https://doi.org/10.36290/vnl.2026.088

Od trojkombinace ke čtyřkombinaci: role bisoprololu u pacienta s nekontrolovanou hypertenzí

Zdeněk Ramík
Centrum pro hypertenzi, Fakultní nemocnice Ostrava, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Nekontrolovaná hypertenze zůstává navzdory dostupnosti účinné farmakoterapie významným klinickým problémem. Zatímco spironolakton zůstává preferovanou přídatnou léčbou jako čtvrté antihypertenzivum u pravé rezistentní hypertenze a fenotypu spojeného s vysokou mineralokortikoidní aktivitou, u vybraných pacientů, například s hyperaktivitou sympatického nervového systému, může být racionální volbou beta-blokátor. Bisoprolol má přímou evidenci o účinku na kontrolu krevního tlaku z randomizovaných studií zahrnujících populaci pacientů s rezistentní či nedostatečně kontrolovanou hypertenzí, a současně představuje léčivo s významným postavením u řady kardiovaskulárních komorbidit. Nová fixní čtyřkombinace perindoprilu, indapamidu, amlodipinu a bisoprololu tak rozšiřuje možnosti individualizované eskalace antihypertenzní léčby bez nutnosti dalšího zvýšení počtu tablet.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, nekontrolovaná hypertenze, rezistentní hypertenze, bisoprolol, fixní kombinace, adherence k léčbě.

From triple to quadruple therapy: the role of bisoprolol in a patient with uncontrolled hypertension

Despite the availability of effective pharmacotherapy, uncontrolled hypertension remains a major clinical challenge. While spironolactone remains the preferred add-on therapy as a fourth antihypertensive agent in patients with true resistant hypertension and a phenotype characterized by increased mineralocorticoid activity, a beta-blocker may represent a rational option in selected patients, for example those with increased sympathetic nervous system activity. Bisoprolol is supported by direct randomized trial evidence for blood pressure lowering in patients with resistant or inadequately controlled hypertension and has an established role in the treatment of several cardiovascular comorbidities. The novel fixed-dose quadruple combination of perindopril, indapamide, amlodipine, and bisoprolol therefore expands the options for individualized escalation of antihypertensive therapy without further increasing pill burden.

Key words: arterial hypertension, uncontrolled hypertension, resistant hypertension, bisoprolol, fixed-dose combination, treatment adherence.

Nekontrolovaná hypertenze – zapomenutá většina pacientů

Nekontrolovaná hypertenze je stav, kdy krevní tlak (TK) hypertonika nedosahuje navzdory léčbě stanovených cílových hodnot (u většiny léčených hypertoniků 120–129/70–79 mm Hg, je-li léčba dobře tolerována, dle doporučení ESC) (1, 2). Prevalence nekontrolovaných hypertoniků je v klinické praxi mnohem větší, než se na první pohled zdá, a představuje významný medicínský problém. Recentní epidemiologická studie z USA sledovala 1,3 milionu hypertoniků ze 3 zdravotnických systémů. Optimální kontroly krevního tlaku dosahovalo pouze 28 % pacientů (1).

Z dat v tuzemsku bylo dle národního kardiovaskulárního informačního systému (NKIS) v roce 2023 evidováno přes 2,2 milionu hypertoniků, a od ro-

MUDr. Zdeněk Ramík, Ph.D.
Centrum pro hypertenzi, Fakultní nemocnice Ostrava, Lékařská fakulta Ostravské univerzity
zdenek.ramik@fno.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2026;72(7):474-479
Článek přijat redakcí: 9. 9. 2026
Článek přijat po recenzích: 5. 10. 2026

ku 2013 došlo k vzestupu o 23 %. Predikce odhadují, že v roce 2030 stoupne toto číslo až na 2,4 milionu hypertoniků při zachování současného trendu (3). Ve studii Czech post-MONICA, která v letech 2015–2018 hodnotila reprezentativní populační vzorek České republiky ve věku 25–64 let, dosahovalo kontroly krevního tlaku <140/90 mmHg pouze 33,9 % hypertoniků (4).

Kdo je pacient se zdánlivě rezistentní hypertenzí?

Zdánlivě rezistentní hypertenze (ATRH, z anglického apparently treatment resistant hypertension) je podskupina pacientů s nekontrolovanou hypertenzí a zahrnuje cca 10–20 % hypertoniků, u kterých využití 3 základních tříd antihypertenziv v adekvátních dávkách, z nichž jedno je diuretikum, nevede k hodnotám krevního tlaku < 140/90 mm Hg (5). ATRH bývá nejčastěji způsobena nedostatečnou adherencí k léčbě, dále bývá častý efekt bílého pláště, neadekvátní volba antihypertenziv, nedodržení správné techniky měření krevního tlaku či přítomná sekundární hypertenze. Vyloučí-li se všechny zmíněné příčiny, zůstane malá skupina pravých rezistentních hypertoniků (asi 5 % ze všech hypertoniků) (5, 6).

Pacienti s ATRH mají současně více komorbidit, jako je např. ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus, chronická renální insuficience (CKD) a obezita, než pacienti s nerezistentní hypertenzí nebo pacienti s nekontrolovanou nerezistentní hypertenzí (1).

Proč současný terapeutický algoritmus často selhává

Současný algoritmus léčby hypertenze je farmakologicky racionální, v každodenní praxi však často selhává v implementaci. Pacient s nekontrolovanou hypertenzí není vždy pacientem s pravou rezistentní hypertenzí; častěji jde o širší skupinu nemocných, u nichž se kombinuje vliv non-adherence, četných komorbidit, medicínské inercie, polypragmazie či neadekvátního výběru nebo dávkování antihypertenziv (7).

Jednou z nejčastějších příčin nedosažení adekvátní kontroly krevního tlaku je non-adherence k léčbě. Epidemiologická data ukazují, že ve skupině ATRH je prevalence non-adherence 30–60 % (8). Příčin non-adherence existuje celá řada. Zmíníme nejdůležitější, jako je polypragmazie, časté a nepravidelné režimy užívání léků, nedostatečná edukace u chronického onemocnění vyžadujícího zpravidla celoživotní farmakoterapii, vyšší věk ve spojení s rozvojem kognitivního deficitu a ztrátou soběstačnosti, finanční nákladovost, nedostatečný očekávaný efekt a v neposlední řadě výskyt či obavy z nežádoucích účinků (9).

Další příčinou může být terapeutická inercie, což je v rámci hypertenze situace, kdy při zjištěném nekontrolovaném krevním tlaku lékařem nedojde k adekvátní úpravě medikace. Retrospektivní studie hodnotící 7 253 pacientů v primární péči, u nichž byl krevní tlak > 140/90 mm Hg přítomen alespoň na jedné kontrole ze 4 nebo více, prokázala, že změna antihypertenziv byla provedena pouze v 13,1 % případů. Pacienti s větším počtem komorbidit byli inercii vystaveni ještě ve větší míře než pacienti zdravější (10). Terapeutická inercie v léčbě hypertenze mívá více příčin. Může vycházet z nejistoty ohledně skutečné kontroly krevního tlaku, obavy z nežádoucích účinků, polypragmazie, podezření na non-adherenci, krátkého času v ordinaci i absence jednoduchého eskalačního algoritmu (11).

Třetím důležitým faktorem je klinická komplexita. Četné komorbidity a polypragmazie u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí nebo ATRH nejen že zvyšují kardiovaskulární riziko, ale zároveň komplikují volbu další léčby, laboratorní monitoraci i toleranci farmakoterapie a riziko nežádoucích účinků (7).

Fenotyp pacienta, který profituje z beta-blokády

Dva klíčové patofyziologické mechanismy vedoucí ke zvýšení krevního tlaku jsou hyperaktivita osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a sympatického nervového systému (SNS) (7).

Hyperaktivita SNS je zároveň mechanismus, který není cíleně pokrytý základní trojkombinací inhibitorem RAAS + blokátorem kalciových kanálů + diuretikem, doporučovanou současnými evropskými doporučeními (2, 5). V klinické praxi je proto výhodné pacienty s nekontrolovanou hypertenzí stratifikovat a zohlednit pravděpodobný individuální patofyziologický profil arteriální hypertenze. Hyperaktivita SNS byla pozorována u pacientů s vyšší klidovou srdeční frekvencí ≥ 80/min., excesivní tlakovou reakcí na zátěž, ortostatickou hypertenzí, ale také v rámci dalších komorbidit, které jsou právě u ATRH častější, jako jsou např. ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, fibrilace síní, ischemická choroba dolních končetin, obezita, diabetes, CKD nebo obstrukční spánková apnoe (7). U těchto pacientů lze patofyziologicky očekávat přínos z beta-adrenergní blokády. Jednu z možností představuje renální denervace, invazivní metoda léčby hypertenze cílená na renální sympatickou inervaci, určená pro vybranou skupinu pacientů sledovaných ve specializovaných centrech (12, 13).

Druhou, a lépe dostupnou možností adrenergní blokády představuje beta-blokátor. Je také racionální volbou u pacientů s kardiovaskulárními komorbiditami, u nichž bylo prokázáno zlepšení prognózy či potlačení symptomů, zejména při srdečním selhání, angině pectoris či tachyarytmiích. Indikační kritéria beta-blokátorů jsou shrnuta v tabulce 1.

Proč právě bisoprolol?

Bisoprolol je vysoce β1-selektivní beta-blokátor, což omezuje některé nežádoucí účinky spojené s blokádou β2 receptorů. Výhodou je jeho dlouhý účinek (24 hodin) umožňující podávání jednou denně a také vyvážená renální i hepatální eliminace (50 : 50), což z něj činí vhodnou volbu i u pacientů s CKD. Ve srovnání s méně selektivními beta-blokátory se bisoprolol jeví jako metabolicky příznivější; dostupná data naznačují neutrální vliv na glykemický profil (14).

Bisoprolol má mezi beta-blokátory přímou evidenci na kontrolu krevního tlaku z randomizovaných studií v populacích rezistentní či

Tab. 1. *Hlavní kardiovaskulární komorbidity podporující použití beta-blokátorů u pacientů s hypertenzí, převzato a aktualizováno dle guidelines ESH z roku 2023 (5)*

Chronické koronární syndromy – antiischemická terapie
Poinfarktově při riziku arytmií, srdečního selhání, přetrvávající anginy pectoris
Supraventrikulární či komorové tachyarytmie
Srdeční selhání se sníženou EF

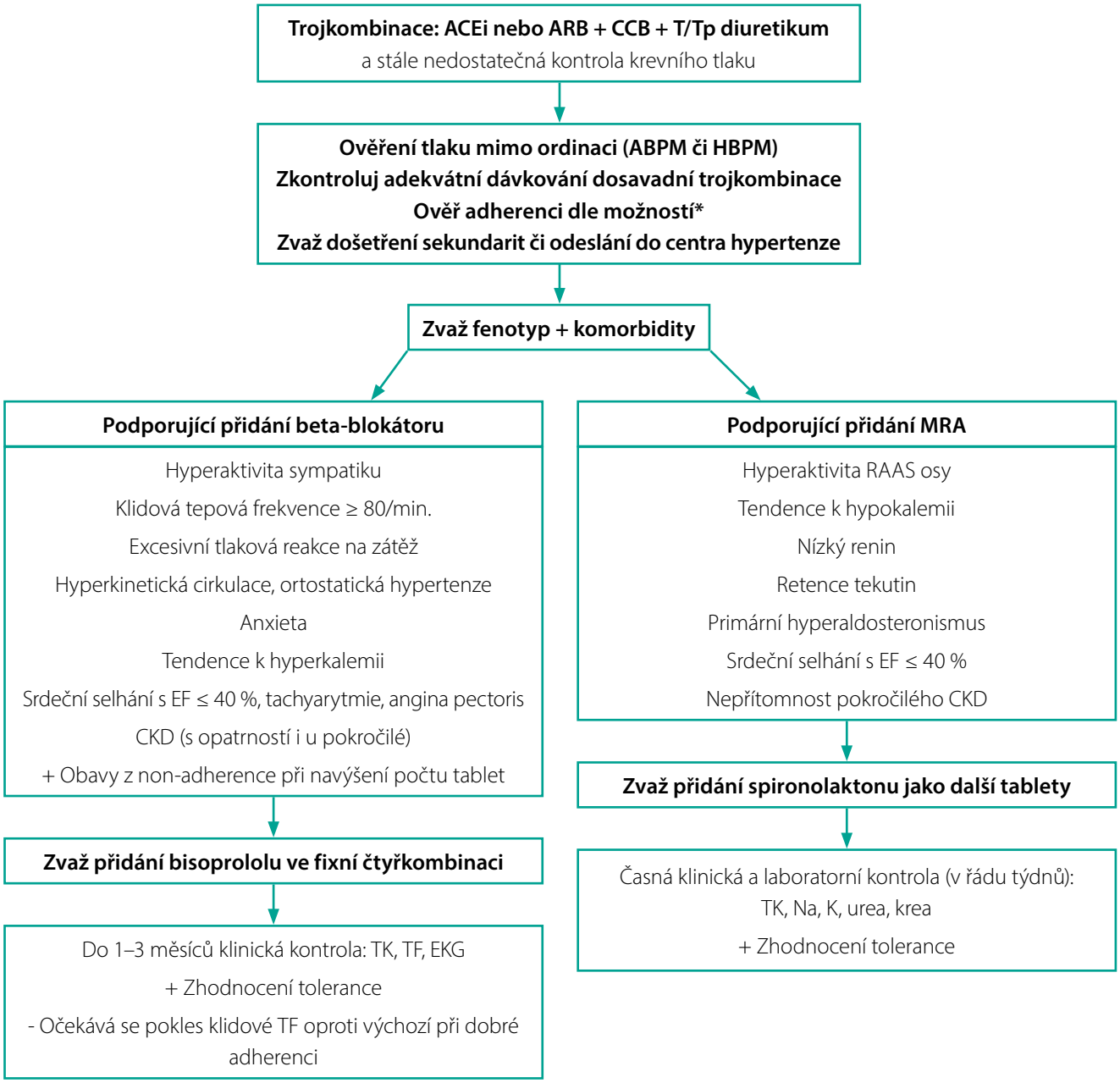
nedostatečně kontrolované hypertenze, a to jako aktivní komparátor ve studii PATHWAY-2 a nově také jako součást fixní čtyřkombinace ve studii QUADRO (15, 16). Jiné beta-blokátory, a to včetně vazodilatačních, takovou evidenci z randomizovaných studií v této populaci zatím nemají (7).

Bisoprolol má doložený prognostický přínos u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Přidání bisoprololu ke standardní léčbě vedlo u nemocných se symptomatickým srdečním selháním k významnému snížení celkové mortality, náhlé smrti i hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání. Tento důkaz je klinicky významný zejména u pacientů s kardiovaskulárními komorbiditami, tedy u pacienta, u něhož beta-blokátor nepředstavuje pouze další antihypertenzivum, ale současně lék s potenciálem ovlivnit kardiovaskulární prognózu (17).

Bisoprolol versus spironolakton – dva různé klinické scénáře

Spironolakton zůstává preferovaným čtvrtým antihypertenzivem u pacienta s potvrzenou pravou rezistentní hypertenzí. S výhodou jej lze využít u pacientů s tendencí k hypokalemii, retencí tekutin, s nízkoreninovou hypertenzí nebo primárním hyperaldosteronismem indikovaným k medikamentózní léčbě, a u pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí. Tento koncept podporuje i studie PATHWAY-2, ve které spironolakton dosahoval vyšší míry kontroly domácího systolického TK než bisoprolol, doxazosin nebo placebo, avšak efekt koreloval s hladinou reninu. U pacientů s nízkým reninem, tedy s relativně excesivní mineralokortikoidní aktivitou, byl efekt na kontrolu krevního tlaku výraznější.

Obr. 1. *Navrhovaný algoritmus u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí na základní fixní trojkombinaci antihypertenziv*



ABPM – ambulantní 24hodinové monitorování krevního tlaku; ACEi – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátor receptoru pro angiotenzin II; CCB – blokátor kalciových kanálů; CKD – chronická renální insuficience; EF – ejekční frakce; HBPM – domácí měření krevního tlaku; RAAS – systém renin–angiotenzin–aldosteron; T/Tp – thiazidová či thiazidům podobná diuretika; TK – krevní tlak; TF – tepová frekvence
** Např. efekt změny léčby, kontrola lékového záznamu, nižší TF při nasazení beta-blokátoru, ev. přímé stanovení hladin antihypertenziv*

INZERCE

Avšak u vyšších hodnot reninu se rozdíl na redukci krevního tlaku mezi jednotlivými antihypertenzivy stíral. Ani při použití preferovaného spironolaktonu jako antihypertenziva 4. volby nebyla kontrola TK ideální: cílových hodnot TK dosáhlo přibližně 58 % pacientů, což znamená, že krevní tlak podstatné části nemocných zůstal stále mimo kontrolu (15).

Nevýhodou spironolaktonu zůstává jeho hyperkalemizující efekt, limitace použití v případě pokročilého CKD (18) a jeho antiandrogenní účinky, způsobující u mužů ve vyšších dávkách gynekomastii (19).

Bisoprolol naproti tomu odpovídá jinému patofyziologickému profilu. S výhodou jej lze využít u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí a známkami hyperaktivity SNS, a také u základních indikací vedoucích ke zlepšení kardiovaskulární prognózy či úlevě od symptomů uvedených v tabulce 1.

Praktickým rozdílem proti anti-aldosteronové terapii je jednodušší monitorace adherence. Zatímco léčba mineralokortikoidními antagonisty vyžaduje laboratorní sledování kalemie a renálních funkcí, hlavní farmakodynamický efekt beta-blokády – pokles srdeční frekvence – je snadno zachytitelný při běžné kontrole v ordinaci, na EKG i při domácím měření krevního tlaku.

V rozsáhlé observační komparativní studii nebylo použití beta-blokátorů oproti MRA jako čtvrtého antihypertenziva u pacientů s ATRH spojeno s vyšším rizikem závažných kardiovaskulárních příhod, zatímco MRA byly spojeny s častějším výskytem hyperkalemie, gynekomastie a zhoršení renálních funkcí (20).

Adherence je stejně důležitý cíl jako samotné snížení TK

Právě adherence je jedna z nejčastějších příčin neadekvátní kontroly krevního tlaku. Platí, že non-adherence k terapii stoupá s počtem předepsaných tablet, a každá další tableta snižuje adherenci. Nízká adherence k léčbě antihypertenzivy je spojena s vyšším rizikem velkých KV příhod a úmrtím (21). Praktické řešení proto představuje zjednodušení léčebného přístupu s využitím fixních kombinací, které dokážou míru adherence a perzistence zlepšit (22). To vede k lepší kontrole krevního tlaku a současně i snížení rizika KV příhod a úmrtí (23). Navíc omezují prostor pro terapeutickou inercii tím, že nabízejí jasný eskalační krok.

Nový koncept: bisoprolol jako racionální přídatná léčba ve formě fixní čtyřkombinace u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí

Bisoprolol přidaný ve formě fixní čtyřkombinace k základnímu trojkombinačnímu pilíři léčby hypertenze tak představuje další možnost pro pacienty s neadekvátně kontrolovaným krevním tlakem, četnými kardiovaskulárními komorbiditami, a bez nutnosti zvýšení počtu tablet. Toto bylo ověřeno v multicentrické randomizované dvojitě zaslepené studii QUADRO, která randomizovala 183 pacientů s rezistentní hypertenzí k fixní čtyřkombinaci perindopril/indapamid/amlodipin/bisoprolol (n = 89) nebo k pokračování ve stejné trojkombinaci bez bisoprololu (n = 94). Po 8 týdnech vedla čtyřkombinace oproti trojkombinaci k většímu poklesu systolického TK v ordinaci (-21 ± 15 vs. -11 ± 15 mm Hg), přičemž adjustovaný rozdíl mezi skupinami činil -8 mm Hg (95% CI -11,99 až -4,09; p < 0,0001). Obdobný rozdíl byl pozorován také u 24hodinového ambulantního systolického TK (-14 ± 12 vs. -7 ± 12 mm Hg; adjustovaný rozdíl -8 mm Hg; 95% CI -10,95 až -4,11; p < 0,0001). Kontroly TK < 140/90 mm Hg při měření v ordinaci dosáhlo 66 % pacientů léčených čtyřkombinací oproti 43 % pacientů pokračujících na trojkombinaci. Je nutno dodat, že studie QUADRO byla zaměřená na snížení krevního tlaku, nikoli na hodnocení dlouhodobých kardiovaskulárních či renálních klinických příhod.

Dosavadní data podporují koncept přidání bisoprololu ve fixní kombinaci jako dalšího kroku u vhodně vybraných pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, nikoli až jako „poslední možnost", ale jako racionální eskalace u pacienta s klinickými známkami zvýšené sympatické aktivity nebo s KV komorbiditou podporující použití beta-blokátoru (16). Další výhodou v klinické praxi, kterou skýtá fixní čtyřkombinace s bisoprololem, je nepřímé posouzení adherence. Po jeho nasazení se očekává pokles klidové tepové frekvence (TF). Není-li toto pozorováno, je vhodné opětovně ověřit adherenci k léčbě (24).

Závěr

Největší neuspokojenou potřebou dnešní léčby hypertenze nejsou pacienti s pravou rezistentní hypertenzí, ale mnohem početnější a heterogennější skupina pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. U těchto nemocných je před eskalací léčby nezbytné ověřit kontrolu TK mimo ordinaci, posoudit adherenci, vyloučit pseudorezistenci a zvážit možné sekundární příčiny hypertenze. Spironolakton zůstává preferovanou volbou u řady pacientů s pravou rezistentní hypertenzí, zejména při fenotypu spojeném s vyšší mineralokortikoidní aktivitou či retencí sodíku. U vybraných pacientů s kardiovaskulárními komorbiditami nebo klinickými známkami zvýšené sympatické aktivity však může bisoprolol představovat racionální přídatnou léčbu. Jeho dostupnost ve fixní čtyřkombinaci rozšiřuje možnosti individualizované fenotypově orientované antihypertenzní terapie.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: **Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autor neuvádí žádný střet zájmů mimo uvedené financování článku. **Financování:** Podpořeno společností Servier, s. r. o. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Ebinger JE, Gluckman TJ, Magraner J, et al. Characterization of individuals with apparent resistant hypertension using contemporary guidelines: insights from CV-QUIC. Hypertension. 2023;80(9):1845-1855.
2. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912-4018.
3. Dušek L. Národní kardiovaskulární informační systém, hypertenze v aktuálním datovém přehledu. Prezentace z XLI. konference České společnosti pro hypertenzi. Mikulov; 2024.
4. Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985-2016/17. PLoS One. 2020;15(5):e0232845.

5. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071.
6. Václavík J. Obtížně léčitelná hypertenze. 2. vyd. Mladá fronta: Praha 2017.
7. Masi S, Pathak A, Bruno RM, et al. The role of β-blockers in the evolving treatment landscape of resistant hypertension. Drugs. 2026;86(6):887-907.
8. Berra E, Azizi M, Capron A, et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. Hypertension. 2016;68(2):297-306.
9. Jelínek L, Genzor S, Václavík J, et al. Adherence k medikaci kardiovaskulárních onemocnění v praxi. 1. vyd. Grada: Praha 2025.
10. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. Hypertension. 2006;47(3):345-351.
11. Phillips LS, Branch J, Cook CB, et al. Clinical inertia. Ann Intern Med. 2001;135(9):825-834.
12. Townsend RR, Ferdinand KC, Kandzari DE, et al. Impact of antihypertensive medication changes after renal denervation among different patient groups: SPYRAL HTN-ON MED. Hypertension. 2024;81(5):1095-1105.
13. Mlíková-Seidlerová J. Podmínky a doporučená vyšetření pacientů před zvažovanou renální denervací. Hypertenze & kardiovaskulární prevence. 2025;15(1):21-23.
14. Gazit S, Yonatan Y, Hoshen MB, et al. Effect of bisoprolol versus other beta-blockers on glycemic control and metabolic parameters in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Cardiovasc Drugs Ther. 2026;40:911-921. doi:10.1007/s10557-025-07753-7.
15. Williams B, Macdonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386(10008):2059-2068.
16. Taddei S, Narkiewicz K, Bricout-Hennel S, et al. Quadruple vs triple therapy for resistant hypertension: the QUADRO trial. Eur Heart J. 2026;00:1-12. doi:10.1093/eurheartj/ehag022.
17. Dargie HJ, Lechat P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353(9146):9-13.
18. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10208):1540-1550.
19. Liu J, Jia WY, Yu C. Safety and efficacy of spironolactone in dialysis-dependent patients: meta-analysis of randomized controlled trials. Front Med (Lausanne). 2022;9:828189.
20. Desai R, Park H, Brown JD, et al. Comparative safety and effectiveness of aldosterone antagonists versus beta-blockers as fourth agents in patients with apparent resistant hypertension. Hypertension. 2022;79(10):2305-2315.
21. Lee CJ, Lee H, Seo J, et al. Prognosis of apparent treatment-resistant hypertension and poor adherence: a nationwide cohort study. Hypertens Res. 2025;48(1):49-59.
22. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010;55(2):399-407.
23. Salam A, Atkins ER, Hsu B, et al. Efficacy and safety of triple versus dual combination blood pressure-lowering drug therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens. 2019;37(8):1567-1573.
24. Kociánová E, Václavík J, Tomková J, et al. Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension. Blood Press. 2017;26(5):311-318.

INZERCE