

## کدام مداخلات در همه گیری بهتر عمل می کند؟

ما می توانیم از آزمایش های کنترل شده تصادفی، مدل های مجزا و سرریزها بهره ببریم.  
سهامه محبی\*

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی، گروه نانوبیوتکنولوژی

\* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: [s.mohebbi@aletaha.ac.ir](mailto:s.mohebbi@aletaha.ac.ir)

سیاست گذاران از ابزارهای مختلفی برای فعال کردن این  
"مداخلات غیردارویی" (NPIs) Nonpharmaceutical  
(Interventions)، از تشویق و توصیه های ساده گرفته تا وضع  
مقررات و تحریم های کامل استفاده می کنند.

در حال حاضر، تنها روشهای موجود برای کاهش انتقال  
کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2)، ویروس سندرم تنفسی  
حاد، رویکردهای رفتاری هستند: شستن دستها، رعایت  
آداب سرفه و عطسه و مهمتر از همه فاصله گیری فیزیکی.



### آزمایش‌های کنترل‌شده تصادفی (RCTs) توجیه پذیر

چگونه می‌توان RCTs را به طور عملی و اخلاقی در یک بیماری همه‌گیر انجام داد؟ در یک RCT معمولی، زیرمجموعه‌ای از افراد یا مناطق به طور تصادفی انتخاب شده، و یک مداخله دریافت می‌کنند. یک گروه کنترل هم به طور تصادفی انتخاب می‌شوند که هیچ مداخله‌ای دریافت نکرده یا مداخله متفاوتی دریافت می‌کنند. شرایط تصادفی این اطمینان را حاصل می‌کند که اختلافات بین گروه‌ها می‌تواند به مداخله نسبت داده شود. در طی شیوع، سیاست‌گذاران باید تصمیم بگیرند که چه مداخلاتی را در چه مواردی اعمال کنند و چه موقع آنها را دوباره کم کنند. در این زمینه به ندرت امکان حذف کامل افراد یا مناطق وجود خواهد داشت. با این حال، سیاست‌گذاران می‌توانند از زمان‌بندی منظم چنین مداخلاتی استفاده کنند تا هم از مردم محافظت کنند و هم از تأثیر مداخلات مطلع شوند. به عنوان مثال، هنگامی که کارشناسان فکر می‌کنند که می‌توان اقدامات را تضعیف کرد این عمل باید به تدریج انجام شود تا ارزیابی امکان پذیر باشد. این فرایند در زیرمجموعه‌ای از مکان‌هایی که به طور تصادفی انتخاب شده‌اند (مانند شهرستانها یا شهرداری‌ها) آغاز می‌شود و بقیه به تدریج از این الگو پیروی می‌کنند. مقایسه مناطق "زود هنگام" با "دیر هنگام" امکان تخمین اثرات مداخله را فراهم می‌کند. این رویکرد "مرحله به مرحله" یا "گام پله‌ای" را می‌توان در هر نقطه زمانی از همه‌گیری بیماری مورد استفاده قرار داد. در آغاز، اقدامات محافظتی می‌تواند در برخی مناطق زود هنگام و در برخی مناطق تا حدودی دیرتر آغاز شود.

با این حال، این مداخلات اغلب بدون شواهد تجربی دقیق مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنها از نظر تئوری منطقی هستند و می‌توان از مدل‌های ریاضی برای پیش بینی تأثیر احتمالی آنها استفاده کرد (۲۰۱). اما با سیاست‌های مختلفی که در مکان‌های مختلف امتحان می‌شوند، اغلب در شرایط پیچیده و بدون ارزیابی سیستماتیک و داخلی، نمی‌توانیم با اطمینان، هرگونه کاهش انتقال را به یک سیاست خاص نسبت دهیم. از آنجا که بسیاری از این مداخلات از نظر هزینه اقتصادی و روانی - از بسیار ارزان، در مورد مداخلات مبتنی بر اقتصاد رفتاری و روانشناسی، تا بسیار پرهزینه متفاوت‌اند، در مورد تعطیلی مدارس و مشاغل - شناسایی مداخلاتی که بیشترین کاهش انتقال را با کمترین هزینه اقتصادی و روانی به همراه دارند بسیار مهم است. آزمایش‌های کنترل شده تصادفی (RCT)<sup>۱</sup> یکی از چندین روشی است که می‌تواند برای این منظور مورد استفاده قرار گیرد، اما تعجب برانگیز است که در همه‌گیری کنونی، علی‌رغم سابقه طولانی در اپیدمیولوژی و علوم اجتماعی، توجه چندانی به آن نشده است.

در این بررسی توضیح می‌دهیم که چگونه آزمایش‌های کنترل شده تصادفی برای مداخلات غیر دارویی می‌تواند به طور عملی و اخلاقی در یک بیماری همه‌گیر اجرا شود و چگونه می‌توان از مدل‌های مختلف اپیدمیولوژی بیماری‌های عفونی برای به حداقل رساندن نیازهای اندازه‌گیری و نحوه کنترل اثرات سرریز و استفاده از مزایای آنها استفاده کرد.

<sup>1</sup> Random Controlled Trials

بحث‌های سیاسی اینگونه است. بنابراین، ایجاد تعادل می‌تواند از نظر هزینه‌ها، مزایا و زمان رضایت بخش باشد. بنابراین سیاست‌گذاران نه آگاهانه یک مداخله مفید به جامعه را دریغ می‌کنند و نه آگاهانه یک اقدام مضر را تحمیل می‌کنند.

این عدم اطمینان احتمالاً باعث می‌شود که تشدید یا تضعیف مداخله مداوم مورد قبول عموم قرار گیرد. بعلاوه، روش گام به گام می‌تواند از نظر اخلاقی قابل توجیه باشد زیرا افراد در هر دو گروه کنترل و درمان در نهایت هزینه‌ها و مزایای هرگونه مداخله را تجربه می‌کنند. علاوه بر این، حتی می‌توان دوره‌های کوتاه مدت سفت کردن یا شل کردن را برای تعیین تأثیر اقدامات کاهش استفاده کرد.

یک نمونه قدرتمند از مقبولیت اخلاقی این رویکرد مرحله‌ای در بین دانشمندان و مردم، استفاده از آن در RCT واکسن‌ها، حتی برای عوامل بیماری‌زای بسیار کشنده مانند ابولا است (۴).

#### مدل‌های راهنما برای جمع‌آوری داده‌ها

اندازه‌گیری دقیق نتایج برای موفقیت این رویکرد بسیار مهم است. به طور خاص، درک تأثیر هر مداخله وارد شده در مسیر کامل اپیدمی ضروری است [به اطلاعات مکمل مراجعه کنید].

با این حال، اگر جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط بخشی از مدل‌های اپیدمیولوژی بیماری‌های عفونی هدایت شود، می‌توان نیازهای لازم برای اندازه‌گیری را ساده کرد. هنگامی که یک گروه از مکان‌ها (مانند شهرستانها یا مناطق) مداخله را به مدت ۲ هفته کم یا زیاد می‌کنند در حالی که گروه دیگر وضعیت موجود را حفظ می‌کند، دوره زمانی عفونت‌ها در یک مدل SIR<sup>۱</sup> تحت تأثیر قرار می‌گیرد (که نشان دهنده سه حالت ممکن یک فرد در جامعه است: حساس، عفونی یا بهبودیافته). (شکل را ببینید) (۵) نکته حائز اهمیت این است که از آنجا که مدل SIR کل مسیر شیوع را فقط با استفاده از دو پارامتر توصیف می‌کند، برای تخمین آنها اندازه‌گیری بسیار کمی لازم است. به طور خاص، فقط با استفاده از برآورد تعداد عفونت‌ها در پایان مداخله در مناطق درمان و کنترل، می‌توان تخمین زد که یک مداخله، انتقال را نسبت به عدم

در طی همه‌گیری بیماری، ممکن است دوره‌هایی از اقدامات تضعیف شده برای بازگرداندن حس طبیعی بودن و ادامه کار خدمات ضروری لازم باشد. این دوره‌ها همچنین می‌توانند به طور سیستماتیک زمان‌بندی شوند تا تأثیر آنها را ارزیابی کنند. در نسخه‌های بسط داده شده، مداخلات مختلف را می‌توان در برابر یکدیگر آزمایش کرده و در مکان‌های مختلف، محدودیت زیر مجموعه‌ها را تقویت یا تضعیف کنند. به عنوان مثال، مدارس می‌توانند باز شوند، در حالی که مشاغل غیر ضروری بسته هستند. دولت‌ها و سازمان‌ها می‌توانند برای انتخاب یک طرح آزمایشی، پیاده‌سازی و پیگیری تکالیف درمانی و اندازه‌گیری نتایج با دانشمندان همکاری کنند. مطالعات از این دست امروزه اغلب می‌تواند به صورت زیرکانه و عملی انجام شود که این امر نظارت و بار زمانی شرکای اجرایی را کاهش می‌دهد.

مداخلات می‌تواند از برنامه‌های پیام‌رسان برای بهبود فاصله اجتماعی تا وضع قوانین و مقررات باشد. در مواردی که تصادفی‌سازی کامل (بدون ورود به مرحله) امکان پذیر باشد قدرت آماری به نحو مطلوبی افزایش می‌یابد (۳).

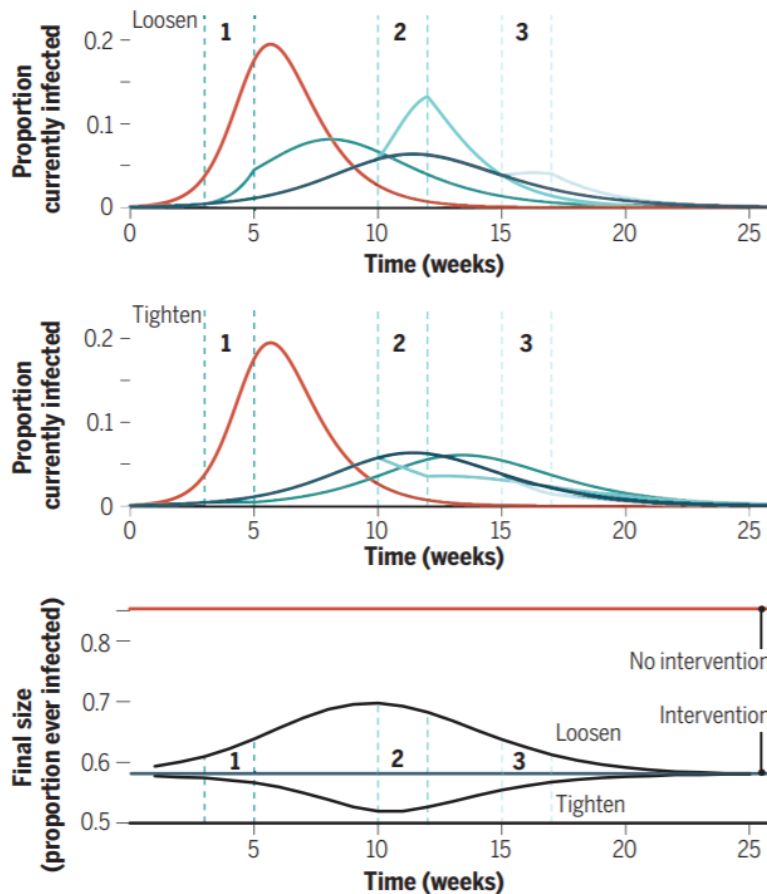
البته آزمایش‌های کنترل شده تصادفی، تنها روش برای برآورد تأثیر مداخلات غیردارویی نیست. در مواردی که تصادفی‌سازی امکان پذیر نیست، می‌توان از "آزمایش‌های طبیعی" ایجاد شده توسط برخی سیاست‌ها مانند قطع شبه‌خودسرانه (به عنوان مثال، بازگشایی فروشگاه‌های کمتر از مترای خاص) استفاده کرد. مطالعات مشاهده‌ای که اغلب با مدل‌های ریاضی تلفیق می‌شوند، دیدگاه مهمی به ما می‌دهند.

نکته حائز اهمیت این است که برای اخلاقی سازی RCT باید بسیار مراقب بود. چندین ملاحظه وارد است: این روش ممکن است از نظر اخلاقی قابل توجیه باشد؛ زیرا در اکثر مداخلات دو منبع فاقد اطمینان وجود دارد. برای هرگونه مداخله، ممکن است این اطمینان وجود نداشته باشد که آیا مزایای آن از نظر کاهش انتقال بیماری بیش از هزینه‌های اقتصادی و روانی آن است و یا اینکه چگونه این هزینه‌ها و مزایا با سایر مداخلات ارتباط دارد. شناسایی یک زمان "درست" برای سست کردن یا تقویت اقدامات محافظتی در یک زمان دشوار است؛ همانطور که در

<sup>1</sup> Standardized Infection Ratio

میزان مداخله میزان انتقال را چقدر تغییر می‌دهد، سیاست‌گذاران همچنین می‌خواهند بدانند که چگونه مداخلات مختلف بر "اندازه نهایی" همه‌گیری تأثیر می‌گذارد و با از بین رفتن همه‌گیری، چه سهم جمعیتی در کل آلوده خواهند شد. همچنین، ممکن است آنها بخواهند بفهمند که اگر یک مداخله واحد در زمان‌های مختلف در طی همه‌گیری انجام شود (به عنوان مثال، در اوایل یا در اواخر)، اما فقط یک بار امکان آزمایش آن وجود داشته باشد چگونه بهتر است انجام شود.

مداخله کاهش داده است یا نه. علاوه بر این، این تفاوت به سیاست‌گذاران اجازه می‌دهد تا تعیین کنند کدام یک از چندین مداخله انتقال را بیشتر و تا چه میزان کاهش داده است. اگر اطلاعات بیشتری در مورد تعداد عفونت‌ها در ابتدای مداخله در دسترس باشد، می‌توانیم بهتر تخمین بزنیم که آیا انتقال به اندازه کافی کاهش یافته است و آیا شیوع در حال کمتر شدن است یا نه (مربوط به تعداد باروری موثر در زیر ۱). از دیدگاه‌های اپیدمیولوژی می‌توان به چندین سوال دیگر پاسخ داد: علاوه بر یادگیری اینکه



دوره عفونت در غیاب مداخله (قرمز) و با مداخله (آبی) که به مدت ۲ هفته یا تضعیف (بالا) یا تشدید (وسط) می‌شود. تعداد مواردی که در انتهای پنجره‌های مختلف تشدید یا تضعیف وجود دارد (مرزهایی که با خطوط عمودی شکسته نشان داده می‌شوند)، در مناطقی که مداخله تشدید یا تضعیف شده است، در مقایسه با مناطقی که در محل خود باقی مانده‌اند، تغییر نسبی میزان انتقال را، در ارتباط با مداخله نشان می‌دهد. اندازه نهایی (پایین) تحت تأثیر زمانی است که در آن به مدت ۲ هفته تشدید یا تضعیف مداخله شروع می‌شود (۵). برای اطلاعات بیشتر به مطالب تکمیلی مراجعه کنید (۵).

"موفقیت‌آمیز" که خطر فشار بیش از حد به سیستم بهداشتی را کاهش می‌دهد، اثر آن گسترش عفونت در طول زمان خواهد بود. این بدان معناست که رفتارهای مطلوب ناشی از هرگونه مداخله باید برای مدت طولانی‌تری ادامه یابد تا دوره همه‌گیری سپری شود. این ممکن است هزینه‌های روانی و اقتصادی را به مردم تحمیل کند که بزرگتر هزینه متضرر شدن در یک همه‌گیری فشرده باشد. در غیاب یک مدل، این اثرات تنها با اندازه‌گیری دقیق در طول زمان قابل ثبت هستند.

### اثرات سرریز

مداخلاتی که بر برخی از مناطق یا افراد اعمال شده و بر بقیه اعمال نشده، به احتمال زیاد بر کسانی که هدف قرار نگرفته‌اند تأثیر می‌گذارد. این اثرات به اصطلاح "سرریز" در ارزیابی تأثیر مداخلات غیردارویی هم یک چالش است و هم یک فرصت. فرصت این است که چنین سرریزهایی می‌توانند به شدت افزایش بازده داشته باشند تا از نظر حفاظت فردی، تحت پوشش مداخله قرار می‌گیرند. بنابراین می‌توان آنها را مهار کرد تا تأثیرات یک مداخله داده شده را به حداکثر برسانند. به عنوان مثال، یک مداخله فرضی را در نظر بگیرید که وقتی یک بیماری همه‌گیر ۲۰٪ از جامعه را درگیر کرده، ۱۵٪ شیوع آن را کاهش دهد. به دلیل پویایی غیرخطی عفونت که از کاهش تعداد افراد مستعد عفونت ناشی می‌شود، افزایش میزان پوشش به ۶۰٪ ممکن است باعث کاهش بیش از حد متناسب همه‌گیری تا ۵۶٪ شود. همزمان، چنین سرریزهایی، چالشهایی را در برآورد اثرات درمانی ایجاد می‌کنند. با این حال، طرح‌های آزمایشی استاندارد برای امکان اندازه‌گیری سرریزها در دسترس هستند (۸-۱۰) به طور خاص، بازگشت غیرخطی به اشباع (سهم جمعیتی که در معرض مداخله قرار دارند) می‌تواند با ایجاد تغییر در اشباع مکانی مداخله، در آزمایشات مداخلات ادغام شود. به عنوان مثال، گروه‌های دارای ۱۵ مکان ممکن است به حالت "اشباع کم" که در آن یک سوم مکانها با مداخله درمان می‌شوند، تصادفی شوند - به عنوان مثال، توزیع ماسک صورت یا ضد عفونی‌کننده دست، یا باز یا بسته شدن پارک‌ها یا مدارس - یا در شرایط "اشباع زیاد"، که در آن دو سوم مکانها تحت درمان قرار می‌گیرند. برای دستیابی به قدرت آماری کافی، چنین مطالعاتی باید مقیاس نسبتاً بزرگی داشته باشند.

علاوه بر این، آنها ممکن است بخواهند به طور مستقیم اثربخشی دو مداخله را، علی‌رغم اینکه در زمانهای مختلف به کار گرفته شده‌اند مقایسه کنند، زیرا ممکن است همیشه دوره‌های زمانی کم و زیاد کردن شدت مداخله دقیق نباشد. در مدل تلطیف شده، همه این برآوردها را می‌توان از افزودن یک اندازه‌گیری واحد در یک نقطه زمانی به مواردی که در بالا توضیح داده شد، به دست آورد - یعنی تعداد افراد مستعد [به عنوان مثال با سرولوژی اندازه‌گیری می‌شود] (۶) البته، ظرفیت موجود برای واکنش زنجیره‌ای پلیمرز و سرولوژی باید بتواند چنین مطالعاتی را پشتیبانی کند، اما ظرفیت آزمایش در سراسر جهان در حال رشد است که این امکان‌سنجی را نشان می‌دهد.

نکته مهم در کاهش نیازهای اندازه‌گیری این است که روش فوق متکی بر فرضیات یک مدل نسبتاً ساده SIR است. به طور خاص، فرض بر این است که هم میزان انتقال و هم تأثیر یک مداخله بر این میزان در کل شیوع بیماری ثابت است. با این حال به سادگی می‌توان مدل را متناسب با تغییرات ذاتی انتقال در طول زمان و اثرات درمانی پیچیده‌ای که ممکن است نشانه‌ای از مداخلات غیردارویی‌ها باشد، از جمله فرسایش در طول زمان (به عنوان مثال خستگی ناشی از قفل شدن یا محو شدن پاسخ به یک کمپین پیام‌رسانی)، پافشاری (به عنوان مثال، رفتارهای بهداشتی مانند شستن دست که به یک عادت تبدیل می‌شود)، یا تشدید با گذشت زمان گسترش داد. در چنین مواردی، برای شناسایی پارامترهای اضافی (مانند فرسایش) موجود در مدل توسعه یافته، الزامات اندازه‌گیری افزایش می‌یابد. به همین ترتیب، مدل اولیه می‌تواند گسترش یابد تا ویژگی‌های اضافی فرآیند انتقال (مدت زمان ایمنی، دوره نهفته یا الگوهای تماس متغیر را بیش از حد افزایش دهد) یا مداخله (به عنوان مثال، اگر گروه‌های سنی خاصی را هدف قرار دهد) را منعکس کند. بنابراین، تأثیر مداخلات در انتقال بیماری را می‌توان با کمک مدل‌های اپیدمیولوژیک تخمین زد. با این حال، هزینه‌های اقتصادی و روانی و مزایای اینگونه مداخلات به همان اندازه مهم است. کاهش تعداد اندازه‌گیری‌ها با استفاده از مدل SIR برای این نتایج، که مدل هیچ پیش‌بینی‌ای انجام نمی‌دهد و دوره زمانی آن به دنبال عفونت وجود ندارد، امکان‌پذیر نیست. به عنوان مثال، یک مداخله

طور دقیق آزمایش کرد. اگرچه این رویکرد به زمان بیشتری نسبت به انجام پیش‌بینی از روش‌های مشاهده‌ای و مدل‌های ریاضی نیاز دارد، اما مزایای آن از نظر دقت می‌تواند قابل توجه باشد. اگر سیاست‌گذاران و دانشمندان دیدگاه‌های مربوط به اپیدمیولوژی بیماری‌های عفونی را با ارزیابی تأثیر دقیق و اخلاقی طراحی کنند، در کنار سایر روش‌های تجربی و نظری برای مطالعه تأثیر (۱۲-۱۴)، ابزاری قدرتمند برای کاهش هزینه‌های اقتصادی و اجتماعی در سلامت انسان، در بیماری همه‌گیر SARS-CoV-2 و به طور کلی در بیماری‌های همه‌گیر خواهند داشت.

این مقاله ترجمه‌ای است از:

**Which interventions work best in a pandemic?**  
Johannes Haushofer and C. Jessica E. Metcal  
SCIENCE, JUNE 2020

1. N. Ferguson *et al.*, "Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand," Working paper, Imperial College COVID-19 Response Team, London, UK, 16 March 2020.
2. T. Rawson *et al.*, medRxiv 20084517 [Preprint] 2 May 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20084517>
3. L. Kennedy-Shaffer, M. Lipsitch, medRxiv 20087429 [Preprint] 6 May 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087429>
4. A. M. Henao-Restrepo *et al.*, *Lancet* 389, 505 (2017). doi:10.1016/S0140-6736(16)32621-6 Medline
5. F. Di Lauroy, I. Z. Kissy, J. C. Miller, "The timing of oneshot interventions for epidemic control," Working paper, La Trobe University, Melbourne, Australia.
6. C. J. Metcalf *et al.*, *Lancet* 388, 728 (2016). doi:10.1016/S0140-6736(16)30164-7 Medline
7. R. M. Anderson, R. M. May, *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control* (Oxford Univ. Press, 1992).
8. J. Benjamin-Chung *et al.*, *Int. J. Epidemiol.* 47, 332 (2018); doi:10.1093/ije/dyx201 Medline

بنابراین؛ توان محاسبات مهم است و استفاده از بیش از دو یا سه سطح اشباع ممکن است عملی نباشد. از آنجا که سرریز مکانی ممکن است در مقیاسهای مختلف مکانی رخ دهد، باید از روشهای استنتاج علی که چنین انعطاف‌پذیری را امکان‌پذیر می‌سازد استفاده شود. داده‌های مربوط به منبع سرریز، مانند الگوی رفت و آمد کارگران ضروری، می‌تواند به شناسایی مقیاس‌های مکانی مربوط کمک کند. امکان انجام این روش از نظر قدرت آماری و استنباط علی در حضور سرریزهایی از ابعاد مکانی ناشناخته، توسط مطالعات گسترده اخیر بر روی اثرات تعادل عمومی مداخلات اقتصادی پیشنهاد شده است (۱۱). بنابراین، در آزمایشات مداخله‌ای برای مبارزه با COVID-19، باید از این اثرات غیرخطی اشباع استفاده کرده و آنها را اندازه‌گیری کرد. مداخلات غیردرویی را می‌توان با استفاده از انجام تصادفی بدون به خطر انداختن موازین علمی و اخلاقی، به

## منابع

9. M. E. Halloran, C. J. Struchiner, *Epidemiology* 2, 331 (1991); doi:10.1097/00001648-199109000-00004 Medline
10. E. Miguel, M. Kremer, *Econometrica* 72, 159 (2004). doi:10.1111/j.1468-0262.2004.00481.x
11. D. Egger *et al.*, "General equilibrium effects of unconditional cash transfers: Experimental evidence from Kenya," Working paper 26600, NBER, Cambridge, MA, 21 November 2019.
12. H. Fang, L. Wang, Y. Yang, "Human mobility restrictions and the spread of the novel coronavirus (2019-nCoV) in China," Working paper 26906, National Bureau of Economic Research (NBER), Cambridge, MA, March 2020.
13. S. Flaxman *et al.*, "Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries," Working paper, Imperial College COVID-19 Response Team, London, UK, 30 March 2020.
14. H. Tian *et al.*, *Science* 368, 638 (2020); doi:10.1126/science.abb6105 Medline

**"Be fast, have no regrets... If you need to be right before you move, you will never win", said Mike Ryan, epidemiologist at WHO, in March-**