



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Подготовил: Радаев Константин Дмитриевич 15 группа 5 курс ИКМ

Содержание статьи:

□ Абстракт

□ История вопроса

□ Методы

□ Результаты

□ Обсуждение

□ Выводы

Краткая информация об исследовании:

- Цель исследования
- Методы
- Результаты
- Заключение
- Регистрационный номер

- **ABSTRACT**

Objective

To evaluate the benefits and risks of zinc formulations compared with controls for prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections (RTIs) in adults.

Method

Seventeen English and Chinese databases were searched in April/May 2020 for randomised controlled trials (RCTs), and from April/May 2020 to August 2020 for SARS-CoV-2 RCTs. Cochrane rapid review methods were applied. Quality appraisals used the Risk of Bias 2.0 and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach.

Results

Twenty-eight RCTs with 5446 participants were identified. None were specific to SARS-CoV-2. Compared with placebo, oral or intranasal zinc prevented 5 RTIs per 100 person-months. Sublingual zinc did not prevent clinical colds following human rhinovirus inoculations. On average, symptoms resolved 2 days earlier with sublingual or intranasal zinc compared with placebo and 19 more adults per 100 were likely to remain symptomatic on day 7 without zinc. There were clinically significant reductions in day 3 symptom severity scores, but not average daily symptom severity scores. Non-serious adverse events (AEs) (eg, nausea, mouth/nasal irritation) were higher. Compared with active controls, there were no differences in illness duration or AEs. No serious AEs were reported in the 25 RCTs that monitored them.

Conclusions

In adult populations unlikely to be zinc deficient, there was some evidence suggesting zinc might prevent RTIs symptoms and shorten duration. Non-serious AEs may limit tolerability for some. The comparative efficacy/effectiveness of different zinc formulations and doses were unclear. The GRADE-certainty/quality of the evidence was limited by a high risk of bias, small sample sizes and/or heterogeneity. Further research, including SARS-CoV-2 clinical trials is warranted.

PROSPERO registration number CRD42020182044

Обозначение проблемы

- Острые вирусные инфекции дыхательных путей (ОРВИ) **повсеместно распространены** в обществе. Клинические проявления варьируются от легких простудных и гриппоподобных заболеваний до более серьезных состояний, таких как вирусная пневмония и тяжёлый острый респираторный синдром. Хотя большинство инфекций проходят самостоятельно, высокая заболеваемость приводит к значительным расходам здравоохранения и более широким экономическим последствиям, связанными с пропусками занятий в школе и на работе.
- Рекомендации по клинической практике сосредоточены на гигиене рук, сокращении неуместного использования АБ и облегчении симптомов с помощью безрецептурных препаратов.
- Некоторые руководства рекомендуют к использованию цинк.

BACKGROUND

Acute viral respiratory tract infections (RTIs) are ubiquitous in the community. Clinical presentations range from milder cold and influenza-like illnesses to more serious conditions such as viral pneumonia and severe acute respiratory syndrome. Infection rates vary according to viral pathogen, location, season and the host's health status and age.¹ Although most infections are self-limiting, the high incidence leads to substantial healthcare costs and broader economic impacts from school and work absenteeism.²

Except for influenza and SARS-CoV-2 vaccinations, prophylactic and therapeutic options are limited. Clinical practice guidelines focus on hand hygiene, reducing inappropriate antibiotic use and symptomatic relief with over-the-counter medications.³⁻⁵ Some guidelines recommend zinc.⁵ However, systematic reviews of zinc are limited by variations in administration route or formulation, are outdated, have been withdrawn or are low quality.⁶⁻¹¹ The mechanisms for how zinc might work include broad spectrum antiviral properties in vitro against most of the common respiratory viruses, including coronaviruses.¹²⁻¹⁴ Zinc is important for immunity, inflammation, haemostasis, ACE 2 activity and also assists with tissue responses to hypoxia.^{13 15 16} Not surprisingly then, zinc has garnered attention during the global COVID-19 pandemic.^{13 15 17} Both high-income and low-income countries have seen increased zinc supplement use and sales.^{18 19} Some healthcare workers, clinicians and hospitals are already using zinc to prevent or treat SARS-CoV-2 infections.²⁰⁻³¹

Сильные и слабые стороны исследования

«Сильные» стороны исследования (по мнению авторов):

- Был проведен обширный поиск в базе данных без ограничений по языку и дате
- Было выявлено 28 рандомизированных контролируемых исследований с 5446 участниками
- Это первый систематический обзор, в котором проанализированы коэффициенты опасности для продолжительности симптомов, среднего балла тяжести симптомов на 3-й день в период разгара ОРЗ и риска нежелательных явлений.

«Слабые»:

- Ни одно из выявленных исследований не было специфичным для SARS-CoV-2

Дизайн исследования:



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

- **Включались** рандомизированные и квазирандомизированные контролируемые исследования
- **Исключались** систематические обзоры, нерандомизированные исследования вмешательств и исследования без параллельного контроля

Пациенты (критерии включения, невключения и исключения):

- **Критерии включения:**

- Взрослые люди в любых условиях, если они подвергались риску заражения *вирусной инфекцией*, имели клиническое заболевание с лабораторно подтвержденной вирусной инфекцией или неспецифическое заболевание дыхательных путей, вызванное преимущественно *вирусной инфекцией* (простуда, несезонный ринусинусит, фарингит, ларингит, гриппоподобное заболевание) и здоровые взрослые с острым бронхитом.
- Вмешательства, связанные с любыми конъюгатами цинка, дозой, продолжительностью и способом применения.

- **Критерии невключения:**

- Взрослые с бактериальными инфекциями и другими респираторными заболеваниями, когда *вирусная инфекция не была подтверждена*.

- **Критерии исключения:**

- Сопутствующие вмешательства, включая другие нутрицевтики, травы или фармакологические препараты, за исключением случаев, когда и в группе вмешательства, и в контрольной группе проводилось сопутствующее вмешательство.

Interventions and comparators

Included were interventions of any zinc conjugates, dose, duration and administration route. Excluded were co-interventions, including other nutraceuticals, herbs or pharmaceuticals unless both the intervention and control groups received the co-intervention. All types of controls and comparator groups were included.



Оценка эффективности исследований

- **Для оценки риска** предвзятости на уровне результатов использовался инструмент Risk of Bias 2.0
- **Для оценки качества/определенности доказательств** – подход Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).
Для достижения простоты подход GRADE классифицирует качество доказательств на один из четырех уровней - высокий, средний, низкий и очень низкий.
- Оценивались *критические* (первичные) и *важные* (вторичные) результаты.
- К *критическим* исходам относятся: инцидентность заболеваемости, симптоматическая выживаемость, составные баллы тяжести симптомов, качество жизни, связанное со здоровьем (КЖ), а также серьезные и несерьезные нежелательные явления (НЯ).
- *Важные* результаты включали продолжительность симптомов и количество различных типов неблагоприятных событий.

- В связи с очень серьезными опасениями по поводу достоверности имеющихся результатов и важности того, чтобы не преувеличивать их значимость для пандемии, было принято решение исключить COVID-19 из названия и не проводить их по подходу GRADE в контексте профилактики или лечения SARS-CoV-2.

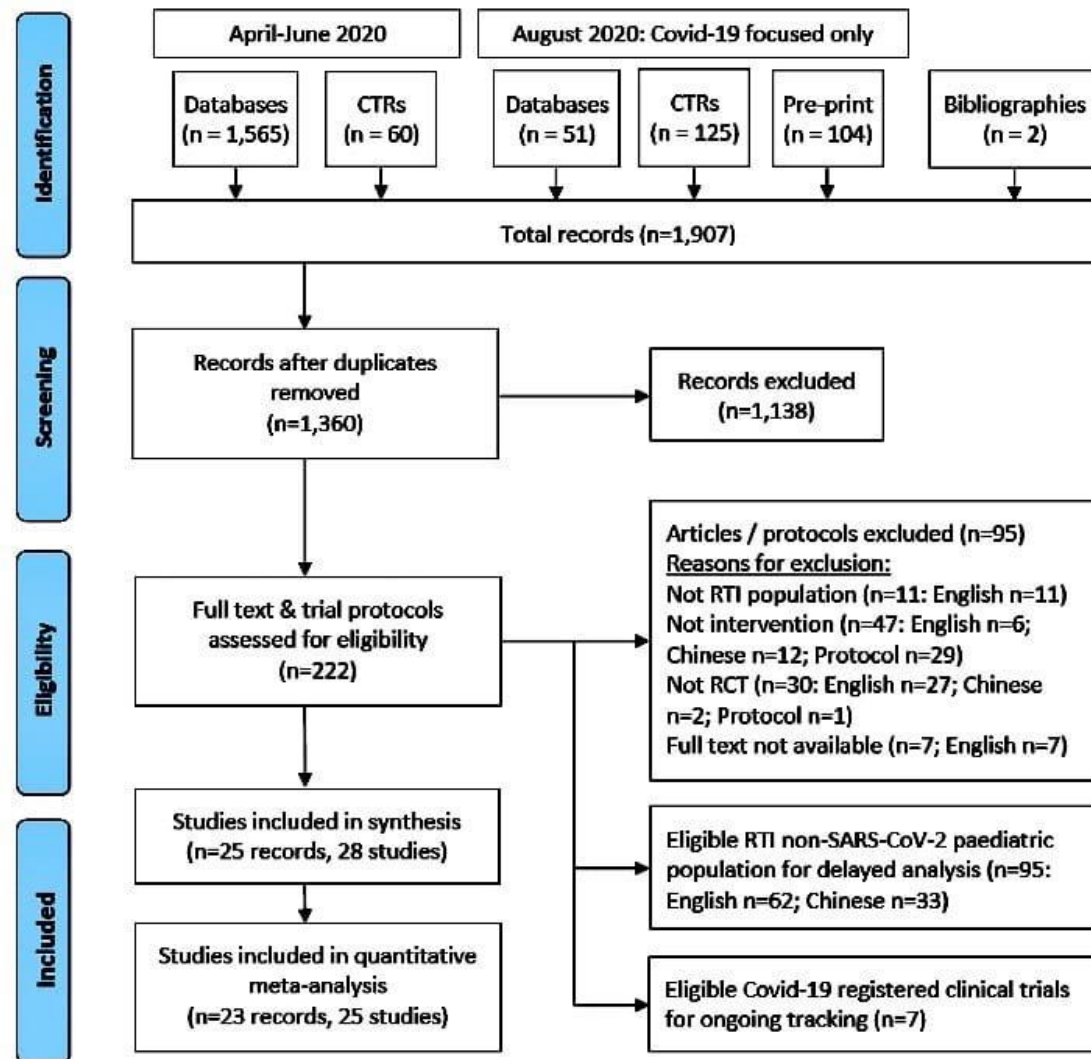
Стратегия поиска:

- Поиск статей проводился из различных баз данных, таких как PubMed, Cochrane Central, U.S. National Library of Medicine Register of Clinical Trials, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) и другие. Дата проведения была установлена до 8 мая 2020 года. Поиск не имел ограничений по языку, и дополнялся библиографическим поиском, а в связи с отсутствием подходящих РКИ в ходе первого отбора, проводился дополнительный поиск до 19 августа 2020 года по COVID-19.

CONCLUSIONS

In adult populations in which zinc deficiency is unlikely, our review found when zinc was used for prophylaxis, there was a lower risk of contracting a clinical illness consistent with a community-acquired viral RTI, but not following direct HRV inoculation. When used for treatment, zinc was found to shorten the duration of symptoms and reduce day 3 symptomatic severity, but not overall daily symptom severity. While there was an increased risk of non-serious AEs that may limit tolerability for some, the risk of serious AEs was low. Limitations to the GRADE certainty/quality assessments of the available evidence included a high RoB and/or small sample sizes in primary studies, and considerable heterogeneity in the duration effect estimates. We were unable to answer questions about the comparative efficacy, effectiveness and acceptability of different zinc formulations and doses, and their mechanisms of action. Prior to recommending zinc, patient preferences, financial and opportunity costs, and availability of different zinc interventions should be (WHO ICTRP), Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker and Chinese Clinical Trial Registry were searched from inception up to 8 May 2020, with no limit on language. This was supplemented by bibliography searches of included articles, and due to no eligible RCTs being identified in the first search additional post hoc COVID-19 focused searches were conducted up to 19 August 2020 that included the addition of covid19-trials.org, and medRxiv and bioRxiv preprint databases.

Блок-схема результатов поиска



Внебольничные инфекции:

- При сравнении перорального или местного назального цинка с плацебо были получены доказательства умеренной достоверности, свидетельствующие **о снижении на 32% вероятности развития симптомов легкой и средней степени тяжести**, характерных для вирусной инфекции.
- На 100 человек применения цинка **было предотвращено 5 случаев** заболеваний лёгкими формами ОРВИ, по сравнению с 1 случаем умеренной формой ОРВИ.
- Риск развития умеренно тяжелых симптомов **снизился на 87%**, тогда как риск развития более легких симптомов **снизился всего на 32%**.
- Анализ подгрупп **не выявил** существенных различий в зависимости от возраста или способа введения цинка или дозы.

Прививка от риновируса человека:

- Эффект цинка по сравнению с плацебо был оценён в 2-х РКИ с 53 участниками по профилактике до контакта и в 2х РКИ с 54 участниками по постконтактной профилактике.
- Цинк **не повлиял** на риск развития клинической простуды.
- Не было значимых различий между эффектами цинка по сравнению с плацебо .

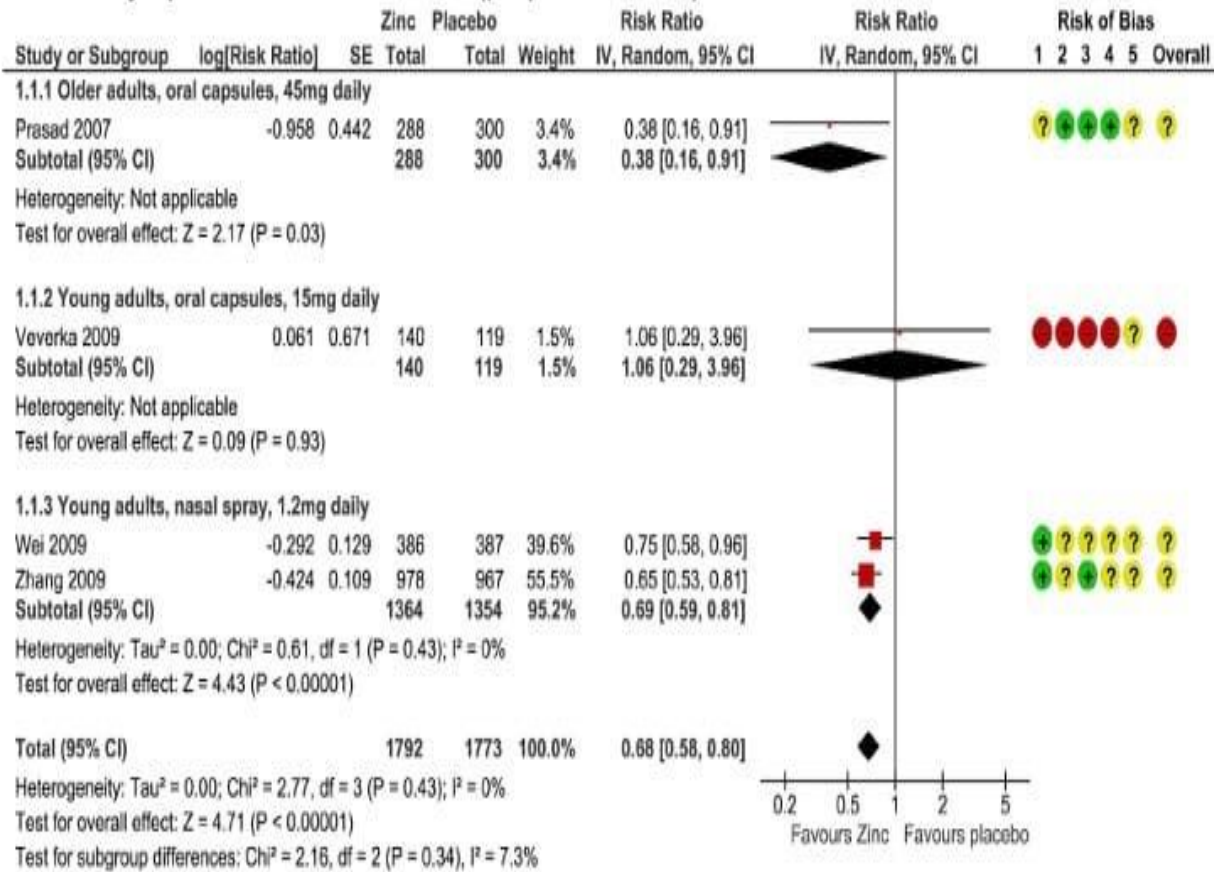
Нежелательные события:

- В 4-х РКИ, в которых цинк использовался для профилактики, **не было зарегистрировано** серьезных нежелательных событий.
- По сравнению с плацебо, в 2-х небольших РКИ, в которых оценивался прием перорального цинка, **не было обнаружено** различий в концентрации меди в плазме крови.
- **Не было обнаружено** различий в риске несерьезных нежелательных событий от приема цинка по сравнению с плацебо.

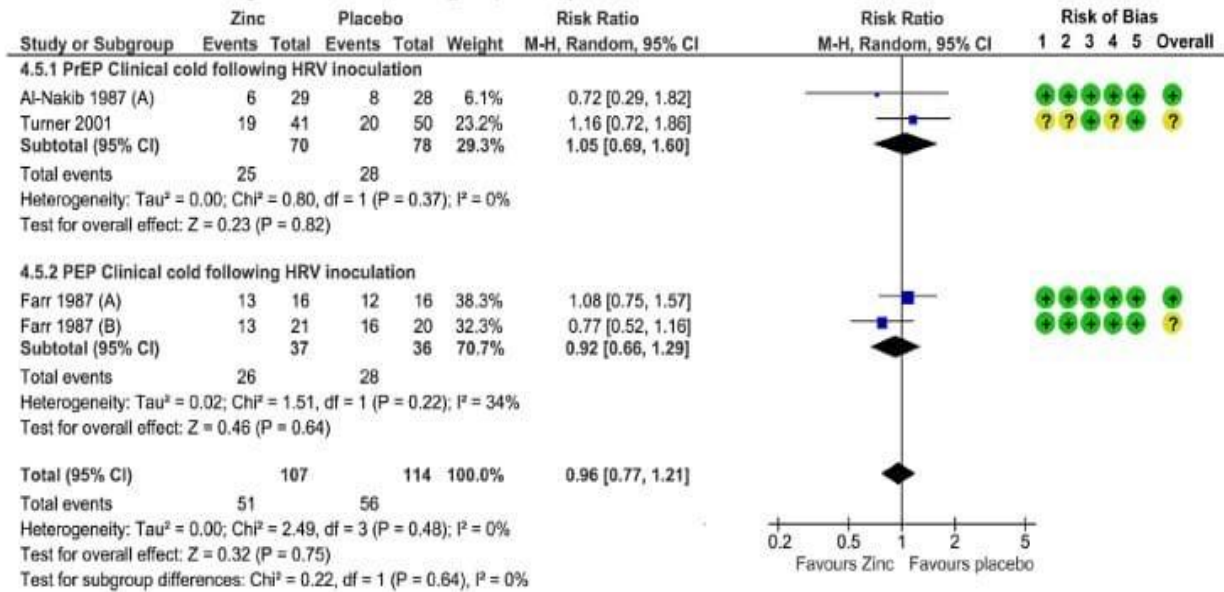
Изменения показателей(1)



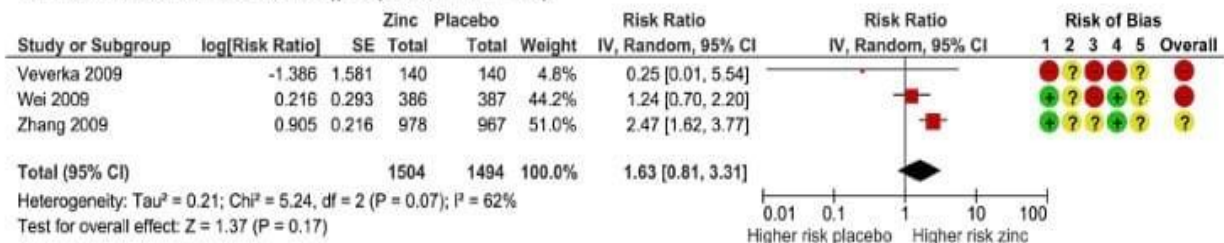
Community acquired mild to moderate RTIs (per person-months)



Clinical cold following HRV inoculation (per person)



Non-serious adverse events (per person-months)



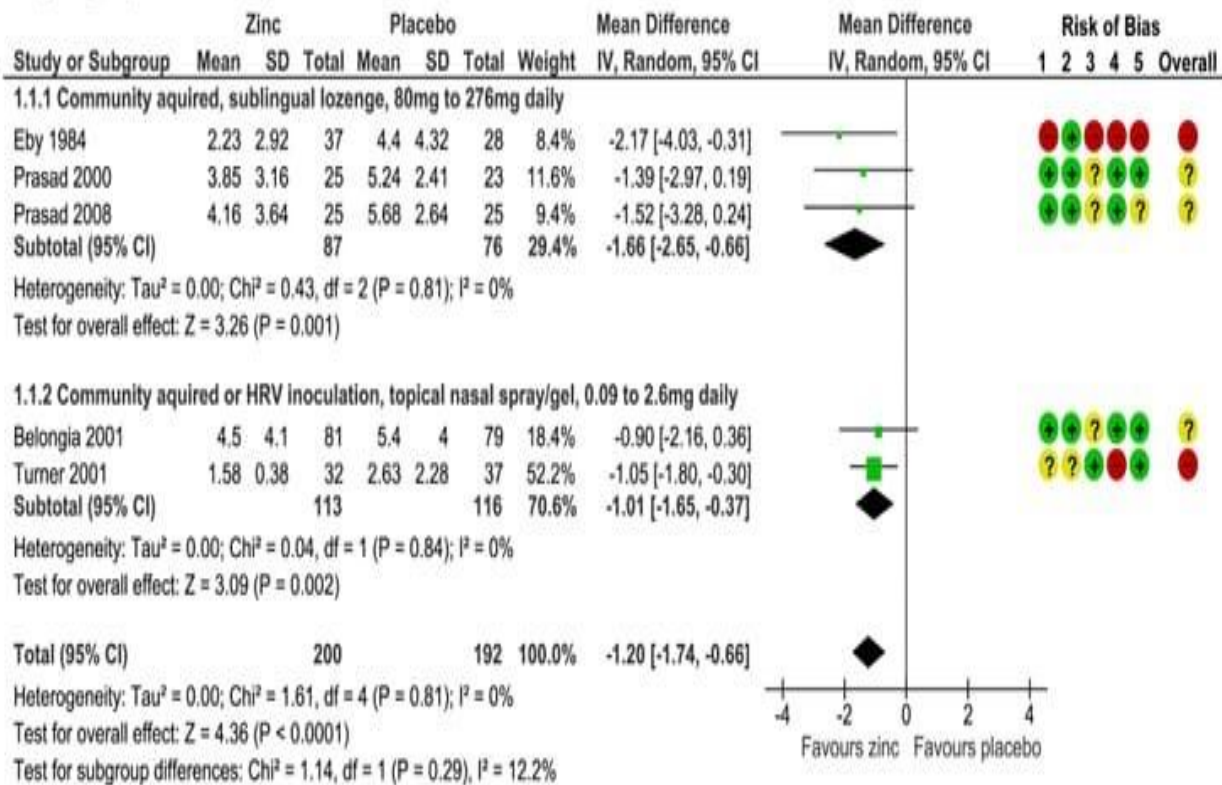


Тяжесть симптомов:

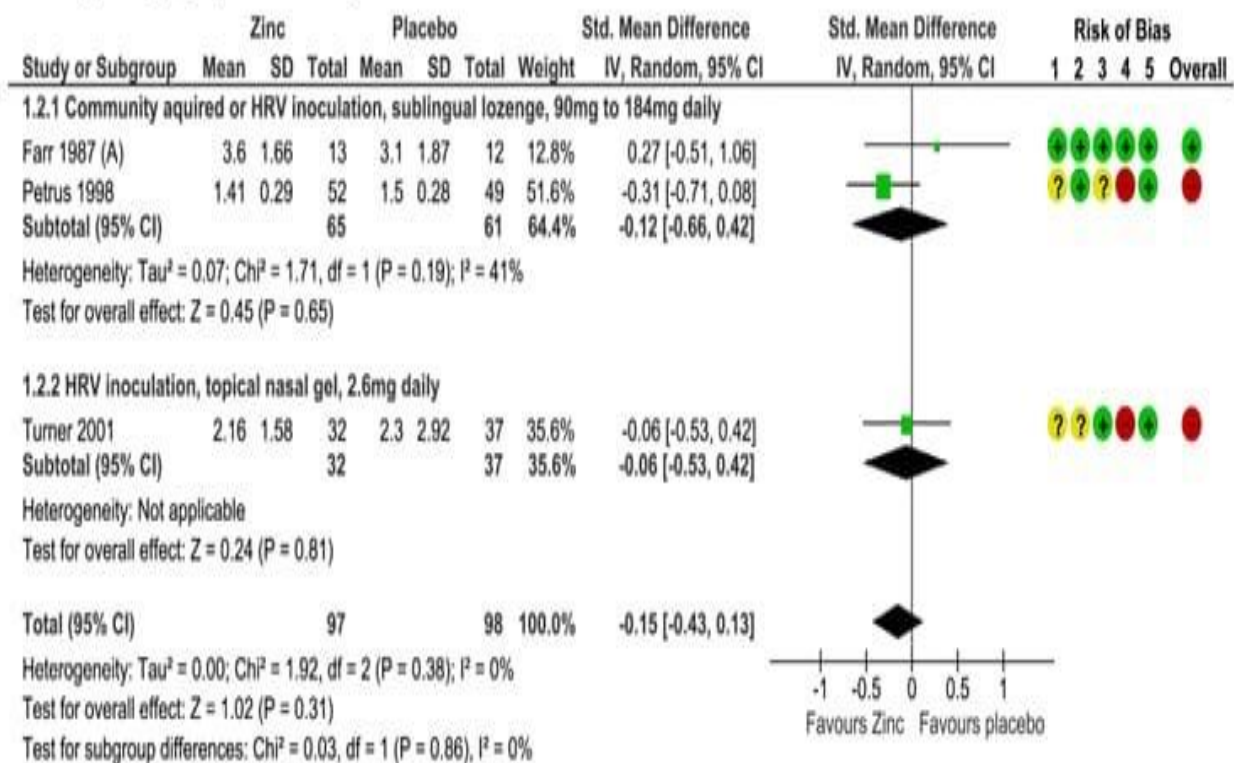
- По сравнению с плацебо, **клинически значимое снижение более чем на 16** в баллах тяжести симптомов **на 3й день** было обнаружено для сублингвального и местного назального цинка.
- В отличие от этого, **не было обнаружено** различий в средних дневных показателях тяжести симптомов.
- Анализ подгрупп **не выявил** существенных различий в зависимости от способа введения цинка или типа вирусной инфекции.

Изменения показателей(2)

Day-3 symptom severity score



Average daily symptom severity score



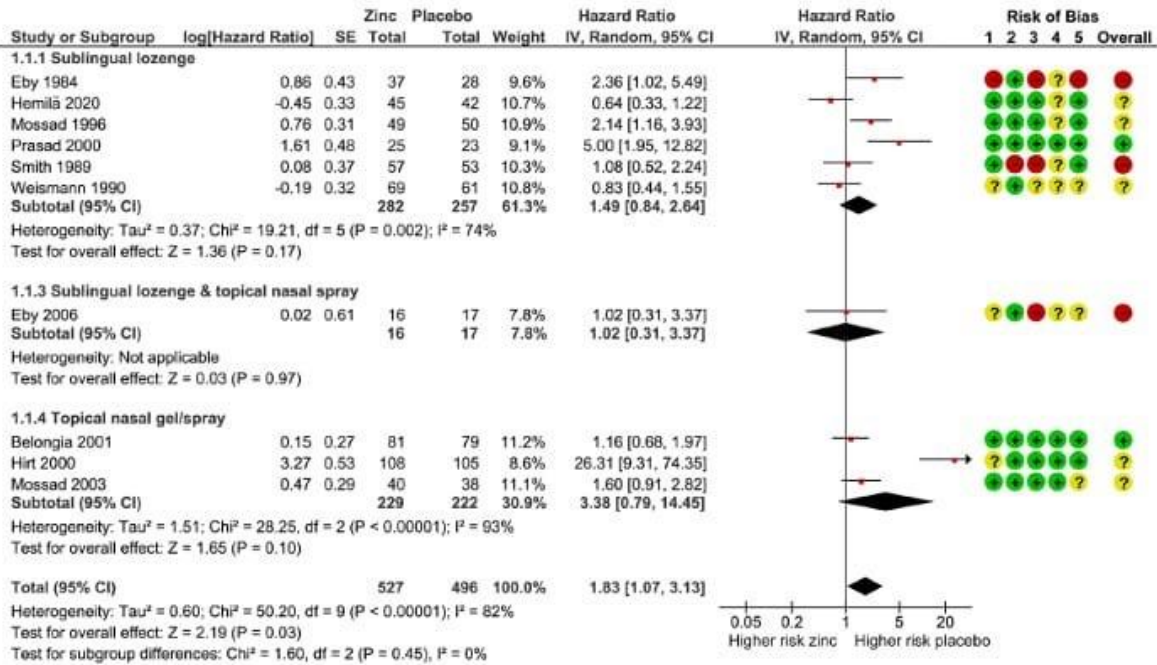
Продолжительность симптомов:

- В течение 1й недели болезни участники, получавшие сублингвальный или назальный цинк, **имели в 1,8 раза больше шансов выздороветь**, чем те, кто получал плацебо.
- По оценкам, **на 19 человек на 100 взрослых** вероятность сохранения симптомов к концу 1й недели **была выше**, если они получали плацебо, а не цинк.
- По сравнению с плацебо, цинк также **сократил среднюю продолжительность симптомов на 2 дня**.

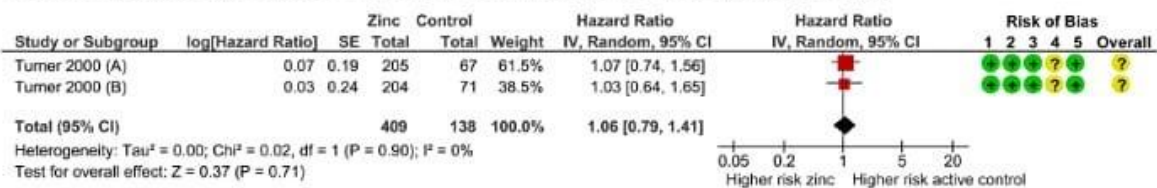
Изменения показателей(3)



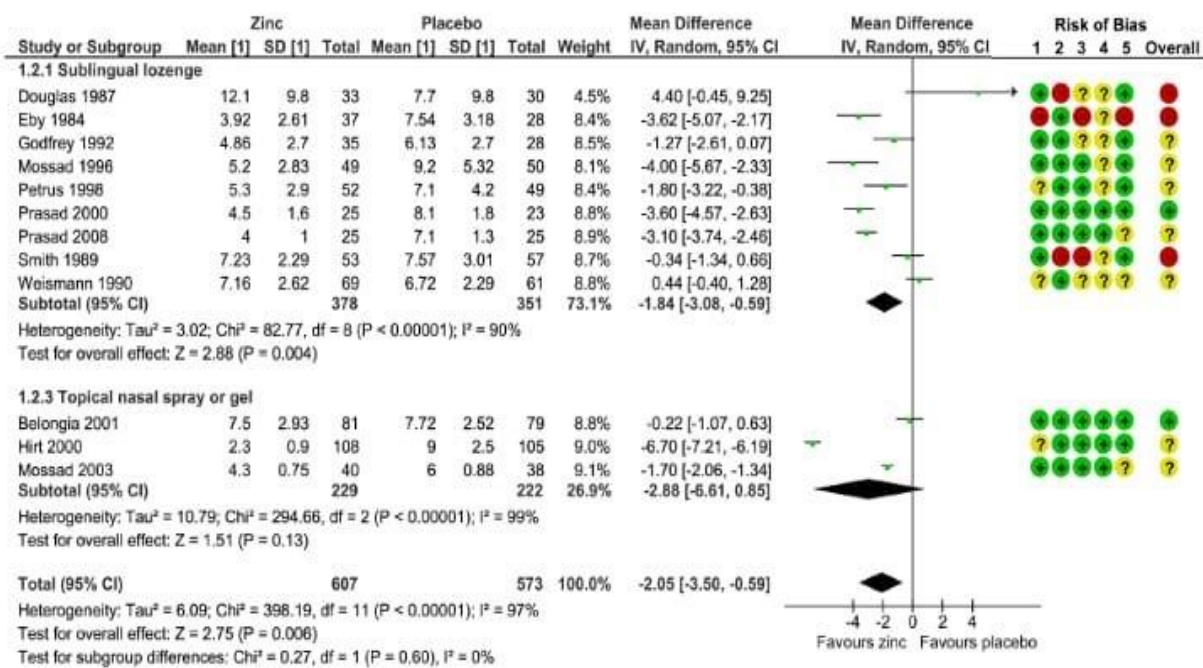
Risk of remaining symptomatic over 7-days: sublingual or topical nasal zinc compared to placebo



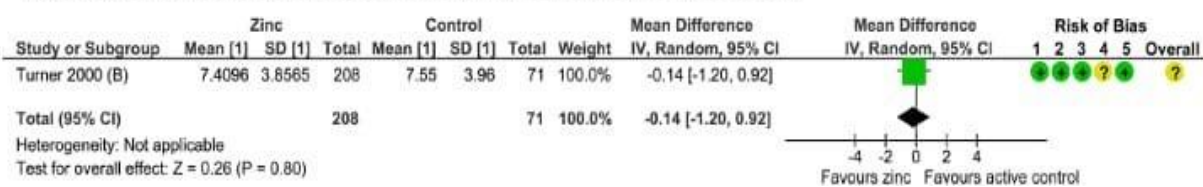
Risk of remaining symptomatic over 7-days: sublingual zinc compared to active control



Mean days duration of symptoms: sublingual or topical nasal zinc compared to placebo



Mean days duration of symptoms: sublingual zinc compared to active control





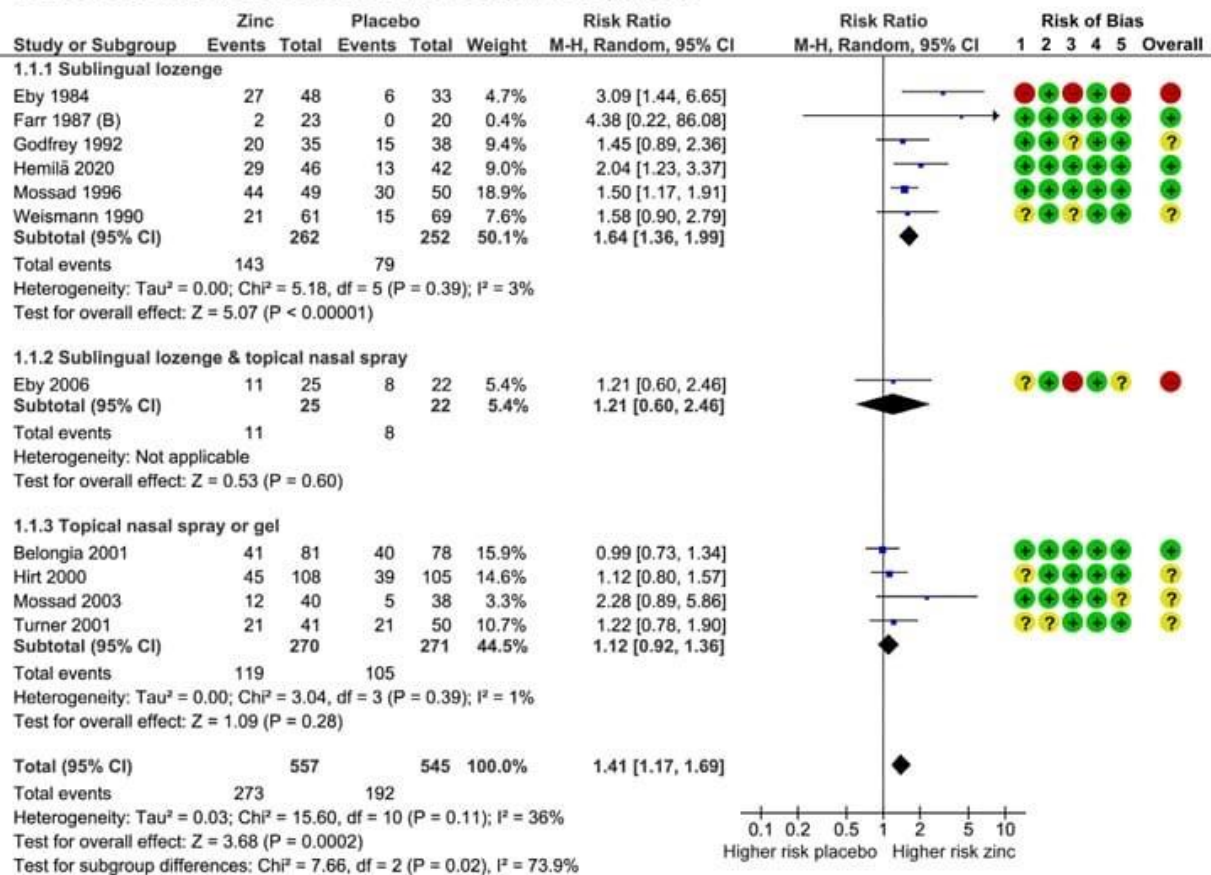
Неблагоприятные события:

- В 19ти РКИ, в которых сообщалось о неблагоприятных событиях, **не было зарегистрировано** серьезных неблагоприятных событий.
- Однако риск любого типа несерьезных неблагоприятных событий **был выше** при применении цинка по сравнению с плацебо.
- В частности, **цинк повышал** риск тошноты или ЖК дискомфорта, раздражения или болезненности во рту и неприятие вкуса.
- При этом, раздражение или боль в носу от назальных спреев цинк **не вызывал**.
- Таким образом, цинковые пастилки **чаще**, чем назальные спреи вызывали любой тип несерьезных неблагоприятных событий.

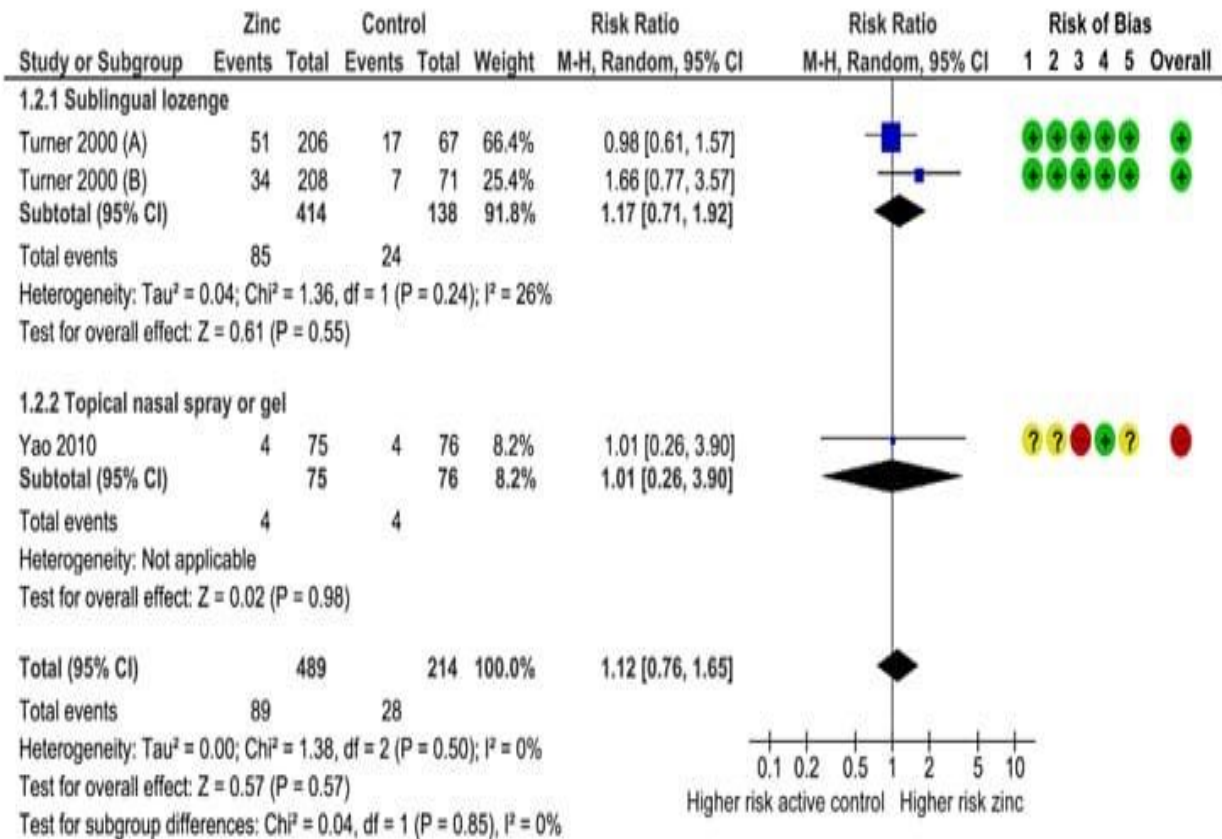
Изменения показателей(4)



Non-serious adverse effects from zinc compared to placebo



Non-serious adverse effects from zinc compared to active controls



Профилактика:

- Новые данные о профилактике цинком показали, что по сравнению с плацебо **цинк снижает риск развития симптомов**, характерных для вирусной инфекции.
- Профилактический эффект **был наибольшим** при снижении риска развития **более тяжелых симптомов**, таких как лихорадка и гриппоподобные заболевания.

Прививка риновируса человека:

- После прививки, по сравнению с плацебо, **сублингвальный цинк не снижал риск развития инфекции или симптомов клинической простуды**, а также не было отмечено значительного влияния на выраженность симптомов или продолжительность болезни, когда цинк сравнивался с активным контролем.

Лечение:

- При использовании цинка для лечения симптомов, характерных для вирусных инфекций легкой и средней степени тяжести, новые данные показали, что по сравнению с плацебо наблюдалось **клинически значимое снижение выраженности симптомов на 3й день**, но не среднего дневного балла выраженности симптомов.
- По сравнению с плацебо, при применении цинка наблюдалось **клинически значимое сокращение продолжительности симптомов**.
- **НО!** Был отмечен повышенный риск несерьезных побочных эффектов, которые могут снизить переносимость или приемлемость некоторых препаратов цинка.

Преимущества:

- По сравнению с двумя другими систематическими обзорами, проведенными за тот же период, в данном обзоре включалось намного большее количество исследований.
- К другим достоинствам можно отнести то, что это первый систематический обзор по цинку для лечения ОРВИ, в котором были синтезированы коэффициенты опасности для продолжительности симптомов, среднего балла тяжести симптомов на 3й день в период разгара болезни и риск развития неблагоприятных событий.

Ограничения:

- Ограничения в отношении определенности (качества) доказательств включают опасения для большинства результатов профилактики, тяжести и продолжительности заболевания, а также неточность в оценке эффекта снижения тяжести симптомов и несоответствия в величине эффекта лечения для продолжительности симптомов.
- Потенциальным ограничением была оценка предвзятости публикаций, поскольку визуальный анализ графиков весьма субъективен, а статистический тест на соотношение рисков не проводился.
- Как и в других быстрых обзорах, многие задачи выполнялись отдельными рецензентами, что повышает риск ошибок и не соответствий.

CONCLUSIONS

In adult populations in which zinc deficiency is unlikely, our review found when zinc was used for prophylaxis, there was a lower risk of contracting a clinical illness consistent with a community-acquired viral RTI, but not following direct HRV inoculation. When used for treatment, zinc was found to shorten the duration of symptoms and reduce day 3 symptomatic severity, but not overall daily symptom severity. While there was an increased risk of non-serious AEs that may limit tolerability for some, the risk of serious AEs was low. Limitations to the GRADE certainty/quality assessments of the available evidence included a high RoB and/or small sample sizes in primary studies, and considerable heterogeneity in the duration effect estimates. We were unable to answer questions about the comparative efficacy, effectiveness and acceptability of different zinc formulations and doses, and their mechanisms of action. Prior to recommending zinc, patient preferences, financial and opportunity costs, and availability of different zinc interventions should be considered. Clarification of the efficacy and mechanism of zinc in viral respiratory infections, including SARS-CoV-2 infections, warrants further research.

- Во *взрослых* группах населения, в которых дефицит цинка маловероятен, наш обзор показал, что **при использовании цинка для профилактики снижается риск развития клинического заболевания**, соответствующего внебольничной вирусной инфекции, но не после прямой прививки HRV.
- При использовании цинка для лечения было обнаружено, что **он сокращает продолжительность и уменьшает выраженность симптомов на 3й день**, но не их общую ежедневную выраженность.
- Несмотря на повышенный риск несерьезных неблагоприятных событий, которые могут ограничить переносимость препарата, **риск серьезных НС был низким**.
- Мы не смогли ответить на вопросы о сравнительной эффективности, результативности и приемлемости различных препаратов и доз цинка, а также механизмов их действия.
- Уточнение эффективности и механизма действия цинка при вирусных респираторных инфекциях, включая инфекции SARS-CoV-2, требуют дальнейших исследований.

Спасибо за внимание!