

Research Paper



Effectiveness of Antihistamines in COVID-19 Symptoms: A Systematic Review


Tooba Momen¹, Nirvana Tavahen², Shadi Asad Samani²

1. Department of Allergy and Clinical Immunology, Child Growth and Development Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-Communicable Disease, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. Department of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Use your device to scan and read the article online



Citation Momen T, Tavahen N, Asad Samani Sh. [Effectiveness of Antihistamines in COVID-19 Symptoms: A Systematic Review (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2024; 22(6):767-777. 10.22118/jsmj.2024.429315.3322

 <https://doi.org/10.22118/jsmj.2024.429315.3322>

ABSTRACT

Background and Objectives This study was aimed to determine the effect of antihistamines on Covid-19 disease.

Subjects and Methods Two researchers searched online electronic databases PubMed, MEDLINE and Google Scholar from the beginning of the pandemic until December 30, 2022 using Mesh and keywords such as: "SARS-CoV-2" or "COVID-19" and "Antihistamine".

Results The results depicted that levocetirizine, diphenhydramine, hydroxyzine, azelastine, dexchlorpheniramine, cetirizine, loratadine, desloratadine, fexofenadine, triprolidine, dimetindene, and famotidine are effective in treating and reducing the symptoms of Covid-19. Among them, famotidine had contradictory results, and although it may be a useful supplement in the treatment of covid-19, laboratory studies have failed to show the direct role of famotidine in controlling this disease.

Conclusion From the above-discussed findings regarding antihistamines and Covid-19, specific antihistamines should be identified and included as an essential therapeutic approach for the management of Covid-19 alongside other approaches. In fact, antihistamines appear to be promising in the management of Covid-19 with a short time to relieve symptoms while giving the body enough time to reset its defense mechanism, thus reaching a rapid recovery. They work by both modulating histamine pathways and suppressing virus growth. Despite the fact that more trials and clinical studies still need to be done on the identification and deployment of potential antihistamines in the management of Covid-19, there is not enough time for this given the enormous threat of this global health crisis. Selective antihistamines, particularly histamine H1 receptor antagonists, should now be approved for emergency use for the management of Covid-19.

Keywords Antihistamines, COVID-19, Drug repurposing, Levocetirizine, Diphenhydramine, Hydroxyzine and azelastine

Received: 07 Dec 2023
Accepted: 03 Feb 2024
Available Online: 29 Feb 2024

■ ■

*** Corresponding Author:**

Tooba Momen

Address: Assistant Professor, Department of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Tel: 09177130082

E-Mail: toobamomen@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

In December 2019, the first case of corona virus disease of 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) was identified in Wuhan, China [1]. Now the disease has spread to 216 countries, and as of December 16, 2022, an estimated 647,973,000 certain cases of COVID-19, including 6,643,000 deaths, have been reported to the world health organization(WHO). In Iran, during this period, 7,560,294 certain cases of covid-19 with 144,658 deaths were reported to WHO[2]. In Iran, the first official report of the disease was confirmed on 30 February 2018 with the report of two deaths in the city of Qom[3].

In such epidemics, one of the important options to find immediate and low-cost solutions to global health care challenges is to use drugs whose safety has already been proven, because the development of a new drug is a very long process. and is not acceptable for dealing with urgent emergency situations. Since the beginning of this pandemic, many well-known drugs, such as antivirals and corticosteroids, have undergone clinical trials in hopes of being effective in treating this emerging disease, but no drug as yet has conclusive evidence of its usefulness in fighting

COVID-19[4].

Methods

This systematic review study (scientific code 3400810) received ethical approval from Isfahan University of Medical Sciences (IR.MUI.MED.REC.1400.762). It was aimed to determine the effect of antihistamines on Covid-19 disease at Imam Hossein Children's Hospital of Isfahan. The present article was prepared according to the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) [12] and Cochrane [13] guidelines for systematic reviews. Two researchers (S.A. and N.T.) searched online electronic databases PubMed, MEDLINE and Google Scholar from the beginning of the pandemic until December 30, 2022 using Mesh keywords such as: "SARS-CoV-2" or "COVID-19" and "Antihistamine". They searched a total of 120 published studies. The studies which evaluated the effectiveness of antihistamines in COVID-19 symptoms were included in the review. Experimental studies, observational studies (prospective and retrospective) clinical trials, and case reports were allowed in this study. All articles obtained from the search results were imported to EndNote and duplicates were identified and excluded manually. Finally, 17 eligible studies were included in this study (Fig. 1).

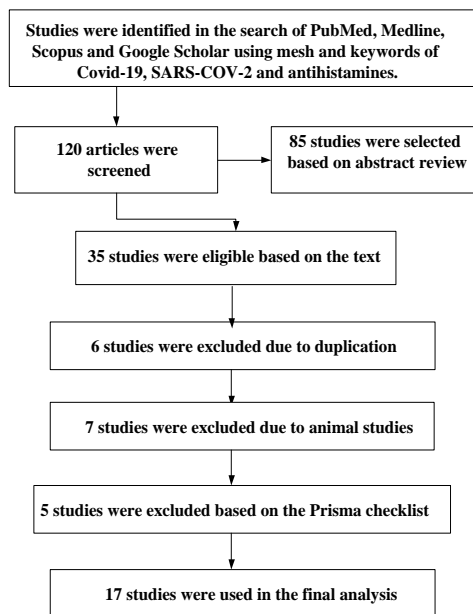


Fig. 1. Study selection flowchart

Results

The results of this systematic review (Table 1) showed that levocetirizine and second-generation antihistamines are uniquely useful for treating the symptoms of Covid-19 and interfere with the development of the Covid-19 and effectively reduce its morbidity and mortality [14]. Also, the use of diphenhydramine, hydroxyzine, and azelastine

reduces the occurrence of Covid-19 in over 61-year-olds. In addition, hydroxyzine, diphenhydramine and azelastine showed direct antiviral activity against Covid-19 in laboratory conditions [15]. Using antihistamines (cetirizine, dexchlorpheniramine or loratadine), along with azithromycin, has been able to treat Covid-19 and prevent the development of the disease in aged people [16].

Evidence has been obtained that the antihistamine

azelastine can form a hydrogen bond with Lysine (Lys353), and virus-like infection studies have shown that azelastine inhibits the entry of the Covid-19 virus [17]. It has also been found that H1 blockers that are widely prescribed for the treatment of allergic diseases, have a significant effect as anti-SARS-CoV2 agents [18].

Also, the use of antihistamine drugs can lead to a significant immune modulation that helps to treat the cytokine storm of COVID-19 [6]. Pseudoviral infection experiments with Covid-19 have shown that the H1 histamine antagonists, loratadine and desloratadine, can prevent pseudo virus entry into overexpressed angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) [24]. In addition, treatment of Covid-19 with antihistamines at the beginning (dexchlorpheniramine 2 mg/12 hours or cetirizine/loratadine 10 mg/12 hours) along with azithromycin has been reported to be effective as a preventive treatment for Covid-19. Antihistamines have been shown to restrict cytokine storm and the immune response in Covid-19. Hydroxyzine was initially administered orally at a mean daily dose of 25.0 mg for a mean duration of 14.4 days, and regardless of patient characteristics or taking other drugs, it was associated with moderation of Covid-19 mortality [19]. Five antihistamines (loratadine, fexofenadine, triprolidine, and dimetindene) played an important role in reducing the symptoms of Covid-19 by affecting Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type

Subunit 2B (GRIN2B) and by inhibiting neuroactive ligand-receptor [20]. Outpatients with Covid-19 have reported improvement in disease symptoms after taking high-dose oral famotidine [21]. Also, oral famotidine has been reported to be well-tolerated and safe in non-hospitalized patients with mild to moderate disease and has led to earlier improvement in inflammation and symptoms of the disease without reduction in anti-Covid-19 immunity [22]. The use of famotidine in severe disease has been reported with a lower risk of intubation, lower levels of serum markers, and a lower risk of mortality [23].

Despite this, conflicting results regarding famotidine have been reported in several studies: in one study, no relationship between severity of Covid-19 and famotidine was confirmed [25]. Also, the report of a meta-analysis on 46,435 patients and 3,110 patients using famotidine in their treatment showed that there is no obvious association between the use of famotidine and the outcomes of patients with Covid-19 [25]. In another study, famotidine was not associated with a decreased chance of Covid-19 mortality in hospitalized patients [26], and a study in China showed that the use of famotidine was associated with a higher risk of severe Covid-19 disease [27]. Although famotidine may be a useful adjunct in the management of Covid-19, laboratory studies have not yet been able to prove the direct effect of famotidine on this disease [28].

Table 1. Summary of findings in this systematic review

No	Findings	Ref*
1	Currently, we could not assess the effectiveness of H1R receptor antagonists in COVID-19. However, the use of antihistamines can lead to significant immune moderation that may help treat the cytokine storm of COVID-19.	Eldanasy OA, et al [6]
2	Levocetirizine, a third-generation antihistamine, is uniquely beneficial for treating the symptoms of COVID-19, preventing progression of the disease, and effectively reducing both complications and mortality.	May BC et al. [14]
3	Use of hydroxyzine, diphenhydramine, and azelastine was associated with a decrease in incidence of SARS-CoV-2 in people over 61 years of age. We found that hydroxyzine, diphenhydramine and azelastine showed antiviral effect against SARS-CoV-2 in vitro.	Reznikov LR et al. [15]
4	Treatment of COVID-19 with cetirizine, dexchlorpheniramine, or loratadine has shown that early care and treatment with antihistamines, plus azithromycin can treat COVID-19 and prevent disease progress in the old age.	Morán Blanco JI et al. [16]
5	Molecular docking results showed that azelastine binds with Lys353. Viral-like infection studies showed that azelastine properly inhibited virus entry.	Ge S et al. [17]
6	H1 receptor drugs that are widely prescribed for the treatment of allergic diseases have been found to have a significant effect as anti-SARS-COV-2 agents.	Qu C et al. [18]
7	Taking 25.0 mg hydroxyzine daily on average for a mean period of 14.4 years, was significantly associated with a reduction in Covid-19 mortality, independent of patient characteristics and other medications.	Sánchez-Rico M et al. [19]
8	This study showed that five antihistamines (loratadine, fexofenadine, triprolidine, azelastine, dimetindene) play an essential role in reducing the symptoms of Covid-19 by affecting the target of GRIN2B and inhibiting the neuroactive ligand-receptor interaction (KEGG ID: hsa040).	Oh K K et al. [20]
9	This case series indicates that high-dose oral famotidine is well tolerated and associated with better outcomes in outpatients with COVID-19 according to reports of patients.	Janowitz T et al. [21]
10	Oral famotidine was well tolerated and safe in non-hospitalized patients with mild to moderate disease. Famotidine causes earlier relief of symptoms without reducing anti-SARS-CoV-2 immunity.	Brennan CM et al. [22]
11	Treatment with famotidine was associated with lower levels of serum markers for severe disease with lower risk of mortality, lower risk of the composite outcome of death and intubation in hospitalized patients with Covid-19.	Mather JF et al. [23]
12	The evidence did not confirm any connection between famotidine and the COVID-19 intensity.	Cheung et al. [24]
13	This meta-analysis included a study on 46,435 cases and 3,110 cases using famotidine. There was no significant relationship between famotidine treatment and outcomes in patients with COVID-19.	Chiu L et al. [25]
14	Famotidine use was not associated with a decreased risk of inpatient mortality in COVID-19 cases.	Kuno T, et al. [26]
15	Famotidine use was related to higher risk of COVID-19 progress in a Chinese group.	Zhou et al. [27]
16	Famotidine may be a useful adjunct in the treatment of COVID-19; however, in vitro reports have failed to demonstrate direct suppression of SARS-CoV-2 by famotidine.	Ennis M et al. [28]
17	In this study, pseudoviral infection experiments with SARS-CoV-2 showed that the H1 blocker (loratadine and desloratadine) could prevent pseudoviral entry into overexpressing ACE2 and prevent HEK293T cells, and it was shown that desloratadine is more effective.	Hou Y et al. [30]

*Type of study: 13 and 23 systematic literature searches; 15, 25 and 29 experimental studies; 22 and 24 clinical trials; 28 multicenter cohorts; 17 meta-analyses; 27, 27, 18, 19 and 21 prospective observations; 14, 16 and 20 retrospective observations.

Conclusion

After the emergence of Covid-19 in December 2019 in Wuhan, China, WHO declared Covid-19 as a global pandemic crisis on March 11, 2020. Some updated mechanisms have been suggested according to clinical findings from patients whose treatment has been promising[2]. Some of these have been applied as medical management in clinical settings, with some minor alternations in the progressive management plan based on pathophysiological findings of recent established studies. One of the proposed mechanisms was the histamine theory of Covid-19[3] which explains the severity of the disease depending on the number of active histamine-mediated pathways in the particular patients.

Antihistamines are widely used to treat allergic diseases in clinical practice. First-generation antihistamines cross the blood-brain barrier and usually have significant side effects such as decreased cognitive function, sedation, and anticholinergic effects. On the other hand, second-generation antihistamines do not cross the blood-brain barrier and cause minor side effects. Antihistamines act through one of the four known histamine receptors (HRs). However, almost all antihistamine drugs do their function via H1R and H2R in clinical use. These two receptors exist in hepatocytes, airway smooth muscles and vessels, neurons, as well as immune cells (neutrophils, eosinophils, monocytes, DC, T and B cells). Antihistamines function as inverse agonists, which means they bind to the inactive form of histamine receptors and block the process that leads to cell signaling, gene transcription, and specific cellular responses [6].

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This systematic review study in the form of an article with scientific code 3400810 and ethical code IR.MUI.MED.REC.1400.762 from Isfahan University of Medical Sciences and with the aim of determining the effect of antihistamines on covid-19 disease was done in Imam Hossein Children's Hospital of Isfahan

Funding

None.

Authors contributions

Dr. Momen and Dr. Tavahen were the supervisor and advisor and Dr. Asad Samani was the researcher.

Conflicts of interest

None.

Acknowledgements

We appreciate all colleagues whose articles are used in this review.

مقاله پژوهشی

بررسی تاثیر آنتی هیستامین ها در مدیریت SARS-COV-2: یک مطالعه نظام مند

*طوبی مومن^۱، نیروانا تواهرن^۲، شادی اسعدسامانی^۲

۱. گروه آلرژی و ایمونولوژی بالینی، مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، پژوهشکده پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲. گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Use your device to scan
and read the article onlineCitation Momen T, Tavahen N, Asad Samani Sh. [Effectiveness of Antihistamines in COVID-19 Symptoms: A Systematic Review (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2024; 22(6):767-777. 10.22118/jsmj.2024.429315.3322doi <https://doi.org/10.22118/jsmj.2024.429315.3322>

چکیده

زمینه و هدف این مطالعه با هدف تعیین تاثیر آنتی هیستامینها بر علائم و شدت بیماری کوید-۱۹ انجام گردید. روش بررسی دو محقق پایگاه‌های داده الکترونیکی آنلاین PubMed، MEDLINE و Google Scholar را از ابتدای پاندمی تا ۳۰ دسامبر ۲۰۲۲ با استفاده از کلمات کلیدی Mesh مانند "SARS-CoV-2" و "COVID-19" و "Antihistamine" جستجو کردند. یافته‌ها نتایج نشان داد که لووستیریزین، دیفن هیدرامین، هیدروکسی زین و آزلاستین، دکس کلرفنیرامین، ستیریزین، لوراتادین، دسلوراتادین، فکسوفنادین، تریپرولیدین، دیمتیدن، ترفنادین و فاموتیدین در درمان و کاهش علائم کوید-۱۹ مؤثر هستند. در این میان فاموتیدین نتایج متناقضی داشته است. گرچه فاموتیدین ممکن است مکمل مفیدی در درمان کوید-۱۹ باشد، مطالعات آزمایشگاهی تا به امروز نتوانسته‌اند تاثیر مستقیم فاموتیدین را در مهار این بیماری نشان دهد.

نتیجه گیری با توجه به یافته‌های فوق آنتی هیستامین‌های خاص باید به عنوان یک رویکرد درمانی ضروری برای مدیریت کوید-۱۹ در کنار سایر رویکردها شناسایی و گنجانده شوند. به نظر می رسد استفاده از این داروها در مدیریت کوید-۱۹ در زمان کوتاهی برای تسکین علائم و در عین حال دادن فرصت کافی به بدن برای تنظیم مجدد مکانیسم دفاعی خود و در نتیجه بهبودی سریع، امیدوارکننده هستند. آنها با تعدیل مسیرهای هیستامین و سرکوب رشد ویروس کار می کنند. علیرغم این واقعیت که هنوز باید آزمایشات و مطالعات بالینی بیشتری در مورد شناسایی و استفاده از آنتی هیستامین های بالقوه در مدیریت کوید-۱۹ انجام شود، زمان کافی برای مبارزه با این بحران بهداشت جهانی وجود نداشت. آنتی هیستامین های انتخابی، به ویژه در میان آنتاگونیست های گیرنده هیستامین H1، برای استفاده اضطراری برای مدیریت کوید-۱۹ تأیید می شوند.

کلیدواژه‌ها آنتی هیستامین ها، کوید-۱۹، استفاده جدید داروها، لووستیریزین، دیفن هیدرامین، هیدروکسی زین و آزلاستین.



تاریخ دریافت: ۱۶ آذر ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۴ بهمن ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۱۵ اسفند ۱۴۰۲

نویسنده مسئول:

طوبی مومن

نشانی: دانشیار، گروه آلرژی و ایمنی‌شناسی بالینی، مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، پژوهشکده پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تلفن: ۰۹۱۷۷۱۳۰۰۸۲

رایانامه: toobamomen@gmail.com

جندی شاپور

مقدمه

و به طور گسترده در کلینیک استفاده میشوند. آنتی هیستامین های نسل اول از سد خونی مغز عبور می کنند و معمولاً عوارض جانبی مهمی مانند آرام بخشی، کاهش عملکرد شناختی و افت فشار خون ارتواستاتیک دارند. با این حال، آنتی هیستامین های نسل ۲ از سد خونی مغزی عبور نمی کنند و تمایل به ایجاد عوارض جانبی کمتری دارند. فعالیت آنتی هیستامین ها از طریق اتصال آنها به یکی از چهار گیرنده هیستامین شناخته شده (HRS) انجام می شود. با این حال، H1R و H2R تقریباً اهداف تمام داروهای آنتی هیستامین در استفاده بالینی هستند. این دو گیرنده در سلول های عصبی، ماهیچه های صاف راه هوایی و عروق، سلول های کبدی و همچنین سلول های ایمنی (نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها، مونوسیت ها، سلول های T و B) بیان می شوند. آنتی هیستامین ها به عنوان آگونیست معکوس عمل می کنند، به این معنی که به شکل غیرفعال گیرنده های هیستامین متصل می شوند و فعال سازی که منجر به سیگنال دهی سلولی، رونویسی ژن و پاسخ های سلولی اختصاصی می شود، را مسدود می سازند [۶]. هدف از این مقاله بررسی تاثیر آنتی هیستامین ها در روند بیماری کوید-۱۹ است.

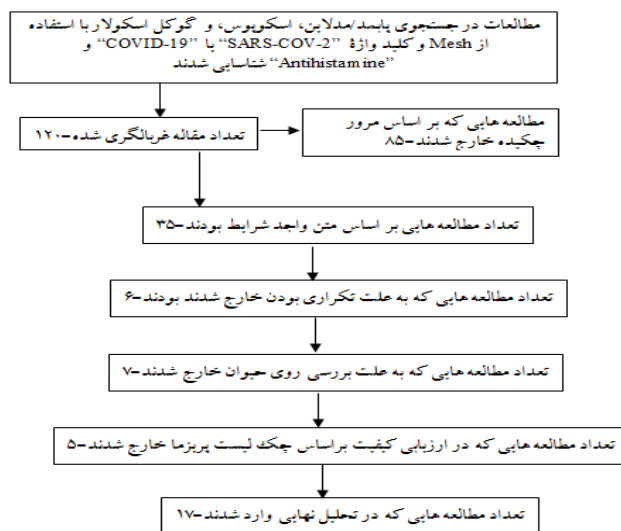
روش بررسی

این مطالعه مروری نظام مند در قالب مقاله با کد علمی ۳۴۰۰۸۱۰ و کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1400.762 از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و با هدف تعیین تاثیر آنتی هیستامین ها بر بیماری کوید-۱۹ در بیمارستان فوق تخصصی کودکان امام حسین اصفهان، انجام شد. مطالعه حاضر مطابق با دستورالعمل بررسی های سیستماتیک PRISMA [۶] و دستورالعمل کارکن [۷] انجام و گزارش شد. دو محقق (ش.الف و ج. کاف) پایگاه های داده الکترونیکی آنلاین PubMed، MEDLINE و Google Scholar را از ابتدا تا ۱۰ دی ۱۴۰۱ (۳۰ دسامبر ۲۰۲۲م) با استفاده از کلمات کلیدی Mesh مانند "SARS-CoV-2"، یا "COVID-19" و "Antihistamine" جستجو کردند.

در دسامبر ۲۰۱۹، اولین مورد COVID-19 ناشی از SARS-CoV-2 در ووهان چین شناسایی شد [۱]. این بیماری تا به امروز در ۲۱۶ کشور گسترش یافته و تا ۱۶ دسامبر ۲۰۲۲، حدود ۰۰۰,۹۷۳,۶۴۷ مورد تایید شده کووید-۱۹ از جمله ۰۰۰,۶۴۳,۶۴۳ مورد مرگ به WHO گزارش شده است. در ایران طی این مدت ۲۹۴,۵۶۰,۷ مورد تایید شده کووید-۱۹ با ۶۵۸,۱۴۴ مورد فوت به WHO گزارش شده است [۲]. در ایران اولین گزارش رسمی بیماری در ۳۰ بهمن ۱۳۹۸ با گزارش دو مورد مرگ در شهر قم به تایید قطعی رسید [۳].

در اینگونه همه گیرها، یکی از گزینه های مهم برای یافتن راه حل های فوری و کم هزینه برای چالش های مراقبت های بهداشتی جهانی، استفاده از داروهایی است که ایمنی آنها قبلاً اثبات شده است، زیرا تولید داروی جدید یک فرآیند بسیار طولانی است و برای مقابله با شرایط اضطراری فوری، مناسب نمیباشد. از ابتدای این پاندمی، بسیاری از داروهای شناخته شده، مثل آنتی هیستامین ها، تحت آزمایشات بالینی قرار گرفتند، به این امید که در درمان این بیماری نوپدید موثر واقع شوند، اما هیچ دارویی تا به امروز شواهد قطعی در مورد سودمندی در مبارزه با COVID-۱۹ را نشان نداده است [۴]. بیماری های ویروسی مسئول همه گیری های ویرانگر حاد (مانند HIV، SARS-CoV-2، آنفلوآنزا) و مزمن (مانند ابولا، هپاتیت C، RSV، تبخال) هستند که کنترل یا درمان آنها دشوار است. در مقابل، داروهای ضد ویروسی با استفاده از مکانیسم های مختلف میتوانند عفونتهای ویروسی را مهار کنند، که از آن جمله مهار چسبیدن ویروس، ممانعت از ورود ویروس، بدون پوشش کردن ویروس، یا بلاک کردن آنزیم های مختلف ویروسی نظیر پلیمرها، پروتازها، نوکلئوزیدها، ترانس کریپتازهای معکوس نوکلئوتیدی و اینترگرازاها می باشد [۵].

داروهای آنتی هیستامین برای درمان بیماریهای آلرژیک استفاده شده اند



شکل ۱. نمودار جریان انتخاب مطالعه

مراقبت‌های اولیه با آنتی هیستامینها (دکس کلرفنیرامین ۲ میلی‌گرم/۱۲ ساعت یا ستریزین/ لوراتادین/ اباستین ۱۰ میلی‌گرم/۱۲ ساعت) به همراه آزیترومایسین به عنوان یک درمان پیشگیرانه برای کوید-۱۹ اثر بخش گزارش شده است. نشان داده شده است که آنتی هیستامین‌ها پاسخ ایمنی و طوفان سیتوکین را در کوید-۱۹ کنترل میکنند، و مصرف هیدروکسی زین در ابتدا، به صورت خوراکی با دوز متوسط روزانه ۰.۲۵ میلی گرم برای مدت متوسط ۴.۱۴ روز، مستقل از ویژگی‌های بیماران و سایر داروها، به طور قابل توجهی با کاهش مرگ و میر کوید-۱۹ مرتبط است [۲۸]. شش آنتی هیستامین (لوراتادین، فکسوفنادین، تریپرولیدین، اباستین، دیمتین، و ترفنادین) با تأثیر بر GRIN2B و همچنین مهار عصبی فعال لیگاند-گیرنده (KEGG ID: hsa040) نقش مهمی در کاهش علائم کوید-۱۹ ایفا کرده‌اند [۲۹]. در مطالعه‌ای در اتریش هم اثر آزلاستین در آزمایشگاه بر علیه کروناویروس وریته اومیکرون و نوع فصلی مورد بررسی قرار گرفت و در هر دو مورد تأثیر معناداری یافت شد [۳۰]. بیماران غیر بستری مبتلا به کوید-۱۹ بهبود علائم بیماری را پس از مصرف فاموتیدین خوراکی با دوز بالا گزارش کرده‌اند [۱۸]. همچنین فاموتیدین خوراکی در بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ خفیف تا متوسط، ایمن و به خوبی قابل تحمل گزارش شده است و بدون کاهش ایمنی ضد کوید-۱۹، منجر به رفع زودتر علائم و التهاب بیماری شده است [۲۴]. علاوه بر این استفاده از فاموتیدین در بیماران مبتلا به کوید-۱۹ بستری شده در بیمارستان، با خطر مرگ و میر کمتر، خطر کمتر لوله گذاری، و سطوح پایین تر نشانگرهای سرمی در بیماری شدید کوید-۱۹ گزارش شده است [۲۰].

با وجود این، نتایج متناقضی در مورد فاموتیدین در چند مطالعه گزارش شده است: در یک مطالعه هیچ ارتباطی بین فاموتیدین و شدت کووید-۱۹ تأیید نشد [۲۶]؛ همچنین گزارش بر روی ۴۶۴۳۵ بیمار و ۳۱۱۰ بیمار تحت درمان با فاموتیدین در یک مطالعه متآنالیز نشان داد که هیچ ارتباط معنی داری بین مصرف فاموتیدین و پیامدهای بیماران مبتلا به کوید-۱۹ وجود ندارد [۱۷]؛ در مطالعه دیگر درمان با فاموتیدین با خطر کمتر مرگ و میر کوید-۱۹ در بیماران بستری در بیمارستان همراه نبود [۲۲]، و مطالعه ای در چین نشان داد استفاده از فاموتیدین با افزایش شانس ابتلا به بیماری شدید کوید-۱۹ ارتباط دارد [۲۷]. گرچه فاموتیدین ممکن است مکمل مفیدی در درمان کوید-۱۹ باشد، با این حال، مطالعات آزمایشگاهی تا به امروز نتوانسته‌اند مهار مستقیم فاموتیدین را در این بیماری نشان دهند [۱۳].

در مجموع ۱۲۰ مطالعه منتشر شده را شناسایی کردیم. مطالعات تنها در صورتی در مرور گنجانده شدند که تحقیقات اولیه با هدف ارزیابی اثربخشی آنتی هیستامین بر روی COVID-19 و علائم آن باشد که شامل مطالعات تجربی، کارآزمایی‌های بالینی، مطالعات مشاهده‌ای (آینده‌نگر و گذشته‌نگر) و گزارش‌های موردی می‌شد. تمام مقالات به دست آمده از نتایج جستجو در EndNote وارد شد و موارد تکراری به صورت دستی شناسایی و حذف گردید. در نهایت، ۱۷ مطالعه واجد شرایط برای بررسی وارد این مطالعه شد (شکل ۱).

یافته‌ها

نتایج این مطالعه مروری نظام مند (جدول ۱) نشان داد که لووستیریزین و آنتی هیستامین نسل دوم به طور منحصر به فردی برای درمان علائم کوید-۱۹ مفید اند و از پیشرفت بیماری از خفیف به متوسط تا شدید جلوگیری می‌کند و عوارض و مرگ و میر کوید-۱۹ را به طور موثری کاهش می‌دهد [۱۴]. همچنین استفاده از دیفن هیدرامین، هیدروکسی زین و آزلاستین موجب کاهش بروز کوید-۱۹ در افراد بالای ۶۱ سال میگردد، علاوه بر این، دیفن هیدرامین، هیدروکسی زین و آزلاستین در شرایط آزمایشگاهی فعالیت ضد ویروسی مستقیمی را علیه کوید-۱۹ نشان داده است [۱۵]. درمان کوید-۱۹ با آنتی هیستامین‌ها (دکس کلرفنیرامین، ستریزین یا لوراتادین)، همراه با آزیترومایسین، توانسته کووید-۱۹ در درمان کند و از پیشرفت بیماری در افراد مسن جلوگیری نماید [۱۶]. شواهدی بدست آمده است که آنتی هیستامین آزلاستین می‌تواند پیوند هیدروژنی آشکار با Lys353 ایجاد کند و آزمایش‌های عفونت شبه ویروس نشان داده است که آزلاستین به طور موثری ورود ویروس کوید-۱۹ را مهار می‌کند [۱۹]. مشخص شده است آنتاگونیستهای گیرنده هیستامین H1، داروهایی که به طور گسترده برای درمان بیماری‌های آلرژیک تجویز می‌شوند، به عنوان عوامل ضد SARS-CoV-2 تأثیر قابل توجهی دارند [۲۱].

همچنین استفاده از داروهای آنتی هیستامینی می‌تواند منجر به تعدیل ایمنی قابل توجهی شود که به درمان طوفان سیتوکین COVID-19 کمک می‌کند [۲۳]. آزمایش‌های عفونت ویروسی کاذب با کوید-۱۹ نشان داده است که آنتاگونیستهای هیستامین H1 لوراتادین (LOR) و دسلوراتادین (DES) می‌توانند از ورود ویروس کاذب به ACE2 با بیان بیش از حد جلوگیری کنند [۲۵]. علاوه بر این درمان زودهنگام کوید-۱۹ در

جدول ۱. خلاصه یافته‌ها در این مطالعه مروری نظام مند

ردیف	یافته‌ها	مرجع*
۱	فاموتیدین ممکن است مکمل مفیدی در درمان COVID-19 باشد، با این حال، مطالعات آزمایشگاهی تا به امروز نتوانسته‌اند مهار مستقیم فاموتیدین را در تکثیر SARS-CoV-2 نشان دهند.	Ennis M et al. (13)
۲	لووستیریزین، یک آنتی هیستامین نسل سوم، به طور منحصر به فردی برای درمان علائم COVID-19 مفید اند و از پیشرفت بیماری از خفیف به متوسط تا شدید جلوگیری کند و به طور موثری هم عوارض و هم مرگ و میر را کاهش می‌دهد.	May BC et al. (14)
۳	استفاده از دیفن هیدرامین، هیدروکسی زین و آزلاستین با کاهش بروز SARS-CoV-2 مثبت در افراد بالای ۶۱ سال مرتبط بود. ما دریافتیم که دیفن هیدرامین، هیدروکسی زین و آزلاستین فعالیت ضد ویروسی مستقیمی را علیه SARS-CoV-2 در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهند.	Reznikov LR et al. (15)

ادامه جدول ۱

۴	Morán Blanco JI et al. (16)	درمان COVID-19 با آنتی هیستامین ها) دکس کلرفنیرامین، ستیریزین یا لوراتادین (نشان داد مراقبت های اولیه و درمان با آنتی هیستامین ها، به علاوه آزیترومایسین در موارد منتخب، می تواند کووید-۱۹ را درمان کند و از پیشرفت بیماری در افراد مسن جلوگیری نماید
۵	Chiu L et al. (17)	گزارش بر روی ۴۶۴۳۵ بیمار و ۳۱۱۰ بیمار تحت درمان با فاموتیدین در این مطالعه متاآنالیز وارد شدند. هیچ ارتباط معنی داری بین مصرف فاموتیدین و پیامدهای بیماران مبتلا به COVID-19 وجود نداشت
۶	Janowitz T et al. (18)	نتایج این مجموعه موارد نشان می دهد که فاموتیدین خوراکی با دوز بالا به خوبی تحمل می شود و با بهبود نتایج گزارش شده توسط بیمار در بیماران غیر بستری مبتلا به COVID-19 همراه است.
۷	Ge S et al. (19)	نتایج اتصال مولکولی نشان داد که آزلاستین می تواند یک پیوند هیدروژنی آشکار با Lys353 ایجاد کند. آزمایش های عفونت شبه ویروس نشان داد که آزلاستین به طور موثری ورود ویروس را مهار می کند (EC50 = 3.834 میکرومولار).
۸	Mather JF et al. (20)	استفاده از فاموتیدین در بیماران مبتلا به COVID-19 با خطر مرگ و میر کمتر، خطر کمتر نتیجه ترکیبی مرگ و میر و لوله گذاری، و سطوح پایین تر نشانگرهای سرمی برای بیماری شدید در بیماران بستری شده در بیمارستان مرتبط است
۹	Qu C et al. (21)	آنتاگونیست های گیرنده هیستامین (H1 گیرنده H1) داروهایی که به طور گسترده برای درمان بیماری های آلرژیک تجویز می شوند، مشخص شده است که به عنوان عوامل ضد SARS-CoV-2 تاثیر قابل توجهی دارند.
۱۰	Kuno T, et al. (22)	درمان با فاموتیدین با خطر کمتر مرگ و میر در بیمارستان بیماران COVID-19 مرتبط نبود.
۱۱	Eldanasory OA, et al (23)	در حال حاضر، ما نتوانستیم مطالعاتی را پیدا کنیم که اثربخشی مسدودکننده های H1R را در COVID-19 ارزیابی کند. با این حال استفاده از داروهای آنتی هیستامینی می تواند منجر به تعدیل ایمنی قابل توجهی شود که ممکن است به درمان طوفان سیتوکین COVID-19 کمک کند.
۱۲	Brennan CM et al. (24)	فاموتیدین خوراکی در بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ خفیف تا متوسط، ایمن بود و به خوبی تحمل می شد. فاموتیدین بدون کاهش ایمنی ضد SARS-CoV-2 منجر به رفع زودتر علائم و التهاب شد.
۱۳	Hou Y et al. (25)	در این مطالعه، آزمایش های عفونت ویروسی کاذب با سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا (SARS-CoV-2) 2-نشان داد که آنتاگونیست های هیستامین H1 لوراتادین (LOR) و دسلوراتادین (DES) می توانند از ورود ویروس کاذب به ACE2 با بیان بیش از حد جلوگیری کنند. سلول های HEK293T و نشان داد که DES موثرتر است.
۱۴	Cheung et al. (26)	یافته ها هیچ ارتباطی بین فاموتیدین و شدت COVID-19 را تایید نکردند
۱۵	Zhou et al. (27)	استفاده از فاموتیدین با افزایش شانس ابتلا به بیماری شدید COVID-19 در یک گروه چینی مرتبط بود.
۱۶	Sánchez-Rico M et al. (28)	مصرف هیدروکسی زین در ابتدا، به صورت خوراکی با دوز متوسط روزانه ۰.۲۵ میلی گرم برای مدت متوسط ۴.۱۴ مستقل از ویژگی های بیماران، سایر داروها، به طور قابل توجهی با کاهش مرگ و میر کووید-۱۹ مرتبط بود.
۱۷	Oh K K et al. (29)	این مطالعه نشان داد که شش آنتی هیستامین (لوراتادین، فکسوفنادین، تریپرولیدین، اباستین، دیمتین، و ترفنادین (با تأثیر بر هدف GRIN2B و همچنین مهار تعامل عصبی فعال لیگاند-گیرنده (KEGG ID: hsa040) نقش مهمی در کاهش غلایم COVID-19 ایفا کردند.
۱۸	Fischhuber et al. (30)	آزلاستین اثر ضد ویروس گسترده ای دارد و میتواند به عنوان پیشگیری و درمان ویروس های تنفسی شایع مورد استفاده قرار گیرد

*نوع مطالعه ۱۳ و ۲۳ بررسی نظام مند مقالات (systematic literature search)؛ ۱۵، ۲۵ و ۲۹ مطالعه تجربی؛ ۲۲ و ۲۴ کارآزمایی بالینی؛ ۲۸ کوهورت چند مرکزی؛ ۱۷ متاآنالیز؛ ۲۷، ۲۷، ۱۸، ۱۹ و ۲۱ مشاهده ای؛ آینده نگر؛ ۱۴، ۱۶ و ۲۰ مشاهده ای؛ گذشته نگر.

بحث

آنتی هیستامینهای ذکر شده در این بررسی می توانند به طور موثر مکمل داروهای ضد عفونی فعلی باشند و در نتیجه می توانند مقاومت و سمیت دارویی را کاهش دهند.

بر اساس این تصور که ویروس (وریته دلتا) با استفاده از گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (Angiotensin converting enzyme 2) وارد سلول های میزبان می شود، Ge و همکاران از کروماتوگرافی غشای سلولی (CMC) به عنوان یک روش آزمایشگاهی برای غربالگری آنتاگونیست های گیرنده هیستامین H1 (H1Ra) که می توانند به گیرنده ACE2 متصل شوند، استفاده کردند [۷] و نشان دادند که دوکسپین (Doxepin)، یک H1Ra با خواص ضد افسردگی و ضد اضطراب، میل خوبی به گیرنده ACE2 نشان داد و همچنین بسته به دوز آن، مانع از ورود شبه ویروس SARS-CoV-2 به

در این بررسی مشاهده کردیم که کشف اثر استفاده از آنتی هیستامینهای موجود بیشتر به مطالعات بالینی و آزمایشگاهی متکی است. در این موارد کاستی مطالعات کارآزمایی های بالینی تا حدودی طبیعی است، زیرا این داروها مطالعات ایمنی را پشت سر گذاشته اند و تنها نیاز به نشان دادن اثربخشی آنها می باشد، اما ارزیابی سمیت آنها یک گام ضروری است، زیرا سمیت آنها در استفاده از دوزهای بالاتر از دوزهای تایید شده برای درمان آلرژی، در درمان کووید-۱۹ بررسی نشده است. مشکل دستیابی به بهبود سمیت قابل توجه برخی از آنالوگ های آنتی هیستامین را می توان از طریق شیمی دارویی و با استفاده از درمان ترکیبی، به عنوان معقول ترین و واقع بینانه ترین رویکرد، برطرف نمود. در واقع منطقی است که فرض کنیم اکثر

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه مروری نظام مند در قالب مقاله با کد علمی ۳۴۰۰۸۱۰ و کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1400.762 از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و با هدف تعیین تاثیر آنتی هیستامین ۶ ها بر بیماری کوید - 19 در بیمارستان فوق تخصصی کودکان امام حسین اصفهان، انجام شد.

حامی مالی

ندارد.

مشارکت نویسندگان

دکتر مومن و دکتر توهان نقش راهنمایی و مشاوره و دکتر اسعد سامانی نقش محقق داشته‌اند.

تعارض منافع

ندارد.

تشکر و قدردانی

از تمامی همکاری‌هایی که مقالاتشان در این مطالعه مروری مورد استفاده قرار گرفت، تشکر می‌کنیم.

سلول‌هایی (HEK293T) می‌شود که ACE2 را بیش از حد بیان می‌کنند. همچنین نشان دادند استفاده از غلظت غیر سیتوتوکسیک دوکسپین (۲۰ میکرومولار) منجر به مهار تقریباً ۷۴ درصدی ورود ویروس به سلول‌های HEK293T می‌شود [۷]. با استفاده از روش تجربی، مشخص شد که آنتی هیستامین‌های H1Ra آزلستین، لوراتادین و دسلوراتادین میل ترکیبی با گیرنده ACE2 دارند و ورود شبه ویروس به سلول‌های HEK293T را مهار می‌کنند [۸]. آزلستین فعالیت ضد ویروسی خوبی نشان داده است (EC50=3.8 میکرومولار) و در غلظت ۲۰ میکرومولار (84.1 = CC50 میکرومولار) سمیت سلولی قابل قبولی دارد. ارزیابی با استفاده از رزونانس پلاسمون نشان داده است که دسلوراتادین میل ترکیبی بالاتری برای گیرنده ACE2 نسبت به لوراتادین دارد و منجر به مهار تقریباً ۷۰ درصدی ورود ویروس به سلول‌های HEK293T می‌شود [۹]. یانگ و همکاران، ۲۰۲۱ نشان دادند کلماستین موثرترین دارو می‌باشد و از ورود ویروس‌های شبه SARS-CoV (MERS-CoV-S) به سلول‌های Huh-7 به خوبی جلوگیری می‌کند [۱۰]. اگرچه آنتی هیستامین‌ها ممکن است کاندیداهای درمانی موثری در برابر COVID-19 باشند، فقدان شواهد علمی، کاربرد آنها را برای بیماران COVID-19 محدود کرده است.

نتیجه گیری

بررسی فعلی نشان می‌دهد که چگونه تلاش‌ها برای استفاده از داروهای موجود منجر به شناسایی برخی آنتی هیستامین‌ها به عنوان آنتی هیستامین‌های بالقوه برای کووید-۱۹ شده است. بیشتر اینها آنتی هیستامین‌های نسل دوم هستند که عوارض جانبی کمتری نسبت به آنتی هیستامین‌های نسل اول دارند. با این حال، فقدان آزمایش‌های بالینی هم‌چنان چالش برانگیزترین جنبه استفاده مجدد از این داروها است و دلیل آن را می‌توان انگیزه پایین شرکت‌های داروسازی برای سرمایه‌گذاری در آزمایش‌های بالینی پرهزینه دانست.

در این بررسی، مشاهده کردیم که کشف اثر استفاده از آنتی هیستامین‌های موجود بیشتر به مطالعات بالینی و آزمایشگاهی متکی است. در این موارد، فقدان مطالعات کارآزمایی بالینی تا حدودی طبیعی است، زیرا این داروها مطالعات ایمنی را گذرانده‌اند و فقط باید اثربخشی آنها را نشان دهند، اما ارزیابی سمیت آنها یک اقدام ضروری است، زیرا سمیت آنها در استفاده از دوزهای بالاتر از دوزهای تایید شده برای درمان آلرژی در درمان کووید-۱۹ آزمایش نشده است.

برای غلبه بر این موانع، افزایش همکاری گروه‌های تحقیقاتی چند رشته‌ای در دانشگاه‌ها و کمک دولت برای حمایت از آزمایشات بالینی بسیار مهم است.

ملاحظات اخلاقی

References

- [1] Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed on February12, 2021)
- [2] (<https://covid19.who.int/region/emro/country/ir>).
- [3] Karimi J. Epidemiological review of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic up to 15 March 2020. *Journal of Isfahan Medical School*. 2020;38(561):14-23.
- [4] Guy RK, DiPaola RS, Romanelli F, Dutch RE. Rapid repurposing of drugs for COVID-19. *Science*. 2020 May 22;368(6493):829-30. [[10.1126/science.abb9332](https://doi.org/10.1126/science.abb9332)] [PMID]
- [5] Kausar S, Said Khan F, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M, Akram M, Riaz M, Rasool G, Hamid Khan A, Saleem I, Shamim S, Malik A. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2021 Mar;35:20587384211002621.[[10.1177/20587384211002621](https://doi.org/10.1177/20587384211002621)] [PMID]
- [6] Akdis CA, Simons FE. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *European journal of pharmacology*. 2006 Mar 8;533(1-3):69-76.[[10.1016/j.ejphar.2005.12.044](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.044)] [PMID]
- [7] Ge S, Lu J, Hou Y, Lv Y, Wang C, He H. Azelastine inhibits viropexis of SARS-CoV-2 spike pseudovirus by binding to SARS-CoV-2 entry receptor ACE2. *Virology*. 2021 Aug 1;560:110-5.[[10.1016/j.virol.2021.05.009](https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.05.009)] [PMID]
- [8] Hou Y, Ge S, Li X, Wang C, He H, He L. Testing of the inhibitory effects of loratadine and desloratadine on SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus viropexis. *Chemico-biological interactions*. 2021 Apr 1;338:109420.[[10.1016/j.cbi.2021.109420](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109420)] [PMID]
- [9] Ge S, Wang X, Hou Y, Lv Y, Wang C, He H. Repositioning of histamine H1 receptor antagonist: Doxepin inhibits viropexis of SARS-CoV-2 Spike pseudovirus by blocking ACE2. *European Journal of Pharmacology*. 2021 Apr 5;896:173897.[[10.1016/j.ejphar.2021.173897](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173897)] [PMID]
- [10] Yang L, Pei RJ, Li H, Ma XN, Zhou Y, Zhu FH, He PL, Tang W, Zhang YC, Xiong J, Xiao SQ. Identification of SARS-CoV-2 entry inhibitors among already approved drugs. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021 Aug;42(8):1347-53. [[10.1038/s41401-020-00556-6](https://doi.org/10.1038/s41401-020-00556-6)] [PMID]
- [11] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group*. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009 Aug 18;151(4):264-9. [[10.1016/j.ijisu.2010.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2010.02.007)] [PMID]
- [12] Higgins JP. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0. 1*. The Cochrane Collaboration. <http://www.cochrane-handbook.org>. 2008. [Link]
- [13] Ennis M, Tiligada K. Histamine receptors and COVID-19. *Inflammation Research*. 2021 Jan;70:67-75. [[10.1007/s00011-020-01422-1](https://doi.org/10.1007/s00011-020-01422-1)] [PMID]
- [14] May BC, Gallivan KH. Levocetirizine and montelukast in the COVID-19 treatment paradigm. *International Immunopharmacology*. 2022 Feb 1;103:108412. [[10.1016/j.intimp.2021.108412](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108412)] [PMID]
- [15] Reznikov LR, Norris MH, Vashisht R, Bluhm AP, Li D, Liao YS, Brown A, Butte AJ, Ostrov DA. Identification of antiviral antihistamines for COVID-19 repurposing. *Biochemical and biophysical research communications*. 2021 Jan 29;538:173-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.11.095. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33309272; PMCID: PMC7713548. [[10.1016/j.bbrc.2020.11.095](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.11.095)] [PMID]
- [16] Morán Blanco JI, Alvarenga Bonilla JA, Homma S, Suzuki K, Fremont-Smith P, Villar Gómez de las Heras K. Antihistamines and azithromycin as a treatment for COVID-19 on primary health care-A retrospective observational study in elderly patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021:101989-. [[10.1016/j.pupt.2021.101989](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.101989)] [PMID]
- [17] Chiu L, Shen M, Lo CH, Chiu N, Chen A, Shin HJ, Prsic EH, Hur C, Chow R, Leibold B. Effect of famotidine on hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Nov 4;16(11):e0259514. [[10.1371/journal.pone.0259514](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259514)] [PMID]
- [18] Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J, Tracey K, Tuveson D. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut*. 2020 Sep 1;69(9):1592-7. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321852. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32499303; PMCID: PMC7299656. [[10.1136/gutjnl-2020-321852](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321852)] [PMID]
- [19] Ge S, Wang X, Hou Y, Lv Y, Wang C, He H. Repositioning of histamine H1 receptor antagonist: Doxepin inhibits viropexis of SARS-CoV-2 Spike pseudovirus by blocking ACE2. *European Journal of Pharmacology*. 2021 Apr 5;896:173897. [[10.1136/gutjnl-2020-321852](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321852)] [PMID]
- [20] Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of Famotidine Use on Clinical Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020 Oct;115(10):1617-1623. [[10.14309/ajg.0000000000000832](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000832)] [PMID]
- [21] Qu C, Fuhler GM, Pan Y. Could histamine H1 receptor antagonists be used for treating COVID-19?. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 May 26;22(11):5672. [[10.3390/ijms22115672](https://doi.org/10.3390/ijms22115672)] [PMID]
- [22] Kuno T, So M, Takahashi M, Egorova NN. The association between famotidine and in-hospital mortality of patients with COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2022 Mar;94(3):1186-9. [[10.1002/jmv.27375](https://doi.org/10.1002/jmv.27375)] [PMID]
- [23] Eldanasory OA, Eljaaly K, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Histamine release theory and roles of antihistamine in the treatment of cytokines storm of COVID-19. *Travel medicine and infectious disease*. 2020 Sep;37:101874. [[10.1016/j.tmaid.2020.101874](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101874)] [PMID]
- [24] Brennan CM, Nadella S, Zhao X, Dima RJ, Jordan-Martin N, Demestichas BR, Kleeman SO, Ferrer M, von Gablenz EC, Mourikis N, Rubin ME. Oral famotidine versus placebo in non-hospitalised patients with COVID-19: a randomised, double-blind, data-intense, phase 2 clinical trial. *Gut*. 2022 May 1;71(5):879-88. [[10.1136/gutjnl-2022-326952](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-326952)] [PMID]
- [25] Hou Y, Ge S, Li X, Wang C, He H, He L. Testing of the inhibitory effects of loratadine and desloratadine on SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus viropexis. *Chemico-biological interactions*. 2021 Apr 1;338:109420. [[10.1016/j.cbi.2021.109420](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109420)] [PMID]
- [26] Cheung KS, Hung IF, Leung WK. Association between famotidine use and COVID-19 severity in Hong Kong: a territory-wide study. *Gastroenterology*. 2020; S0016-5085. (20)34940-4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.098. [[10.1053/j.gastro.2020.05.098](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.098)] [PMID]
- [27] Zhou J, Wang X, Lee S, Wu WK, Cheung BM, Zhang Q, Tse G. Proton pump inhibitor or famotidine use and severe COVID-19 disease: a propensity score-matched territory-

wide study. *Gut*. 2021 Oct 1;70(10):2012-3. [[10.1136/gutjnl-2020-323668](#)][PMID]

- [28] Sánchez-Rico M, Limosin F, Vernet R, Beeker N, Neuraz A, Blanco C, Olfson M, Lemogne C, Meneton P, Daniel C, Paris N. Hydroxyzine use and mortality in patients hospitalized for COVID-19: a multicenter observational study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Dec 15;10(24):5891. [[10.3390/jcm10245891](#)][PMID]
- [29] Oh KK, Adnan M, Cho DH. Network pharmacology approach to decipher signaling pathways associated with target proteins of NSAIDs against COVID-19. *Scientific reports*. 2021 May 5;11(1):9606. [[Link](#)]
- [30] Antiviral Potential of Azelastine against Major Respiratory Viruses. Fischhuber K, Bánki Z, Kimpel J, Kragl N, Rössler A, Bolze A, Muellauer B, Angerer J, Nagy G, Nagy E, Szijarto V. *Viruses*. 2023 Nov 23;15(12):2300. [[10.3390/v15122300](#)][PMID]