

Верифікація звітів про смерть у дослідженні PLATO

У 2011 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) суперечливим рішенням схвалило застосування тикагрелору. Сучасні європейські, канадські й американські настанови віддають перевагу тикагрелору замість клопідогрелю при гострих коронарних синдромах, і ці рекомендації ґрунтуються переважно на результатах дослідження PLATO. Утім, переваги тикагрелору над клопідогрелем у PLATO були непослідовними й мали географічні відмінності залежно від того, чи брав спонсор участь у моніторингу клінічних центрів у певних країнах.

Наступні сумніви стосовно PLATO з'явилися після публікації результатів дослідження PHILLO. Це дослідження було сплановане для отримання регуляторного схвалення тикагрелору в Японії й мало аналогічний PLATO дизайн. Результати PHILLO свідчили про чисельно вищі кардіо-васкулярну та загальну смертність у групі тикагрелору – так само, як повідомлялося за даними незалежного моніторингу в американських центрах PLATO, що поставило під сумнів зменшення смертності в групі тикагрелору в контрольованій спонсором когорті PLATO. Відсутність користі від тикагрелору стосовно смертності, констатована в дослідженні PHILLO, узгоджується з іншими дослідженнями, що обґрунтували незалежну верифікацію випадків смерті в PLATO. Нещодавні дані з великого міжнародного реєстру, керованого урядом США, свідчать про послідовний диспропорційний надлишок смертності, асоційованої з тикагрелором, порівняно з клопідогрелем й, особливо, з прасугрелем. Зрештою, відсутність підтвердження користі щодо смертності в усіх інших дослідженнях тикагрелору також є підставою для верифікації Робочою групою випадків смерті в PLATO (табл. 1). Зазначені невідповідності змусили нас повторно перевірити смертність у цьому дослідженні, попри те що з його завершення минуло 10 років.

Таблиця 1. Смерті в дослідженні PLATO залежно від джерела

| Джерело | Тикагрелор (n) | Клопідогрель (n) | Разом (n) |
|------------------|----------------|------------------|-----------|
| Публікація PLATO | 399 | 506 | 905 |
| Звіт NDA | 420 | 518 | 938 |

Матеріали та методи

Спираючись на Закон про свободу інформації, BuzzFeed (американська інтернет-медіа-компанія. – Прим. ред.) звернулася до федерального суду США з вимогою надати записи, пов'язані з препаратами Brilinta (тикагрелор) і Kengreal (кангрелор), виграла справу й поділилася з нами повним переліком випадків смерті в дослідженні PLATO, наданих спонсором Заявки на реєстрацію нового препарату (New Drug Application, NDA) 22-433. Ми зіставили дані NDA з медичними записами та/або реєстрами, наданими клінічними центрами PLATO, котрі моніторували спонсор. Електронна таблиця NDA містить 938 випадків смерті в PLATO з ідентифікаційним номером, країною, клінічним центром, віком і статтю пацієнта, включенням у ту чи іншу групу терапії, кодами наслідків, датами, а також із точними причинами включення та вибуття з дослідження. Ми отримали дані для 861 пацієнта з PLATO, включно з 52 випадками смерті в 14 клінічних центрах 8 країн, і порівняли їх із такими в переліку NDA.

Результати

Загалом нам вдалося отримати локальні дані пацієнтів із 14 клінічних центрів PLATO у 8 країнах (Канада, Угорщина, Ізраїль, Малайзія, Мексика, Норвегія, Польща та Південна Корея). Головні дослідники з Ізраїлю та Малайзії погодилися співпрацювати, проте не змогли отримати оригінальні клінічні записи. Утім, малайзійська команда дослідників PLATO надала детальні особисті спогади та підтвердила свідчення головного дослідника й наукового координатора стосовно локальних випадків смерті. Інформація про випадки смерті в Польщі ми отримали з польського веб-сайту, котрий містив клінічні записи та розшифровки з національного реєстру Powszechny Elektroniczny System Ewidencji Ludności (Загальна електронна система реєстрації населення).

Більшість смертей у PLATO точно збіглися між локальними записами та подіями, повідомленими в NDA. Дійсно, більшість причин і дат смерті повідомлялися та переносилися належним чином. Проте збіглися не всі записи. Передусім була невідповідність між кількістю смертей у публікації результатів PLATO та кількістю, повідомленою в NDA 22-433 (табл. 1). Насправді це добре, що звіт NDA містить всі смерті, а не лише ті, що використовувалися в ІТТ-аналізах (від intention-to-treat – пацієнти, котрі

Таблиця 2. Підстави для незалежної верифікації випадків смерті в дослідженні PLATO

| Факт із дослідження PLATO | Коментар |
|---|---|
| Невідповідність у смертності між дослідженнями II та III фази | На відміну від дослідження III фази PLATO, у двох попередніх дослідженнях II фази AZD6140 (тикагрелор) vs клопідогрель за участю пацієнтів із NSTEMI, організованих дослідницькою групою TIMI, смертність була вищою в групі тикагрелору |
| Незвично висока смертність після лікування клопідогрелем | Загальна смертність (5,9%) була дуже високою попри те, що 46% отримали попереднє лікування клопідогрелем, значну частку пацієнтів, які не завершили спостереження (14,7%), та відносно коротку тривалість дослідження PLATO (медіана – 10,5 міс) |
| Середня смертність і протилежні результати в США | У США смертність у групі клопідогрелю становила 3,22% (так само, як і в дослідженні vs прасугрелю TRITON-TIMI 38-3,2%), а смертність у групі тикагрелору – 3,84% |
| Відтермінування «користі» щодо смертності для тикагрелору | Відсутність ранньої користі та водночас значний пізній (після 2-3 міс) профілактичний ефект тикагрелору, чого не спостерігалося для жодного антитромбоцитарного препарату в жодному дослідженні ГКС |
| Висока частка судинних смертей | Надмірна частка смертей від судинних причин (89%) у групі клопідогрелю |
| Невідповідність між частотою ІМ та смертністю | Частота ІМ у групі клопідогрелю (6,9%) є реалістичною, проте суперечить необґрунтовано високій (5,1%) частоті судинних смертей |
| Попередження незвичних для антитромбоцитарних препаратів причин смерті | Зниження ризику раптової смерті (n=17), смерті від серцевої недостатності (n=11), аритмії (n=18) та сепсису (n=16) у групі тикагрелору |
| Пізня зміна контролю моніторингу дослідження | Спочатку планувалося, що дослідження PLATO буде контролюватися незалежною групою TIMI, натомість це робив спонсор від тикагрелору |
| Східноєвропейський «парадокс» у результатах | У Польщі (0,69; 0,53-0,90) та Угорщині (0,59; 0,40-0,86) були отримані показники відносного ризику з найвужчими довірчими інтервалами. Разом ці дві країни надали 21% включених у дослідження пацієнтів, однак забезпечили 46% подій на користь тикагрелору |
| Опис померлих у групі клопідогрелю пацієнтів, у яких пізніше розвинулася нефатальна кровотеча, у звіті NDA 22-433 | Може бути ненавмисною помилкою чи початково не виявленим прикладом шахрайства |
| Подібність із розувастатином у дослідженні JUPITER | Подібна невідповідність між середньою частотою ІМ і високою смертністю в контрольних групах в обох дослідженнях з «астрономічними» назвами |

Примітка: NSTEMI – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST; ГКС – гострий коронарний синдром, ІМ – інфаркт міокарда.

отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. – Прим. ред.). Зменшення кількості смертей у публікації PLATO (порівняно з NDA) видається незначним, хоча й дещо диспропорційним на користь тикагрелору, й може представляти собою легальну спробу усунути «зайві» випадки смерті за допомогою заплутаного дизайну дослідження. Приміром, період, який аналізувався в PLATO, суворо обмежувався 12 міс. Ми виявили цілу низку випадків, коли пацієнт усе ще отримував досліджуваний препарат в активній фазі дослідження та мав несприятливий результат, який не був урахований. Також незвичним (але не можна стверджувати, що абсолютно неправильним) було рішення включити в первинну кінцеву точку випадки смерті через кровотечу, не пов'язану з травмою.

Порівняння повідомлених у NDA випадків смерті в групах тикагрелору та клопідогрелю в різних країнах наведено в таблиці 2. Географічний розподіл смертності в PLATO був досить значним. Навіть у межах Європи смертність коливалася між 1,95% у Фінляндії до 4,93% у Німеччині. Загалом ми проаналізували дані для 52 випадків смерті в PLATO з 14 клінічних центрів 8 країн і зіставили їх із такими в NDA. Розбіжності між локальними клінічними записами та даними, повідомленими в NDA, наведено в таблицях 3-5. На відміну від NDA, клінічні центри підтвердили 2 додаткові смерті й не змогли підтвердити 4 смерті. Для решти 46 смертей дати було проставлено коректно (n=42), раніше (2 у групі клопідогрелю) чи пізніше (2 у групі тикагрелору), ніж фактично. У 12 пацієнтів групи клопідогрелю причина смерті була змінена на «судинну», водночас 6 «несудинних» або «невідомих» смертей у групі тикагрелору насправді мали «судинне» походження. Раптова смерть була невірно повідомлена в 4 пацієнтів групи клопідогрелю та пропущена в 4 хворих групи тикагрелору, що було критичним для точної оцінки первинної кінцевої точки PLATO.

Обговорення

Втрачені чи невірно повідомлені дані можуть ставити під сумнів чинність клінічних досліджень. Основні результати нашої роботи свідчать, що фактичне існування, точні дати та причини смерті в дослідженні PLATO мали розбіжності між тим, що надсилалося локальними клінічними центрами, й тим, що отримувало FDA. Низка смертей у групі клопідогрелю була повідомлена раніше, ніж фактично трапилася, водночас їхні причини було змінено з «несудинних» або «невідомих» на «судинні». Натомість декілька смертей у групі тикагрелору були некоректно включені в перелік NDA як «несудинні» чи «невідомі».

Слід наголосити, що головні дослідники, лікарі, котрі безпосередньо вели пацієнтів, інтервенційні кардіологи, наукові координатори, медичні сестри й локальні монітори спонсора не повинні нести відповідальність за помилки в даних, оскільки вони послідовно та щиро повідомляли дійсні валідовані події чи зробили незначну кількість ненавмисних помилок у записах електронної системи Medidata Rave, що використовувалася в PLATO. Як і слід було очікувати, трапилося декілька ненавмисних помилок, як-от невірно вказані ім'я або стать пацієнта чи рік включення. Проте ми не знайшли доказів того, що клінічні центри самі навмисно повідомляли неправильні дані щодо смертності. Без детального перегляду локальних записів ці проблеми з помилковими повідомленнями PLATO ніколи не були би виявлені, оскільки всі пацієнти, в даних яких знайдено помилки, фактично померли. Якщо паперові записи відсутні, смерть пацієнта, що трапляється рано чи пізно, незалежно від причини унеможливорює отримання коректних висновків.

Що стосується розбіжностей у загальній кількості смертей у PLATO, «очищення» даних призвело до більшого вилучення смертей у групі тикагрелору (n=21), ніж у групі клопідогрелю (n=12). Насправді враховувати потрібно всі смерті протягом періоду дослідження, проте в PLATO виключали випадки смерті після «відкликання згоди». Важливо зазначити, що відкликання згоди чи припинення добровільної участі пацієнтів, які отримували тикагрелор, видається досить ліберальним. Географічні відмінності в показниках смертності, про які повідомляється в PLATO, є значними, хоча поточний набір даних і не дає змоги зробити певні висновки. Дійсно, на європейському континенті, що мав би керуватися єдиними рекомендаціями, було отримано дуже різні цифри смертності: низькі в Італії (1,8%) і Фінляндії (2,0%), середні в Польщі (4,0%) й Угорщині (4,4%), високі в Німеччині (4,9%), Франції (5,2%) та Болгарії (7,1%) й дуже високі в Туреччині (15,7%). Польський «феномен» користі тикагрелору в PLATO не пов'язаний зі смертністю, оскільки в групі тикагрелору було чисельно більше смертей, найімовірніше, через сумнівне діагностування масивного інфаркту міокарда виключно в групі клопідогрелю; це заслуговує на подальше вивчення. Натомість випадки смерті [в групі тикагрелору] з Бельгії, Бразилії, Данії, Німеччини, Індії, Нідерландів і Туреччини викликають занепокоєння та повинні бути перевірені. На жаль, нам не вдалося отримати дані з 2 великих німецьких центрів у Вупперталі (281 пацієнт / 20 смертей) і Дортмунді (158/7), але органи влади можуть розглянути це питання пізніше. Насправді один клінічний центр Helios у Вупперталі (Німеччина) спричинив більше

Таблиця 3. Невідповідності між локальними та повідомленими в NDA датами смертей у дослідженні PLATO

| Країна/PLATO ID# | Група | Дата смерті (локальна) | Дата смерті (NDA) | Причина смерті | Коментар |
|-----------------------|--------------|------------------------|-------------------|----------------|---|
| Норвегія | | | | | |
| 34xxxxxx | Тикагрелор | 23.12.2008 | 21.01.2009 | Судинна | Повідомлення про смерть із запізненням на 28 днів, в останній день спостереження |
| 34xxxxxx | Тикагрелор | 20.04.2007 | 27.04.2007 | Судинна | Повідомлення про смерть із запізненням на 7 днів |
| Угорщина | | | | | |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | 03.03.2008 | 23.02.2008 | Несудинна | Повідомлення про смерть на 10 днів раніше; смерть невірно класифікована як судинна й раптова |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | 25.09.2008 | 04.04.2008 | Несудинна | Повідомлення про смерть на 150 днів раніше; пацієнт помер після 365 спостереження й мав бути виключений |
| Польща | | | | | |
| 36xxxxxx | Невідомо | 31.08.2007 | Немає звіту | Судинна | Пацієнтка (PESEL #5609xxxxxxxx) не включена до переліку NDA |
| Південна Корея | | | | | |
| 40xxxxxx | Невідомо | 02.06.2008 | Немає звіту | Судинна | Пацієнт YSY, включений у дослідження 30 травня 2008 р., раптово помер унаслідок зупинки серця; не включений до переліку NDA |

Таблиця 4. Невірно повідомлені причини смерті в дослідженні PLATO

| Країна/PLATO ID# | Група | Причина смерті (локальна) | Причина смерті (NDA) |
|------------------|--------------|---------------------------|----------------------|
| Канада | | | |
| 16xxxxxx | Клопідогрель | Несудинна | Судинна |
| 16xxxxxx | Клопідогрель | Несудинна | Судинна |
| 16xxxxxx | Тикагрелор | Судинна | Несудинна |
| Мексика | | | |
| 32xxxxxx | Клопідогрель | Несудинна | Судинна |
| Угорщина | | | |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | Несудинна | Судинна |
| 26xxxxxx | Тикагрелор | Судинна | Невідомо |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | Несудинна | Судинна |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | Несудинна | Судинна |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | Несудинна | Судинна |

Таблиця 5. Невірно повідомлені коди смерті в дослідженні PLATO

| Країна/PLATO ID# | Група | Причина смерті (локальна) | Причина смерті (NDA) | Причина смерті за результатами аудиту |
|-----------------------|--------------|---------------------------|----------------------|--|
| Канада | | | | |
| 16xxxxxx | Клопідогрель | 12-09 | 11-10 | Виснаження (пацієнт не їв і не пив) у будинку літніх людей |
| 16xxxxxx | Клопідогрель | 12-03 | 11-05 | Рак легень; не отримав жодної дози препарату |
| 16xxxxxx | Тикагрелор | 11-01 | 12-01 | Кардіореспіраторна зупинка, раптова смерть |
| Норвегія | | | | |
| 34xxxxxx | Тикагрелор | 11-01 | 11-02 | Раптова смерть |
| 34xxxxxx | Клопідогрель | 11-10 | 11-11 | Серцева недостатність, попри яку пацієнт продовжував приймати препарат |
| Мексика | | | | |
| 32xxxxxx | Клопідогрель | 12-01 | 11-02 | Дихальна недостатність, інтубація, механічна вентиляція, легенева смерть |
| 32xxxxxx | Тикагрелор | 11-01 | 11-10 | Раптова смерть, без серцевої недостатності |
| Угорщина | | | | |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | 12-01 | 11-07 | Дихальна недостатність, смерть від раку |
| 26xxxxxx | Тикагрелор | 11-05 | 97 | Інсульт |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | 12-07 | 11-10 | Ниркова недостатність |
| 26xxxxxx | Тикагрелор | 11-01 | 11-10 | Раптова смерть, тампонада серця (підтверджено автопсією) |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | 11-02 | 11-01 | Інфаркт міокарда після вірогідного тромбозу стента |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | 12-01 | 12-99 | Гіпотензія, неврологічне ушкодження внаслідок гіпоксії |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | 12-01 | 11-01 | Дихальна недостатність |
| 26xxxxxx | Тикагрелор | 11-01 | 11-02 | Раптова смерть |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | 12-09 | 11-10 | Поліорганна недостатність |
| 26xxxxxx | Клопідогрель | 11-02 | 11-01 | Інфаркт міокарда |
| Польща | | | | |
| 36xxxxxx | Тикагрелор | 11-03 | 11-99 | Нестабільна стенокардія, не віднесена до «невизначеної» або «іншого» |
| Південна Корея | | | | |
| 40xxxxxx | Клопідогрель | 11-02 | 11-01 | Документований інфаркт міокарда, без раптової смерті |

Примітки. Основні коди причин смерті: 11 – судинна, 12 – несудинна, 97 – невідомо. Судинні підкоди: 1 – раптова смерть, 2 – інфаркт міокарда, 3 – нестабільна стенокардія, 4 – інша ішемічна хвороба серця, 5 – інсульт, 6 – артеріальна емболія, 7 – легенева емболія, 8 – розриви аневризми аорти, 9 – розшарування аорти, 10 – серцева недостатність, 11 – аритмія серця, 12 – смерть від кровотечі (не травма), 13 – ендокардит, 14 – клапанна хвороба, 99 – інше. Несудинні коди: 1 – дихальна недостатність, 2 – пневмонія, 3 – рак, 4 – травма, 5 – самогубство, 6 – печінкова недостатність, 7 – ниркова недостатність, 8 – сепсис, 9 – поліорганна недостатність, 99 – інше.

смертей, ніж Австралія, Австрія, Бельгія та Фінляндія разом узяті. Ще один випадок зникнення даних було виявлено в Малайзії. Клінічний центр PLATO, що залучав велику кількість пацієнтів, у 2011 р. переїхав на нове місце, й архіви пацієнтів повністю зникли. Матеріали дослідження було повернуто спонсору. Звіти NDA містять 4 випадки смерті в цьому клінічному центрі (3 у групі клопідогрелю й 1 у групі тикагрелору). Проте головний дослідник і медична сестра, залучена в дослідження, не пригадали жодного випадку смерті пацієнтів – учасників PLATO. Ці дані є непідтвердженими, проте заслуговують на подальше вивчення.

Наші зусилля з верифікації даних виявили, що поряд із неповідомленими чи невірно повідомленими додатковими смертями (що траплялося нечасто), великою проблемою може бути невідповідність у причинах смерті, якщо вона буде підтверджена для решти пацієнтів у PLATO. Якщо коротко, то низка пацієнтів групи клопідогрелю були повідомлені в NDA як «мертві» саме в той день, коли насправді пережили нефатальну подію. Така неточність могла призвести до перебільшеної загальної заяви про «зниження судинної смертності» та завищеної «ранньої

користі щодо виживання» для тикагрелору порівняно з клопідогрелем, таких необхідних, щоби переконати інтервенційних кардіологів перейти на тикагрелор. Пізніше у великому рандомізованому дослідженні ISAR REACT 5 не вдалося підтвердити перевагу тикагрелору в пацієнтів із ГКС порівняно з прасугрелем, так само як у дослідженні POPular AGE порівняно з клопідогрелем у пацієнтів похилого віку. Ба більше, вичерпний аналіз даних шведського реєстру SWEDENHEART (понад 14 тис. пацієнтів) виявив підвищення ризику смерті на 17% (відносний ризик 1,17; 95% довірчий інтервал 1,03-1,32) при лікуванні тикагрелором порівняно з клопідогрелем.

Ще одним сумнівним моментом дослідження PLATO є розбіжність причин смерті, коли «судинні» смерті надмірно повідомлялися для клопідогрелю й недоповідлялися для тикагрелору. Насправді це було очікуваним, оскільки офіційно опублікована частка судинної смертності в структурі загальної смертності в PLATO була дуже високою – 89% порівняно з 81% у дослідженні ISAR-5, 76% – у TRITON-TIMI 38, 64% – у PEGASUS і 52% у POPular AGE. Цікаво, що в дослідженні POPular AGE при

лікуванні клопідогрелем не було жодного випадку смерті через кровотечу, а в PLATO такі випадки класифікували як «судинні». Тож не дивно, що в нещодавніх настановах ESC 2020 р. відбувся «даунгрейд» тикагрелору, і він більше не є антитромбоцитарним препаратом першого вибору в пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким проводять черезшкірне коронарне втручання.

Цікавою є низка пізніх смертей у дослідженні PLATO (5 у групі клопідогрелю та 2 у групі тикагрелору), що трапилися в будинках для перебування літніх людей. Такі смерті зазвичай не засвідчуються медичним персоналом, автопсією не роблять. Пацієнти перебували в дуже поганому стані з багатьма супутніми захворюваннями, як-от цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, анемія, артрит, закріп, онкологічна патологія тощо. Серед кардіоваскулярних захворювань найчастіше траплялися серцева недостатність й аритмії. Такі пацієнти зазвичай спокійно помирають, відмовляючись від їжі та води, а справжньою причиною смерті є виснаження. Проте 4 з 5 смертей пацієнтів із групи клопідогрелю в цих будинках зараховувалися як «судинні», та попри таку очевидну причину, як «зупинка серця», жоден пацієнт із групи тикагрелору не був класифікований як померлий від судинних причин. Пізні смерті в будинках літніх людей, імовірно, є «сірою зоною» для підрахунку смертності в довгострокових дослідженнях. Також незрозуміло, чи були паперові записи на рівні пацієнта доступними й активно використовувалися рецензентами PLATO, або ж рішення про причину смерті приймалися винятково на основі змінених електронних форм клінічного дослідження, отриманих зі вже невідповідного набору даних NDA. Оскільки експерти FDA, безумовно, не мали доступу до паперових записів PLATO й використовували файли .pdf електронних форм клінічного дослідження, швидше за все, рецензенти PLATO опинилися в подібній ситуації та не змогли визначити невідповідність повідомлень. Зрештою, дослідники PLATO опублікували понад 60 вторинних статей, які пояснюють і пропагують переваги тикагрелору в різних субпопуляціях; ці публікації пов'язані з результатами, відображеними в NDA. Важливо те, що невідповідність у кардіоваскулярних причинах і точній даті смерті в дослідженні PLATO ставить під сумнів наукову обґрунтованість таких звітів.

Висновки цієї роботи можуть мати вплив і на інші ключові клінічні дослідження. Представлені результати опосередковано означають, що деякі сучасні досягнення медицини, засновані на результатах широкомасштабних клінічних досліджень, можуть мати недоліки в методології та інтерпретації. Очевидно, що проведений аналіз може виключити будь-яке безпосереднє залучення спонсора до контролю над потоком даних у дослідженнях, які плануються для схвалення нових показань. На сьогодні незрозуміло, як отримані висновки вплинуть на загальні результати дослідження PLATO. На щастя, вся база даних PLATO доступна в хмарному сховищі для розслідування, що триває. Ми не знаємо жодної іншої подібної практики, описаної в роботі, стосовно інших досліджень антитромбоцитарних препаратів, але наразі важливими є кілька речей. По-перше, Закон про свободу інформації дозволяє публічно отримати доступ до дуже детальних даних дослідження, щоб уникнути майбутніх неточностей або невідповідностей у звітах. По-друге, подальше вивчення питання має зосередитися на ролі FDA в сумнівних результатах PLATO, включно з одноразовим саботуванням розслідування Робочої групи та збоєм у проведенні розслідувань в Угорщині. Зрештою, Робоча група додатково проаналізує моделі повідомлень про смертність від раку та сепсису, а також порівняє кількість випадків смерті, повідомлених спонсором PLATO та незалежною організацією з клінічних досліджень.

Висновки

Деталі деяких смертей, зокрема причини, точні дати та пов'язані фактичні події, були невірно повідомлені в дослідженні PLATO на користь тикагрелору. Ступінь невідповідності в смертності залишається невизначеним і може поставити під сумнів чинність усього дослідження, якщо буде підтверджений для загальної вибірки. Оскільки всі події PLATO зберігаються в електронній системі Medidata Rave, що гарантує захист вмісту бази даних, необхідно проаналізувати зміни та/або повторні записи з метою виявлення потенційних джерел невідповідності, а також оцінки повного масштабу проблеми.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Serebruany V., Tanguay J.-F., Benavides M.A., et al. Verifying death reports in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Am. J. Ther. Nov/Dec 2020; 27 (6): e563-e572.*

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**