



Powikłania po stosowaniu miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych – czy da się ich uniknąć?

Side-effects of topical glucocorticosteroids- can they be avoided?

Beata Anna Jastrząb^{1,A-D,F}

¹ Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny, Wrocław, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Jastrząb BA. Powikłania po stosowaniu miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych – czy da się ich uniknąć? Med Og Nauk Zdr. 2020; 26(2): 97–101. doi: 10.26444/monz/122138

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Miejscowe glikokortykosteroidy są obecnie powszechnie ordynowane nie tylko przez lekarzy dermatologów. Poprzez rozmaite mechanizmy wywierają efekty przeciwzapalne, immunosupresyjne czy antyproliferacyjne na komórki. Ich szerokie zastosowanie oraz łatwa dostępność często nie idą jednak w parze z właściwym dawkowaniem, co może wiązać się z wystąpieniem licznych miejscowych, a nawet ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Niniejszy artykuł stanowi zbiór podstawowych informacji koniecznych do prowadzenia racjonalnej farmakoterapii.

Skrócony opis stanu wiedzy. Wybór odpowiedniego preparatu zależy od wielu czynników. Dobór siły miejscowego kortykosteroidu uzależniony jest od charakteru zmian skórnych i okolicy anatomicznej, na którą ma być stosowany. Na obecnym rynku farmaceutycznym dostępne są różne podłoża, cechujące się odmiennymi właściwościami. Jednostka opuszki palca (FTU) pozwala na określenie odpowiedniej ilości preparatu terapeutycznego stosowanego miejscowo na skórę. Dodatek innych substancji umożliwia rozszerzenie spektrum działania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych. Ich działania niepożądane możemy podzielić na miejscowe i ogólne, przy czym te drugie występują znacząco rzadziej. Wielu z nich można zapobiec pod warunkiem przestrzegania zasad odpowiedniego doboru leku, sposobu aplikacji oraz uwzględnienia czynników wpływających na wchłanianie preparatu.

Podsumowanie. Znajomość podstawowych reguł bezpiecznej terapii miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi przydatna jest nie tylko dla dermatologów, lecz również dla lekarzy innych specjalności. Pozwała ona na optymalizację leczenia przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia niekorzystnych skutków ubocznych.

Słowa kluczowe

działania niepożądane, tachyfilaksja, miejscowe glikokortykosteroidy, jednostka opuszki palca

■ Abstract

Introduction and objective. Nowadays, topical glucocorticosteroids are widely used not only by dermatologists. They exert their anti-inflammatory, immunosuppressive and antiproliferative effects through various mechanisms. The wide range of their uses and availability often do not go hand-in-hand with proper dosage, which may be associated with the number of local and systemic side-effects. This article contains basic information necessary for rational pharmacotherapy.

Review of the current state of knowledge. The choice of the right drug preparation depends on many factors. The selection of strength of a topical corticosteroid depends on the type of skin lesions and the anatomical region of application. Currently on the pharmaceutical market, a variety of vehicles for topical steroids are available which exhibit different properties. The fingertip unit (FTU) allows determination of the appropriate amount of topical preparation applied to the skin. The addition of other substances can extend the spectrum of topical glucocorticosteroids. Adverse side-effects of topical glucocorticoids can be divided into local and systemic, with the latter occurring significantly less frequently. Many of these adverse effects can be prevented, provided that the principles of appropriate drug selection are observed, as well as the application scheme and consideration of factors affecting drug absorption.

Conclusions. Knowledge of the basic rules of safe topical glucocorticosteroids therapy is useful not only for dermatologists, but also for other specialists. It allows us to optimize treatment, while reducing the risk of adverse effects.

Key words

side-effects, tachyphylaxis, topical glucocorticosteroids, fingertip unit

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Glikokortykosteroidy stanowią jedną z podstawowych grup leków miejscowych stosowanych w dermatologii. Działają na różne rodzaje komórek przez wiele mechanizmów, co

Adres do korespondencji: Beata Anna Jastrząb, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Polska
E-mail: bajastrzab@gmail.com

Nadesłano: 23.03.2020; zaakceptowano do publikacji: 07.05.2020; publikacja online: 08.06.2020

warunkuje ich szeroki profil działania [1]. Po raz pierwszy zostały wprowadzone do leczenia miejscowego dermatoz w 1952 roku przez Sulzberga i Wittena. W kolejnych latach dokonywano wielu modyfikacji na poziomie molekularnym w cząsteczkach leku oraz ulepszano ich podłoża, aby zniwelować działania niepożądane oraz zwiększyć skuteczność ich działania [2]. W związku z tym obecnie rynek farmaceutyczny oferuje bardzo szeroką gamę preparatów glikokortykosteroidowych. Biorąc pod uwagę popularność rzeczonych leków przy jednocześnie stosunkowo łatwej ich dostępności, niezbędna jest zatem znajomość podstawowych zasad stosowania oraz zapobiegania negatywnym skutkom terapii.

OPIS STANU WIEDZY

Mechanizmy działania

Glikokortykosteroidy oddziałują na organizm poprzez wywieranie efektów na poziomie tkankowym, komórkowym oraz molekularnym. Aktywują swoiste cytoplazmatyczne białka receptorowe, czego skutkiem jest pobudzenie niektórych aktywnych biologicznie substancji [antagonisty receptora interleukiny-1, $I\kappa\beta$ - α (kappa beta-alpha), białka SLPI (ang. *secretory leukocyte protease inhibitor*, wydzielniczy inhibitor proteaz leukocytarnych), TGF- β (transformujący czynnik wzrostu beta), lipokortyny-1 i innych] oraz równoczesne hamowanie innych (licznych cytokin [włącznie z interleukinami 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11 i 13, TNF- α (czynnik martwicy nowotworu alfa) i inne]. Zmniejszają migrację leukocytów do miejsc stanu zapalnego i ingerują w funkcje komórek śródbłodka granulocytów, komórek tucznych i fibroblastów. Hamują także proliferację limfocytów T, jednocześnie powodując wzrost ich apoptozy. Zwiększają również apoptozę monocytów, zmniejszają liczbę komórek Langerhansa, zmniejszają ilość histaminy w komórkach tucznych oraz hamują rekrutację, dojrzewanie i przeżycie eozynofili. Wszystkie te procesy warunkują profil działania kortykosteroidów, a zatem:

- efekt przeciwzapalny,
- efekt wazokonstrykcyjny,
- efekt immunosupresyjny,
- efekt antyproliferacyjny,
- efekty: apoptotyczny i antyapoptotyczny [1, 3].

Wybór odpowiedniego preparatu

Terapeutyczne (jak i niepożądane) efekty stosowania miejscowych glikokortykosteroidów są zależne od różnych czynników: budowy chemicznej leku (lipofilności, rozpuszczalności), stężenia leku w preparacie, rodzaju podłoża, dodatku substancji o innej aktywności (antybakteryjnej, przeciwgrzybiczej, złuszczonej) w preparacie, anatomicznej lokalizacji zmian, rozległości powierzchni, na którą lek jest aplikowany, sposobu i częstości aplikacji (liczba aplikacji w ciągu dnia, bez lub z zastosowaniem okluzji), wieku pacjenta, stopnia nawodnienia naskórka, grubości warstwy rogowej, obecności w skórze gruczołów łojowych, wcześniejszych chorób skóry oraz charakteru zmian skórnych. Na właściwości farmakodynamiczne preparatu wpływają również cechy osobnicze (zwiększona wchłanianie glikokortykosteroidów u blondynów w porównaniu z brunetami) oraz czynniki środowiskowe (promienowanie UV, stopień wilgotności powietrza) [2–4].

Dobór siły kortykosteroidów w zależności od charakteru zmian skórnych

Bardzo silnie działające kortykosteroidy stosowane są w takich jednostkach chorobowych jak: łuszczyca zwykła, łuszczyca dłoni i stóp, liszaj płaski, ziarniniak obrączkowy, ziarniniak grzybiasty, obumieranie tłuszczowe, sarkoidoza, ciężki wyprysk kontaktowy. Silnie działających kortykosteroidów używa się m.in. w terapii atopowego zapalenia skóry, wyprysku pienneżkowego, wyprysku kontaktowego, mastocytozy, skórnych postaci tocznia rumieniowatego (takich jak toczeń skórny krążkowy) oraz przyłuszczycy. Natomiast średnio silne i słabo działające preparaty mają zastosowanie m.in. w leczeniu łuszczyca fałdów skóry, atopowego zapalenia skóry u dzieci, łojotokowego zapalenia skóry, oparzeń słonecznych, wyprysku moszny, pachwin, warg sromowych i bruzdy międzypośladowej [5]. Ważne jest pamiętanie o zasadzie, wedle której na zmiany zlokalizowane w okolicach delikatnych, pokrytych skórą o mniejszej grubości (twarz, przewody słuchowe zewnętrzne) oraz w okolicach wyprzeńniowych (pachy, pachwiny, szpara międzypośladowa, fałdy podpiersiowe) należy stosować preparaty łagodniejsze, o mniejszej sile działania. Pozwoli to ograniczyć działania niepożądane leku [6].

Tabela 1. Przykłady preparatów miejscowych glikokortykosteroidów dostępnych na rynku polskim (klasyfikacja amerykańska) [2]

Substancja aktywna	Postać leku	Siła działania wg klasyfikacji amerykańskiej
klobetazol (propionian klobetazolu)	maść, krem, roztwór na skórę	grupa I (najsilniejsze)
mometazon (furoinian mometazonu)	maść	grupa II (o dużej sile działania)
flutykazon (propionian flutykazonu)	maść	grupa III (o dużej sile działania)
fluocynolon (acetonid fluocynolonu)	maść	grupa IV (o średniej sile działania)
hydrokortyzon (maślan hydrokortyzonu)	maść, krem, płyn na skórę	grupa V (o średniej sile działania)
dezonid	krem	grupa VI (o małej sile działania)
hydrokortyzon (octan hydrokortyzonu)	krem	grupa VII (najsłabsze)

Tabela 2. Przykłady preparatów miejscowych glikokortykosteroidów dostępnych na rynku polskim (klasyfikacja europejska) [2, 5]

Substancja aktywna	Siła działania wg klasyfikacji europejskiej
octan hydrokortyzonu 1,0%	grupa I (słabe)
piwalan flumetazonu 0,02%	grupa II (średnio silne)
acetonid trimcynolonu 0,1%	grupa III (silne)
propionian klobetazolu 0,05%	grupa IV (bardzo silne)

Wybór odpowiedniego podłoża

Wybór podłoża jest zależny przede wszystkim od rodzaju zmian skórnych oraz tego, w jakiej okolicy są one zlokalizowane.

Podłoża maściowe charakteryzują się dobrą penetracją substancji czynnej, zwiększają uwodnienie warstwy rogowej, dlatego są odpowiednie dla pacjentów ze współistniejącą suchością skóry oraz znaczną hiperkeratozą z tendencją

do lichenifikacji. Jednakże nie powinny być stosowane na owłosione obszary skóry i powierzchnie zgłębione, gdyż mogą doprowadzić do maceracji oraz zapalenia mieszków włosowych.

Kremy kosmetyczne są bardziej akceptowalne przez pacjentów niż podłoża maściowe. Słabiej penetrują przez skórę, są zalecane szczególnie w przypadku zmian wysiękowych oraz odpowiednio do aplikacji na powierzchnie zgłębione.

Lotiony, roztwory i żele są przeznaczone na okolice skóry owłosionej, są również dobrym wyborem w przypadku zmian wysiękowych.

Pianki i szampony to kolejna opcja dla owłosionej skóry głowy, ich formuła jest jedną z najmniej uciążliwych w użyciu dla pacjentów [3, 4].

Udowodniono, iż w przypadku łuszczycy oraz atopowego zapalenia skóry połączenie miejscowych glikokortykosteroidów ze specjalistycznymi podłożami dermatologicznymi (SPD) pozwala zmniejszyć dawkę kortykosteroidów, a przez to zwiększa bezpieczeństwo terapii. Ową terapię łączoną można realizować za pomocą różnych schematów. Są to:

- Terapia ciągła – polega ona na codziennym stosowaniu miejscowego kortykosteroidu z SPD. Glikokortykosteroid jest wówczas stosowany raz dziennie, natomiast SPD 2–3 razy dziennie.
- Terapia naprzemienna – kortykosteroid stosowany jest 1–2 razy dziennie co drugi lub co trzeci dzień lub przez dwa kolejne dni w tygodniu (tzw. terapia weekendowa). Specjalistyczne podłoża dermatologiczne powinny być natomiast aplikowane co najmniej raz dziennie w dniu, w którym stosowany jest kortykosteroid, i minimum 2 razy dziennie w dniu, w którym nie jest stosowany glikokortykosteroid.
- Terapia proaktywna – polega ona na stosowaniu miejscowego kortykosteroidu raz dziennie w skojarzeniu z SPD, który aplikowany powinien być dwa razy dziennie (dwie godziny przed lekiem aktywnym lub dwie godziny po nim) w okresie zaostżeń zmian skórnych. W okresie remisji na obszary skóry z częstymi nawrotami zmian chorobowych przez 2 dni w tygodniu stosuje się miejscowy glikokortykosteroid (raz dziennie) w skojarzeniu z SPD (dwa razy dziennie) [7].

Ilość preparatu terapeutycznego stosowanego miejscowo na skórę

Jednostka opuszki palca (FTU, ang. *finger tip unit*) funkcjonuje jako miara ilości maści lub kremu odpowiedniej do stosowania w danej okolicy anatomicznej. Zasada ta została zaproponowana w 1991 roku przez Longa i Finlaya i jest definiowana jako objętość preparatu, która wyciśnięta z tuby o 5 mm średnicy, mieści się w obszarze pomiędzy opuszką a stawem międzypaliczkowym dalszym palca. 1 FTU odpowiada 0,5 g maści/kremu. Zalecana FTU zależy od obszaru skóry, na który kortykosteroid ma być zastosowany:

- twarz i szyja – 2,5 FTU,
- przednia część tułowia (klatka piersiowa i brzuch) – 7 FTU,
- tylna część tułowia (plecy i pośladki) – 7 FTU,
- ręka – 1 FTU,
- kończyna górna (ramię, przedramię, ręka) – 4 FTU,
- stopa – 2 FTU,
- kończyna dolna (udo, podudzie, stopa) – 8 FTU [3, 8].

Dodatkowe substancje w preparatach

W celu rozszerzenia spektrum działania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych często dodawane są do

nich różne substancje, np. antybakteryjne oraz przeciwgrzybicze – przy podejrzeniu kolonizacji zmian patogennymi drobnoustrojami. Takie połączenie może przyczynić się do szybszej remisji zmian skórnych, jednak powinno być ono stosowane krótkoterminowo (nie dłużej niż przez 2 tygodnie), aby zapobiec rozwojowi lekooporności [9]. Kwas salicylowy ma z kolei działanie keratolityczne oraz zwiększa przenikanie kortykosteroidów do głębszych warstw skóry, jak również działa antyseptycznie. Klochinol to kolejna substancja o właściwościach antyseptycznych, nasilająca wchłanianie GKS. Połączenie betametazonu z kalcypotriolem jest natomiast wskazywane jako skuteczny lek w terapii zmian łuszczycowych [3, 4]. Miejscowa terapia witaminą D3 pozwala zmniejszyć częstotliwość stosowania kortykosteroidów, a zatem zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym miejscowych reakcji skórnych, takich jak atrofia i rozstępy [10].

EFEKTY NIEPOŻĄDANE STOSOWANIA MIEJSCOWYCH KORTYKOSTEROIDÓW

Działania niepożądane miejscowych GKS możemy podzielić na miejscowe i ogólne. Te drugie występują znacząco rzadziej.

Miejscowe niekorzystne działania terapii są wynikiem działania na naskórek, skórę właściwą oraz tkankę podskórną. Są one następujące:

- Atrofia skóry – uważana za odwracalną [3], może się pojawić już po tygodniu stosowania bardzo silnego mGKS z użyciem okluzji lub po 2 tygodniach bez okluzji. Dochodzi wówczas do ścienienia skóry i spadku jej mechanicznej odporności, a także do zwiększenia przepuszczalności oraz zmniejszenia syntezy lipidów, co z kolei prowadzi do nasilenia przetranskorkowej utraty wody [8];
- Hipopigmentacja spowodowana spadkiem syntezy melaniny w melanocytach oraz zmniejszeniem ilości melaniny transportowanej do keratynocytów [3], zwykle ulega regresji po odstawieniu mGKS;
- Przebarwienia, hiperpigmentacja [8];
- Upośledzenie gojenia się ran [4];
- Zaburzenie funkcji barierowej naskórka, będące efektem redukcji populacji lipidowych ciałek lamelarnych oraz zwiększonej utraty wody [3];
- Zwiększenie podatności na zakażenia, które mogą prowadzić do rozwinięcia niespecyficznego obrazu klinicznego świerzbu, grzybicy (*tinea incognita*), opryszczki lub liszajca;
- Reaktywacja mięsaka Kaposiego [6];
- Przyspieszone starzenie się skóry [3];
- Wybroczyny posteroideowe;
- Teleangiektazje, powstające w wyniku rozszerzenia naczyń pod wpływem zwiększonego przez mGKS uwalniania tlenu azotu;
- Łatwa urażalność skóry;
- Owrzodzenia i nadżerki związane z używaniem GKS;
- Gwiaździste pseudobłizny, najczęściej zlokalizowane na grzbietach dłoni oraz przedramionach;
- Rozstępy posteroideowe – początkowo pojawiają się rozstępy czerwone, których powstanie spowodowane jest stanem zapalnym z obecnością obrzęku skóry właściwej. Kolejnym etapem jest pojawienie się rozstępów białych, kształtujących się wskutek przebudowy i przemieszczenia się kolagenu. Rozstępy najczęściej pojawiają się na skórze ud, pośladków oraz dolnej części pleców [7];

- Zanik tkanki podskórnej [4];
- Trądzik posteroïdowy, zaostrzenie zmian skórnych w przebiegu trądziku pospolitego oraz różowatego – wykazano, iż do zaostrzeń zmian trądzikowych może dochodzić na skutek pobudzania ekspresji genów dla receptorów TLR2 [11];
- Uwrażliwienie na promieniowanie UV [8];
- Okołoustne zapalenie skóry [4];
- Zapalenie mieszków włosowych [2];
- Hipertrychoza [3];
- Uzależnienie od miejscowych glikokortykosteroidów [8];
- Tachyfilaksja, definiowana jako szybka utrata wrażliwości na lek po poddaniu się kilku kolejnym cyklom terapii. Jednym z możliwych mechanizmów tachyfilaksji jest zmniejszenie ekspresji receptorów dla GKS wskutek leczenia. W takiej sytuacji pacjent często sięga po preparaty o większej mocy działania, co z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia skutków ubocznych [1];
- Nasilenie zmian przy próbie odstawienia GKS [4];
- Ziarniniak pośladek – jest to przewlekłe zapalenie skóry, które najczęściej pojawia się u niemowląt, ale może wystąpić również u starszych osób używających pieluchomajtek [12]. Typowe zmiany mają charakter grudek i guzów i lokalizują się w okolicy pieluszkowej [13];
- Kontaktowe zapalenie skóry (ACD) – rozwija się ono w IV (komórkowym) mechanizmie immunologicznym, a częstość występowania wynosi 0,5–5% [12]. Preparaty niefluorowane cechują się większą zdolnością do wywołania ACD w porównaniu z fluorowanymi. Halogenacja stabilizuje cząsteczki kortykosteroidu oraz czyni go mniej podatnym na degradację i sensatyzację [6]. Jako czynniki ryzyka wystąpienia kontaktowego zapalenia skóry wymieniane są atopowe zapalenie skóry i wyprysk pod-

udzi, a choroba rozwija się w efekcie upośledzenia funkcji barierowej skóry, nieprawidłowego pH oraz powstania mikrośrodowiska specyficznego dla przewlekłego stanu zapalnego. Należy wykluczyć uczulenie na składniki podłoża preparatu. Odstawienie kortykosteroidu zwykle przynosi poprawę [14].

Ogólnoustrojowe niekorzystne efekty charakterystyczne są przede wszystkim dla steroidów stosowanych systemowo. W przypadku miejscowej kortykosteroidoterapii opisywane są bardzo rzadko, jako konsekwencja niewłaściwie prowadzonej terapii – długotrwałego stosowania steroidów na rozległe powierzchnie skóry. Glikokortykosteroidy są metabolizowane w wątrobie, dlatego proces chorobowy prowadzący do zaburzenia funkcji tego narządu, jak również przyjmowanie leków hamujących cytochrom CYP3A4 prowadzą do zwiększenia ryzyka pojawienia się objawów niepożądanych [2, 8]. Warto pamiętać, że także wcześniejsze choroby skóry skutkujące uszkodzeniem bariery ochronnej zwiększają ryzyko intoksykacji. Do najczęściej wymienianych systemowych działań niepożądanych zalicza się:

- jatrogeny zespół Cushinga,
- zahamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza,
- hiperglikemię i insulinooporność,
- nadciśnienie tętnicze,
- chorobę wrzodową,
- osteoporozę,
- zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej,
- zaćmę,
- jaskrę,
- niewydolność kory nadnerczy i zaburzenia wzrastania u dzieci [2, 3].



Rycina 1. Zapobieganie skutkom ubocznym miejscowej kortykosteroidoterapii

PODSUMOWANIE

Znajomość podstawowych reguł bezpiecznej kortykosteroidoterapii jest przydatna nie tylko dla dermatologów, ale także dla lekarzy innych specjalności, gdyż glikokortykosteroidy są jedną z najpopularniejszych grup leków miejscowych wykorzystywanych w terapii zmian chorobowych skóry. Ich stosowanie niesie jednak wachlarz działań niepożądanych. Wielu z nich można zapobiec, jeśli terapia prowadzona jest w odpowiedni sposób. Znając spektrum chorób cechujących się wrażliwością na miejscowe kortykosteroidy, zasady doboru odpowiedniego preparatu i jego ograniczenia, możemy maksymalnie wykorzystać ich potencjał. Wiedza obejmująca znajomość możliwych niekorzystnych efektów pozwala natomiast na szybką reakcję i ewentualną modyfikację leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Taheri A, Cantrell J and Feldman SR. Tachyphylaxis to topical glucocorticoids; what is the evidence? *Dermatology Online Journal*. 2013; 19(7).
2. Żaba R, Mikołajczyk K. Miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe – zasady racjonalnego stosowania. *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs*. 2004; 7(6): 61–69.
3. Martin-Gorgojo A, Johansen J-D and Giménez-Arnau A. Corticosteroids: Topical. In: A.D. Katsambas et al. (eds.), *European Handbook of Dermatological Treatment*. Springer 2015; 1433–1443.
4. Kaszuba A, Pastuszka M, Kaszuba A. Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania. *Forum Medycyny Rodzinnej: czasopismo Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej*. 2009; 1897–3590; t. 3, nr 5, s. 347–358.
5. Cisko M, Kozłowska A, Nockowski P. Zasady leczenia miejscowego. W: J Szepietowski, W Baran, *Terapia w dermatologii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL: Warszawa 2019; 17–26.
6. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016; 82: 371–8.
7. Reszke R, Szepietowski J. Specjalistyczne podłoża dermatologiczne w terapii skojarzonej przewlekłych dermatoz. *Forum Derm*. 2016; 2: 3, 97–101.
8. Jaworek A, Zalewski A, Wojas-Pelc A. Znaczenie miejscowych glikokortykosteroidów we współczesnym leczeniu dermatologicznym. *Cz. 2. Farmacja Współczesna*. 2018; 11; 220–230.
9. Chu A. Chapter 4. Antibacterial/steroid combination therapy in infected eczema. *Acta Dermato-Venereologica*. 2008, 88 (216): 28–34.
10. Kim GK. The rationale behind topical vitamin d analogs in the treatment of psoriasis: where does topical calcitriol fit in? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3(8): 46–53.
11. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T. i wsp. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines. *J. Invest. Dermatol*. 2009; 129 (20): 375–382.
12. Isogai R, Yamada H. Factors involved in the development of diaper-area granuloma of the aged. *Journal of Dermatology*. 2013; 40: 1038–1041.
13. Ingersoll Z, Garza-Chapa JI, Pham R, Malouf P, Susa J, Weis S. Recurrent Granuloma Gluteale Infantum Secondary to Fecal Overflow Incontinence. *Case Rep Dermatol*. 2018 May–Aug; 10(2): 203–207.
14. Vatti RR, Ali F, Teuber S, Chang C, Gershwin ME. Reakcje nadwrażliwości na kortykosteroidy. *Dermatologia po Dyplomie*. 2013; 4(5): 23–37.