

Anna Otlewska¹, Grzegorz Szpotowicz², Agnieszka Otlewska³

Wpływ glikokortykosteroidów na skórę

Effect of glucocorticoids on the skin

¹ Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

² Zakład Anatomii Prawidłowej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

³ Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Anna Otlewska, al. Wiązowa 7/1, 53-127 Wrocław, tel.: +48 500 074 744, e-mail: a.otlewska@gmail.com

Streszczenie

Glikokortykosteroidy są lekami znajdującymi zastosowanie w leczeniu wielu chorób. Wykorzystuje się przede wszystkim ich działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne. Są powszechnie stosowane w leczeniu chorób dermatologicznych. Znane są różne drogi podawania glikokortykosteroidów. W leczeniu chorób skóry często możliwe jest ich podawanie miejscowe. Należy zwrócić uwagę na to, że do wystąpienia powikłań może prowadzić nie tylko ogólnoustrojowe przyjmowanie tych leków, ale także aplikowanie ich na skórę. Do często opisywanych skórnych działań niepożądanych wynikających z glikokortykosteroidoterapii należą: zmiany w wyglądzie twarzy – zaokrąglenie jej kształtu, zaczerwienienie, rozwój rozstępów skórnych, trudności w gojeniu się ran oraz łatwe powstawanie wybroczyn. Trzeba pamiętać, że glikokortykosteroidy mają również wpływ na metabolizm, gospodarkę wodno-elektrolitową oraz na kości, w związku z czym mogą powodować wiele innych – poza dermatologicznymi – powikłań. Z tego względu terapię tymi lekami należy prowadzić z ostrożnością. Podstawowymi elementami leczenia, pozwalającymi zredukować ryzyko działań niepożądanych, są stosowanie najmniejszej skutecznej dawki leku oraz prowadzenie terapii przez jak najkrótszy czas.

Słowa kluczowe: glikokortykosteroidy, działanie przeciwzapalne, steroidoterapia, mediatory zapalne

Abstract

Glucocorticoids are widely used in the treatment of many diseases. They have multiple therapeutic applications mainly because of their anti-inflammatory, immunosuppressive and antiproliferative activity. Glucocorticoids are broadly used in the therapy of dermatological diseases. Various routes of glucocorticoids administration are known. In the treatment of skin disorders, glucocorticoids are often administered topically. It must be noted that glucocorticoid-induced complications may occur not only as a result of systemic treatment, but also topical application of glucocorticoids to the skin. Commonly reported cutaneous adverse effects resulting from glucocorticoid therapy include changes in facial appearance – rounded appearance of the face, redness, development of stretch marks, difficulty in wound healing, and easy bruising. It needs to be highlighted that glucocorticoids also affect metabolism, water and electrolyte balance, and bones. Therefore, in addition to dermatological disorders, they may also cause many other types of complications. As a result, a degree of caution is advised in the use of drugs of this class. In order to reduce the risk of adverse effects, glucocorticoids should be used at the smallest effective dose for the shortest possible time.

Keywords: glucocorticoids, anti-inflammatory effect, steroid therapy, inflammatory mediators

WSTĘP

Glikokortykosteroidy (GKS) są hormonami o budowie steroidowej, syntetyzowanymi w korze nadnerczy. Ich wydzielanie jest regulowane przez oś podwzgórze–przysadka–nadnercza⁽¹⁾.

W latach 50. ubiegłego wieku zaczęto wykorzystywać je w leczeniu⁽²⁾. Glikokortykosteroidy znajdują zastosowanie w terapii wielu schorzeń, zwłaszcza autoimmunologicznych⁽³⁾, gdzie wykorzystuje się przede wszystkim ich działanie przeciwzapalne⁽⁴⁾, immunosupresyjne i przeciwproliferacyjne⁽⁵⁾. Możliwe są różne drogi podawania GKS: doustnie, dożylnie, donosowo, miejscowo, wziewnie, dostawowo⁽⁶⁾.

Nadmiar GKS prowadzi do rozwoju zespołu Cushinga. U jego podłoża może leżeć nadmierne wydzielanie hormonów przez organizm (endogeny zespół Cushinga) lub ich podaż z zewnątrz (egzogenny zespół Cushinga)⁽⁷⁾.

ZASTOSOWANIE

Glikokortykosteroidy wywołują efekty działania poprzez dwa szlaki: genomowy, w którym czas oczekiwania na odpowiedź liczy się w godzinach lub dniach, i niegenomowy, w którym czas ten liczy się w sekundach lub minutach⁽³⁾. Glikokortykosteroidy są hormonami, które wiążą się z receptorami znajdującymi się w cytoplazmie. Receptory po przyłączeniu hormonów działają jak czynniki transkrypcyjne. W ten sposób GKS prowadzą do zwiększenia lub zmniejszenia transkrypcji genów^(4,6). Niegenomowy efekt działania GKS może wynikać z wiązania się hormonów z receptorami zlokalizowanymi na błonie komórkowej⁽⁸⁾ oraz z wpływu GKS na lipidy znajdujące się w błonie komórkowej⁽⁹⁾. Efekty działania GKS zależą od zastosowanej dawki⁽⁸⁾.

Glikokortykosteroidy, zwłaszcza podawane miejscowo, znajdują zastosowanie w leczeniu przede wszystkim chorób dermatologicznych. Są podstawowymi lekami w terapii wyprysku, liszaja płaskiego, przewlekłego liszaja prostego. Stosuje się je po ukąszeniach owadów i w oparzeniach⁽¹⁰⁾. Ponadto wykorzystuje się je w terapii wspomagającej w leczeniu łuszczycy, przewlekłego tocznia rumieniowatego, łojotokowego zapalenia skóry. W rzadkich przypadkach mogą być podawane w leczeniu pemfigoidu pęcherzowego oraz mastocytozy skórnej⁽¹¹⁾. Pozwalają także na opanowanie hirsutyizmu, rozwijającego się na tle wrodzonego przerostu nadnerczy⁽¹²⁾. Stosowane miejscowo GKS umożliwiają zwalczanie zaczerwienienia, obrzęku czy świądu. Są aplikowane na skórę i błony śluzowe⁽¹¹⁾.

Ponadto GKS są powszechnie używane w leczeniu chorób z zakresu dziedzin medycyny innych niż dermatologia, m.in. schorzeń pulmonologicznych, takich jak astma⁽¹³⁾, czy reumatologicznych, zwłaszcza tocznia układowego rumieniowatego i reumatoidalnego zapalenia stawów⁽¹⁴⁾.

Działanie przeciwzapalne GKS stosowanych miejscowo w leczeniu schorzeń dermatologicznych wynika z hamowania przez nie wydzielania białek prozapalnych przez fibroblasty, keratynocyty i leukocyty, znajdujące się w skórze⁽⁹⁾. Ponadto GKS prowadzą do zmniejszenia liczby leukocytów

wielojądrazdystych i monocytów oraz ich zdolności do przylegania do śródbłonka naczyńniowego, a także zmniejszenia liczby komórek Langerhansa i ich zdolności do prezentowania antygenów⁽¹⁵⁾. Glikokortykosteroidy powodują także zmniejszenie przepuszczalności śródbłonka⁽¹⁶⁾. Ponadto zwiększają apoptozę limfocytów T i mastocytów, hamują dojrzewanie, rekrutację i czas życia eozynofili⁽¹⁷⁾, hamują proliferację fibroblastów i keratynocytów⁽¹⁴⁾ oraz hamują aktywność fosfolipazy A2, co skutkuje zmniejszeniem syntezy mediatorów zapalnych⁽¹¹⁾.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane wynikające ze stosowania GKS są związane ze znacznym rozpowszechnieniem ich receptorów w organizmie. W związku z tym wykorzystywanie ich w terapii wiąże się z ich oddziaływaniem nie tylko na tkanki, które chcemy leczyć, ale także na inne narządy, co prowadzi do pojawienia się działań niepożądanych⁽¹⁸⁾. Poza działaniem przeciwzapalnym, immunosupresyjnym i antyproliferacyjnym GKS wpływają również na metabolizm poprzez regulację gospodarki węglowodanowej, lipidowej, białkowej, na kości oraz odgrywają rolę w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej^(14,19,20). Do znanych działań niepożądanych GKS należą: rozwój osteoporozy i ryzyko wystąpienia złamań, rozwój nadciśnienia tętniczego, zaćmy, jaskry, pojawienie się zaburzeń psychicznych, wzrost ryzyka infekcji. Ponadto przyjmowanie GKS może prowadzić do pojawienia się zaników mięśniowych, rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz wzrostu masy ciała^(6,21,22), z centralnym odkładaniem się tkanki tłuszczowej i występowaniem otyłości brzusznej. W przebiegu hiperkortyzolemii może występować tzw. bawoli kark, a także wypełnienie dołków nadobojczykowych⁽²³⁾. Ponadto należy pamiętać o tym, że GKS hamują oś podwzgórze–przysadka–nadnercza i że po odstawieniu terapii może dojść do niedoczynności nadnerczy⁽²⁴⁾. Dlatego przy stosowaniu leczenia przez okres dłuższy niż 3 tygodnie GKS powinny być odstawiane stopniowo⁽²⁵⁾.

Omawiając powikłania wynikające ze steroidoterapii, należy zwrócić uwagę, że również GKS podawane miejscowo mogą prowadzić do rozwoju ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Szczególnie narażone na ryzyko działań niepożądanych są dzieci oraz osoby z uszkodzoną barierą skórną. Dodatkowo ryzyko to rośnie, gdy GKS aplikuje się na duże powierzchnie, na okolice silnie unaczynione oraz pod okluzją⁽²⁶⁾. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zależy też od budowy chemicznej GKS oraz użytej substancji pomocniczej. Najsilniej wchłanianiu ulegają maści⁽²⁷⁾. Hiperkortyzolemia prowadzi także do wielu zmian w wyglądzie oraz powikłań w obrębie skóry. Na twarzy może pojawić się *plethora* (rumień twarzy), a jej kształt może ulec zaokrągleniu („księżyc w pełni”), wynikającemu z odkładania się w jej obrębie tkanki tłuszczowej⁽²⁸⁾. Stosowanie GKS może prowadzić do pojawiania się bordowych rozstępów na skórze oraz zaburzeń gojenia się ran⁽²⁹⁾. Rozstępy będące skutkiem terapii GKS różnią się wyglądem od rozstępów pojawiających się u osób, u których doszło do szybkiej zmiany masy ciała – są szerokie, koloru

czernofioletowego⁽³⁰⁾. Na spowolnienie gojenia się ran wpływ może mieć działanie GKS na czynnik wzrostu keratynocytów (*keratinocyte growth factor*, KGF). Prawidłowo ten czynnik jest wydzielany po uszkodzeniu skóry i prowadzi do proliferacji keratynocytów⁽³¹⁾. Glikokortykosteroidy mogą hamować wydzielanie KGF i w ten sposób utrudniać gojenie się ran. Ten efekt jest zależny od dawki i czasu terapii⁽³²⁾. Steroidoterapia może powodować łatwe siniaczenie się⁽³³⁾, powstawanie wybroczyn⁽²⁵⁾ oraz zmniejszenie gęstości naczyń krwionośnych w skórze poprzez swoje działanie angiostatyczne⁽³⁴⁾.

Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo mogą wywoływać kontaktowe zapalenie skóry, stanowiące reakcję alergiczną typu opóźnionego⁽²⁾.

Przewlekłe podawanie miejscowe GKS może prowadzić do rozwoju steroidowego zapalenia skóry, podobnego do trądziku różowatego⁽³⁵⁾. Przebiega ono z obecnością zmian grudkowo-pęcherzykowych ze współistniejącymi zmianami rumieniowymi⁽³⁶⁾.

Kolejnym powikłaniem przyjmowania GKS jest powstawanie zmian atroficznych, takich jak: teleangiektazje, nadżerki i owrzodzenia, a także tzw. gwiaździste pseudobłizny⁽³⁷⁾. Atrofia skóry charakteryzuje się jej ścięciem oraz zwiększeniem przejrzystości i wrażliwości na urazy⁽³⁸⁾. Przy miejscowym stosowaniu GKS okolicami najbardziej narażonymi na ryzyko zaniku skóry są twarz, szyja i okolice zgięć łokciowych. Atrofia skóry może wynikać z wywoływanych przez hormony zaburzeń syntezy kolagenu, elastyny i glikozaminoglikanów⁽³⁹⁾, jak również ze zwiększonego katabolizmu białek⁽³⁰⁾. Dotyczy zarówno naskórka, jak i skóry właściwej. Warto zwrócić uwagę, że hialuronian, będący głównym glikozaminoglikanem, odgrywa ważną rolę w proliferacji, migracji, różnicowaniu komórek, angiogenezie oraz w procesach naprawczych, a GKS prowadzą do zmniejszenia jego syntezy⁽⁴⁰⁾. Niektóre spośród efektów działania GKS mogą być pożądane w przypadku określonych chorób, a jednocześnie w przypadku innych jednostek chorobowych odpowiadać za wystąpienie działania niepożądanego. Przykładowo, działanie antyproliferacyjne GKS z jednej strony znajduje zastosowanie w leczeniu łuszczycy, z drugiej zaś może powodować powikłania, takie właśnie jak atrofia skóry⁽¹⁰⁾.

Steroidoterapia skutkuje także zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej skóry oraz osłabieniem jej bariery ochronnej⁽⁴¹⁾, co może prowadzić do rozwoju infekcji skórnych⁽³³⁾.

Miejscowo stosowane GKS mogą wywoływać zapalenie mieszków włosowych, powstawanie odbarwień lub przebarwień skóry i zapalenie okołoustne⁽³⁹⁾. Zapalenie okołoustne przebiega z obecnością małych grudek, krost i plamek zlokalizowanych wokół ust. Warto zwrócić uwagę, że może się ono rozwinąć także pod wpływem przyjmowania leku wziewnie i donosowo⁽⁴²⁾.

Kolejnym powikłaniem steroidoterapii, prowadzonej zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo, jest hipertrichoza, polegająca na nadmiernym wzroście włosów na ciele. Hipertrichozę należy odróżniać od hirsutyzmu, w którym nadmierny wzrost włosów dotyczy okolic androgenozależnych i występuje u kobiet⁽⁴³⁾. Wykryto również zależność między stosowaniem steroidoterapii a występowaniem nowotworów złośliwych skóry. Jensen i wsp.

w swoim badaniu stwierdzili, że przyjmowanie GKS koreluje z częstością występowania raka podstawnomórkowego i kolczystokomórkowego, chłoniaka nieziarniczego oraz czerniaka. Częstość występowania raka kolczystokomórkowego i chłoniaka korelowała dodatnio ze stosowaną dawką GKS, a raka podstawnomórkowego – z czasem trwania steroidoterapii. Nie wykazano wpływu stosowanej dawki oraz czasu trwania steroidoterapii na ryzyko rozwoju czerniaka złośliwego⁽⁴⁴⁾.

ZAPOBIEGANIE DZIAŁANIOM NIEPOŻĄDANYM

Ze względu na możliwy rozwój działań niepożądanych wynikających z przyjmowania GKS leki te należy stosować ostrożnie. Działaniom niepożądanym można częściowo zapobiegać. Przede wszystkim GKS powinny być wykorzystywane jedynie wówczas, gdy istnieją do tego wskazania. Częstość bowiem przyczyną występowania powikłań związanych ze steroidoterapią jest przyjmowanie GKS bez nadzoru dermatologicznego, co wynika m.in. z tego, że niektóre preparaty są dostępne bez recepty⁽⁴⁵⁾. Ponadto powinno się wybierać te GKS, które cechują się krótkim i pośrednim czasem działania, takie jak prednizon, prednizolon czy hydrokortyzon. Jeśli jest to możliwe, należy stosować preparaty o działaniu miejscowym. W celu minimalizowania działań niepożądanych powinno się podawać GKS w połączeniu z innymi lekami, zapewniającymi synergistyczne działanie, co pozwala na zmniejszenie dawki GKS lub skrócenie czasu jego stosowania⁽⁴⁶⁾.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych rośnie wraz z dawką i czasem trwania leczenia. Należy pamiętać, że do rozwoju powikłań może prowadzić przyjmowanie nawet małej dawki leku. Uważa się, że przyjmowanie przez przynajmniej 6 miesięcy dawki do 5 mg prednizonu na dobę wiąże się z 4,3-procentowym ryzykiem rozwoju cech cushingoidalnych, a stosowanie dawki ponad 7,5 mg na dobę zwiększa to ryzyko do 24,6%. Dlatego te leki powinny być stosowane w najmniejszej skutecznej dawce i w miarę możliwości przez jak najkrótszy czas⁽²⁵⁾.

ZAKOŃCZENIE

Glikokortykosteroidy są lekami o bardzo szerokim spektrum działania, dzięki czemu znajdują zastosowanie w terapii wielu schorzeń. Istotnym jednak ograniczeniem w ich stosowaniu jest wywoływanie przez nie licznych działań niepożądanych. Prowadząc leczenie GKS, należy zwracać uwagę na ewentualny rozwój powikłań i w razie ich wystąpienia wdrażać odpowiednie postępowanie. Podczas steroidoterapii należy kierować się określonymi zasadami prowadzenia leczenia, pozwalającymi na przynajmniej częściowe ograniczenie występowania działań niepożądanych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Bereshchenko O, Bruscoli S, Riccardi C: Glucocorticoids, sex hormones, and immunity. *Front Immunol* 2018; 9: 1332.
2. Erdmann SM, Abuzahra F, Merk HF et al.: Anaphylaxis induced by glucocorticoids. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 143–146.
3. Gensler LS: Glucocorticoids: complications to anticipate and prevent. *Neurohospitalist* 2013; 3: 92–97.
4. Lin KT, Wang LH: New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids* 2016; 111: 84–88.
5. Foti C, Calogiuri G, Cassano N et al.: Contact allergy to topical corticosteroids: update and review on cross-sensitization. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2009; 3: 33–39.
6. Stojan G, Petri M: The risk benefit ratio of glucocorticoids in SLE: have things changed over the past 40 years? *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2017; 3: 164–172.
7. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J et al.: Screening for Cushing syndrome at the primary care level: what every general practitioner must know. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 1547358.
8. Alangari AA: Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in asthma. *Ann Thorac Med* 2010; 5: 133–139.
9. Schäfer-Korting M, Kleuser B, Ahmed M et al.: Glucocorticoids for human skin: new aspects of the mechanism of action. *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18: 103–114.
10. Ahluwalia A: Topical glucocorticoids and the skin—mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm* 1998; 7: 183–193.
11. Sudhapriyadharshini G: Topical glucocorticoids – a review. *J Pharm Sci Res* 2014; 6: 244–246.
12. Loriaux DL: An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2957–2968.
13. Barnes PJ: Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 29–43.
14. Stojadinovic O, Lee B, Vouthounis C et al.: Novel genomic effects of glucocorticoids in epidermal keratinocytes: inhibition of apoptosis, interferon-gamma pathway, and wound healing along with promotion of terminal differentiation. *J Biol Chem* 2007; 282: 4032–4034.
15. Kwatra G, Mukhopadhyay S: Topical corticosteroids: pharmacology. In: Lahiri K (ed.): *A Treatise on Topical Corticosteroids in Dermatology. Use, Misuse and Abuse*. Springer Singapore, Singapore 2018: 11–22.
16. Simon D, Borradori L, Simon HU: Glucocorticoids in autoimmune bullous diseases: are neutrophils the key cellular target? *J Invest Dermatol* 2013; 133: 2314–2315.
17. Taheri A, Cantrell J, Feldman SR: Tachyphylaxis to topical glucocorticoids; what is the evidence? *Dermatol Online J* 2013; 19: 18954.
18. Chow CC, Simons SS Jr: An approach to greater specificity for glucocorticoids. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 76.
19. Dunford EC, Riddell MC: The metabolic implications of glucocorticoids in a high-fat diet setting and the counter-effects of exercise. *Metabolites* 2016; 6: 44.
20. Tiruneh F, Awan A, Didana A et al.: Preventing Cushing: iatrogenic Cushing syndrome due to ritonavir-fluticasone interaction. *Cureus* 2017; 9: e1484.
21. Bénard-Larivière A, Pariente A, Pambrun E et al.: Prevalence and prescription patterns of oral glucocorticoids in adults: a retrospective cross-sectional and cohort analysis in France. *BMJ Open* 2017; 7: e015905.
22. Patt H, Bandgar T, Lila A et al.: Management issues with exogenous steroid therapy. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17 (Suppl 3): S612–S617.
23. Guaraldi F, Salvatori R: Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 199–208.
24. Hopkins RL, Leinung MC: Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 371–384.
25. Nowak KM, Papierska L: Prevention and monitoring of the side effects of chronic corticosteroid therapy. *Post Nauk Med* 2014; 27: 852–859.
26. Nieman LK: Consequences of systemic absorption of topical glucocorticoids. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 250–252.
27. Jeziorkowska R, Sysa-Jędrzejowska A, Samochocki Z: Topical steroid therapy in atopic dermatitis in theory and practice. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 162–166.
28. Karczevska-Kupczewska M, Myśliwiec J, Górka M: Aktualne poglądy na diagnostykę zespołu Cushinga. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 546–559.
29. Phillips PJ, Weightman W: Skin and Cushing syndrome. *Aust Fam Physician* 2007; 36: 545–547.
30. Jonczyk P: Symptomatologia zespołu Cushinga. *Endokrynol Ped* 2014; 13: 41–54.
31. Piłkuła M, Langa P, Kosikowska P et al.: Komórki macierzyste i czynniki wzrostu w gojeniu ran. *Postepy Hig Med Dosw* 2015; 69: 874–885.
32. Chedid M, Hoyle JR, Csaky KG et al.: Glucocorticoids inhibit keratinocyte growth factor production in primary dermal fibroblasts. *Endocrinology* 1996; 137: 2232–2237.
33. Zhang YP, Gong Y, Zeng QY et al.: A long-term, observational cohort study on the safety of low-dose glucocorticoids in ankylosing spondylitis: adverse events and effects on bone mineral density, blood lipid and glucose levels and body mass index. *BMJ Open* 2015; 5: e006957.
34. El Zaoui I, Behar-Cohen F, Torriglia A: Glucocorticoids exert direct toxicity on microvasculature: analysis of cell death mechanisms. *Toxicol Sci* 2015; 143: 441–453.
35. Nikolakis G, Zouboulis CC: Skin and glucocorticoids: effects of local skin glucocorticoid impairment on skin homeostasis. *Exp Dermatol* 2014; 23: 807–808.
36. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T et al.: Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 375–382.
37. Jaworek A, Jaworek M, Szafraniec K et al.: Problem „sterydofobii” wśród pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry – przegląd zagadnień. *Alerg Astma Imm* 2018; 23: 143–149.
38. Johnson E, Groben P, Eanes A et al.: Vulvar skin atrophy induced by topical glucocorticoids. *J Midwifery Womens Health* 2012; 57: 296–299.
39. Kaszuba A, Pastuszka M, Kaszuba A: Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania. *Forum Med Rodz* 2009; 3: 347–358.
40. Gebhardt C, Averbeck M, Diedenhofen N et al.: Dermal hyaluronan is rapidly reduced by topical treatment with glucocorticoids. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 141–149.
41. Slominski AT, Zmijewski MA: Glucocorticoids inhibit wound healing: novel mechanism of action. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1012–1014.
42. Tolaymat L, Hall MR: Dermatitis, perioral. [Updated 2020 May 3]. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525968/>.
43. Saleh D, Yarrarapu SNS, Cook C: Hypertrichosis. [Updated 2020 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534854/>.
44. Jensen AØ, Thomsen HF, Engebjerg MC et al.: Use of oral glucocorticoids and risk of skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2009; 100: 200–205.
45. Sharma R, Abrol S, Wani M: Misuse of topical corticosteroids on facial skin. A study of 200 patients. *J Dermatol Case Rep* 2017; 11: 5–8.
46. Longui CA: Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (5 Suppl): S163–S177.