proLékaře.cz | 22.11.2026

ODYSSEY OUTCOMES štúdia: ďalšie klinicky užitočné analýzy

ODYSSEY OUTCOMES Study: other clinical relevant analyses

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.unb.sk

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 24. 3. 2019

Úvod

V dňoch 16.–18. 3. 2019 sa v New Orleans (USA) konal kongres Americkej kardiologickej spoločnosti (American College of Cardiology – ACC). V rámci bohatého programu zaujal predovšetkým blok venovaný recentným výsledkom štúdie ODYSSEY OUTCOMES. Jednotlivé prednášky sa venovali výskytu polyvaskulárnych ochorení u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, preventívnemu efektu liečby alirokumabom u pacientov po infarkte myokardu a redukcii kardiovaskulárnych ochorení pri liečbe alirokumabom.

Jukema JW (Leiden, Holandsko)
Polyvaskulárne ochorenie pacientov v štúdii ODYSSEY OUTCOMES

Hlavné výsledky štúdie boli publikované v r. 2018 (v zahraničí, ale i v Česku a na Slovensku). Ide tu o pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS), takmer 19 000 chorých, ktorí boli najprv hospitalizačne liečení revaskularizačnou liečbou, dostali skvelú liečbu v rámci sekundárnej prevencie, vrátane liečby silnými statínmi (atorvastatín, rosuvastatín v najvyšších tolerovaných dávkach) a v období 1 mesiac po AKS až 1 rok po AKS boli randomizovaní k liečbe alirokumabom vs placebom.

Pacienti s periférnym arteriálnym ako aj cerebrovaskulárnym ochorením mávajú (oproti osobám bez týchto ochorení) zvýšené riziko výskytu veľkých kardiovaskulárnych (KV) príhod i mortality. Ak pritom ide aj o pacientov s AKS, tak je toto riziko ohromne zvýšené. Táto analýza sa dotýka pacientov v tejto štúdii, ktorí trpeli buď len samotným koronárnym ochorením (17 370 pacientov), ďalej buď ochorením 2 cievnych riečísk (buď periférnym arteriálnym ochorením v počte 6 120 pacientov, alebo cerebrovakulárnym ochorením v počte 795 pacientov) alebo dokonca ochorením až 3 cievnych riečísk, t. j. koronárneho, periférnevaskulárneho a cerebrovaskulárneho riečiska (149 pacientov). Analýza sa sústredila na zhodnotenie výskytu veľkých KV-príhod (Major Adverse Cardiac Events – MACE) a výskytu mortality v priebehu štúdie. Dôraz bol kladený na posúdenie, ako je to so spomínanými príhodami a mortalitou (oproti osobám len s koronárnym ochorením) v prípade pacientov s periférnevaskulárnym či cerebrovaskulárnym ochorením, ako aj spolu so všetkými troma vaskulárnymi riečiskami s aterosklerotickým ochorením. Tiež sa analyzoval benefit liečby alirokumabom u týchto pacientov. Prítomnosť vaskulárnych ochorení bola dokumentovaná z klinických dokladov o zaradených pacientov v štúdii.

Štatistická analýza zohľadňovala princíp ITT (Intention-to-Treat) a použila Coxovu regresnú analýzu a vyjadrila redukciu už spomínaných príhod (relatívnu, absolútnu) pomocou liečby alirokumabom.

Vstupné charakteristiky pacientov:

- vek 58 r (celého súboru), 62 r (periférnevaskulárne a cerebrovaskulárne ochorenie ako podskupina) a 66 r (podskupina s troma vaskulárnymi ochoreniami)
- zastúpenie žien v rovnakom poradí (24,7 % – 26,7 % – 33,2 % – 24,8 %)
- typ infarktu: STEMI (35,1 % – 31,1 % – 28,6 % – 22,8 %), NSTEMI (47,9 % – 56,3 % – 55,4 % – 63,1 %) a nestabilná angina pectoris (17,1 % – 11,7 % – 16 % – 14,1 %)
- liečba silnými statínmi vo vysokej dávke (89,2 % – 86,1 % – 85,4 % – 81,2 %)
- vstupná sérová hladina LDL-C (86 – 91 – 90 – 95 mg/dl)
- proporcia pacientov s LDL-C ≥ 2,6 mmol/l (29,1 % – 35,7 % – 36,5 % – 40,9 %)
- glomerulárna filtrácia (78,5 – 74,1 – 72,9 – 67 ml/min.) a GF < 60 ml/min. (12 % – 22,1 % – 25,9 % – 39,6 %)
- proporcia diabetikov (27,7 % – 36,9 % – 43,9 % – 43,6 %) a prediabetikov (43,9 % – 42,6 % – 37,6 % – 38,3 %)
- proporcia fajčiarov (24,1 % – 31 % – 18,5 % – 28,9 %)
- hypertonici (62,9 % – 80,2 % – 87,3 % – 91,3 %), prekonaný infarkt myokardu (18,1 % – 33,4 % – 28,4 % – 41,6 %), prekonaná mozgová príhoda (0 % – 0 % – 66,2 % – 57 %), chronická obštrukčná choroba pľúc (3,5 % – 10,5 % – 5,8 % – 15,4 %) a stav po aorto-koronárnom by-passe (4,8 % – 13,4 % – 11,4 % – 32,2 %)

proLékaře.cz | 22.11.2026

Výsledky:
Výskyt veľkých kardiovaskulárnych príhod (úmrtie, nefatálny infarkt myokardu či mozgová cievna príloha): **a)** len podskupina s koronárnym ochorením, u ktorej alirokumab redukoval výskyt o 1,4 % (absolútna redukcia rizika) **b)** podskupina s postihnutím 2 vaskulárnych riečísk (koronárneho + periférnevaskulárneho alebo koronárneho + cerebrovaskulárneho), u ktorej alirokumab redukoval výskyt o 1,9 % (absolútna redukcia rizika) **c)** podskupina s postihnutím všetkých 3 riečísk, u ktorej alirokumab redukoval výskyt o 13 % (absolútna redukcia rizika, s veľkými konfidenčnými intervalmi pre menší počet členov podsúboru)

Výskyt mortality: **a)** len podskupina s koronárnym ochorením, u ktorej alirokumab redukoval mortalitu o 0,4 % (absolútna redukcia rizika) **b)** podskupina s postihnutím 2 vaskulárnych riečísk (ako v prípade výskytu veľkých príhod), u ktorej alirokumab mortalitu redukoval o 1,3 % (absolútna redukcia rizika) a **c)** podskupina s postihnutím všetkých 3 riečísk, u ktorej alirokumab redukoval mortalitu až o 16,2 % (redukcia absolútneho rizika). Všetky analýzy redukcie príhod i mortality boli vysoko štatisticky významné ($p < 0,002$).

Bezpečnosť liečby alirokumabom bola výborná aj v podskupinách pacientov s polyvaskulárnym ochorením.

Záver:
Pacienti s nedávno prekonaným AKS a následnou výbornou liečbou v sekundárnej prevencii, včítane silnej statínovej liečby, boli analyzovaní i z pohľadu výskytu (prítomnosti) ochorenia ďalšieho vaskulárneho (nekoronárneho) riečiska (perifernevaskulárneho alebo cerebrovaskulárneho alebo oboch súčasne). Výskyt veľkých kardiovaskulárnych príhod aj mortality stúpal s počtom postihnutých vaskulárnych riečísk, títo pacienti boli tiež starší, mali viacej NSTEMI infarktov, predstavovali podskupinu pacientov vyššou proporciou hladín LDL-C > 2,6 mmol, mali i vyšší výskyt diabetikov/prediabetikov, hypertonikov i chorých s dávnejšie prekonanými KV-ochoreniami a s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a tiež mali horšiu funkciu obličiek oproti pacientom, u ktorých bolo postihnuté len koronárne riečisko. Liečba alirokumabom prispela k významnej redukcii spomínaných KV-príhod i mortality a táto redukcia sa zvyšovala so zvyšujúcou sa rizikovosťou chorých podľa počtu vaskulárnych riečísk. Liečba bola bezpečná.

White HD (Auckland, Nový Zéland)
Pacienti so vznikom infarktu myokardu v štúdii ODYSSEY OUTCOMES a preventívny efekt liečby alirokumabom

V predošlom odseku (polyvaskulárne ochorenie v štúdii ODYSSEY OUTCOMES) je stručne predstavená táto štúdia, a preto sa tomuto problému už nevenujem. Táto analýza sa sústreďuje na pacientov, ktorí v priebehu tejto štúdie prekonali (ďalší) infarkt. Podľa „tretej" univerzálnej definície a klasifikácie infarktu myokardu poznáme 5 typov infarktu, ale akcent v tejto analýze je kladený na prvé dva typy infarktu myokardu (IM): typ 1 (tzv. klasický IM), vyvolaný obvykle ruptúrou aterosklerotického koronárneho plaku (plátu), ev. eróziou plaku, a typ 2 (vyvolaný poruchou rovnováhy dodávky a potreby myokardiálneho kyslíka). Poznáme i ďalšie typy IM: typ 3 (kardiovaskulárne úmrtie bez zvýšenia biomarkeru nekrózy), typ 4a (infarkt vzniklý pri perkutánnej koronárnej intervencii), typ 4b (infarkt v súvislosti s trombózou stentu), typ 4c (infarkt v súvise s restenózou) a typ 5 (infarkt pri vykonaní aorto-koronárneho by-passu).

Cieľom tejto analýzy bolo zhodnotiť, aký efekt mala liečba alirokumabom na výskyt dvoch typov infarktu myokardu (typ 1 a typ 2). Klasifikovanie typu infarktu u pacienta zabezpečovala v štúdii tzv. centrálna komisia hodnotiaca príhody. Autori hodnotili i mortalitu po infarkte. Efekt liečby bol vyhodnocovaný Coxovou regresnou analýzou a táto analýza zhodnocovala aj prediktory vzniku oboch typov infarktu.

Vstupné charakteristiky:
Osoby s prekonaním infarktu myokardu typu 2 boli staršie (65 r vs 58 r), viac zastúpení boli medzi nimi afro-američania i aziati, tieto osoby trpeli výraznejšie prítomnosťou rizikových faktorov a mali aj nižšiu glomerulárnu filtráciu.

Výsledky:
Po randomizácii chorých do štúdie ODYSSEY OUTCOMES sa vyskytlo spolu u 1 383 pacientov (7,3% súboru) až 1 860 prípadov infarktu: **a)** 991 pacientov utrpelo 1 223 infarktov typu 1 **b)** 287 pacientov utrpelo 386 infarktov typu 2 **c)** 2 pacienti utrpeli infarkt typu 3 **d)** 225 pacientov utrpelo 244 infarktov typu 4 a **e)** 5 pacienti prekonali 5 infarktov typu 5.

Sérové hladiny LDL-C vstupne a po 12 mesiacoch liečby: **a)** vstupne (placebová i alirokumabová podskupina s hodnotou 92 mg/dl) **b)** po 12 mesiacoch (placebová podskupina: 96 mg/dl a alirokumbvová podskupina: 43 mg/dl – t. j. s 54% poklesom v priebehu 1-ročnej liečby).

Incidencia prvého postrandomizačného infarktu myokardu: placebová podskupina (744 pacientov, 7,8 %) a alirokumabová podskupina (639 pacientov, 6,8 %), takže relatívne riziko bolo 0,85 (s konfidenčnými intervalmi 0,77 – 0,95; p: 0,003), liečbou alirokumabom poklesol teda výskyt týchto IM o 15 % (analýza podľa princípu ITT).

Výskyt infarktov myokardu typu 1 bol v placebových ramenách liečby asi 4-násobne častejší ako typ 2 (v priebehu celej štúdie). Liečba alirokumabom uspela u oboch typov infarktu: u typu 1 IM bol alirokumabom výskyt infarktov redukovaný o 13 % (placebová podskupina: 528 infarktov – 5,6 % a alirokumabová podskupina: 463 infarktov – 4,9 %) s RR: 0,87, CI: 0,77 – 0,99, p: 0,032) a u typu 2 IM až o 23 % (placebová podskupina: 162 infarktov – 1,7 % a alirokumabová podskupina – 1,3 % s RR: 0,77, CI: 0,61 – 0,97, p: 0,025). Dal sa hodnotiť ešte efekt liečby v prípade infarktov typu 4b s trombózou stentu (placebové rameno liečby 50 infarktov – 0,5 % a alirokumabové rameno liečby 46 infarktov – 0,5 %), teda s RR: 0,94 a CI: 0,72 – 1,22, nevýznamné).

Efekt liečby alirokumabom podľa typov IM: **a)** EKG-klasifikácia IM – NSTEMI (placebové remeno liečby 529 – 5,6 % infarktov, alirokumabové rameno liečby 437, infarktov – 4,6 % s RR: 0,82 a CI: 0,72–0,93, p: 0,002), STEMI (placebové rameno liečby 109

proLékaře.cz | 22.11.2026

infarktov – 1,2 %, alirokumabové rameno liečby 92 infarktov – 0,5 % s RR: 0,84 a CI: 0,64 – 1,11, nevýznamné) **b**) Q-klasifikácia – Q typ IM (placebové rameno liečby 71 infarktov – 0,9 %, alirokumabové rameno liečby 52 infarktov – 0,5 % s RR: 0,73 a CI: 0,51 – 1,04 s p: 0,08), non-Q typ (placebové rameno liečby 560 infarktov – 5,9 %, alirokumabové rameno liečby 483 infarktov – 5,1 % s RR: 0,86 a CI: 0,76 – 0,97 a p: 0,013).

Výskyt infarktov myokardu podľa hladín sérových biomarkerov a efekt liečby alirokumabom: **a)** biomarker zvýšený v úrovni 1- až < 3-násobku hornej normy (proporcia pacientov: placebová podskupina: 2,2 %, alirokumabová podskupina 2,1 % a efekt liečby s RR: 0,97 nevýznamný) **b)** biomarker zvýšený v úrovni 3- až < 10-násobku hornej normy (placebová skupina: 1,8 % a alirokumabová skupina: 1,4 % s RR: 0,77, významný vplyv liečby) **c)** biomarker zvýšený v úrovni 10- až < 100-násobku normy (placebová podskupina: 2,7 % a alirokumabová podskupina: 2,3% s RR: 0,83, významný vplyv) a d) biomarker zvýšený v úrovni > 100násobku normy (placebová podskupina: 1,0 %, alirokumabová podskupina: 0,8 % s RR: 0,77, významný vplyv)

Independentné prediktory typu infarktov: typ 1 IM (bypassová liečba, fajčenie, mozgová príhoda, hladina LDL-C, revaskularizácia pri AKS), typ 2 IM (chronická obštrukčná choroba pľúc, vek a sérová hladina HDL-C) pri multivariantnej analýze

Úmrtie pri spomínaných typoch infarktu: typ 1 IM (11,9 %) a typ 2 IM (25,4 %); efekt liečby alirokumabom: u typu 1 IM s RR: 0,69 a u typu IM 2 s RR: 0,90 (u typu 1 rozdiel voči placebovej liečbe významný).

Limitácie analýzy: nebol algoritmus pre rozdelenie typov IM, pri revaskularizácii AKS nebol rutínne sledovaný biomarker, len prvý infarkt po randomizácii tu bol analyzovaný.

Záver analýzy:
Alirokumab v klinickej štúdii ODYSSEY OUTCOMES významne redukoval výskyt oboch typov infarktu myokardu, t. j. typu 1 i typu 2. V prípade typu 1 infarktu liečebný benefit narastal v čase (teda s trvaním liečby). V prípade typu 2 infarktu sa zdá (prvé takéto údaje), že hypolipidemická intenzívna liečba tento výskyt tiež redukuje. Efekt liečby alirokumabom bol osobitne silný v prípadoch veľkých infarktov (u tejto skupiny biomarkery boli výrazne zvýšené: ≥ 3-násobne oproti hornej hranici normy). Alirokumab ďalšou redukciou sérových hladín LDL-C významne redukuje aj výskyt reinfarktov oboch typov (1 i 2) po prekonaní AKS.

Goodman SG (Alberta, Edmonton, Kanada)
Pacienti s AKS, zvýšenými aterogénnymi lipoproteinami a predtým realizovaným aorto-koronárnym by-passom profitujú z liečby alirokumabom – pohľad z klinickej štúdie ODYSSEY OUTCOMES

Pacienti s anamnézou aorto-koronárneho by-passu majú obvykle extenzívny nález na koronárnych tepnách a tiež sú vo vysokom riziku pre výskyt ďalších KV-príhod a aj KV-mortality.

Vstupné charakteristiky pacientov:
V tejto analýze boli pacienti rozdelení nasledovne: **a)** bez by-passu (CABG – 16 896 osôb) **b)** by-pass vykonaný po vstupnom AKS ale pred randomizáciou (1 025 osôb) a **c)** by-pass vykonaný pred vstupným AKS (1 003 osôb). Autori analyzovali benefit liečby alirokumabom.

Výsledky:
Primárny end-point štúdie (výskyt nefatálneho infarktu, cievnej mozgovej príhody a úmrtia): **a)** podskupina bez by-passu – placebové rameno (851 príhod, 10.2%), alirokumabové rameno (747 príhod, 8,8 %) s RR: 0,86 (významné pre liečbu alirokumabom) **b)** podskupina s by-passom po AKS, ale pred randomizáciou – placebové rameno (40 príhod, 7,5 %) a alirokumabové rameno (33 príhod, 6,7 %) s RR: 0,85 (nevýznamné) **c)** podskupina s by-passom pred AKS – placebové rameno (155 príhod, 30,9 %), alirokumabové rameno (123 príhod, 24,5 %) s RR: 0,77 (významná redukcia); všetci títo pacienti – placebové rameno (1 052 príhod, 11,1 %), alirokumabové rameno (903 príhod, 9,5 %) s RR: 0,85, významné.

Celková mortalita: **a)** podskupina bez by-passu – placebové rameno (314 príhod, 3,7 %) a alirokumabové rameno (278 príhod, 3,3 %) s RR: 0,88 (nevýznamné) **b)** podskupina s by-pasom po AKS ale pred randomizáciou – placebové rameno (22 príhod, 4,1 %), alirokumabové rameno (18 príhod, 3,6 %) s RR: 0,85 (nevýznamné) **c)** podskupina s by-passom pred AKS – placebové rameno (56 príhod, 11,2 %), alirokumabové rameno (38 príhod, 7,6 %) s RR: 0,67 (hranične nevýznamné); všetci pacienti – placebové rameno (392 príhod, 4,1 %), alirokumabové rameno (334 príhod, 3,5 %) s RR: 0,85, štatisticky významné.

Záver:
Alirokumab viedol k poklesu fatálnych i nefatálnych KV-príhod u chorých s AKS, u ktorých bol pred AKS vykonaný aorto-koronárny by-pass.

Bittner V (Atlanta, USA)
Alirokumab redukuje aj sérovú hladinu Lp(a) a aj touto formou redukuje výskyt KV-príhod – analýza štúdie ODYSSEY OUTCOMES

Táto analýza sa venuje vplyvu alirokumabu na lipoprotein a – Lp(a). Zo štúdií (experimentálnych i klinických) vieme, že Lp(a) podporuje vývoj aterosklerózy a má proinflamačné i protrombotické pôsobenie. Známe sú informácie o tom, že u osôb s vysokými hodnotami sérových hladín Lp(a) býva i vysoký výskyt KV-príhod. Problémom bola donedávna skutočnosť, že nepoznáme liek, ktorý by vedel redukovať sérovú hladinu Lp(a).

Vstupné charakteristiky pacientov:
Pacienti boli podľa sérových hladín Lp(a) rozdelení do 4 kvartilov:
- < 6,7 mg/dl, medián: 2,0
- 6,7–21,2 mg/dl, medián: 12,2

proLékaře.cz | 22.11.2026

- 21,2–59,6 mg/dl, medián: 36,7
- > 59,6 mg/dl, medián: 92,2

Výsledky:
Výskyt veľkých KV-príhod (tzv. MACE) bol v priebehu štúdie v jednotlivých kvartiloch nasledovný: **a)** prvý kvartil (výskyt v placebovom ramene: 228/2403, t. j. 9,5 % vs v alirokumabovom ramene: 211/2 327, t. j. 9,1 % s redukciou absolútneho rizika o 0,4 % v prospech liečby alirokumabom) **b)** druhý kvartil (placebové rameno: 239/2 293, t. j. 10,4 % vs alirokumabové rameno: 219/2 438, t. j. 9,0 % s redukcou absolútneho rizika o 1,4 %); v oboch prípadoch štatisticky nevýznamne **c)** tretí kvartil (placebové rameno: 269/2 373, t. j. 11,3 % vs alirokumabové rameno: 212/2 356, t. j. 9 % s redukciou absolútneho rizika o 2,3 %, významne) a **d)** štvrtý kvartil (placebové rameno: 316/2 393, t. j. 13,2 % vs alirokumabové rameno: 261/2 341, t. j. 11,2 % s redukciou absolútneho rizika o 2,0 % – významne). **V celom súbore** (placebové rameno: 1 052/9 462, t. j. 11,1 % vs alirokumabové rameno: 903/9 462, t. j. 9,5 % s redukciou absolútneho rizika o 1,6 % – štatisticky významne).

Pri **štatistickej analýze** liečby vyhodnocovali efekt nezávisle od vstupnej hodnoty Lp(a) a od vstupnej hodnoty korigovaného LDL-C – cholesterol v častici Lp(a).

Autori vyhodnotili **proporciu redukcie veľkých KV-príhod** (tzv. MACE) zapríčinenú poklesom sérovej hladiny Lp(a) a tiež poklesom korigovanej hodnoty sérového LDL-C: **a)** v oblasti 25. percentilu hodnoty Lp(a) bol malý príspevok (len 4 %) redukcie Lp(a) na MACE **b)** v oblasti 50. percentilu sa tento príspevok zvýšil na 11 % a **c)** v oblasti 75. percentilu už príspevok predstavoval 27 %; teda čím vyššia vstupná hodnota sérového Lp(a), tým väčší benefit alirokumabu pri redukcii hodnoty Lp(a).

V oblasti **redukcie LDL-C alirokumabom** to bolo „opačne“, najväčší úžitok pri hodnotách Lp(a) v sére okolo 25. percentilu sa uplatňoval (pri redukcii MACE) poklesom LDL-C liečbou až v 96 % (prípadov), pri 50. percentile hodnôt Lp(a) poklesom LDL-C liečbou v 89 % pri redukcii MACE, no a pri 75. percentile sérovej hladiny Lp(a) pokles LDL-C liečbou už len v úrovni 73 % na redukcii MACE.

Záver:
Bazálna (vstupná) sérová hladina Lp(a) predikuje výskyt veľkých KV-príhod u chorých s nedávnym AKS. Alirokumab redukoval sérovú hladinu Lp(a) aj LDL-C a oba poklesy nezávisle prispeli k redukcii veľkých KV-príhod. Dominantným faktorom pre redukciu veľkých KV-príhod bol ale pokles hladín sérového LDL-C. Príspevok redukcie hladiny Lp(a) v sére k redukcii veľkých KV-príhod (pomocou liečby alirokumabom) stúpa pri stúpajúcej (t. j. vyššej) vstupnej (bazálnej) hladine Lp(a) a tento pokles sa stáva klinicky zrejmým až u osôb s vysokou sérovou hladinou Lp(a) pred liečbou. Teda – aj s redukciou sérovej hladiny Lp(a) treba počítať pri ovplyvnení výskytu veľkých KV-príhod u osôb po nedávnom akútnom koronárnom syndróme.