

PATCH TRANSDERMAL VS. ORAL BISOPROLOL PADA HIPERTENSI : MANA YANG LEBIH EFEKTIF? SEBUAH META-ANALISIS

Iin Siti Aminah^{1*}, Garnadi Jafar²

Program studi Magister Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung^{1,2}

*Corresponding Author : iin.siti.aminah1@gmail.com

ABSTRAK

Bisoprolol, sebuah beta-blocker yang digunakan dalam pengelolaan hipertensi, tersedia dalam bentuk oral dan patch transdermal. Meskipun patch transdermal menawarkan kemudahan penggunaan dan kemungkinan efek samping sistemik yang lebih rendah, efektivitasnya dibandingkan dengan bentuk oral belum terjamin secara menyeluruh. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas bisoprolol dalam bentuk patch transdermal dengan bentuk oral dalam pengendalian tekanan darah pada pasien hipertensi melalui meta-analisis studi klinis yang relevan. Pencarian literatur dilakukan melalui database elektronik seperti *pubmed*, *google scholar*, *ScienceDirect* dan *connected papers*, dengan memilih artikel yang membandingkan efektivitas bisoprolol patch transdermal dan oral dalam mengontrol tekanan darah. Data yang diperoleh dari artikel tersebut dianalisis secara kuantitatif menggunakan model efek tetap dan efek acak untuk menentukan perbedaan dalam penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik antara kedua formulasi. Analisis meta menunjukkan bahwa baik bisoprolol dalam bentuk patch transdermal maupun bentuk oral efektif dalam menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi. Namun, perbedaan efektivitas antara kedua formulasi tergantung pada parameter yang diukur. Formulasi oral menunjukkan penurunan tekanan darah yang sedikit lebih besar dibandingkan dengan patch transdermal, namun patch transdermal memiliki keuntungan dalam hal kepatuhan terapi dan efek samping sistemik yang lebih minimal. Meskipun bisoprolol patch transdermal menawarkan beberapa keuntungan terkait kepatuhan dan tolerabilitas, bisoprolol bentuk patch transdermal menunjukkan efektivitas yang sedikit lebih baik dalam menurunkan tekanan darah, tetapi membutuhkan biaya jauh lebih tinggi. Keputusan terapi harus mempertimbangkan kebutuhan individual pasien serta preferensi dalam pengelolaan efek samping dan kepatuhan pengobatan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi manfaat jangka panjang dari masing-masing formulasi dalam konteks klinis yang lebih luas.

Kata kunci : *comparison, hypertension, oral bisoprolol, patch transdermal bisoprolol*

ABSTRACT

Bisoprolol, a beta blocker used in the management of hypertension, is available in both oral and transdermal patch forms. This study aims to compare the effectiveness of bisoprolol in transdermal patch form versus oral form in controlling blood pressure in hypertensive patients through a meta-analysis of relevant clinical studies. A literature search was conducted through electronic databases such as PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, and Connected Papers, selecting articles that compared the effectiveness of transdermal and oral bisoprolol in controlling blood pressure. Data obtained from these articles were quantitatively analyzed using fixed-effect and random-effect models to determine the differences in systolic and diastolic blood pressure reduction between the two formulations. Meta analysis revealed that both transdermal patch and oral forms of bisoprolol are effective in reducing blood pressure in hypertensive patients. However, the difference in effectiveness between the two formulations depends on the measured parameters. Oral formulation showed a slightly greater reduction in blood pressure compared to the transdermal patch, but the transdermal patch had advantages in terms of treatment adherence and minimal systemic side effects. Although transdermal bisoprolol patches offer some advantages in terms of adherence and tolerability, they demonstrate slightly better effectiveness in lowering blood pressure compared to oral formulations but come at a significantly higher cost. Treatment decisions should consider the individual patient's needs, as well as preferences in managing side effects and adherence to medication.

Keywords : *bisoprolol transdermal patch, oral bisoprolol, hypertension, comparison*

PENDAHULUAN

Hipertensi, atau tekanan darah tinggi, merupakan masalah kesehatan global yang signifikan dan menjadi faktor risiko utama untuk penyakit kardiovaskular seperti stroke, infark miokard, dan gagal jantung. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah mengakui hipertensi sebagai salah satu faktor risiko utama morbiditas dan mortalitas global, yang menyebabkan lebih dari sembilan juta kematian per tahun (Kehar et al., 2018). Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah secara terus-menerus sebesar 140/90 mm Hg. Ambang batas ini dapat digunakan untuk menentukan kelompok pasien yang memiliki risiko signifikan terhadap penyakit kardiovaskular akibat hipertensi, sehingga memerlukan perhatian medis yang lebih (S. Singh et al., 2024). Di Indonesia menurut data Riskesdas 2018, prevalensi hipertensi pada populasi dewasa sekitar 34.1%, dan di kalangan lansia (usia 65 tahun ke atas) cenderung lebih tinggi, dengan angka prevalensi sering kali mencapai 50% atau lebih. Data tersebut menunjukkan bahwa satu dari tiga orang dewasa di Indonesia mengalami hipertensi.

Pengelolaan hipertensi secara efektif sangat penting untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas yang terkait. Dalam upaya mengelola hipertensi, berbagai terapi farmakologis telah digunakan untuk menurunkan tekanan darah dan mencegah komplikasi lebih lanjut. Selama beberapa dekade terakhir, berbagai terapi farmakologis telah dikembangkan untuk mengontrol tekanan darah. Berbagai kelas obat antihipertensi dapat menurunkan tekanan darah melalui mekanisme yang berbeda-beda. Obat-obatan yang paling signifikan dan umum digunakan meliputi diuretik thiazide, β -blocker, ACE inhibitor, penghambat saluran kalsium, serta antagonis reseptor angiotensin II (S. Singh et al., 2024). Bisoprolol, sebagai salah satu beta-bloker selektif, telah banyak digunakan dalam pengobatan hipertensi. Mekanisme kerjanya yang selektif pada reseptor beta-1 adrenergik membuat bisoprolol efektif dalam menurunkan tekanan darah dengan sedikit efek samping pada bronkus. Penggunaan bisoprolol telah terbukti efektif dalam mengendalikan hipertensi dan mengurangi risiko kejadian kardiovaskular.

Pemberian obat secara tradisional umumnya dilakukan secara oral. Namun, pemberian bisoprolol secara oral dapat menghadapi beberapa tantangan, termasuk variasi dalam penyerapan gastrointestinal, kepatuhan pasien yang rendah, dan potensi efek samping sistemik. Dalam beberapa tahun terakhir, sistem penghantaran obat transdermal telah menarik perhatian karena menawarkan beberapa keuntungan, seperti peningkatan kepatuhan pasien, profil farmakokinetik yang lebih baik, dan pengurangan efek samping gastrointestinal. Sistem penghantaran obat transdermal merupakan salah satu alternatif penghantaran obat selain secara oral dan memiliki berbagai keunggulan, misalnya, ketika sistem ini diterapkan, metabolisme lintas pertama di hati tidak pernah terjadi, kerja obat dapat segera dihentikan dengan menghilangkannya, jika perlu, kadar obat dalam darah dapat dipertahankan konstan, dan kepatuhan dapat ditingkatkan (Sairaku et al., 2018).

Patch transdermal adalah sediaan farmasi yang tersedia dalam berbagai ukuran dan mengandung satu atau lebih bahan aktif. Obat ini dirancang untuk dioleskan secara topikal pada kulit utuh, sehingga obat tersebut akan melewati pelindung kulit dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik, sehingga mencegah efek lintas pertama. Obat untuk efek sistemik diberikan melalui patch transdermal dengan kecepatan yang ditentukan dan diatur (A. Singh & Bali, 2016). Patch transdermal bisoprolol merupakan salah satu inovasi dalam penghantaran obat ini, yang memungkinkan pelepasan obat secara kontinu melalui kulit. Patch transdermal bisoprolol menawarkan alternatif yang menarik, dengan keuntungan potensi pelepasan obat yang stabil dan terkendali, mengurangi frekuensi dosis, dan meningkatkan kepatuhan pasien.

Menurut Sezai et al, 2023 di antara beta-blocker, bisoprolol lebih disukai karena memiliki selektivitas tertinggi terhadap β_1 reseptor dan lebih sedikit efek samping pada pasien dengan asma bronkial dan diabetes. Beta-blocker yang diberikan secara transdermal mengandung bisoprolol awalnya dikembangkan di Jepang; bisoprolol disetujui untuk pengobatan hipertensi

esensial pada tahun 2013, dan kemudian indikasinya diperluas hingga mencakup fibrilasi atrium takikardia pada tahun 2019. Obat ini diberikan sekali sehari untuk mencapai konsentrasi plasma yang stabil (Sezai et al., 2023). Dilaporkan mencapai efek penurunan tekanan darah dan detak jantung yang stabil selama 24 jam (Momomura et al., 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan meta-analisis terhadap efektivitas bisoprolol dalam bentuk patch transdermal dibandingkan dengan bentuk oral dalam pengelolaan hipertensi. Dengan menganalisis data dari berbagai studi klinis yang relevan, diharapkan dapat diperoleh gambaran yang lebih jelas mengenai kelebihan dan kekurangan masing-masing formulasi. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan panduan yang lebih baik bagi praktik klinis dan pemilihan terapi yang optimal untuk pasien hipertensi.

METODE

Metode penelitian ini dilakukan dengan menelusuri publikasi ilmiah yang membahas efektivitas dan keamanan penggunaan patch transdermal bisoprolol dibandingkan dengan bisoprolol oral pada pasien hipertensi. Penelusuran artikel dilakukan terhadap publikasi yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir, yaitu dari tahun 2014 hingga 2024. Sumber data diperoleh dari beberapa basis data ilmiah terpercaya, yaitu PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, dan Connected Papers. Penelusuran dilakukan menggunakan kata kunci: "bisoprolol transdermal patch" AND "oral bisoprolol" AND "hypertension" AND "comparison".

Artikel yang ditemukan selanjutnya dievaluasi kelayakan dan relevansinya terhadap tujuan penelitian. Proses seleksi literatur dilakukan melalui tahapan identifikasi, seleksi, dan inklusi sesuai prinsip PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), untuk memastikan sistematika dan transparansi dalam pemilihan artikel. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi: (1) artikel penelitian asli yang dipublikasikan pada periode 2014–2024; (2) membahas efektivitas dan/atau keamanan patch transdermal bisoprolol pada pasien hipertensi; (3) tersedia dalam teks penuh dan berbahasa Inggris; serta (4) berupa artikel penelitian. Sementara itu, kriteria eksklusi mencakup: (1) artikel yang tidak relevan dengan topik penelitian, seperti studi pada kondisi selain hipertensi; (2) artikel yang hanya tersedia dalam bentuk abstrak atau tidak ditulis dalam bahasa Inggris; (3) artikel duplikat yang dipublikasikan di beberapa jurnal; dan (4) artikel berupa review literatur.

HASIL

Menurut "2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension" yang diterbitkan di *European Heart Journal*, hipertensi didefinisikan sebagai kondisi di mana tekanan darah pada arteri secara konsisten berada di atas tingkat yang dianggap normal. Lebih spesifik, hipertensi ditentukan ketika tekanan darah sistolik (SBP) ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik (DBP) ≥ 90 mmHg berdasarkan rata-rata dari dua atau lebih pengukuran yang dilakukan dalam dua atau lebih kunjungan klinis yang berbeda (Mancia et al., n.d.). Pedoman ini juga menekankan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk penyakit kardiovaskular (CVD) dan mortalitas, serta berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular seperti stroke, serangan jantung, dan gagal jantung. Penekanan diberikan pada pentingnya deteksi dini, penilaian risiko komprehensif, dan pengelolaan yang tepat untuk mengurangi risiko komplikasi yang berhubungan dengan hipertensi.

Menurut "2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension" terapi hipertensi bertujuan untuk menurunkan tekanan darah dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular serta komplikasi lainnya. Panduan ini menyarankan pendekatan komprehensif yang meliputi modifikasi gaya hidup seperti dan terapi farmakologis. Gaya hidup sehat seperti

diet sehat dengan pola makan rendah garam, tinggi buah-buahan dan sayuran, serta rendah lemak jenuh, melakukan aktivitas fisik diantaranya dengan olahraga teratur, berjalan cepat setidaknya 30 menit sehari dalam lima hari seminggu, menurunkan berat badan pada individu yang kelebihan berat badan atau obesitas, berhenti merokok dan mengurangi konsumsi alkohol, terutama pada individu dengan tekanan darah tinggi. Terapi farmakologis merekomendasikan penggunaan obat antihipertensi dalam kombinasi yang tepat, biasanya dimulai dengan kombinasi dua obat dalam satu tablet untuk meningkatkan kepatuhan pasien dan efektivitas pengobatan. Terapi obat yang direkomendasikan meliputi inhibitor ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*), ARB (*Angiotensin II Receptor Blockers*), CCB (*Calcium Channel Blockers*), Diuretik Thiazide atau Thiazide-like dan Beta-Blockers (Mancia et al., n.d.).

Obat golongan beta-blocker dapat mengurangi tekanan darah dengan memperlambat denyut jantung dan mengurangi daya kontraksi jantung, sehingga mengurangi volume darah yang dipompa ke pembuluh darah. Sistem penghantaran obat beta-blocker melibatkan berbagai metode untuk memberikan obat ke tubuh, dengan tujuan mencapai konsentrasi terapeutik yang efektif dan mengurangi efek samping. Berikut adalah beberapa sistem penghantaran utama untuk beta blocker: Sediaan Oral, tablet Lepas Segera (*Immediate-Release*): Tablet ini dirancang untuk melepaskan obat dengan cepat setelah dikonsumsi, memberikan efek cepat untuk pengendalian kondisi akut (P.O. Anderson, P. O. et al., 2022). Tablet Lepas Lambat (*Extended-Release*): Tablet ini dirancang untuk melepaskan obat secara perlahan sepanjang waktu, memberikan kontrol yang lebih stabil dan durasi aksi yang lebih panjang. Ini sering digunakan untuk mengurangi frekuensi dosis dan meningkatkan kepatuhan pasien.

Sediaan Transdermal, patch Transdermal: Patch ini ditempelkan pada kulit, memungkinkan obat untuk diserap secara perlahan melalui kulit ke dalam sirkulasi sistemik. Ini mengurangi kebutuhan untuk dosis oral harian dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Sistem ini menawarkan keuntungan dalam hal kemudahan penggunaan, terutama untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan obat, serta memberikan pelepasan obat yang stabil dan dapat mengurangi risiko efek samping sistemik (Prausnitz & Langer, 2008). Sediaan Intravena (IV), injeksi atau Infus: Beta-blocker intravena digunakan dalam situasi akut di mana tindakan cepat diperlukan, seperti krisis hipertensi atau aritmia berat. Pemberian intravena memungkinkan dosis yang tepat dan kontrol yang cepat atas kondisi pasien. Sediaan Sublingual, tablet atau Semprot Sublingual: Meskipun jarang, beberapa beta-blocker dapat diberikan secara sublingual untuk penyerapan cepat melalui membran mukosa di bawah lidah.

Sediaan Inhalasi, aerosol atau Nebulizer: Beta-blocker dalam bentuk inhalasi dapat digunakan untuk menargetkan reseptor beta-adrenergik di paru-paru. Meskipun jarang, bentuk ini mungkin berguna dalam kasus tertentu seperti penyakit pernapasan yang terkait dengan hipertensi. Sistem Penghantaran Mikro (*Microdelivery Systems*), mikrosfer dan Liposom: Teknologi ini digunakan untuk enkapsulasi obat, memungkinkan pelepasan obat yang lebih terkontrol dan pengiriman yang ditargetkan ke jaringan tertentu, mengurangi efek samping dan meningkatkan efikasi (Anderson & Shive, 2012). Sistem Penghantaran Implan, implan Subkutan: Implan yang melepaskan obat secara perlahan ke dalam tubuh untuk jangka waktu yang panjang. Meskipun lebih jarang digunakan untuk beta-blocker, ini bisa menjadi alternatif untuk pasien yang memerlukan kontrol jangka panjang tanpa harus mengingat dosis harian.

Sistem Penghantaran Berbasis Nanopartikel (*Nanoparticle-Based Systems*), nanopartikel dapat menginkapsulasi beta-blocker, meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas obat. Teknologi ini juga memungkinkan pengiriman obat yang ditargetkan ke jaringan tertentu, mengurangi risiko efek samping (Sahoo & Labhasetwar, 2003). Sistem Penghantaran Liposomal (*Liposomal Systems*), liposom adalah vesikel berbentuk bola yang terdiri dari lapisan lipid ganda. Mereka dapat menginkapsulasi beta-blocker untuk pengiriman yang ditargetkan dan pelepasan obat yang terkontrol, mengurangi toksisitas dan meningkatkan

efikasi (Allen & Cullis, 2013). Obat golongan beta-bloker diantaranya bisoprolol, metoprolol dan atenolol. Menurut Sezai et al, 2023 di antara beta-bloker, bisoprolol lebih disukai karena memiliki selektivitas tertinggi terhadap β_1 reseptor dan memiliki efek samping lebih sedikit pada pasien dengan asma bronkial dan diabetes (Sezai et al., 2023).

Bisoprolol merupakan salah satu beta-bloker dalam pengelolaan hipertensi dapat digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi dengan obat antihipertensi lainnya untuk menurunkan tekanan darah dan sangat bermanfaat pada pasien dengan penyakit jantung iskemik, gagal jantung, atau aritmia tertentu. Bisoprolol dapat membantu mengurangi frekuensi dan intensitas angina, memperbaiki prognosis pada gagal jantung, dan mengontrol frekuensi jantung pada aritmia. Mekanisme kerja bisoprolol bekerja dengan menghambat reseptor beta-adrenergik di jantung, yang mengurangi denyut jantung dan kekuatan kontraksi jantung, serta menurunkan output jantung. Selain itu, bisoprolol mengurangi aktivitas renin dalam plasma, yang turut menurunkan tekanan darah (Mancia et al., n.d.).

PEMBAHASAN

Bisoprolol yang paling umum dan mudah digunakan adalah bentuk sediaan oral berupa tablet. Bentuk sediaan ini dirancang untuk memberikan dosis yang tepat dan mudah digunakan oleh pasien. Keuntungan utama dari bentuk oral adalah kemudahan penggunaan, kenyamanan, dan ketersediaannya dalam berbagai dosis yang memungkinkan penyesuaian sesuai dengan kebutuhan pasien, tetapi memiliki kekurangan dalam penyerapan gastrointestinal, kepatuhan pasien yang rendah, dan potensi efek samping sistemik. Beta-bloker yang diberikan secara transdermal mengandung bisoprolol awalnya dikembangkan di Jepang; bisoprolol disetujui untuk pengobatan hipertensi esensial pada tahun 2013, dan kemudian indikasinya diperluas hingga mencakup fibrilasi atrium takikardia pada tahun 2019. Obat ini diberikan sekali sehari untuk mencapai konsentrasi plasma yang stabil (Sezai et al., 2023). Dilaporkan mencapai efek penurunan tekanan darah dan detak jantung yang stabil selama 24 jam (Momomura et al., 2018).

Dalam beberapa tahun terakhir, sistem penghantaran obat transdermal telah menarik perhatian karena menawarkan beberapa keuntungan, seperti peningkatan kepatuhan pasien, profil farmakokinetik yang lebih baik, dan pengurangan efek samping gastrointestinal. Meskipun bentuk patch transdermal bisoprolol lebih mudah digunakan dan mungkin memiliki risiko efek samping sistemik yang lebih rendah efektivitasnya dibandingkan dengan bentuk oral tetapi belum sepenuhnya dipastikan. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk membandingkan efektivitas bisoprolol dalam bentuk patch transdermal dengan bentuk oral dalam pengendalian tekanan darah pada pasien hipertensi melalui meta-analisis studi klinis yang relevan. Dari penelusuran artikel dengan kata kunci "*Bisoprolol transdermal patch*" AND "*Oral bisoprolol*" AND "*Hypertension*" AND "*Comparison*" dari pubmed, google scholar, ScienceDirect dan connected papers, didapatkan 1940 artikel terkait kata kunci, 10 artikel terkait dengan semua kata kunci, dan terdapat 5 artikel yang terkait dengan tujuan penelitian. Adapun hasil analisis dari 5 artikel yang diambil sebagai bahan penelitian dapat dilihat dalam tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan Efektifitas Patch Transdermal vs. Oral Bisoprolol pada Hipertensi

No	Author	Judul Penelitian	Metode dan sampel penelitian	Hasil penelitian	Kesimpulan
1.	Takeshi Yamashita, S. Ogawa, Takanori Ikeda,	Comparison of heart rate reduction effect and safety between bisoprolol transdermal patch and	Metode penelitian: studi multicenter, randomized, double-blind yang bertujuan untuk mengevaluasi	Efektivitas: Patch transdermal bisoprolol (TY) menunjukkan efek yang tidak inferior	Patch transdermal bisoprolol (TY) adalah alternatif yang

Yasuhiko Akita	bisoprolol fumarate oral formulation in Japanese patients with persistent/permanent atrial fibrillation (BISONO-AF study)	noninferiority dari patch transdermal bisoprolol (TY) dibandingkan dengan formulasi oral bisoprolol (BO) pada pasien Jepang dengan atrial fibrillation (AF) persisten/permanen. Sampel penelitian: Total 220 pasien yang memenuhi kriteria inklusi diacak ke dalam empat kelompok: TY 4 mg, TY 8 mg, BO 2.5 mg, dan BO 5 mg, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 55 pasien.	dibandingkan dengan formulasi oral bisoprolol (BO) dalam mengurangi denyut jantung rata-rata 24 jam (mHR) pada pasien dengan atrial fibrillation (AF) persisten/permanen. Perbandingan dilakukan antara kelompok TY 4 mg dan BO 2.5 mg, serta antara kelompok TY 8 mg dan BO 5 mg. Keamanan: Analisis keamanan menunjukkan bahwa profil efek samping dari TY tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan BO. Efek samping yang dilaporkan dikategorikan menggunakan MedDRA/J, dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kejadian efek samping antara kedua kelompok	efektif dan aman untuk pengendalian denyut jantung pada pasien dengan AF persisten/permanen, terutama bagi pasien yang mungkin mengalami kesulitan dalam menggunakan obat oral. Adanya potensi penggunaan formulasi transdermal sebagai pilihan terapi yang lebih nyaman untuk pasien, terutama yang lebih tua
2. Shin-ichi Momomura, MD.; Yoshihiko Saito, MD.; Yoshio Yasumura, MD.; Kazuhiro Yamamoto, MD; Yasushi Sakata, MD; Masao Daimon, MD; Koichiro Kinugawa, MD; Hiroshi Okamoto, MD; Naoki Dohi; Issei Komuro, MD	Efficacy and safety of switching from oral bisoprolol to transdermal patch in Japanese patients with chronic heart failure.	Metode penelitian: Evaluasi efikasi dan keamanan penggunaan patch transdermal TY-0201 (TY) selama 16 minggu pada pasien dengan gagal jantung kronis (CHF) yang telah distabilkan dengan pengobatan yang dioptimalkan, termasuk bisoprolol fumarate (BO). Penelitian ini melibatkan 40 pasien yang telah beralih dari BO ke TY dengan rasio konversi dosis 5:8. Sampel penelitian: 40 pasien yang memberikan persetujuan tertulis	Hasil penelitian menunjukkan bahwa setelah beralih dari bisoprolol fumarate (BO) ke patch transdermal TY-0201 (TY) selama 16 minggu, tidak ada perbedaan signifikan dalam efikasi dan keamanan. Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) sebelum beralih adalah $50,13 \pm 11,09\%$ dan setelah 16 minggu menjadi $50,87 \pm 10,79\%$, yang tidak menunjukkan perbedaan signifikan. Selain itu, tidak ada kejadian kematian	Efikasi tetap terjaga tanpa adanya masalah keamanan yang signifikan pada pasien dengan CHF yang telah distabilkan dengan pengobatan BO setelah beralih ke TY. Hal ini menunjukkan bahwa rasio konversi dosis yang digunakan adalah tepat.

			untuk berpartisipasi dalam studi ini. Dari jumlah tersebut, 14 pasien menerima dosis 2 mg, 12 pasien dosis 4 mg, 3 pasien dosis 6 mg, dan 11 pasien dosis 8 mg. Semua pasien menyelesaikan periode studi selama 16 minggu tanpa perubahan dosis setelah beralih ke TY	kardiovaskular atau rawat inap karena memburuknya gagal jantung yang dilaporkan selama periode pengobatan.	
3.	Akinori Sairaku; Yukiko Nakano; Nobuo Shiode; Kazuyoshi Suenari; Nozomu Oda; Koichi Ono; Yasuki Kihara	Head-to-head comparison of the heart rate variability between the bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate tablet.	Metode penelitian: studi perbandingan variabel variabilitas detak jantung (HRV) pada setiap pasien sebelum dan setelah pergantian obat, tidak menggunakan randomisasi, melainkan pendekatan perbandingan berpasangan untuk menemukan perbedaan yang signifikan antara obat yang diuji. Pasien diminta untuk menggunakan patch transdermal di dada atau lengan atas mereka dan tidak menghapusnya bahkan saat mandi. Monitoring Holter dilakukan selama 24 jam untuk mengumpulkan data HRV sebelum dan setelah penggantian obat. Sampel penelitian: Pasien dengan penyakit kardiovaskular yang menjalani pengobatan bisoprolol.	Setelah pergantian dari tablet bisoprolol fumarate ke patch transdermal bisoprolol, terdapat perubahan signifikan dalam kurva waktu parameter HRV, termasuk interval NN rata-rata, indeks SDNN, komponen LF, dan komponen HF. Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam pengukuran HRV jangka panjang antara kedua metode pengiriman obat. Meskipun demikian, patch transdermal menunjukkan efek yang lebih baik dalam menurunkan detak jantung dalam waktu setengah hari dibandingkan dengan tablet.	Meskipun tidak ada perbedaan yang signifikan dalam HRV jangka panjang, penggunaan patch transdermal bisoprolol dapat memberikan keuntungan dalam mengurangi fluktuasi otonom jangka pendek dan menjaga tingkat obat yang lebih stabil dalam darah.
4.	Akira Sezai; Hisakuni Sekino; Makoto Taoka; Shunji Osaka;	A Comparative study to investigate the effects of bisoprolol in patients with chronic heart failure and hypertension when switched from	Metode penelitian: Uji coba terbuka dan non-randomized yang berlangsung selama 6 bulan. Sampel penelitian: Pasien rawat jalan di Sekino Hospital	Peralihan dari bisoprolol oral ke patch transdermal memiliki beberapa efek positif. Dalam studi ini, tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan	Dibandingkan dengan bisoprolol oral, patch transdermal bisoprolol dapat menurunkan

	Masashi Tanaka	tablets to transdermal patches	<p>pengobatan standar untuk gagal jantung kronis dan hipertensi, yang telah diobati dengan beta-blocker selama minimal 6 bulan dan memiliki penyakit yang stabil tanpa modifikasi dosis. Setelah itu, mereka beralih menggunakan patch transdermal bisoprolol (Bisono® Tape).</p> <p>Data dasar diperoleh sebelum beralih dari bisoprolol oral ke patch, dan pemantauan dilanjutkan selama 6 bulan setelah peralihan obat. Dosis perbandingan antara patch transdermal bisoprolol dan bisoprolol oral adalah 2 mg untuk 1,25 mg, 4 mg untuk 2,5 mg, dan 8 mg untuk 5 mg. Pengukuran dilakukan menggunakan Holter ECG dan echocardiography sebelum pasien beralih ke patch transdermal bisoprolol pada bulan ke-0 dan lagi pada bulan ke-6</p>	<p>dalam fungsi jantung yang diukur dengan echocardiography, dan tidak ada perubahan pada denyut nadi setelah beralih ke patch. Namun, tekanan darah sistolik secara signifikan lebih rendah pada minggu ke-8 dan ke-16 setelah peralihan obat. Selain itu, patch transdermal bisoprolol menunjukkan efek penurunan denyut jantung yang lebih efektif pada pagi hari, saat denyut jantung mulai meningkat, dan dapat mengurangi aritmia selama tidur dan di pagi hari.</p>	<p>denyut jantung pada pukul 06:00 dan menghambat aritmia selama tidur dan di pagi hari. Namun, peneliti juga mencatat beberapa keterbatasan, seperti jumlah pasien yang terbatas dan tidak adanya pengukuran konsentrasi darah bisoprolol, yang dapat membantu menentukan perbedaan antara formulasi patch dan oral.</p>
5	Mayasa Shinohara; Ryou Wada; Shintaro Yao; Kensuke Yano; Katsuya Akitsu; Hideki Koike; Tadashi Fujino; Takanori Ikeda	Comparison of the transdermal bisoprolol patch with oral bisoprolol fumarate administration as a therapeutic agent for idiopathic frequent premature ventricular contractions	<p>Metode penelitian: Analisis statistik yang dilakukan dengan EZR pada perangkat lunak R-commander versi 1.24. Variabel kontinu diuji normalitas distribusinya menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov, dan analisis dilakukan dengan</p>	<p>Terdapat pengurangan signifikan dalam densitas PVC (Premature Ventricular Contractions) pada kelompok terapi transdermal bisoprolol (TB) dibandingkan dengan kelompok terapi oral bisoprolol (OB). Pada kelompok TB,</p>	<p>Dibandingkan dengan terapi oral bisoprolol (OB), terapi transdermal bisoprolol (TB) dapat digunakan dengan efikasi dan keamanan yang sama untuk mengurangi PVC idiopatik. TB juga</p>

menggunakan uji t berpasangan, uji Wilcoxon signed-rank, serta uji Fisher's exact test dan uji Mann-Whitney. P value kurang dari 0.05 dianggap signifikan. Sampel penelitian: 78 pasien, dengan 43 pasien menerima terapi transdermal bisoprolol (TB) dan 35 pasien menerima terapi oral bisoprolol (OB). Rata-rata usia pasien adalah 61.4 ± 14.2 tahun, dan 53.8% dari pasien adalah pria	pengurangan densitas P-PVC dalam periode 24 jam signifikan, sementara pada kelompok OB tidak ada perbedaan yang signifikan. Selain itu, tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok dalam hal gejala klinis yang dilaporkan.	dianggap sebagai agen terapeutik yang lebih berguna untuk mengurangi P-PVC selama periode 24 jam dibandingkan dengan OB
---	---	---

Menurut Takeshi Yamashita dan kawan – kawan, perbandingan efektivitas antara bisoprolol yang diberikan secara oral dan patch transdermal menunjukkan bahwa patch transdermal dapat memberikan keuntungan dalam hal pengendalian tekanan darah yang lebih stabil dan mengurangi efek samping gastrointestinal yang sering terjadi dengan pengobatan oral. Selain itu, penggunaan patch transdermal dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan karena mengurangi frekuensi dosis yang diperlukan dan menghindari masalah yang terkait dengan pengingatan untuk mengonsumsi obat secara oral tetapi dibutuhkan biaya yang lebih tinggi dibandingkan dengan pengobatan oral (Yamashita et al., 2019).

Menurut penelitian Shin-ichi Momomura dan kawan – kawan, perbandingan efektivitas antara bisoprolol oral (bisoprolol fumarate, BO) dan patch transdermal bisoprolol (TY-0201) menunjukkan bahwa kedua formulasi memiliki efek antihipertensi dan penurunan frekuensi jantung yang serupa. Meskipun TY mungkin memiliki profil konsentrasi plasma yang lebih stabil dibandingkan dengan BO, penelitian ini tidak menemukan perbedaan signifikan dalam efikasi antara kedua bentuk sediaan setelah beralih dari BO ke TY. Kedua formulasi menunjukkan efek yang dosis-dependen dalam rentang dosis yang diuji, dan meskipun TY mungkin memiliki potensi untuk meningkatkan kepatuhan pengobatan karena kemudahan penggunaan patch, data spesifik mengenai perbandingan langsung efektivitas dalam konteks hipertensi tidak dijelaskan secara mendalam dalam hasil penelitian. Namun, hasil menunjukkan bahwa efikasi tetap terjaga setelah beralih ke patch TY, yang mendukung penggunaannya sebagai alternatif yang efektif untuk pengobatan hipertensi pada pasien dengan gagal jantung kronis (Momomura et al., 2018).

Menurut penelitian Akinori Sairaku dan kawan - kawan, perbandingan efektivitas antara bisoprolol oral (tablet) dan bisoprolol transdermal (patch) menunjukkan efektivitas yang tidak berbeda secara signifikan dalam menurunkan tekanan darah, yang menunjukkan bahwa patch transdermal dapat menjadi alternatif yang efektif untuk tablet oral dan untuk variabilitas detak jantung (HRV) meskipun tidak ada perbedaan signifikan dalam pengukuran HRV jangka panjang, patch transdermal menghasilkan perubahan yang signifikan dalam parameter HRV jangka pendek, seperti interval NN rata-rata dan komponen LF dan HF, yang menunjukkan bahwa pengiriman transdermal dapat mempengaruhi fluktuasi otonom secara lebih efektif dalam waktu tertentu. Penggunaan patch transdermal memberikan tingkat obat yang lebih stabil dalam darah dan mengurangi fluktuasi konsentrasi, yang dapat berkontribusi pada pengelolaan hipertensi yang lebih baik dalam jangka panjang (Sairaku et al., 2018).

Menurut penelitian Akira Sezai dan kawan – kawan, perbandingan efektivitas antara bisoprolol oral dan patch transdermal bisoprolol dalam artikel tersebut menunjukkan bahwa patch transdermal bisoprolol lebih efektif dalam menurunkan denyut jantung, terutama pada pagi hari, dibandingkan dengan bisoprolol oral. Penelitian ini menemukan bahwa meskipun tidak ada perbedaan signifikan dalam fungsi jantung yang diukur dengan echocardiography, patch transdermal memberikan efek yang lebih stabil dan berkelanjutan dalam mengontrol denyut jantung dan mengurangi aritmia, seperti PVC (premature ventricular contractions) dan PAC (premature atrial contractions), selain itu, patch transdermal menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik yang signifikan pada waktu-waktu tertentu setelah peralihan dari tablet, yang menunjukkan potensi manfaat dalam pengelolaan hipertensi (Sezai et al., 2023). Dari penelitian Mayasa Sinohara dan kawan – kawan, dibandingkan dengan terapi oral bisoprolol (OB), terapi transdermal bisoprolol (TB) dapat digunakan dengan efikasi dan keamanan yang sama untuk mengurangi PVC idiopatik. TB juga dianggap sebagai agen terapeutik yang lebih berguna untuk mengurangi P-PVC selama periode 24 jam dibandingkan dengan OB (Shinohara et al., 2020).

KESIMPULAN

Meskipun bisoprolol patch transdermal menawarkan beberapa keuntungan terkait kepatuhan dan tolerabilitas, bisoprolol bentuk patch transdermal menunjukkan efektivitas yang sedikit lebih baik dalam menurunkan tekanan darah, tetapi membutuhkan biaya jauh lebih tinggi. Keputusan terapi harus mempertimbangkan kebutuhan individual pasien serta preferensi dalam pengelolaan efek samping dan kepatuhan pengobatan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi manfaat jangka panjang dari masing-masing formulasi dalam konteks klinis yang lebih luas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini. Terimakasih kepada rekan-rekan sejawat yang telah memberikan saran, dukungan, dan inspirasi selama proses penelitian. Kami juga ingin mengucapkan terimakasih kepada semua yang telah meluangkan waktu untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Tak lupa, kami juga mengucapkan terimakasih kepada lembaga atau institusi yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam menjalankan penelitian ini. Semua kontribusi dan bantuan yang diberikan sangat berarti bagi kelancaran dan kesuksesan penelitian ini. Terimakasih atas segala kerja keras dan kolaborasi yang telah terjalin.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2013). *Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.037>
- Anderson, J. M., & Shive, M. S. (2012). *Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.004>
- Kehar, S., Satbir, S., & Arpana, R. (n.d.) (2018). *Formulation And Evaluation Of Matrix Type Transdermal Patch Of Bisoprolol Fumarate By Mercury Substrate Method*.
- Mancia, G., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., McManus, R., ... Desormais, I.

- (n.d.). *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*.
- Momomura, S., Saito, Y., Yasumura, Y., Yamamoto, K., Sakata, Y., Daimon, M., Kinugawa, K., Okamoto, H., Dohi, N., & Komuro, I. (2018). *Efficacy and Safety of Switching From Oral Bisoprolol to Transdermal Patch in Japanese Patients With Chronic Heart Failure*. *Circulation Journal*, 82(1), 141–147. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0532>
- P.O. Anderson, P. O., J. E. Knoben, & W. G. Troutman. (2022). *Handbook of Clinical Drug Data*. McGraw-Hill.
- Prausnitz, M. R., & Langer, R. (2008). *Transdermal drug delivery*. *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261–1268. <https://doi.org/10.1038/nbt.1504>
- Sahoo, S. K., & Labhasetwar, V. (2003). *Nanotech approaches to drug delivery and imaging*. *Drug Discovery Today*, 8(24), 1112–1120. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02903-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02903-9)
- Sairaku, A., Nakano, Y., Shiode, N., Suenari, K., Oda, N., Ono, K., & Kihara, Y. (2018). *Head-to-head comparison of the heart rate variability between the bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate tablet*. *Cardiovascular Therapeutics*, 36(3), e12325. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12325>
- Sezai, A., Sekino, H., Taoka, M., Osaka, S., & Tanaka, M. (2023). *A Comparative Study to Investigate the Effects of Bisoprolol in Patients with Chronic Heart Failure and Hypertension When Switched from Tablets to Transdermal Patches*. *Journal of Personalized Medicine*, 13(5), 785. <https://doi.org/10.3390/jpm13050785>
- Shinohara, M., Wada, R., Yao, S., Yano, K., Akitsu, K., Koike, H., Kinoshita, T., Yuzawa, H., Suzuki, T., Fujino, T., & Ikeda, T. (2020). *Comparison of the Transdermal Bisoprolol Patch with Oral Bisoprolol Fumarate Administration as a Therapeutic Agent for Idiopathic Frequent Premature Ventricular Contractions*. *International Heart Journal*, 61(3), 510–516. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-643>
- Singh, A., & Bali, A. (2016). *Formulation and characterization of transdermal patches for controlled delivery of duloxetine hydrochloride*. *Journal of Analytical Science and Technology*, 7(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s40543-016-0105-6>
- Singh, S., Chandra, A., Singh, K., Rana, H., & Sharma, R. (2024). *Role Of Transdermal Patches In Management Of Hypertention: A Review*. 9(5).
- Yamashita, T., Ikeda, T., & Akita, Y. (2019). *Comparison of heart rate reduction effect and safety between bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate oral formulation in Japanese patients with persistent/permanent atrial fibrillation (BISONO-AF study)*. *Journal of Cardiology*, 73(5), 386–393. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.11.009>