

عوارض پوستی درمان کووید - ۱۹

حمیده هریزچی قدیم

گروه پوست، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

پاندمی کووید - ۱۹ از آغاز سال ۲۰۲۰ منجر به مرگ و میر فراوان در سراسر جهان شده است. با توجه به عدم مواجهه قبلی با چنین موردی، بالتبع داروی اختصاصی نیز برای درمان وجود نداشت. تنها دانسته بشر، لزوم محافظت شدید با استفاده از ماسک، دستکش، پوشش‌های خاص و ضد عفونی کردن مرتب دست‌ها و سطوح بود از این رو، درمان‌های دارویی و غیردارویی متعدد مورد آزمون قرار گرفتند.

سازمان بهداشت جهانی از هفته‌های آغازین پاندمی، پروتکل‌های درمانی خاصی منتشر نمود که با گذشت زمان تغییراتی داشته است؛ اما با توجه به ثابت بودن برخی علائم و ازسویی متغیر بودن برخی دیگر، در بیماران مختلف و در کشورهای گوناگون درمان‌ها نیز تفاوت‌هایی داشته‌اند. برخی از این داروها از دیرباز در درمان بیماری‌های ویروسی یا غیرویروسی دیگر استفاده می‌شدند؛ نظیر تامیفلو (که در درمان آنفولانزا استفاده شده است)، ریبویرین (داروی مؤثر در درمان هپاتیت C)، ایمونوگلوبولین (که در درمان بیماری‌های گوناگون نظیر سندرم استیونس جانسون کاربرد دارد)، هیدوکسی کلروکین (از داروهای پر کاربرد در درمان لوپوس و سایر بیماری‌های روماتیسمی)، آزیترومایسین (که در درمان عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی و سینوزیت به کار می‌رود) و همین‌طور مصرف ادویه‌جاتی نظیر زنجبیل و زردچوبه، ویتامین‌هایی مثل ویتامین C و D و نیز ترکیبات روی پیشنهاد شده است.

با گذشت زمان، عوارض چه به صورت عوارض دارویی و چه عوارض ناشی از مصرف وسایل محافظتی بیشتر نمایان شد. این عوارض شامل طیف وسیعی از علائم نظیر بثورات پوستی خفیف و حتی بروز سندرم استیونس جانسون و آنژیوادم بوده‌اند. تشدید و عود انواع درماتیت‌ها نیز با استفاده از وسایل محافظتی و مواد ضد عفونی کننده دیده شده است. بدیهی است که آگاهی از انواع عوارض شایع احتمالی درمان، منجر به تشخیص و مدیریت زودرس و پیشگیری از مرگ و میر و هزینه‌های گزاف خواهد بود.

این مقاله در نظر دارد برخی از عوارض پوستی مهم داروهای شایع و درمان‌های غیردارویی مورد استفاده و نیز عوارض پوستی وسایل پیش‌گیری از کووید - ۱۹ را بررسی کند.

کلیدواژه‌ها: کووید - ۱۹، درمان، واکنش پوستی

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۱۸ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۲/۰۳

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۱): ۶۲-۵۳

نویسنده مسئول:

حمیده هریزچی قدیم

تبریز، خیابان آزادی، بیمارستان سینا
پست الکترونیک:

drherizchi@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

با تجویز انواع دارو برای درمان بیماری و استفاده از وسایل محافظتی، انواع بثورات و تغییرات پوستی نیز به عنوان واکنش‌های دارویی در این بیماران مشاهده شد^۱ که در بسیاری از موارد، تشخیص ضایعات پوستی اولیه ویروس از عوارض دارویی غیرممکن است. برخی از

از دسامبر ۲۰۱۹ ویروس کووید - ۱۹ در سراسر جهان گسترش یافته است. با اینکه بیشتر تظاهرات بالینی ویروس، مربوط به تأثیر آن بر سیستم تنفسی به‌ویژه ریه‌هاست، اما پزشکان به تدریج متوجه علائم دیگری از جمله درگیری پوست نیز شدند. ازسوی دیگر

داروهارا می‌توان به‌صورت سرپایی یا در بخش تحت‌نظر تجویز کرد نظیر آزیتروماکسیلین و آتازانوویر. البته در ایران نظیر سایر کشورها، رم‌دیس‌ویور، هیروکسی‌کلروکین، لوپاناویر و اومیفنوویر نیز تجویز شده است.^۱

پاندمی کووید - ۱۹، بیماری روز جهان و به‌لحاظ گسترش و عوارض جسمی، اقتصادی و روانی بسیار مهم است. به‌دلیل درگیری شدید ریه در ابتدا به این ویروس، ابتدا بیشتر درمان‌های پیشنهادی متوجه درمان بیماری ریوی با داروهای ویژه بود؛ اما به‌تدریج داروهای دیگری که در درمان بیماری‌های گوناگونی کاربرد داشتند نیز به این لیست اضافه گردید و به همین علت تنوع عوارض نیز بیشتر شد. از جمله این عوارض، بروز انواع ضایعات پوستی با تجویز داروهاست.^{۳،۴}

در این مقاله، مروری داریم بر عوارض پوستی داروها یا مکمل‌هایی که به‌طور شایع در ایران در درمان کووید استفاده شده‌اند. همین‌طور خلاصه‌ای از عوارض وسایل کمک‌درمانی و پیشگیری نیز ذکر می‌گردد.

داروهای آنتی‌مالاریا (Antimalarias)

هیدروکسی‌کلروکین

هیدروکسی‌کلروکین در درمان بسیاری از بیماری‌های التهابی و اتوایمون به‌کار می‌رود و مصرف آن در درمان کووید - ۱۹، به‌طور اضطراری توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) تأیید شد. اگرچه مکانیسم اثر دقیق دارو در درمان کووید مشخص نشده؛ ولی به‌نظر می‌رسد بیشترین اثر مربوط به تغییر pH غشای سلولی و مهار گلیکوزیلاسیون پروتئین‌های ویروس باشد،^۵ به‌طوری‌که درنهایت از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند.^۶

مهم‌ترین عارضه هیدروکسی‌کلروکین، رتینوپاتی است اما عوارض پوستی در ۱۱٪ بیماران دیده می‌شود که گاه با علائم پوستی خود بیماری اشتباه می‌شود. بیشترین ضایعات پوستی بثورات خارش‌دار، ماکولوپاپولر است و معمولاً ۲ هفته پس از شروع درمان، ابتدا از تنه شروع می‌شود و سپس به اندام‌ها گسترش می‌یابد.

تشدید پسوریازیس عارضه شایع داروست که در مورد تمام انواع پسوریازیس از جمله پسوریازیس پوسچولر، پسوریازیس پلاکی، پسوریازیس برعکس (inverse) صادق بوده و حتی اریترودرمی نیز دیده شده است.

پررنگی پوست عارضه شایع دیگری است که البته معمولاً مدت‌ها پس از درمان بروز می‌کند. پررنگی مخاطات و نیز ناخن‌ها گزارش شده‌اند. مواردی از Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) نیز با مصرف هیدروکسی‌کلروکین دیده شده است.^۷

از سوی دیگر هیدروکسی‌کلروکین از سال‌ها قبل در درمان لوپوس استفاده شده که به‌نظر می‌رسد موجب فروکش بیماری، کاهش چربی خون بیماران، کاهش خطر ترومبوز عروقی و تأخیر آسیب کلیه‌ها می‌شود. اریتم مولی‌فرم با تجویز دارو هم در بیماران دچار لوپوس^۸ و هم در بیماران دچار کووید دیده شده است. البته موارد تشدید بیماری به‌صورت اریتم مولتی‌فرم ماژور و حتی سندرم استیونس جانسون نیز گزارش شده است.

نکرولیزسمی اپیدرم از عوارض نادر تجویز دارو در این بیماران بوده است. البته با توجه به اینکه مجموعه‌ای از علل عفونی و دارویی در پاتوژنز ایجاد اریتم مولتی‌فرم دخیل شناخته شده، اینکه آیا تنها خود دارو، در بیماران کووید موجب بروز اریتم مولتی‌فرم شده مورد بحث است.^۹ باید دانست که پررنگی پوست ناشی از هیدروکسی‌کلروکین بیشتر به‌صورت تغییر رنگ آبی خاکستری است که معمولاً پس از قطع دارو بهبود می‌یابد؛ اما گاه تا ماه‌ها و سال‌ها پس از قطع دارو ادامه می‌یابد.^{۱۰}

واسکولیت عروق کوچک و بزرگ به‌صورت زخم‌ها و تاول‌های کوچک و پورپورا به‌ویژه اطراف مچ پاها نیز در زمینه مصرف دارو گزارش شده که به‌ویژه در بیماران دچار کووید باید مدنظر قرار گیرد.^{۱۱} در بررسی‌های انجام‌شده در مراکز جهانی، مواردی از Acute Generalized Eruptive Pustulosis (AGEP)

تاکنون عارضه مهم پوستی به جز بثورات غیراختصاصی و مواردی از زخم‌های عمیق دوطرفه پا^{۱۷} در زمینه مصرف دارو گزارش نشده است^{۱۸} و^{۱۹}.

دگزامتازون (Dexamethasone)

کورتیکواستروئیدها به دلیل خواص ضدالتهابی خود، در درمان دیسترس تنفسی حاد ناشی از کووید به کار می‌روند. عوارض پوستی شایع شامل خارش، سوزش، فولیکولیت، بثورات شبیه آکنه، آتروفی پوستی، ادم، کهیر، پرمویی و استریاست^{۱۲}. علاوه بر این موارد حساسیت به نور نیز دیده می‌شود^{۱۹}.

البته به نظر می‌رسد شایع‌ترین عارضه حاد درمان با کورتیکواستروئیدها طی بستری، همان بثورات شبیه آکنه و افزایش بروز عفونت باشد؛ اما در بیماران مسن، افزایش شانس بروز لخته را نیز باید در نظر داشت^۷. با این حال باید دانست که براساس مطالعات بسیار، تجویز کورتیکواستروئید، میزان مرگ‌ومیر ناشی از کووید را کاهش می‌دهد^{۲۰}.

کلشی‌سین (Colchicine)

کلشی‌سین به دلیل خواص ضدنوتروفیلی خود برای درمان بیماری‌های متعدد پوستی و غیرپوستی نظیر آفت‌های راجعه، کهیر مزمن و بیماری بهجت مورد استفاده قرار می‌گیرد. به نظر می‌رسد این دارو در بیماران کووید با خواص ضدالتهابی موجب کاهش درگیری ریه و حتی مرگ می‌شود^{۲۱}.

عوارض پوستی کلشی‌سین ناشیابوده و بیشتر در موارد مسمومیت ایجاد می‌شود؛ اما شایع‌ترین آن‌ها شامل ریزش مو، بثورات خارش‌دار، اریتم ندوزوم و کندگی پوست شبیه TEN می‌باشد^{۲۲}.

ریبـاویـرین / انترفـون (Ribavirin / Interferon)

از ریبـاویـرین، یک آنالوگ گوانین که آنزیم RNA-polymerase را مهار می‌کند، در درمان هپاتیت C استفاده شده است^{۲۳}.

ریبـاویـرین و انترفـون با هم، در هپاتیت C و نیز

کهیر، خشکی پوست، ریزش مو و حتی سفیدشدن مو دیده شده است^{۱۲}.

رم‌دیسویور (Remdesivir)

رم‌دیسویور آنزیم RNA-polymerase ویروس را مهار می‌کند و قبلاً در درمان ویروس ابولا و نیز SARS-1 استفاده شده است. عوارض دارو در بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی شایع‌تر است. از شایع‌ترین عوارض دارو، بروز بثورات خارش‌دار غیراختصاصی است که زمان بروز آن الگوی خاصی ندارد و از روز اول درمان ممکن است بروز کند^{۱۳}.

از عوارض مهم پوستی رم‌دیسویور، بروز قرمزی قرینه چین‌هاست که Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE) نامیده می‌شود. بیماری بیشتر با تحریک سیستم ایمنی ایجاد می‌شود؛ ولی مکانیسم دقیق ایجاد آن معلوم نیست. قرمزی شدید و گاه دردناک در چین‌هایی نظیر زیربغل و کشاله ران بروز می‌کند^{۱۴}. باید دانست که مصرف هم‌زمان آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام نظیر آموکسی‌سیلین یا فلوکونازول، شانس بروز این نوع بثورات را بیشتر می‌کند^{۱۵}.

آزیترومایسین (Azithromycin)

از داروهای ماکرولیدی با خواص ضدالتهاب و تعدیل ایمنی، در درمان بسیاری از بیماری‌های عفونی و غیرعفونی کاربرد دارد. عوارضی نظیر تب، آنژیوادم، سوزش چشم، بثورات غیراختصاصی منتشر پوستی، آنافیلاکسی، سندرم DRESS و واسکولیت لکوسیتوکلستیک در زمینه مصرف دارو دیده شده است^{۱۶} و^{۱۷}.

فاویپیراویر (Favipiravir)

یک آنالوگ نوکلئوزیدی است که با مهار RNA polymerase ویروس موجب مهار تکثیر ویروس می‌شود. از این دارو قبلاً در درمان آنفلانزا و نیز ابولا استفاده شده است؛ اما با بروز پاندمی کرونا ویروس، در درمان آن نیز مورد استفاده قرار گرفت. خوشبختانه

سنتز DNA و RNA ویروس بوده، در سرکوب کووید و نیز مواردی از بروز راش منتشر دیده شده است.^{۳۴}

لوپیناویر / ریتوناویر (Lopinavir/ Ritonavir)

تجویز توأمان این داروها اولین بار در عفونت با HIV انجام شد که به نظر می‌رسد با مهار پروتئاز ویروس بوده است؛ لذا عوارض شایع به صورت راش، درماتیت غیراختصاصی، ضایعات شبیه درماتیت سبورهایک، خارش، تعریق شبانه و عوارض ناشیایی به صورت ریزش مو، کاپیلریت، واسکولیت و به صورت نادر بروز سندرم استیونس جانسون نیز محتمل است.^{۳۹}

ایورمکتین (Stromectol - Ivermectin)

یک لاکتون ماکرولیدی است که از سال‌ها پیش جهت درمان عفونتهای پارازیتی استفاده می‌شود؛^{۳۵} اما با افزایش موارد تجویز دارو، عوارضی نظیر بثورات اگزمایی گزارش شد.^{۳۶} باید دانست که ایورمکتین برای اولین بار در درمان ویروس زیکا به کار رفت که طبق برخی مطالعات چندان مؤثر نبود.^{۳۷} در سال ۲۰۲۰ از ایورمکتین به عنوان داروی ضد کووید استفاده شد که احتمالاً با مهار تکثیر ویروس عمل می‌کند.^{۳۸،۳۹} واکنش‌های آلرژیک شدید به صورت راش کهیر خارش آنژیوادم و اختلال تنفسی با تجویز دارو دیده می‌شود.^{۴۰} حملات فلاشینگ نیز ممکن است بروز کند.^{۴۱}

لوزارتان (Lozartan)

در درمان بیماران کووید مبتلا به هیپرتانسیون استفاده شده؛ ولی با توجه به موارد محدود تجویز، به جز گزارش خارش، اطلاعاتی از عوارض احتمالی در دست نیست.^{۴۲}

فیناستراید (Finasteride)

این دارو از سال‌ها پیش در درمان آلپوسی آندروژنتیک به کار می‌رود؛ اما با بروز پاندمی کووید در درمان این بیماری نیز استفاده شده است. با توجه به موارد اندک کاربرد، فعلاً اطلاعاتی از عوارض خاص دارو در بیماران کووید (به جز عوارض معمول نظیر کاهش

کووید تجویز شده و عوارض پوستی نظیر ضایعات اگزمایی، خشکی پوست، تشدید پسوریازیس، خارش و ریزش مو مشاهده گردید.^{۲۴،۲۵} ضایعات پوستی در محل تزریق، بثورات شبیه آکنه و اسکرودرمی نیز از عوارض ریبواویرین هستند.^{۱۲}

ایمونوگلوبین (IV Ig)

این نوع درمان، شامل تجویز ایمونوگلوبولین هیپرایمون یا پلاسمای بیماران بهبودیافته است که به حذف ویروس و نیز حذف سلول‌های عفونی کمک می‌کند. تزریق ایمونوگلوبولین در بیماران کووید ممکن است منجر به ضایعات کهیری و آنژیوادم حین تزریق و نیز اریتم مولتی‌فرم، اگزما، اریتم پورپوریک یا بثورات اکولوپاپولر در روزهای بعد شود.^{۲۵،۲۶} مواردی از آنافیلاکسی، بثورات شبیه و اسکولیت و ریزش مو نیز گزارش شده‌اند.^{۲۶}

تامیفلو (اوسلتامیویر) (Tamiflu (Oseltamivir)

پیش‌تر در درمان آنفولانزای A و B استفاده شده است. با تجویز خوراکی مواردی از ادم صورت، پوسته‌ریزی، بروز تاول، خارش، تورم پلک، لب و زبان گزارش شده است.^{۲۷} در برخی بیماران ممکن است منجر به بروز سندرم استیونس جانسون یا TEN شود.^{۲۸،۲۹} مواردی از آنژیوادم واقعی در بیماران دچار آنفولانزا یا کووید گزارش شده است.^{۲۹} در بسیاری از موارد نیز راش غیراختصاصی بروز می‌کند.^{۳۰}

آتازاناویر (Atazanovir)

یک مهارکننده پروتئاز است. با تجویز هم‌زمان آن با ریتوناویر و لامیوودین، ملانوما دیده شده است.^{۳۱} خارش، کهیر و زردشدن چشم و پوست (با بروز اختلال کبدی) نیز از عوارض آن است.^{۳۲}

آربیدول (اومیفنوویر) (Arbidol (Umifenovir)

یک مشتق ایندول و داروی ضد ویروس وسیع‌الطیف است و اثرات آن بر ویروس هرپس تیپ یک از اولین موارد استعمال آن بوده است.^{۳۳} مکانیسم اثر آن مهار

میل جنسی و گاینکوماستی) نداریم^{۴۳}.

مکمل‌ها (supplements)

الف) مکمل‌هایی که معمولاً توسط پزشکان تجویز می‌شوند:

♦ سولفات روی (zinc sulphate): واکنش‌های آلرژیک به‌صورت کهیر و حتی آنژیوادم با تجویز دارو گزارش شده است. مواردی نیز از زخم‌های دهانی بدون بهبود دیده شده است^{۴۴}.

♦ سولفات منیزیم (magnesium sulphate): سولفات منیزیم از سال‌ها پیش در درمان پره‌اکلامپسی و اکلامپسی به‌کار می‌رود؛ اما با تجویز بیش از حد دارو، علائمی نظیر خواب‌آلودگی، نامنظمی ضربان قلب، افت فشار، ضعف عضلانی، استعداد به عفونت‌های پوستی دیده می‌شود^{۴۵}. هم‌چنین در هنگام تزریق، درد محل تزریق و حملات قرمزی و فلاشینگ صورت نیز گزارش شده است^{۴۶}.

♦ ویتامین دی (Vitamin D): عوارض کمبود ویتامین دی بر هیچ کس پوشیده نیست؛ اما مصرف طولانی‌مدت و با دوزهای بالا عوارض متعددی دارد که از آن جمله سرفه، اختلال بلع، تاکی‌کاردی، ضایعات کهیری، خارش و بشورات پوست غیراختصاصی است^{۴۷}. خشکی مخاطات و کاهش تورگور پوستی نیز دیده می‌شود^{۴۸}؛ به‌علاوه مواردی از تشدید اگزما به‌ویژه اگزمای اتوپیک در بیماران که ویتامین D به‌صورت طولانی‌مدت استفاده نموده‌اند دیده شده است^{۴۹}.

ب) مواد غذایی که عموماً بدون تجویز پزشک مصرف می‌شوند:

♦ زنجبیل (ginger): از گیاهان دارویی است که از نظر خواص تحریک سیستم ایمنی و نیز حالت به‌اصطلاح گرمی، از سال‌ها پیش در بسیاری از بیماری‌ها از جمله دیابت و نیز بیماری‌های ویروسی کاربرد داشته است. از زمان همه‌گیری کووید، مصرف زنجبیل به‌ویژه در ایران بسیار بیشتر شده است. باید

دانست که مصرف زیاد زنجبیل ممکن است منجر به کاهش انعقادپذیری خون و خون‌ریزی گردد. عوارض آلرژیک شدید نظیر کهیر منتشر، اختلال تنفسی، تورم صورت، لب، زبان و حلق (آنژیوادم) نیز گزارش شده که مورد اورژانسی بوده و بستری بیمار ضروری است. البته عوارض آلرژیک در مقادیر کم نیز در برخی بیماران مشاهده شده است^{۵۰،۵۱}.

♦ زردچوبه با نام علمی curcum longol نیز از جمله ادویه‌هایی است که قبلاً نیز در کمک به درمان سایر بیماری‌های ویروسی به‌کار رفته و از خواص مهم آن کاهش تولید سیتوکین‌هاست و شاید با همین مکانیسم در کووید نیز مؤثر باشد^{۵۲}.

عوارض پوستی ناشی از وسایل کمک‌درمانی

مشکلات پوستی ناشی از استفاده طولانی‌مدت از ماسک‌های محافظتی و ماسک اکسیژن نیز گزارش شده است؛ از جمله تشدید کهیر فشاری، تشدید درماتیت سبورئیک و فولیکولیت^{۵۳}. آکنه ناشی از ماسک (Maskne) نیز بر اثر استفاده مداوم از ماسک چه در پرسنل پزشکی و چه در بیماران دیده می‌شود؛ به این صورت که پوسچول‌ها و جوش‌های کوچک در محل استفاده از ماسک بروز می‌کند. علت ایجاد ضایعات به هیدراسیون پوستی نسبت داده شده است^{۵۴}. البته در بیمارانی که قبلاً ضایعات آکنه صورت داشته‌اند، تشدید خود ضایعات نیز دیده می‌شود^{۵۵}. از سوی دیگر همان‌طور که گاه سایر بیماری‌های پوستی طبق پدیده کوبنر (Koebner phenomenon) در محل‌های تماس یا ضربه پوست تشدید می‌شوند (نظیر پسوریازیس و درماتیت‌ها)، تشدید روزانه نیز از چند مرکز گزارش شده است^{۵۶}.

هم‌چنین در بیماران کووید، در محل ماسک اکسیژن به دلیل هیدراسیون و تروماهای کوچک پوستی و نیز به دلیل عدم امکان شست‌وشوی مرتب به‌ویژه در بیماران تحت تهویه مکانیکی و بروز و تشدید

این عوارض گذرا بوده و با درمان علامتی نظیر تجویز آنتی‌هیستامین بهبود می‌یابد؛ اما در برخی از موارد نظیر سندرم استیونس جانسون گاه پس از بهبود کووید نیز بستری بیمار ضروری است؛ لذا در این بیماران، نظیر سایر ارگان سیستم‌ها، توجه به نشانه‌ها و علائم پوستی توصیه می‌شود.

عفونت‌های پوستی به‌ویژه زردزخم دیده می‌شود.^{۵۷} تشدید خشکی پوست و ایجاد یا عود درماتیت تماسی تحریکی و آلرژیک نیز شایع است.^{۲۹} نتیجه می‌گیریم در بیماری کووید، علائم و ضایعات پوستی چه در اثر ابتلا به خود کرونا ویروس و چه ناشی از عوارض درمان شایع است. با اینکه بسیاری از

References

1. Conforti C, Dianzani C, Agozzino M, et al. Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Biology*. 2020; 9: 449.
2. Rahmanzade RA, Rahmanzadeh RE, Hashemian SM, et al. Iran's Approach to COVID-19: Evolving treatment protocols and ongoing clinical trials. *Front Public Health* 2020; 8: 551889.
3. Liu C, Zhou Q, Li Y. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci* 2020; 6:315-31.
4. Porti F, Pazzoli G, Adami M, et al. Treatments for COVID-19, emerging drugs against the coronavirus. *Acta Biomed* 2020; 91: 118-36.
5. Yao X, Ye F, Zhang M. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-COV-2). *Clin Infect Dis* 2020; 71: 732-39.
6. Goldust M, Hotmann K, Abdelmaksoud A, et al. Utility and risk of dermatologic medications during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther* 2020; 33, e13833.
7. Matinez-Lopez A, Cuenca-Borrales C, Montero-Vilchez T, et al. Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic intervention for COVID-19: A guide for the dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1738-748.
8. Abu Assalie N, Durcan R, Durcan L, et al. Hydroxychloroquine – induced erythema multiforme. *J Clin Rheumatol* 2017; 23: 127-28.
9. Monte Serrano J, Cruanes Monferrer J, et al. Hydroxychloroquine-induced erythema multiforme in a patient with COVID-19. *Med Clin (Bar)* 2020; 11; 155: 231.
10. Bologna JL, Schaff JV, Cerroni L. *Dematology*. 4th ed. China: Elsevir; 2018. P: 281.
11. Bologna JL, Schaff JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevir; 2018. P: 2228.
12. Tursen U, Tursen B, Lotti T. Cutaneous side-effects of the potential COVID-19 drugs *Dermatologic Ther*. 2020; 33: e 13476.
13. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Eng J Med* 2020 11; 282: 2327-336.
14. Heck J, Stuchtenoth DO, Mettin R, et al. Remdesivir-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIEF)? A case report with review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77: 141-44.
15. Kumar S, Bhale G, Brar BK. Symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by fluconazole: An uncommon side effects of a commonly used drugs. *Dermatol Ther* 2019; 32: e13130.

16. Gautret P, Lagie JC, Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 20: 105949.
17. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. SARS COV-2 recent reports on antiviral therapies based on lopinavir/ritonavir, darunavir/umifenavir, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir and other drugs for treatment of the new coronavirus. *Curr Med Chem* 2020, 17; 4336-441.
18. Kannan S, Khan W, Bharadwarj A, et al. Corticosteroid-induced cutaneous changes: A cross-sectional study. *Indian J Pharmacol* 2015; 47: 696-98.
19. Lim WS, Horby P, Emberson JR, Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19-preliminary report. *N Engl J Med* 2021. 384: 693-704.
20. Liu C, Zhou Q, Li Y. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci* 2020; 6: 315-31.
21. Gurkan A, Oguz MM, Boduroglu CE, et al. Dermatologic manifestations of colchicine intoxication. *Pediatr Emerg Care* 2018; 34: e 131-e33.
22. Mathur P, Kottiril Sh, Wilson E. Use of Ribavirin for Hepatitis C treatment in the modern direct-acting antiviral era. *J Clin Transl Hepatol* 2018 28; 6: 431-37.
23. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: A multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 1837-844.
24. Cherin P, Marie I, Michellet M. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev* 2016: 15: 71-81.
25. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci* 2020; 21: 2-5.
26. Bird NL, Olson MR, Aeron C Hurt AC, et al. Oseltamivir prophylaxis reduces inflammation and facilitates establishment of cross-strain protective t cell memory to influenza viruses. *PLoS One* 2015; 10:e0129768.
27. Zuo W, Wen LP, Li J, Mei D, et al . Oseltamivir induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98.
28. Gul U. COVID-19 and dermatology. *Turk J Med Sci* 2020; 50: 1751-759.
29. Antipov EA, Pokryshevskaya EB. The effects of adverse drug reactions on patients' satisfaction: Evidence from publicly available data on Tamiflu (oseltamivir). *Int J Med Inform* 2019; 125:30-6.
30. Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N; et al. Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 1955-964.
31. Avihingsanon A, Tongkobetch S, Kerr SJ, Punyawudho, et al. Pharmacogenetic testing can identify patients taking atazanavir at risk for hyperbilirubinemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69:e 36-7.
32. Li MK, Liu YY, Wei F, et al. Antiviral activity of arbidol hydrochloride against herpes simplex virus I in vitro and in vivo. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 98-106.

33. Darazam IA, Shokouhi Sh, Mardani M, et al. Umifenovir in hospitalized moderate to severe COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol*. 2021; 99: 107969.
34. López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 325: 1426-435.
35. J Sanz-Navarro , C Feal , E Dauden. Treatment of human scabies with oral ivermectin. eczematous eruptions as a new non-reported adverse event. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108:643-49.
36. Ketkar H, Yang L, Wormser GP, et al. Lack of efficacy of ivermectin for prevention of a lethal Zika virus infection in a murine system. *Diagnostic Microbiol Infect Dis* 2019; 95: 38-40
37. Caly, J.D. Druce, M.G. Catton, D, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir Res* 2020; 178: p. 104787.
38. Osama A.B . Pharmacogenomics and COVID-19: clinical implications of human genome interactions with repurposed drugs. *Pharmacogenomics J* 2021: 275-84.
39. Rampur L, Jariwala SP, Golda Hudes G, et al. Effect of ivermectin on allergy-type manifestations in occult strongyloidiasis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 423-28.
40. Chandler RE .Serious neurological adverse events after ivermectin-do they occur beyond the indication of onchocerciasis? *Am J Trop Med Hyg* 2018; 98: 382-88.
41. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically-proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181:271-80.
42. Zarehoseinzade E, Allami A, Ahmadi M, et al. Finasteride in hospitalized adult males with covid-19: A risk factor for severity of the disease or an adjunct treatment: A randomized controlled clinical trial. *Med J Islamic Repub Iran* 2021; 35: 30.
43. Dolcourt BA, Paxton JH, Bora KM, et al. Pennies for your thoughts: A case series of pancytopenia due to zinc-induced copper deficiency in the same patient. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2019; 3: 341-44.
44. Cavell GF, Catherine Bryant C, Jheeta S. Iatrogenic magnesium toxicity following intravenous infusion of magnesium sulfate: risks and strategies for prevention. *BMJ Case Rep* 2015.
45. Al-Shoha M, Klair JS, Girotra M, et al. Magnesium toxicity-induced ileus in a postpartum patient treated for preeclampsia with magnesium sulphate. *ACG Case Rep J* 2015; 2: 227-29.
46. Lim K, Thadhani R. Vitamin D toxicity. *J Bras Nefrol* 2020; 42: 238-44.
47. Wang Y, Bao J, Peng M. Effects of magnesium sulfate combined with labetalol on serum Sflt-1/PLGF ratio in patients with early-onset severe pre-eclampsia. *Exp Ther Med* 2020:276.
48. Kaushik S, Jangra G, Kundu V, et al. Anti-viral activity of Zingiber officinale (Ginger) ingredients against the Chikungunya virus. *Virusdisease* 2020; 31: 270-76.
49. Okuhira H, Nakatani Y, Furukawa F, et al. Anaphylaxis to ginger induced by herbal medicine. *Allergol Int* 2020; 69:159-60.
50. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1121-127.

51. Palmer DJ. Vitamin D and the development of atopic eczema. *J Clin Med* 2015; 4: 1036-1050.
52. Moosavi Z, Firouz A, Sadrzadeh S. COVID-19 and dermatologists (2): *Dermatology and Cosmetics* 2020; 11 (Persian).
53. Moosavi Z, Firouz A. COVID-19 and dermatologists. *Dermatology and Cosmetics* 2020; 11: 91 (Persian).
54. Teo WL. Diagnostic and management consideration for “maskene” in the era of COVID-19. *J Am Acad Der* 2021; 84: 520-21.
55. Gamolin T, Cline T, Russo M. Exacerbation or eruption of acne during the COVID-19 pandemic. *SKIN J Cut Med* 2020, 4: 438-39.
56. Damiani G, Giorni LC, Kridin Kh, et al. Mask-induced Koebner phenomenon and its clinical phenotypes: A multicenter, real-life study focusing on 873 dermatological consultations during COVID-19 pandemics. *Dermatol Ther* 2021; 34: e14823.
57. Olisova OY, Teplyuk NP, Grekova EV, et al. Dermatoses caused by face mask wearing during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35: e738-e41.

Adverse cutaneous reactions of COVID-19 treatment

Hamideh Herizchighadim, MD

Department of Dermatology, Sina Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: Mar 07, 2022

Accepted: Mar 24, 2022

Pages: 53-62

COVID-19 pandemic has led to many mortalities since the beginning of 2020. As there was no previous experience, no specific therapy was used, except for gloves, masks, special clothes, and antiseptics. So various pharmacologic and non-pharmacological treatments were tried. World Health Organization published therapeutic protocols in the first weeks of the pandemic that has been changed over months. As there are constant and variable signs and symptoms in different patients in different countries, therapeutic modalities and drugs are various too. Some of these drugs have been used for viral and nonviral diseases, including Tamiflu (that has been used in the treatment of influenza), Ribavirin (an effective drug in hepatitis C infection), immunoglobulin (that has been used in the treatment of various disorders like Stevens-Johnson syndrome), hydroxychloroquine (for the treatment of systemic lupus erythematosus and other rheumatologic disorders), azithromycin (that is used for upper respiratory tract infections, acne, etc.). On the other hand, consuming spices such as ginger and turmeric, vitamins like vitamin C and vitamin D, and zinc supplements have been suggested. Over months, treatment complications, including side effects of drugs and protective equipment appeared. Complications included a broad spectrum of pruritus and nonspecific rash to Stevens-Johnson syndrome and angioedema. Aggravation and recurrence of dermatitis due to the use of protective equipment and antiseptics have been observed. Increasing knowledge about treatment complications will result in early diagnosis and management and obviously decreasing mortality rates and costs.

Corresponding Author:

Hamideh Herizchighadim, MD

Azadi Ave., Sina Hospital, Tabriz, Iran

Email: drherizchi@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

This article is a review of common cutaneous side effects of therapeutic modalities and preventive methods in COVID-19.

Keywords: COVID-19, treatment, cutaneous reaction

Copyright © 2022 Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

2022, Volume 13, Number 1