 'The effect of empagliflozin on contractile reserve in heart failure: Prespecified sub-study of a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial', *American Heart Journal*, 250, pp. 57–65. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.04.008>.

Laksono, S., Achadi, A. and Halomoan, R. (2021) 'Systematic Review: Telemedicine dalam Manajemen Pasien Gagal Jantung semasa Pandemi', *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 6(2), p. 130. Available at: <https://doi.org/10.22146/jkesvo.62300>.

Lorenzo, M. *et al.* (2023) 'Short-term Changes in Hemoglobin and Changes in Functional Status, Quality of Life and Natriuretic Peptides After Initiation of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction', *Journal of Cardiac Failure*, 29(5), pp. 849–854. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.02.008>.

McDowell, K. *et al.* (2022) 'Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF', *European Journal of Heart Failure*, 24(6), pp. 1066–1076. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2433>.

Miñana, G. *et al.* (2023) 'Early glomerular filtration rate decline is associated with hemoglobin rise following dapagliflozin initiation in heart failure with reduced ejection fraction', *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 76(10), pp. 783–792. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2023.03.007>.

Nursita, H. and Pratiwi, A. (2020) 'Peningkatan Kualitas Hidup Pada Pasien Gagal Jantung: A Narrative Review Article', *Jurnal Berita Ilmu Keperawatan*, 13(1), p. 11. Available at: <https://doi.org/10.23917/bik.v13i1.11916>.

Omar, M., Jensen, J., Burkhoff, D., *et al.* (2022) 'Effect of Empagliflozin on Blood Volume Redistribution in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Analysis From the Empire HF Randomized Clinical Trial', *Circulation: Heart Failure*, 15(3), p. E009156. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009156>.

Omar, M., Jensen, J., Kistorp, C., *et al.* (2022) 'The effect of empagliflozin on growth differentiation factor 15 in patients with heart failure: a randomized controlled trial (Empire HF Biomarker)', *Cardiovascular Diabetology*, 21(1), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01463-2>.

Tricco, A.C. *et al.* (2016) 'A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews', *BMC Medical Research Methodology*, 16(1), pp. 1-10.
Available at: <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0116-4>.

Wojcik, C. and Warden, B.A. (2019) 'Mechanisms and Evidence for Heart Failure Benefits from SGLT2 Inhibitors', *Current Cardiology Reports*, 21(10).
Available at: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1219-4>.