proLékaře.cz | 25.11.2026

Semaglutid ve studii SELECT potvrzuje své postavení v kardiovaskulární prevenci

Semaglutide confirms its position in cardiovascular prevention in the SELECT study

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.** | michal.vrablik@lf1.cuni.cz | www.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 16. 4. 2024

Příběh semaglutidu a studie SELECT

Příběh semaglutidu a studie SELECT by si svým vývojem a významem zasloužil snad i dramatického filmového zpracování, ovšem se šťastným koncem. Je až příliš snadné dnes říct, že bylo od začátku zřejmé, že jiný než šťastný konec to nebude.

Na druhé straně dobrodružný příběh SGLT2-inhibitorů (SGLT2i) v sekundární prevenci po infarktu myokardu (IM), a to navzdory mnoha úspěchům hlavních hrdinů v každé dosavadní kapitole, nakonec neskončil, jak jsme si všichni přáli. Jak vyplynulo z nedávno publikované studie EMPACT-MI ze začátku dubna letošního roku, jejíž hlavní výsledky byly prezentovány na konferenci ACC před několika týdny, SGLT2i empagliflozin naneštěstí navázal na neúspěch dapagliflozinu a neprokázal snížení rizika první hospitalizace pro srdeční selhání (SS) nebo úmrtí z jakékoli příčiny u pacientů po akutním infarktu myokardu.

Příběh semaglutidu ve studii SELECT provázelo napětí spíše v průběhu tohoto klinického hodnocení. I když nás již několik let vedou poznatky získané z různých úhlů pohledu na tuto problematiku k závěru, že je nadváha (preobezita) a obezita významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních nemocnění (KVO), a tedy významnější snížení hmotnosti by mělo vést k snížení kardiovaskulárního (KV) rizika a potenciálně i mortality, dosud žádná farmakologická léčba obezity nebyla schopna mortalitní benefit potvrdit, a to i bez ohledu na charakteristiky testované populace.

Obzvláště napínavé období, které také otevřelo prostor pro různé spekulace, nastalo po interim analýze studie SELECT. Studie byla totiž navržena s jedním průběžným testem superiority primárního složeného KV-endpointu: 3bodový MACE = úmrtí z KV-příčin + nefatální IM + nefatální cévní mozková příhoda (CMP), když bylo dosaženo dvou třetin celkového plánovaného počtu příhod primárního endpointu.

Nezávislý výbor pro sledování průběhu studie provedl toto průběžné hodnocení 19. července 2022 na základě 831 příhod primárního endpointu, které byly zaznamenány k 15. červnu 2022, a doporučil, aby studie pokračovala bez úprav. To vyvolalo rozpaky a otázky ohledně naděje na šťastný konec, protože optimisté předpokládali výrazný benefit, který měl vést k předčasnému ukončení studie.

Ke konečnému uzamčení databáze došlo po více než jednom roce,18. července 2023, kdy bylo dosaženo počtu 1 270 sledovaných příhod.

Dnes již víme, že semaglutid v dávce 2,4 mg podávaný ve studii SELECT snížil významně riziko KV-příhod ve sledované populaci velmi vysoce rizikových obézních pacientů bez diabetu. Z pohledu Food and Drug Administration jsou výsledky natolik přesvědčivé, že tato 8. března 2024 schválila novou indikaci pro injekční semaglutid v dávce 2,4 mg (s obchodním názvem Wegovy®). Semaglutid 2,4mg je tak nyní v USA indikován nejen k léčbě obezity, ale také ke snížení rizika úmrtí z KV-příčin, snížení rizika srdečního infarktu a mrtvice u (pre)obézních dospělých s KVO.

U nás v Evropě nyní netrpělivě čekáme na závěry EMA, které snad lze očekávat v nejbližších měsících.

Studie SELECT z blízka

Přibližme si studii SELECT o něco více. Do studie bylo zařazeno téměř 18 000 pacientů s BMI ≥ 27 kg/m^2 (průměrný BMI byl 33 kg/m^2), s hodnotou glykovaného hemoglobinu < 48 mmol/mol (průměrný HbA_{1c} byl 40 mmol/mol) a anamnézou IM, CMP nebo symptomatického onemocnění periferních tepen. Většina pacientů byla mužského pohlaví (72 %), v průměrném věku 62 let, a zejména s IM v anamnéze. Pacienti dostávali buď subkutánně podávaný semaglutid (titrovaný až na dávku 2,4 mg 1krát týdně, pokud byl tolerován), nebo placebo. Je důležité zmínit, že se jednalo o pacienty nediabetiky. Z účasti na studii byly vyloučeni pacienti s diagnózou diabetu, nebo pacienti užívající antidiabetickou léčbu anebo pacienti s hodnotou HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol.

Během průměrné doby sledování, která činila 40 měsíců, byl semaglutid přidán ke standardu léčby (většina pacientů měla hypolipidemickou a antihypertenzní léčbu a užívala betablokátory)

proLékaře.cz | 25.11.2026

a péče v rámci sekundární prevence po IM, snížil relativní riziko MACE v porovnání s placebem o 20 % (HR: 0,80; 95% CI: 0,72 – 0,90; p < 0,001). V absolutním vyjádření se primární endpoint vyskytl u 569 z 8 803 pacientů (6,5 %) ve skupině užívající semaglutid a u 701 z 8 801 pacientů (8,0 %) ve skupině užívající placebo.

Za zmínku rozhodně stojí celá řada výsledků, z nichž zmíníme to nejpodstatnější. Co se týká úmrtí ze všech příčin, semaglutid numericky snížil riziko v porovnání s placebem o 19 % (HR: 0,81; 95% CI: 0,71 – 0,93). Hodnota *p* však chybí, jelikož autoři studie se zavázali k hierarchickému testování, přičemž testování bylo zastaveno u prvního sekundárního endpointu, u mortality z KV-příčin (HR: 0,85; 95% CI: 0,71 – 1,01; p = 0,07). I když se křivky pro úmrtí z KV-příčin krátce po randomizaci oddělily, v dalším průběhu se spojily a znovu oddělily. Autoři studie včetně hlavního autora, prof. A. M. Lincoffa, považují za nejpravděpodobnější příčinu zvratů ve vývoji křivek špatnou klasifikaci příčiny úmrtí pod vlivem probíhající pandemie COVID-19. Správnost jejich předpokladu se dá opřít nejen o zjevné oddělení křivek celkové mortality v celém průběhu studie a stejně tak číselné vyjádření se snížením relativního rizika o 19 %, ale také o konzistentnost příznivého efektu semaglutidu napříč celou řadou KV-endpointů jako například nefatálních IM (HR: 0,72; 95% CI: 0,61 – 0,85), ale také o konzistentnost redukce primárního endpointu MACE napříč podskupinami pacientů. S ohledem na statistický plán studie musíme však výše komentovaný vliv na celkovou úmrtnost během studie vnímat jako exploratorní.

Podívejme se ještě na možné mediátory příznivého ovlivnění KV-příhod ve studii SELECT. Jistě nepřekvapí, že se tělesná hmotnost v aktivně léčené skupině pacientů snížila významně více než v placebové větvi (rozdíl 8,51 %). Semaglutid snížil krevní tlak o 3,3/0,55 mm Hg ve srovnání s placebem, zatímco tepovou frekvenci zvyšoval o 3,1/min. Za zásadní z hlediska posuzování vlivu na průběhu aterosklerotických cévních změn bychom měli považovat vliv na intenzitu subklinického zánětu, hodnocenou vlivem na hladiny hsCRP, který se v semaglutidové větvi snížil o 37,8 %. Vliv na lipidové spektrum byl podle očekávání relativně malý, nejvýznamnější změny zaznamenaly hladiny triglyceridů, které semaglutid snížil o 15 %. Připomeňme, že vliv agonistů GLP1-receptorů (GLP1-RA) na lipidogramu nalačno je malý, hlavní význam má ovlivnění postprandiální fluktuace hladin lipoproteinů. Nepřekvapí ani, že pacienti léčení semaglutidem měli podstatně lepší parametry glukózového metabolizmu.

Pohled na grafy sledující vývoj sledovaných klinických ukazatelů v čase poskytuje zajímavou informaci. Křivky charakterizující placebovou a aktivně léčenou větev se začínají separovat velmi brzy a ve 3. měsíci vidíme znatelný rozdíl. Ve srovnání například s liraglutidovou studií LEADER se efekt léčby projevuje dříve. Můžeme jenom spekulovat, zdali se jedná o vliv selekce pacientů (dominantně pacienti s ischemickou chorobou srdeční po akutní koronární příhodě), nebo o odlišnosti v působení obou glutidů.

V každém případě rozšiřuje studie SELECT naše chápání GLP1-RA v terapeutickém algoritmu rizikových pacientů. Kromě jejich použití jako antidiabetik a antiobezitik GLP1-RA stále více vnímáme jako léčiva působící proti ateroskleróze, jejichž efekt se uplatňuje nezávisle na přítomnosti diabetu.

Použitá literatura

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.

2. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med 2023; 389(24): 2221–2232. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>. Supplementary Appendix (nejmoa2307563_appendix.pdf).

3. Butler J, Schuyler Jones W, Udell JA et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2024; 390(16): 1455–1466. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2314051>.

4. Lincoff AM, Ryan DH, Esbjerg S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes. Reply. N Engl J Med 2024; 390(8): 768–769. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2400414>.

5. Volpe M, Borghi C, Cameli M et al. How cardiologists can manage excess body weight and related cardiovascular risk. An expert opinion. Int J Cardiol 2023; 381: 101–104. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.03.054>.

6. FDA Approves First Treatment to Reduce Risk of Serious Heart Problems Specifically in Adults with Obesity or Overweight. Dostupné z WWW: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-reduce-risk-serious-heart-problems-specifically-adults-obesity-or> [08/03/2024].

7. Wegovy® approved in the US for cardiovascular risk reduction in people with overweight or obesity and established cardiovascular disease. Press release 08/03/2024. Dostupné z WWW: <https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=167030>.

8. Novo Nordisk A/S: Semaglutide 2.4 mg reduces the risk of major adverse cardiovascular events by 20% in adults with overweight or obesity in the SELECT trial. Press release 08/08/2023. Dostupné z WWW: <https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=166301>.

9. US FDA grants Fast Track designation to Jardiance® (empagliflozin) to improve outcomes following a heart attack. Eli Lilly and Company. Dostupné z WWW: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/us-fda-grants-fast-track-designation-jardiancer-empagliflozin>.

10. EMPACT-MI: Is Preventing HF After Heart Attack the Next Frontier for SGLT2 Inhibitors? Dostupné WWW: <https://www.ajmc.com/view/empact-mi-is-preventing-hf-after-heart-attack-the-next-frontier-for-sglt2-inhibitors->.

11. Early Empagliflozin Doesn't Curb HF Hospitalizations, Deaths Post-MI: EMPACT-MI. Conference News ACC 2024. Dostupné z WWW: <https://www.tctmd.com/news/early-empagliflozin-doesnt-curb-hf-hospitalizations-deaths-post-mi-empact-mi>.

12. Vorlíčková P, Mayer O Jr, Bruthans J et kal. Změny v adherenci k doporučené cílové hodnotě LDL cholesterolu mezi lety 2006 a 2017 u českých pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční. Cor Vasa 2019; 61(1): 20–27. Dostupné z WWW: https://e-coretvasa.cz/pdfs/cor/2019/01/03.pdf>.

13. Ryan DH, Deanfield JE, Jacob S et al. Prioritizing obesity treatment: expanding the role of cardiologists to improve cardiovascular health and outcomes. Cardiovasc Endocrinol Metab 2023; 12(1): e0279. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/XCE.0000000000000279>.

14. Semaglutide 'A New Pathway' to CVD Risk Reduction: SELECT. Dostupné z WWW: <https://www.medscape.com/viewarticle/998373?scode=msp&st=fpf&socialSite=google&icd=login_success_gg_match_fpf&form=fpf>.

15. Full SELECT Results Affirm CV Risk Reduction With Semaglutide in Nondiabetics. Conference News AHA 2023. Dostupné z WWW: <https://www.tctmd.com/news/full-select-results-affirm-cv-risk-reduction-semaglutide-nondiabetics>.

16. EMPACT-MI: Empagliflozin Post MI Does Not Lower Risk of First HF Hospitalization, Death. ACC News Story. [06–04–2024]. Dostupné z WWW: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2024/04/02/17/02/sat-930am-empact-mi-acc-2024>.

17. James S, Erlinge D, Storey RF et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. NEJM Evid 2024; 3(2): EVIDoa2300286. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/EVIDoa2300286>.