

Sekvenování a kombinace terapií při kardio-reno-metabolickém syndromu: GLP-1 RA, SGLT2 inhibitory, hypolipidemika a antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Michal Dubský

Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Kardio-reno-metabolický (KRM) syndrom – v anglické literatuře označovaný jako CKM (cardiovascular-kidney-metabolic) – je koncept zavedený konsenzem Americké kardiologické asociace (AHA) v roce 2023. Popisuje propojený komplex obezity, diabetes mellitus 2. typu (DM2T), dyslipidemie, chronického onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease) a kardiovaskulárního (KV) onemocnění včetně srdečního selhání (HF). Současná evidence z velkých randomizovaných studií podporuje časné sekvenování a u vhodně vybraných pacientů kombinaci několika terapeutických tříd – inhibitorů SGLT2, agonistů receptoru pro GLP-1 (GLP-1 RA), hypolipidemik (statiny, ezetimib, inhibitory PCSK9, inkisiran, kyselina bempedová) a nesteroidního antagonisty mineralokortikoidních receptorů finerenonu. Přínos těchto tříd je v řadě klinických scénářů komplementární, zatímco důkaz přímé aditivity všech kombinací zůstává omezený. Data ze studie CONFIDENCE podporují bezpečnost a albuminurický efekt současného zahájení finerenonu a empagliflozinu; dopad na tvrdé klinické endpointy však vyžaduje další data. Tento přehledový článek shrnuje patofyziologii KRM, evidenci pro jednotlivé léčivé třídy a praktický algoritmus jejich kombinace. Pozornost je věnována nově publikovaným americkým doporučením ACC/AHA 2026 pro léčbu dyslipidemie ve srovnání s evropským updatem ESC/EAS 2025 a draftu KDIGO 2026.

Klíčová slova: dyslipidemie, finerenon, GLP-1 receptorový agonisté, inkisiran, inhibitory PCSK9, kardio-reno-metabolický syndrom, SGLT2 inhibitory, sekvenování terapie.

Sequencing and combination of therapies in the cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: GLP-1 RA, SGLT2 inhibitors, lipid-lowering drugs and mineralocorticoid receptor antagonists

Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome is a concept introduced by the 2023 consensus statement of the American Heart Association (AHA). It describes an interconnected complex of obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia, chronic kidney disease (CKD), and cardiovascular (CV) disease, including heart failure (HF). Current evidence from large randomized trials supports early sequencing and, in appropriately selected patients, combination of several therapeutic classes: SGLT2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), lipid-lowering therapies (statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, inclisiran, bempedoic acid), and the nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone. The benefits of these drug classes are complementary in several clinical scenarios, whereas direct evidence for additive effects across all combinations remains limited. Data from the CONFIDENCE trial support the safety and albuminuria-lowering effect of the simultaneous initiation of finerenone and empagliflozin; however, its impact on hard clinical endpoints requires further data. This review summarizes the pathophysiology of CKM syndrome, the evidence for individual drug classes, and a practical algorithm for their combination. Particular attention is paid to the newly published 2026 ACC/AHA U.S. guidelines for the treatment of dyslipidemia in comparison with the 2025 ESC/EAS European update and the KDIGO 2026 draft.

Key words: cardio-renal-metabolic syndrome, dyslipidaemia, finerenone, GLP-1 receptor agonists, inclisiran, PCSK9 inhibitors, SGLT2 inhibitors, treatment sequencing.

Úvod

V ambulancích internistů, diabetologů, nefrologů a kardiologů se stále častěji setkáváme s pacienty, u nichž se kombinuje obezita, hyperglykemie, dyslipidemie, hypertenze, snížená glomerulární filtrace (eGFR – estimated glomerular filtration rate) a často také anamnéza proběhlé kardiovaskulární (KV) příhody. Americká kardiologická asociace (AHA) v Presidential Advisory v roce 2023 tento komplex formalizovala jako kardio-reno-metabolický (KRM) syndrom s pěti stadii (0–4) a doporučila integrovaný, multimodální přístup (1, 2). Postupné vyplnění mezer v důkazech díky studiím FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, EMPA-KIDNEY, DAPA-CKD, FLOW, SELECT, FINEARTS-HF a v roce 2025 i CONFIDENCE – přesunulo terapeutické rozhodování z volby jedné třídy na sekvenování a kombinaci čtyř léčebných pilířů: inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i), agonistů receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1 RA), hypolipidemik (statin, ezetimib, inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 [PCSK9i], inklisiran, kyselina bempedová) a nesteroidního antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) finerenonu (3–10).

Cílem tohoto článku je přehledně shrnout patofyziologický rámec KRM, evidenci pro každou ze zmíněných tříd a praktický algoritmus jejich kombinace s důrazem na nedávno publikované studie a doporučení (KDIGO 2026 draft, ADA 2026, ESC/EAS 2025 focused update, ACC/AHA 2026 cholesterol) (14, 20, 21).

Kardio-reno-metabolický syndrom a jeho stadia

AHA rozlišuje pět stadií KRM (1). Stadium 0 představuje jedince bez metabolických rizikových faktorů. Stadium 1 zahrnuje pacienty s nadměrnou nebo dysfunkční tukovou tkání (nadváha, abdominální obezita, prediabetes). Stadium 2 přidává klasický metabolický rizikový faktor – diabetes mellitus 2. typu (DM2T), hypertenzi, hypertriglyceridemii, metabolický syndrom nebo CKD G1–G2 s albuminurií. Stadium 3 představuje subklinické KV poškození (koronární kalciové skóre, snížená eGFR, vysoká albuminurie, subklinické srdeční selhání [HF]) u pacienta s metabolickými rizikovými faktory. Stadium 4 (4a bez HF, 4b s HF) odpovídá manifestní aterosklerotické KV nemoci nebo HF u pacienta s metabolickými rizikovými faktory či CKD (1, 2).

V centru KRM leží inzulinová rezistence indukovaná dysfunkční tukovou tkání. Z ní pramení systémová lipotoxicita, glukotoxicita, neurohumorální aktivace (sympatikus, systém renin-angiotenzin-aldosteron, RAAS), endoteliální dysfunkce, chronický zánět a oxidační stres, které postupně mění strukturu a funkci kardiomyocytů, glomerulů a tubulů, vedou k mikro- a makrovaskulárnímu poškození a vyvolávají remodelaci s rozvojem HF, aterosklerotického KV onemocnění (ASCVD) a CKD (2, 11). Společné mechanismy vysvětlují, proč léky cílící primárně na metabolismus (SGLT2i a GLP-1 RA) přinášejí výhody i u pacientů bez diabetu a proč modulace MR a up-regulace/recyklace LDL receptoru přesahují původní rámec (Obr. 1).

SGLT2i: kardio-renální základ

SGLT2i (**empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin, ertugliflozin**) inhibují reabsorpci glukózy a sodíku v proximálním tubulu. Výsledkem je glykosurie, mírná natriuréza, snížení preloadu, obnovení tubulárně-glomerulární zpětné vazby, snížení intraglomerulárního tlaku a konečně i šetření ATP v kardiomyocytech a tubulech (12).

Ve velkých KV outcomových studiích (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS CV) SGLT2i konzistentně snížily riziko hospitalizace pro srdeční selhání (HHF – hospitalisation for heart failure) až o 35 % a zpomalily progresi CKD; efekt na závažné kardiovaskulární endpointy (MACE) byl menší a závisel na vstupním ASCVD riziku, zatímco efekt na KV mortalitu nebyl ve všech studiích konzistentní (12). U pacientů s HF prokázaly DAPA-HF a EMPEROR-Reduced (HFpEF – HF se sníženou ejekční frakcí) a EMPEROR-Preserved s DELIVER (HFpEF – HF se zachovalou ejekční frakcí) konzistentní snížení kompozitu KV smrti nebo HHF napříč ejekční frakcí, u pacientů s DM2T i bez něj (12). V nefrologii pak glifloziny ve studiích DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY snížily progresi CKD (definovanou jako trvalý pokles eGFR ≥ 40 %, terminální selhání ledvin (ESKD – end-stage kidney disease), renální nebo KV smrt) o 28–39 %, i u nediabetické CKD a do eGFR 20 ml/min/1,73 m² (5, 6).

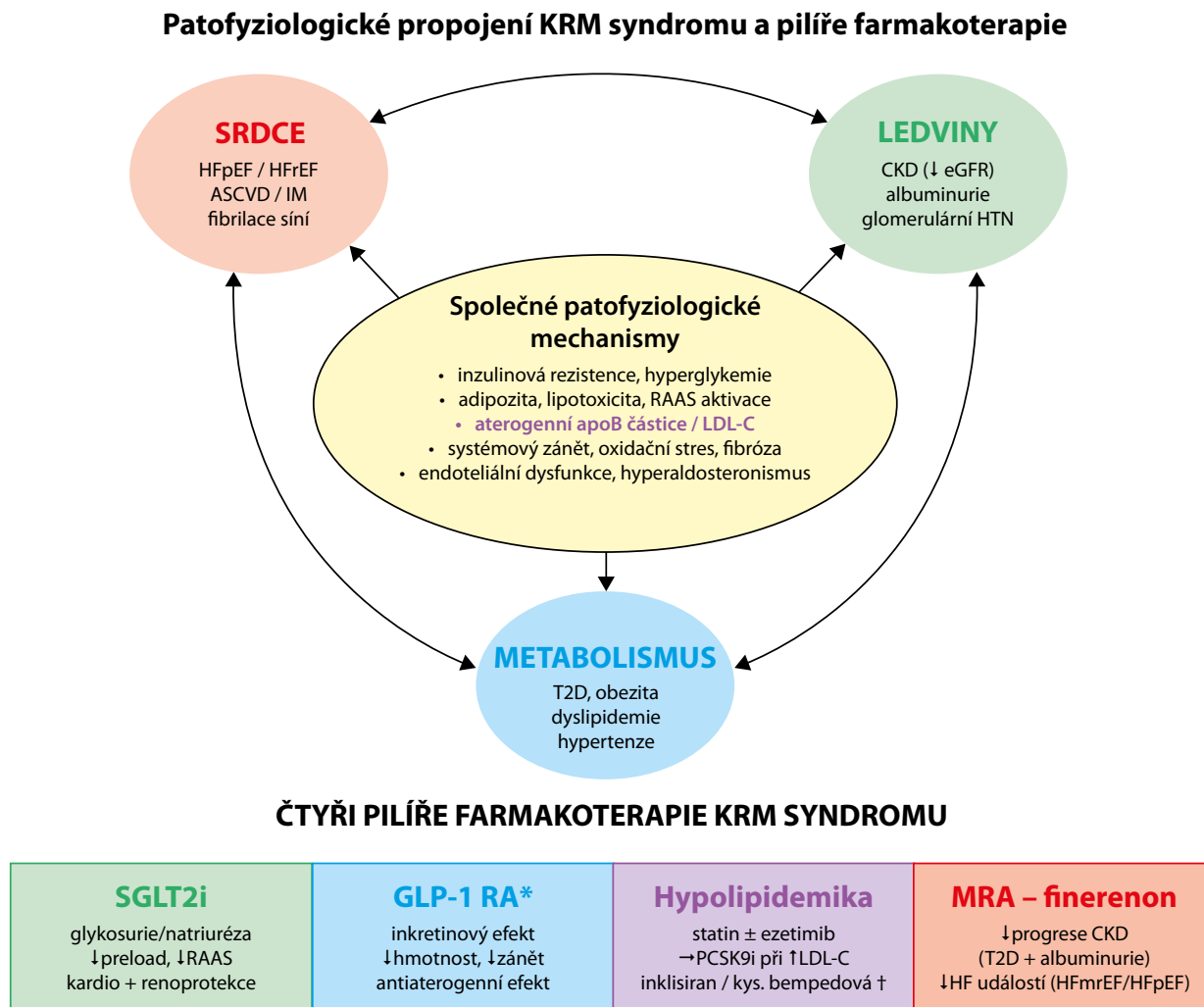
V praxi by tedy SGLT2i měl být prvním krokem u prakticky každého pacienta s KRM od stadia 2, pokud není kontraindikován. Iniclace je možná při eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² (dapagliflozin, empagliflozin); při zhoršení eGFR během léčby není dle KDIGO 2024 nutné lék vysazovat (13). Bezpečnostní rizika představují genitální mykotické infekce, vzácně euglykemická diabetická ketoacidóza (vysazení 3 dny před elektivní operací) a u kanagliflozinu mírně zvýšené riziko amputací. V monoterapii nezpůsobují SGLT2i hypoglykémii.

Agonisté receptoru pro GLP-1

GLP-1 RA (**liraglutid, semaglutid, dulaglutid, exenatid** a duální GLP-1/GIP [glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid] agonista **tirzepatid**) stimulují glukózo-dependentně sekreci inzulinu, suprimují glukagon, zpomalují vyprazdňování žaludku, centrálně snižují chuť k jídlu a tělesnou hmotnost a mají antiaterogenní efekt na cévní stěnu (15).

KV outcomové studie LEADER (liraglutid), SUSTAIN-6 (semaglutid s. c.), REWIND (dulaglutid) a PIONEER 6 (semaglutid p. o.) prokázaly redukcí 3-bodového MACE o 12–26 % u pacientů s DM2T (15). Ovšem ne všechny tyto studie byly na stejné úrovni. Nejsilnější důkaz redukce MACE u DM2T mají liraglutid, semaglutid s. c. a dulaglutid; u perorálního semaglutidu byla v PIONEER 6 prokázána kardiovaskulární bezpečnost s příznivým numerickým trendem. Studie SELECT (2023) prokázala redukcí MACE o 20 % u pacientů bez diabetu, s nadváhou nebo obezitou a ASCVD (8). Studie FLOW (2024) u DM2T a CKD prokázala 24% snížení kompozitního renálního cíle se semaglutidem 1,0 mg s. c. (7). U pacientů s obezitou a HFpEF semaglutid ve studiích STEP-HFpEF a STEP-HFpEF DM zlepšil symptomy, kvalitu života, funkční kapacitu a snížil tělesnou hmotnost (16, 17). Tirzepatid ve studii SUMMIT u pacientů s HFpEF

Obr. 1. Patofyziologické propojení KRM syndromu a pilíře farmakoterapie. Tři orgánové domény (srdce, ledviny, metabolismus) sdílejí společné mechanismy (inzulinová rezistence, aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron [RAAS], lipotoxicita, zánět, fibróza). Čtyři léčebné třídy intervenují na různých úrovních a jejich efekty jsou převážně komplementární. Upraveno podle (1, 2)



a obezitou vedl kromě redukce hmotnosti a zlepšení zdravotního stavu také ke snížení rizika kompozitu KV smrti nebo zhoršení srdečního selhání (18).

V praxi indikujeme GLP-1 RA u pacientů s DM2T a vysokým KV rizikem, u pacientů s obezitou ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, resp. $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ s komorbiditou) a po studii SELECT i u pacientů s ASCVD a obezitou bez diabetu (semaglutid 2,4 mg s. c.). V kombinaci se SGLT2i jsou účinky pravděpodobně komplementární – meta-analýza Shokraviho et al., (2025) prokázala další snížení MACE i renálních endpointů přesahující efekt jednotlivých tříd (19). Limitací jsou gastrointestinální obtíže (pomalá titrace), zvýšené riziko cholelitiázy a kontraindikace u medulárního karcinomu štítné žlázy. Nekombinujeme různé GLP-1 RA navzájem ani s inhibitory dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4i).

Starší antidiabetika mají i v dnešní době v algoritmu KRM své místo. Metformin zůstává základem léčby DM2T pro účinnost, bezpečnost a nízkou cenu a ve studii UKPDS 34 prokázal u obézních pacientů s DM2T příznivý vliv na KV prognózu (32); nemá však doklad o kardio-renálním přínosu nezávislém na kontrole glykemie, a proto u manifestního KV či renálního onemocnění nenahrazuje SGLT2i ani GLP-1 RA. Pioglitazon snižuje inzulinovou rezistenci a ve studii PROactive snížil

hlavní sekundární kompozit (mortalita, nefatální IM a cévní mozková příhoda) u DM2T s makrovaskulárním onemocněním (33), zatímco u nediabetiků po cévní mozkové příhodě nebo tranzitorní ischemické atace s inzulinovou rezistencí snížil riziko cévní mozkové příhody nebo IM ve studii IRIS (34); jeho použití u KRM však limituje retence tekutin a riziko dekompenzace srdečního selhání, takže je u pacientů s HF kontraindikován. Obě léčiva tak mohou doplňovat moderní pilíře v indikaci glykemické kontroly, nepatří ale mezi orgánově protektivní třídy první volby.

Hypolipidemická léčba u KRM

Vysokointenzivní statinová terapie (atorvastatin 40–80 mg, rosuvastatin 20–40 mg), která snižuje LDL-C o 30–55 %, zůstává základním kamenem prevence ASCVD u KRM (20, 21). Přidání ezetimibu, který inhibuje transportér Niemann-Pick C1-like 1 a snižuje střevní absorpci cholesterolu, vede k dalšímu poklesu LDL-C o 15–22 % s odpovídajícím snížením výskytu MACE (ve studii IMPROVE-IT o 6,4 % po akutním koronárním syndromu) (22). Studie RACING a sekundární analýzy podporují fixní kombinaci statin + ezetimib v jedné tabletě jako jednu z možností časně kombinované léčby u nemocných s velmi vysokým KV rizikem

(23), přičemž ACC/AHA 2026 zdůrazňují návrat LDL-C cílů a použití non-statinů při nedosažení cílových hodnot (20).

PCSK9i zahrnují dvě skupiny s odlišným mechanismem účinku: monoklonální protilátky, které blokují funkci cirkulujícího PCSK9, a inkisiran, který prostřednictvím malé interferující RNA potlačuje jeho hepatální syntézu. Monoklonální protilátky (alirokumab, evolokumab) snižují LDL-C o dalších 50–60 %. Studie FOURIER (evolokumab) a ODYSSEY OUTCOMES (alirokumab) prokázaly redukci tvrdých KV endpointů u sekundární prevence, prodloužení FOURIER-OLE potvrdilo dlouhodobou bezpečnost a setrvání efektu (24–26). Inkisiran (dávkový dvakrát ročně) snižuje LDL-C o cca 50 % a nízká frekvence podání může zlepšit adherenci (27). Na rozdíl od monoklonálních protilátek proti PCSK9 však dosud nemá definitivně publikovanou randomizovanou outcomovou studii s průkazem redukce MACE; tyto otázky řeší probíhající studie VICTORION-2 PREVENT a ORION-4 (20, 21). Bempedová kyselina (inhibitor ATP-citrátlyázy) snižuje LDL-C o 17–25 %, v kombinaci s ezetimibem o 38 %, a ve studii CLEAR Outcomes (2023) redukovala 4-bodový MACE o 13 % u statin-intolerantních pacientů (28).

Tabulka 1 srovnává evropský update ESC/EAS 2019 publikovaný v aktualizované podobě v roce 2025 a americká doporučení ACC/AHA 2026. Obě konvergují k cíli LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) a redukci ≥ 50 % u velmi vysokého KV rizika; americká doporučení nově preferují časnou kombinaci statin + ezetimib u velmi vysokého rizika, posouvají PCSK9i a inkisiran do dřívější linie podle klinického kontextu a formálně zařazují kyselinu bempedovou jako alternativu při statinové intoleranci (20, 21).

Antagonisté MR: finerenon a studie CONFIDENCE

Steroidní MRA (spironolakton, eplerenon) zůstávají standardem v léčbě HFrEF, ale jejich použití u CKD je limitováno hyperkalemií.

Nesteroidní finerenon má odlišný farmakologický profil než steroidní MRA, vyšší selektivitu k MR a vyrovnanější distribuci mezi srdcem a ledvinami; hyperkalemie však zůstává klinicky relevantním rizikem a vyžaduje pravidelné monitorování (3, 4). Postavení obou skupin v rámci KRM se přitom liší podle indikace a kvality dokladů. Spironolakton a eplerenon mají robustní randomizovanou evidenci o snížení mortality a hospitalizací u HFrEF (RALES, EPHEUS, EMPHASIS-HF), ale chybí jim průkaz orgánové protekce u diabetické CKD a jejich podávání u snížené eGFR limituje hyperkalemie. Finerenon naopak nemá doklad pro klasickou HFrEF, zato jako jediný MRA prokázal v dedikovaných studiích redukci renálních i KV příhod u DM2T s CKD (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY) a u HFmrEF/HFpEF (FINEARTS-HF). V KRM proto finerenon a steroidní MRA nejsou zaměnitelní; volba se tedy řídí převážně dominantním fenotypem, nejde jen o srovnání šíře KV evidence.

Studie FIDELIO-DKD (renální endpoint, 2020) a FIGARO-DKD (KV endpoint, 2021) u pacientů s DM2T a CKD prokázaly redukci progresu CKD o 18 % a kompozitního KV endpointu o 13 %; v pooled analýze FIDELITY snížil finerenon kompozit eGFR-related/ESKD/renální smrt o 23 % (3, 4). V roce 2024 studie FINEARTS-HF u HF se zachovalou nebo mírně sníženou ejekční frakcí prokázala redukci kompozitu KV smrt nebo HHF o 16 % (9). Klíčovou novinkou roku 2025 je studie CONFIDENCE (10), která prokázala, že iniciální kombinace finerenonu a empagliflozinu u DM2T s CKD (UACR – urinary albumin to creatinine ratio – 100–5000 mg/g, eGFR 30–90 ml/min/1,73 m²) snížila po 180 dnech UACR o 29 % více než samotný finerenon a o 32 % více než samotný empagliflozin. Symptomatická hypotenze, akutní poškození ledvin a hyperkalemie vedoucí k ukončení léčby byly vzácné (10). CONFIDENCE tak poprvé poskytuje randomizovanou evidenci, že současné zahájení finerenonu a empagliflozinu je u pacientů s DM2T a CKD proveditelné, bezpečné a vede k výraznější krátkodobé redukci albuminurie než každá z obou monoterapií. Studie však nebyla na-

Tab. 1. Porovnání evropského updatu ESC/EAS 2019 (focused update 2025) a amerických doporučení ACC/AHA 2026 pro léčbu dyslipidemie u pacientů s KRM syndromem (20, 21)

Parametr	ESC/EAS 2019 (focused update 2025)	ACC/AHA 2026
A. Cílové hodnoty		
Cíl LDL-C u velmi vysokého KV rizika	< 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) a ≥ 50% redukce	< 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl); po recidivě KV události lze zvážit < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl)
Cíl LDL-C u vysokého KV rizika	< 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) a ≥ 50% redukce	< 1,8 mmol/l; u DM2T s dalším rizikovým faktorem zvážit < 1,4 mmol/l
B. Strategie a sekvence léčby k dosažení cílů		
Iniciace léčby	Vysoceintenzivní statinová léčba; ezetimib přidat, pokud cíle není dosaženo do 4–6 týdnů	U velmi vysokého rizika doporučena časná kombinace statin + ezetimib, včetně fixní kombinace, podle vstupního LDL-C a rizika
PCSK9 inhibitor	3. linie po statinu + ezetimibu; prokázaná redukce KV příhod; silná redukce LDL-C	Mohou být přidány již ve 2. linii u velmi vysokého rizika při nedosažení cíle LDL-C
Inkisiran	3. linie po statinu + ezetimibu; silná redukce LDL-C, výhodné dávkování, outcome data probíhají	Může být přidán již ve 2. linii u velmi vysokého rizika a je preferován při problémech s adherencí; outcome data probíhají
Kyselina bempedová	Alternativa při statinové intoleranci nebo k dosažení cíle	Doporučena u statinové intolerance a jako přídatek k ezetimibu (CLEAR Outcomes)
Apo B, Lp(a)	apo B < 0,65 / 0,80 g/l; Lp(a) měřit ≥ 1× za život	apo B < 65 mg/dl u velmi vysokého rizika; Lp(a) měřit ≥ 1× za život; specifická léčba cílená na Lp(a), např. pelakarsen/olpasiran, je předmětem probíhajících klinických studií
Specifický komentář ke KRM	SGLT2i a GLP-1 RA jsou KV protektivní nezávisle na lipidovém cíli	Integrace se stagingem KRM dle AHA 2023; SGLT2i a GLP-1 RA jako KV/renální protektivní intervence

LDL-C – cholesterol s lipoproteiny o nízké hustotě; apo B – apolipoprotein B; Lp(a) – lipoprotein(a); KV – kardiovaskulární; KRM – kardio-reno-metabolický.

Tab. 2. Doporučení mezinárodních guidelines pro jednotlivé třídy léků v KRM (zjednodušený přehled)

Třída	Hlavní indikace v KRM	Doporučení (ESC/KDIGO/ADA/AHA)	Klíčové studie
SGLT2i	DM2T s KV/renálním rizikem; HF _{rEF} , HF _{pEF} , HF _{mrEF} s/bez DM2T; CKD s eGFR $\geq$ 20 ml/min/1,73 m ² s/bez DM2T	Class I, level A pro HF _{mrEF} /HF _{pEF} dle ESC HF focused update 2023 (31); KDIGO 2024; ADA 2026; AHA 2023/aktuální doporučení	EMPA-REG, DAPA-HF, EMPEROR, DELIVER, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY
GLP-1 RA	DM2T s vysokým KV rizikem nebo ASCVD; obezita s ASCVD; CKD s DM2T (semaglutid); HF _{pEF} s obezitou	Class I (KV redukce u DM2T); Class IIa (obezita + ASCVD podle indikace)	LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, SELECT, FLOW, STEP-HF _{pEF} , STEP-HF _{pEF} DM, SUMMIT
Vysoceintenzivní statinová léčba	Primární i sekundární prevence ASCVD u KRM	Class I, level A (ESC/EAS 2019/2025, ACC/AHA 2026)	4S, HPS, JUPITER
Ezetimib	LDL-C nad cílem; statinová intolerance (s kys. bempedovou)	Class I; časná kombinace u velmi vysokého rizika podle LDL-C a rizika	IMPROVE-IT, RACING
PCSK9i	HeFH; sekundární prevence + LDL-C nad cílem navzdory statinu $\pm$ ezetimibu	Doporučeny při nedosažení LDL-C cíle; prokázaná redukce KV příhod	FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES, FOURIER-OLE
Inklisiran	HeFH nebo ASCVD + LDL-C nad cílem, zejména při problémech s adherencí k častější injekční léčbě	Silná redukce LDL-C; outcome studie ORION-4 a VICTORION-2 PREVENT probíhají	ORION-10, ORION-11, ORION-4, VICTORION-2 PREVENT
Kys. bempedová	Statinová intolerance; přídatek k ezetimibu	Doporučena při statinové intoleranci nebo jako přídatek k dosažení LDL-C cíle	CLEAR Outcomes
Finerenon	DM2T + CKD, UACR $\geq$ 30 mg/g, eGFR $\geq$ 25 ml/min/1,73 m ² ; nová evidence u HF _{pEF} /HF _{mrEF}	DM2T + CKD s albuminurií: doporučeno v KDIGO/ADA; HF _{mrEF} /HF _{pEF} : evidence z FINEARTS-HF 2024, nikoli ESC HF focused update 2023	FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY, FINEARTS-HF, CONFIDENCE

ASCVD – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; HF_{rEF}/HF_{pEF}/HF_{mrEF} – srdeční selhání se sníženou/zachovalou/mírně sníženou ejekční frakcí; HeFH – heterozygotní familiární hypercholesterolemie; UACR – poměr albumin/kreatinin v moči.

vržena k průkazu superiority této strategie v tvrdých renálních nebo kardiovaskulárních endpointech; její výsledky proto podporují časnou kombinaci u vhodně vybraných pacientů.

V praxi je finerenon indikován u pacientů s DM2T a CKD s albuminurií při eGFR $\geq$ 25 ml/min/1,73 m² a normokalemii. U HF_{mrEF}/HF_{pEF} přinesla studie FINEARTS-HF novou pozitivní evidenci, která podporuje jeho zvážení u vhodně vybraných pacientů, zejména při současném renálním/metabolickém riziku (9). Iniciační dávka je 10 mg perorálně denně při eGFR 25–59 ml/min/1,73 m², 20 mg při eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m². Po 4 týdnech kontrolujeme kalemii a eGFR a titrujeme na 20 mg. Léčbu zahajujeme při K⁺ < 4,8 mmol/l. Konsenzus ABCD/UKKA 2024 doporučuje preferovat současné nasazení finerenonu a SGLT2 inhibitoru u DM2T s reziduální albuminurií navzdory optimální blokádě systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (29).

Sekvenování a kombinace v praxi

Současná doporučení ESC, ADA, KDIGO i AHA (Tab. 2) konvergují ke schématu „čtyř pilířů“, kde se po stabilizaci základní léčby (blokádě RAAS, kontrola krevního tlaku, statin) postupně přidávají SGLT2i, GLP-1 RA, finerenon a podle lipidového profilu i ezetimib, PCSK9i, inklisiran nebo kyselina bempedová (1, 2, 13–15, 20, 21, 31). Klinicky se osvědčil přístup podle dominantního orgánového fenotypu (Obr. 2). U DM2T s obezitou (KRM 2) lze začít SGLT2i nebo GLP-1 RA a do 4–8 týdnů přidat druhou třídu. U CKD s albuminurií je SGLT2i první volbou a finerenon přidáváme do 2–3 měsíců, pokud ACR zůstává zvýšená; CONFIDENCE podporuje i jejich současné nasazení u vhodně vybraných pacientů (10). U HF_{rEF} zůstává čtyřkombinace ARNI/ACEi + betablokátor + spironolakton/eplerenon + SGLT2i; u HF_{mrEF}/HF_{pEF} jsou základem SGLT2i; finerenon lze zvážit u vhodných pacientů na základě FINEARTS-HF a GLP-1 RA / duální inkretinovou léčbu u obezity podle indikace (9, 16–18, 31). U ASCVD s vysokým LDL-C je prioritou časná intenzifikace hypolipidemické léčby: vysokointenzivní statin,

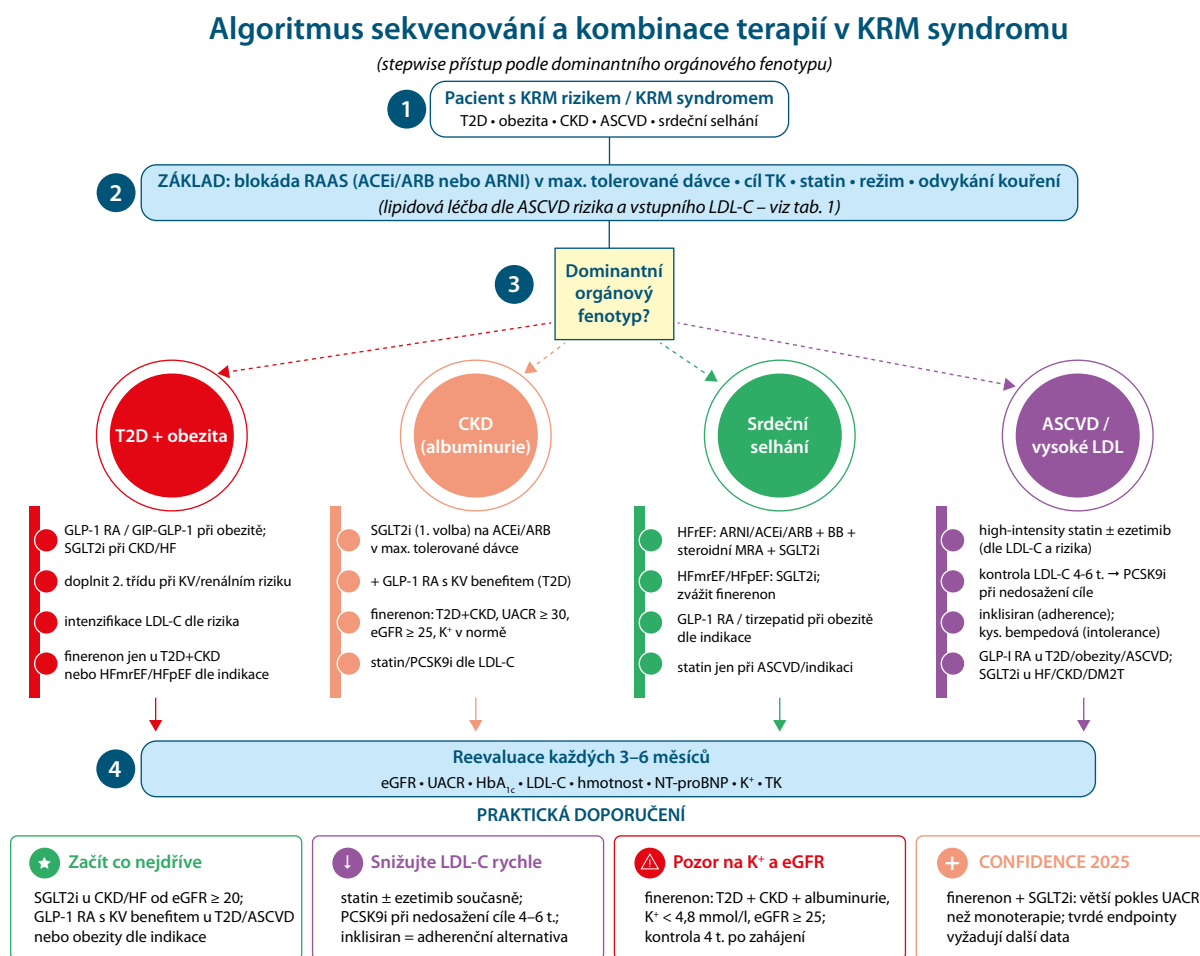
u velmi vysokého rizika často již iniciálně v kombinaci s ezetimibem; při nedosažení cíle LDL-C po 4–12 týdnech přidání PCSK9i, případně inklisiranu při problémech s adherencí nebo dostupností častější injekční léčby (20, 21, 24–27).

Modelová analýza Neuen et al. odhadla, že u 50letého pacienta s DM2T a albuminurií může kombinace SGLT2i, GLP-1 RA a nesteroidního MRA oproti konvenční léčbě založené na blokádě RAAS a kontrole tradičních rizikových faktorů prodloužit přežití bez MACE o 3,2 roku, bez HHF o 3,2 roku, bez progresu CKD o 5,5 roku a celkové přežití o 2,4 roku. Tyto údaje je však třeba interpretovat jako modelové odhady založené na nepřímé kombinaci dat z klinických studií, nejedná se o randomizované studie trojkombinace (30). Komplementarita efektů je dále podporována daty z randomizovaných studií a meta-analýz pro renální i KV endpointy (7, 10, 19, 30).

Bezpečnost a praktická opatření

V prvních 12 měsících jsou doporučeny kontroly à 4–8 týdnů (tolerance, eGFR, kalemie, glykemie, HbA_{1c}, LDL-C, tělesná hmotnost), poté à 3–6 měsíců. Vstupní pokles eGFR po zahájení SGLT2i, ACEi/ARB nebo finerenonu o 10–20 % je očekávaný a sám o sobě není důvodem k vysazení – přerušujeme pouze při akutním poklesu > 30 % nebo při klinických známkách prerenálního selhání. Hyperkalemii řešíme preventivně: zahájení finerenonu při K⁺ < 4,8 mmol/l, kontrola za 4 týdny, v hraničních hodnotách zvážit vazač draslíku (patiromer, natrium-zirconium-cyklosilikát). SGLT2i mají antikalemičtí efekt a v kombinaci s finerenonem snižují incidenci hyperkalemie, což podporují i data ze studie CONFIDENCE a konsenzu ABCD/UKKA (10, 29). Pro zlepšení adherence se doporučuje fixní kombinace (statin + ezetimib), nízkofrekvenční subkutánní léčba (inklisiran 2× ročně) a edukace pacienta. U KRM stadia 4 je nutná polyfarmakologie 8–12 léků; proto je o to důležitější deeskalace léků bez prokázané indikace (zejména DPP-4i po nasazení GLP-1 RA nebo sulfonylurea).

Obr. 2. Algoritmus sekvenování a kombinace terapií u pacienta s KRM. Po stabilizaci základní léčby postupujeme podle dominantního orgánového fenotypu. Pacienti s KRM stadiem ≥ 2 obvykle vyžadují kombinaci více tříd podle fenotypu a rizika. Je doporučeno reevaluovat eGFR, UACR, HbA_{1c}, LDL-C, hmotnost, NT-proBNP, kalemii a TK každé 3–6 měsíců. Upraveno podle (2, 10, 13, 20, 21, 31)



Závěr

KRM syndrom je klinicky operativní rámec, který pomáhá určit, jak a v jakém pořadí kombinovat čtyři moderní třídy: SGLT2i, GLP-1 RA, hypolipidemika a finerenon. Většina indikací přesahuje původní rámec diabetologie, kardiologie a nefrologie. Studie CONFIDENCE 2025 podpořila proveditelnost a krátkodobý albuminurický efekt současného zahájení empagliflozinu a finerenonu u DM2T s CKD;

dopad této strategie na tvrdé renální a KV endpointy však vyžaduje další data. Doporučení ACC/AHA 2026 a ESC/EAS 2025 konvergují k agresivnějšímu, časnému a kombinovanému přístupu v lipidové oblasti, který je s konceptem KRM plně kompatibilní. Pragmatický algoritmus „čtyři pilířů, čtyři týdnů“ s reevaluací každých 3–6 měsíců dnes umožňuje internistovi přiblížit pacienta k optimálnímu, evidencí podloženému schématu léčby.

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:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–1635.
2. Ndumele CE, Neeland JJ, Tuttle KR, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1636–1664.
3. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes (FIDELIO-DKD). *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–2229.
4. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes (FIGARO-DKD). *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252–2263.
5. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–127.
6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–1446.
7. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes (FLOW). *N Engl J Med*. 2024;391(2):109–121.
8. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes (SELECT). *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–2232.
9. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (FINEARTS-HF). *N Engl J Med*. 2024;391(16):1475–1485.
10. Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, et al. Finerenone with Empagliflozin in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes (CONFIDENCE). *N Engl J Med*. 2025;393(6):533–543.
11. Allahwala MA, Marathe CS, Nelson AJ, et al. Established and Emerging Therapies for Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: Harnessing the Benefits of SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Beyond. *Heart Lung Circ*. 2025;34(11):995–1005.
12. Avogaro A, Gori M, Grandaliano G, et al. Implementing sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: a multidisciplinary expert perspective. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2026; in press.

13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117–S314.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Public Review Draft, March 2026. [Internet]. Available from: <<https://kdigo.org>>.
15. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043–4140.
16. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity (STEP-HFpEF). *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069–1084.
17. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes (STEP-HFpEF DM). *N Engl J Med.* 2024;390(15):1394–1407.
18. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity (SUMMIT). *N Engl J Med.* 2025;392(5):427–437.
19. Shokravi A, Seth J, Mancini GBJ. Cardiovascular and renal outcomes of dual combination therapies with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose transport protein 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):370.
20. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2026; doi: 10.1016/j.jacc.2025. 11. 016.
21. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;46(42):4359–4378.
22. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes (IMPROVE-IT). *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387–2397.
23. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with ASCVD (RACING). *Lancet.* 2022;400(10349):380–390.
24. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease (FOURIER). *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–1722.
25. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome (ODYSSEY OUTCOMES). *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097–2107.
26. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease (FOURIER-OLE). *Circulation.* 2022;146(15):1109–1119.
27. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol (ORION-10 and ORION-11). *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507–1519.
28. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients (CLEAR Outcomes). *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353–1364.
29. Khine MT, De P, Frankel AH, et al. Consensus Statement: Finerenone in the Management of Diabetes Kidney Disease (ABCD/UKKA). *Br J Diabetes.* 2024;24(2):1–14.
30. Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, Claggett BL, Fletcher RA, Arnott C, et al. Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared With Conventional Care in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation.* 2024;149(6):450–462.
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–3639.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854–865.
33. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–1289.
34. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (IRIS). *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321–1331.

INZERCE