

อาหารสมอง



●วารกรณ์ สามโกเศศ

สถาปนา “สืบทอดว่าไม่เท่าตาเห็น” เป็นจริงและดูจะเป็นจริงยิ่งขึ้นเมื่อสิ่งที่น่านับถือเป็นคน “ว่า” แต่ถ้าว “ว่า” ผิดในเรื่องคอขาดบาดตายมีผลต่อชีวิตของมนุษย์แล้ว เราก็สมควรตรึงตรองและเชื่ออะไรต่ออะไรน้อยลงสักหน่อย สิ่งที่กำลังพูดถึงนี่คือความไม่น่าเชื่อถือของยาบางตัวที่ใช้ผลการทดลองเป็นตัวตัดสินให้ผู้คนใช้

ขณะนี้เรียกได้ว่าโลกวิทยาศาสตร์กำลังประสบกับสิ่งที่เรียกว่า “Replication Crisis” กล่าวคือเมื่อทำการทดลองเหมือนกับที่บทความซึ่งตีพิมพ์ในวารสารมีชื่อหลายชิ้นระบุแล้ว แต่ปรากฏว่า ผลออกมาไม่เหมือนกัน จะเป็นความตั้งใจ “มั่ว” แต่แรกหรือไม่ก็ตาม แต่มีความสำคัญมากเพราะในหลายกรณีเป็นเรื่องของความเป็นความตาย โดยเฉพาะในเรื่องยา

กรณีของ Study 329 ซึ่งทำการทดลองยาชื่อ Paxil รักษาอาการซึมเศร้า เป็นที่รู้จักกันดีในแวดวงวิทยาศาสตร์การแพทย์ บริษัท Glaxo Smith Kling (GSK) เป็นผู้ผลิตและได้รับอนุญาตให้วางตลาดในปี 1992 ยานี้ทำเงินมหาศาลให้บริษัทผู้ผลิต ในต้นทศวรรษของปี 2000 ยานี้ทำเงินให้ปีละ 2 พันล้านดอลลาร์สหรัฐ ผู้ขายยาคือเด็กและวัยรุ่นนับล้านๆ คนทั่วโลก เหตุผลที่ได้วางตลาดก็เพราะผลจากการศึกษาของ Study 329 พิสูจน์ว่า ยานี้ได้ผล

ในปี 2003 ทางภาษาอังกฤษเกิดความสงสัยในประสิทธิภาพของ Paxil จึงย้อนกลับไปดูวิธีการศึกษาของ Study 329 อย่างละเอียดและพบสิ่งที่ไม่คาดคิด กล่าวคือ การศึกษานั้นใช้เล่ห์กลอย่างจงใจจนมีผลออกมาว่าเป็นยาที่ให้ผลในการลดอาการซึมเศร้า ในปี 2012 ทางกรมอเมริกาปรับบริษัทนี้เป็นเงินสูงสุดประวัติศาสตร์ของการทำผิดกฎหมายของอุตสาหกรรมยา คือ 3,000 ล้านดอลลาร์ จากการใช้วิธีการ “พิเศษ” ในการศึกษาและรายงานการได้ผลของยาหลายชนิด ซึ่งในจำนวนนี้มี Paxil รวมอยู่ด้วย

ตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา Study 329 จึงกลายเป็นกรณีคลาสสิกที่ผู้คนเล่าขานกันถึงงานวิชาการที่ใช้วิธีที่เรียกว่า “outcome switching” ซึ่งเป็นกระบวนการศึกษาวิจัย

อย่าไวใจทาง ‘อย่าวางใจยา’

เพื่อหาคำตอบสำหรับคำถามที่ตั้งไว้
แต่ระหว่างการศึกษามีการเปลี่ยนแปลง
วิธีการเพื่อให้ได้คำตอบดังที่ต้องการ

ในกรณีของ Paxil นั้นจากการทบทวนการศึกษาพบว่าใช้ “outcome switching” ชัดเจน กล่าวคือในตอนแรกต้องการทดลองว่า ยานี้มีผลอย่างไรต่อ 8 ตัวแปรซึ่งรวมกันอธิบายการลดอาการซึมเศร้า เช่น อาการที่ทดลองกินยานี้ว่าทำให้อาการดีขึ้นกับคนอื่นมากขึ้นเพียงใด อย่างไรก็ตามอาหารมากขึ้น แต่เมื่อผลการทดลองออกมาว่า Paxil ไม่มีอะไรดีกว่า กินแปรงธรรมดาๆ ผู้วิจัยก็เพิ่มเติมตัวแปรเข้าไปใหม่อีก 19 ตัว ซึ่งพอจะเป็นตัวชี้วัดการได้ผลของยา แต่ผลปรากฏว่าเพียง 4 ตัวแปรเท่านั้นที่พอเกิดผลบ้าง ผู้ศึกษาจึงใช้ 4 ตัวแปรนั้นมาสรุปว่าเป็นผล โดยนำเสนอราวกับว่า 4 ตัวนี้มีความสำคัญมากเสียเหลือเกินจนได้คำตอบ Paxil ว่ามีผลดีต่ออาการซึมเศร้า

เมื่อทำการทดลองทบทวนยาหลายตัวเข้าก็พบ “outcome switching” อยู่เกลื่อนกลาด ซึ่งบางครั้งเป็นไปอย่างมีเหตุผล เช่น ผู้ทดลองยาไม่อาจตอบแบบสอบถามยาวๆ ได้ดังตั้งใจใช้แต่เดิมก็ต้องใช้ตัวแปรอื่นมาแทน เช่น ระดับความดันโลหิต แต่ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นก็คือผู้ศึกษาจะหาตัวแปรมาใช้ใหม่มากขึ้นเรื่อยๆ อย่างแตกต่างไปจากที่ได้ออกแบบไว้แต่แรกจนได้คำตอบที่ต้องการคือยานี้ได้ผลดีที่สุดในที่สุด (เมื่อทั้งหมดเป็นไปอย่างต้องการได้คำตอบตามที่ตั้งไว้ ดังนั้นอะไรที่พอมีสหสัมพันธ์ (correlation) กับการใช้ยา ก็เอามาขยายให้มีความสำคัญ)

ทีมนักวิจัยกลุ่มหนึ่งจากมหาวิทยาลัย Oxford ที่ Center for Evidence-Based Medicine ตั้งโครงการชื่อ COMPARE ขึ้นเพื่อทำอะไรสักอย่างกับความน่ากลัวนี้ (Paxil บ่อยครั้งนอกจากจะไม่ช่วยลดอาการซึมเศร้าแล้ว ยังนำไปสู่การฆ่าตัวตายอีกด้วย)

บางคนอาจสงสัยว่า ทางกรมของประเทศพัฒนาแล้วไม่มีการควบคุมดูแลบริษัทยาให้มีการศึกษาทดลองที่ไม่ “มั่ว” และผู้ศึกษาไม่ต้องลงนามยืนยันผลการทดลองพร้อมกับอธิบายรายละเอียดการทดลอง หรือคำตอบก็คือมีทั้งหมดเพียงแต่การบังคับใช้กฎหมายนั้นหย่อนยานในยุคปลายทศวรรษ 1990 และถึงแม้จะตื่นตัวขึ้นในตอนนั้น แต่ยาเหล่านั้นก็ขายมาแล้วหลายปีและมีจำนวนมากมาย

ทีมนักวิจัยกลุ่มหนึ่ง
ตั้งโครงการชื่อ
COMPARE ขึ้น
เพื่อทำอะไรสักอย่าง
กับความน่ากลัวนี้
(Paxil บ่อยครั้งนอกจาก
จะไม่ช่วยลดอาการ
ซึมเศร้าแล้ว ยังนำไปสู่
การฆ่าตัวตายอีกด้วย)

บทความที่ศึกษาเรื่องความ “มั่ว” นี้ตีพิมพ์ในปี 2015 (วารสาร BMC Medicine) ระบุว่าร้อยละ 31 ของการทดลองเพื่ออนุญาตให้ใช้ยาไม่เป็นไปตามกระบวนการวิจัยที่วางแผนไว้แต่แรก บทความอีกชิ้นหนึ่งที่ตีพิมพ์ในปี 2015 ในวารสาร PLOS ONE ระบุว่าจาก 137 การทดลองดังกล่าว ร้อยละ 18 ได้เปลี่ยนแปลงวิธีการศึกษาเมื่อผ่านการวิจัยมาแล้วครึ่งหนึ่ง และร้อยละ 64 เปลี่ยนแปลงเช่นกันโดยใช้ตัวแปรอื่นๆ ที่สำคัญน้อยกว่ามาเพิ่มเติม (กรณี outcome switching)

สำหรับ COMPARE นั้นใช้วิธีตรวจสอบวิธีการศึกษาและผลการทดลองดังที่ระบุไว้ในบทความซึ่งตีพิมพ์ใน 5 วารสารการแพทย์ชั้นนำของโลก (The New England Journal of Medicine / The Journal of the American Medical Association / The Lancet / Annals of Internal Medicine และ The BMJ) โดยพบว่ามียาอยู่เพียง 9 การทดลองเท่านั้นที่สมบูรณ์แบบ กล่าวคือทำทุกอย่างตามที่ได้ออกแบบไว้แต่แรก และถ้าเปลี่ยนแปลงก็จะบอกเหตุผลอย่างชัดเจน 58 การทดลองมีข้อบกพร่อง และจากจำนวนการทดลองทั้งหมดนี้ก่อให้เกิด 300

outcomes (ผลที่เกิดขึ้น) ซึ่งควรจะได้มีการ
รายงานไว้ ในขณะที่อีก 357 outcomes
ถูกนำมาใส่เพิ่มเติมโดยมิได้ระบุไว้ในเอกสาร
แต่แรกทีระบว่าการทดลองตั้งใจทำอะไร
ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นที่ชัดเจนว่ามี outcome
switching เกิดขึ้นอย่างกว้างขวาง

ผลที่ออกมานี้ก็ก่อให้เกิดปฏิกิริยาจาก
บรรณาธิการวารสารเหล่านี้ราวแผ่นดินไหว
เพราะการจะได้ตีพิมพ์ในวารสารเหล่านี้
ต้องมีการกลั่นกรองอย่างเข้มข้น มีผู้เชี่ยวชาญ
อ่านวิเคราะห์จนแน่ใจว่าสมบูรณ์แบบและ
น่าเชื่อถือได้จึงได้รับการตีพิมพ์ แต่จาก มีคน
กลุ่มหนึ่งมาบอกว่างานที่ทำนั้นยังใช้ไม่ได้
พุง่ายๆ ก็คือมีตีกี "ความมั่ว" อยู่มาก
ในวารสารที่เชื่อกันว่าเป็นชั้นยอดของโลก

หัวหน้าทีม COMPARE สงจดหมาย
ระบุความบกพร่องออกไปถึงวารสารเหล่านี้
รวม 58 ฉบับ มีวารสารที่เอาจดหมายไปตี
พิมพ์บอกผู้อ่านต่อเพียง 7 ฉบับ บางฉบับก็
ถูกด่ากลับมา สิ่งที่มีที่นั่นต้องการก็คือให้ระวัง
เรื่อง outcome switching ให้มากๆ ทั้งๆ ที่
ทุกวารสารต่างมีแนวปฏิบัติในเรื่องนี้อยู่แล้ว

Dr. Ben Goldacre แพทย์และ
นักระบาดวิทยาหัวหน้าโครงการบอกกำลังจะ
เขียนบทความวิเคราะห์งานศึกษาและจดหมาย
ที่ตอบกลับมาทั้งหมดนี้เพื่อกระตุ้นให้เกิดการ
ตื่นตัวในแวดวงวิชาการให้ระวังเรื่อง 'ความมั่ว'
(ผู้เขียนพูดแทน) อย่างไรก็ดี Dr.Goldacre
ไม่ได้บอกว่าจะมีวารสารฉบับใดรับที่จะตีพิมพ์
บทความของตน

เมื่อผู้เขียนพบบทความเกี่ยวกับเรื่อง
outcome switching นี้ในการทดลองความ
ได้ผลของยาในนิตยสาร The Economist
เมื่อไม่นานมานี้ก็รู้สึกว่าจะต้องนำมาเผยแพร่ต่อ
เพราะผู้คนทั้งโลกมักเชื่อว่าทางการแพทย์
ประเทศได้ตรวจตราดีแล้ว ส่วนคนที่มีความรู้
ดีก็เชื่อเพราะเคยอ่านบทความตีพิมพ์ยืนยัน
การได้ผลของยาในวารสารชั้นนำของโลกแล้ว
ดังนั้นมันต้องเป็นยาที่ได้เรื่องแน่นอน
แต่ความจริงก็คือเบื้องหลังการถ่ายทำนั้น
น่าหวาดหวั่นมากๆ เพราะบริษัทยาที่มีแขน
ที่ยาวและแข็งแรงมากมายยาวนาน

บทเรียนจากเรื่องนี้ก็คืออย่าได้ไว้วางใจ
อะไรง่ายๆ ที่เกี่ยวกับธุรกิจอันนำมาซึ่ง
กำไรมหาศาล เพราะมันมักมีอะไรที่ซ่อนอยู่
มากกว่าที่ตาเปล่ามองเห็นเสมอ