

**Zbigniew Samochocki**

Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Skuteczne i bezpieczne **miejscowe** leczenie glikokortykosteroidami u dzieci – fakty i kontrowersje

## Efficient and safe use of topical glucocorticoids therapy in children – facts and controversies

### Streszczenie

Glikokortykosteroidowe hormony kory nadnerczy (GKS) są jednym z najskuteczniejszych sposobów leczenia miejscowego zapalnych chorób skóry, jednak bezpieczeństwo takiej terapii budzi wiele emocji. Wiąże się to z tzw. sterydofobią, występującą u ok. 50–70% dorosłych pacjentów i rodziców dzieci chorych na wyprysk atopowy. Powoduje ona unikanie koniecznego leczenia albo jego niebezpieczne modyfikacje. Wynika to m.in. z braku wiedzy spowodowanej niezyskaniem właściwej informacji od lekarza. Dlatego tak ważną jest edukacja personelu medycznego. Podstawą bezpiecznego leczenia miejscowymi GKS są trzy fundamentalne zasady: właściwy dobór siły działania leku, jego dawki i sposobu aplikacji. Postępowanie to zależy od charakteru zmian skórnych, ich lokalizacji i wieku pacjenta. W artykule omówiono ww. zasady w aspekcie terapii dzieci. Istotne różnice w budowie bariery skórno-naskórkowej w tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi zwiększają istotnie penetrację hydrofilnych z natury cząstek GKS, jednak przy właściwym stosowaniu działania niepożądane występują bardzo rzadko. Natomiast konsekwencje unikania aplikacji miejscowej GKS, takie jak niekontrolowany znaczny świąd, zaburzenia fizjologiczne będące skutkiem negatywnych bodźców społecznych, bezsenność oraz trudności rodzinne, mogą powodować więcej szkód niż niewielkie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

### Słowa kluczowe

glikokortykosteroidy, leczenie miejscowe, bezpieczeństwo, dzieci

### Abstract

Glucocorticoid adrenocortical hormones (GCSs) are among the most effective treatments for topical inflammatory skin diseases. However, the safety of such therapy causes a lot of emotions, related to the so-called steroidophobia described in about 50-70% of adult patients as well as parents of children with atopic eczema. This causes in patients avoidance of the necessary treatment or its dangerous modifications. This is due to ignorance caused by the lack of proper information from the doctor. That is why appropriate education of medical personnel is so important. The basis for the safe treatment of local GCSs includes three fundamental principles: correctly selected potency of action, the dose, and the method of application. The treatment depends on the nature of the skin lesions, their location, and the age of the patient. The article discusses the above-mentioned principles in the aspect of children's therapy. Significant differences in the structure of the skin-epidermal barrier in this age group compared to adults are visible. One such difference is increased penetration of hydrophilic GCS particles; however, with proper use, side effects are very rare. On the other hand, the consequences of avoiding local GCS application such as uncontrolled significant pruritus, physiological disorders resulting from negative social impact, insomnia, and family difficulties may cause more damage than the low risk of GCS side effects.

### Key words

glucocorticoids, topical treatment, safe, children

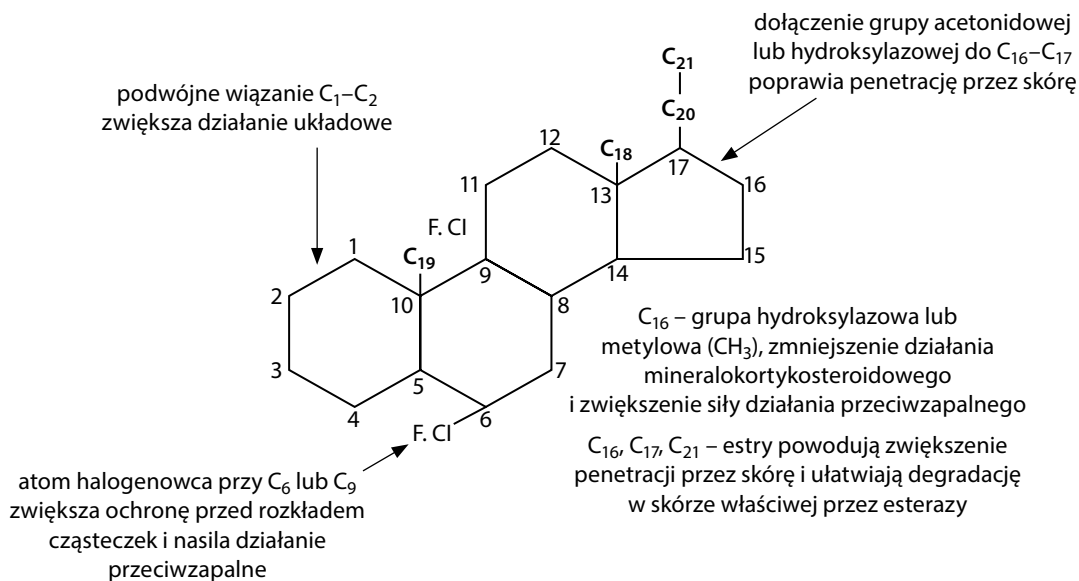
Glikokortykosteroidowe hormony kory nadnerczy (GKS) stanowią bardzo ważną grupę leków w nowoczesnej medycynie. Do leczenia dermatologicznego zostały wprowadzone w 1952 r. przez Suzberga i Wittena [1], którzy wykazali przydatność terapeutyczną hydrokortyzonu w miejscowej aplikacji naskórnej. Był to rewolucyjny przełom w terapii dermatoz, a jej historię zaczęto dzielić na dwa okresy – przed i po sterydach (*before and after steroids*) [2]. Cechą wspólną wszystkich GKS jest ich budowa, na którą składa się 17 atomów węgla połączonych w 4 pierścienie oraz łańcuch boczny. Dzięki modyfikacjom zarówno w obrębie pierścieni, jak i łańcucha bocznego uzyskano cząsteczki charakteryzujące się coraz lepszym działaniem terapeutycznym przy jednoczesnej redukcji możliwości wystąpienia objawów niepożądanych [3] (ryc. 1). Wysoka lipofilność GKS powoduje, że z łatwością przechodzą one przez fosfolipidową błonę komórkową i łączą się ze swoistym receptorem cytoplazmatycznym [4]. Receptory te są zablokowane przez tzw. białka szoku cieplnego (*heat shock proteins*) i nie mają zdolność do przemieszczania się w obrębie komórki. Po przyłączeniu GKS do receptora (I faza) dochodzi do dysocjacji białek blokujących i kompleks receptor – GKS przemieszcza się do jądra komórkowego (faza II). Efektem jest wpływ na transkrypcję mRNA, co prowadzi do zmniejszenia ekspresji cząstek przylegania, ograniczenia migracji limfocytów T, komórek Langerhansa i granulocytów, obniżenia syntezy cytokin prozapalnych i pobudzenia syntezy lipokortyn [5, 6]. Ponadto GKS obniżają stężenie histaminy poprzez zmniejszenie

liczby i aktywności komórek tłuszczowych [7], a także hamują aktywność syntezy tlenku azotu, kolejnego mediatora zapalnego [8].

Szeroki i złożony mechanizm działania GKS powoduje, że mają one wielokierunkowe działania miejscowe: przeciwzapalne, antyproliferacyjne, immunosupresyjne oraz kurczące naczynia skóry. Dlatego też stosowane są w leczeniu dermatoz zapalnych, głównie wyprysku kontaktowego i atopowego, odczynów po ukąszeniach, łuszczycy, liszaja płaskiego i chorób autoimmunologicznych skóry. Przeciwwskazane są w terapii miejscowej chorób infekcyjnych skóry, nowotworowych i przebiegających z zanikiem.

Miejscowe GKS są dostępne w wielu podłożach. Na zmiany sącząco stosuje się aerozole i kremy, na suche ogniska z objawami zliszajowacenia – maści. Lotiony i żele okazują się szczególnie przydatne w obrębie skóry owłosionej. Dostępne są również preparaty z dodatkiem antybiotyków i substancji przeciugrzybiczych stosowane w celu hamowania wtórnych zakażeń, kwasu salicylowego nasilającego penetrację na skutek działania keratolitycznego oraz witaminy D<sub>3</sub> wzmagającej działanie antyproliferacyjne.

Preparaty GKS aplikowane na skórę mogą być przyczyną powikłań miejscowych [9] (tab. 1) i ogólnoustrojowych. Spektrum układowych działań niepożądanych nie różni się od działań obserwowanych przy stosowaniu ogólnym GKS [10] – dotyczy to szczególnie zahamowania wzrostu oraz rozwoju zespołu Cushinga [11]. Wykazano, że skłonność do powikłań ogólnych jest związana z anomaliami strukturalnymi w obrębie genu kodującego recep-



**Rycina 1.** Schemat budowy cząsteczki glikokortykosteroidu i modyfikacji wprowadzanych w celu poprawy skuteczności i bezpieczeństwa działania

tor dla GKS. Z tego powodu ok. 6,6% populacji jest szczególnie podatna na rozwój takich powikłań, podczas gdy 2,3% jest bardzo odporna [9].

Podstawą bezpiecznej miejscowej glikokortykosteroidoterapii są trzy fundamentalne zasady: właściwy dobór siły działania leku, jego dawki i sposobu aplikacji. Postępowanie zależy od charakteru zmian skórnych, ich lokalizacji i wieku pacjenta [12].

Siłę działania miejscowych GKS określa się na podstawie oceny ich zdolności do obkurczania naczyń [13]. Wyróżniono VII klas, gdzie I klasa to GKS o bardzo dużej sile działania, II – o dużej sile działania, III–V – o średniej sile działania, VI i VII – o małej sile działania (tab. 2) [14].

Ze względu na fizjologiczną cienką warstwę rogową w obrębie twarzy, pach, pachwin i krocza penetracja przezskórna GKS w tych okolicach jest szczególnie duża, 3-krotnie większa niż na przedramieniu [15]. Kolejnymi czynnikami ułatwiającymi przenikanie są miejscowy ostry stan zapalny, szczególnie na dużych powierzchniach, oraz obecność licznych gruczołów łojowych i mieszków włosowych (skóra

**Tabela 1.** Miejscowe działania niepożądane glikokortykosteroidów

ścienienie i zaniki skóry
rozszerzenie naczyń
zapalenie skóry wokół ust
trądzik posterydowy
nadkażenia bakteryjne, wirusowe i/lub grzybicze
rozstępy
odbarwienia lub przebarwienia skóry
świąd, pieczenie skóry
nadmierne owłosienie
uczulenie kontaktowe

owłosiona). Na proces ten istotny wpływ ma także rodzaj podłoża preparatu. Najintensywniej penetrują GKS na maściowych podłożach tłuszczowych, a zjawisko to zmniejsza się w zależności od postaci: lipokrem – krem – emulsja – lotion, i jest najmniej dla aerozoli. Proces ten może nasilić szczelny opatrunek w obrębie aplikacji (tzw. okluzja), który niekiedy świadomie wykorzystuje się w celu maksymalnego zwiększenia siły działania leku.

Za *credo* długości czasu aplikacji GKS może służyć sentencja prof. Ringa, który stwierdził, że powinna

**Tabela 2.** Podział miejscowych preparatów glikokortykosteroidów w zależności od siły działania

Bardzo wysoka siła działania			
Klasa I	propionian klobetazolu	0,05%	maść, krem
Wysoka siła działania			
Klasa II	dipropionian betametazonu	0,05%	maść
	pirośluzan mometazonu	0,1%	maść
	halcynonid	0,1%	maść, krem
	dezoksymetazon	0,25%	maść, krem
	amcynonid	0,1%	maść
Średnia siła działania			
Klasa III	walerian betametazonu	0,025%	maść
	propionian flutikazonu	0,05%	maść
	dezoksymetazon	0,05%	krem
	amcynonid	0,1%	krem
	flucynoid	0,05%	krem
Klasa IV	pirośluzan mometazonu	0,1%	krem
	acetonid triamcynolonu	0,01%	krem
	acetonid fluocynolonu	0,025%	maść
Klasa V	walerian hydrokortyzonu	0,2%	krem
	propionian flutikazonu	0,05%	krem
	dipropionian betametazonu	0,01%	roztwór
	acetonid triamcynolonu	0,01%	roztwór
	maślan hydrokortyzonu	0,1%	lipokrem, krem, emulsja, płyn
Słaba siła działania			
Klasa VI	acetonid flucynolonu	0,01%	krem, roztwór
	walerian betametazonu	0,1%	krem
Klasa VII	miejscowe preparaty zawierające hydrokortyzon, deksametazon i metyloprednizolon		

być ona „tak krótka, jak to możliwe, i tak długa, jak to konieczne” [16]. Glikokortykosteroidy stosuje się na niewielkie powierzchnie 1–2 razy dziennie. Wielokrotna aplikacja GKS w ciągu doby może doprowadzić do zablokowania receptorów komórkowych dla tych leków i jest przyczyną paradoksalnego braku reakcji na leczenie, a także zwiększa ryzyko występowania powikłań. W miarę uzyskiwania poprawy preparaty o dużej sile działania (stosowane raz dziennie) należy zastąpić słabiej działającymi. W opisanych wyżej miejscach szczególnie wrażliwych i w terapii przewlekłej (powyżej 14 dni) nie zaleca się stosowania preparatów silniejszych niż IV klasa. Aplikuje się je 2 razy w tygodniu, w terapii naprzemiennej z obojętnymi podłożami. Terapia przerywana jest możliwa, gdyż mieszki włosowe i gruczoły łojowe są rezerwuarem GKS. Stopniowa redukcja siły działania i częstości stosowania GKS zapobiega ponadto wystąpieniu *rebound phenomenon*, który polega na szybkim nawrocie zmian skórnych.

Wskazane jest także miejscowe stosowanie emolientów, które wspomagają przenikanie GKS, co umożliwia zmniejszenie ich dawki. Łącząc się w przestrzeniach międzykomórkowych z cząsteczkami GKS, które nie związały się ze swoistym receptorem glikokortykosteroidowym, emolienty zmniejszają ponadto ryzyko wystąpienia powikłań posteroიდowych [17]. Jeżeli stosowane GKS mają postać kremu,

emolienty aplikuje się 15 minut przed GKS, a w przypadku maści – 15 minut po nich [18].

W trakcie przewlekłej terapii miesięczna aplikacja GKS nie powinna przekraczać 15 g u dzieci najmłodszych, 30 g u dzieci starszych, 60 g u młodzieży i 90 g u dorosłych [12]. Ilość zużytego preparatu szacuje się, stosując tzw. miarę czubka palca (*finger-tip unit* – FTU), która zakłada, że w obrębie paliczka dystalnego palca wskazującego mieści się 5 mm maści, co odpowiada 500 mg. Na posmarowanie u dorosłych twarzy i szyi, tułowia z brzuchem, pleców, kończyny górnej, ręki, kończyny dolnej i stopy potrzeba odpowiednio: 2,5, 6,5, 6,8, 3,3, 1,2, 5,8 i 1,8 FTU maści [19]. Dla dzieci orientacyjne przeliczenie na FTU przedstawiono w tabeli 3. Pacjenci leczeni miejscowo GKS powinni unikać ekspozycji na UV.

Bezpieczeństwo leczenia miejscowego GKS budzi wiele emocji. Wiąże się to z tzw. sterydofobią, występującą u ok. 50–70% pacjentów z wypryskiem atopowym [20, 21]. Powoduje to zarówno u dorosłych, jak i u dzieci unikanie koniecznego leczenia albo jego niebezpieczne modyfikacje [22]. Sterydofobia wynika z braku wiedzy pacjentów spowodowanej nieuzyskaniem właściwej informacji od lekarza [22, 23]. Dlatego tak ważna jest edukacja personelu medycznego i chorych, która bardzo poprawia wyniki leczenia [24, 25].

Bariera skórna u dzieci różni się istotnie od dorosłych (tab. 4), co zwiększa penetrację GKS, szczególnie w wieku poniżej 18 miesięcy [26]. Z tego powodu stosowanie miejscowe GKS u dzieci wymaga rygorystycznego przestrzegania poniższych zasad [27]:

- siła i dawka preparatu dopasowana do leczonej okolicy,
- ostrożność w szczególnych miejscach,
- leczenie przez 7–14 dni,
- niestosowanie preparatów o bardzo dużej i dużej sile działania,
- wstrzymanie leczenia w przypadku braku poprawy i/lub pogorszenia.

Objawy ogólnoustrojowe po GKS są częściej opisywane u dzieci niż u dorosłych, głównie w postaci zespołu Cushinga i opóźnienia wzrostu. Przypadki te były jednak związane z przewlekłym stosowaniem leków na duże powierzchnie i nieprawidłowo dobraną siłą działania [28–30]. Większość doniesień w literaturze wskazuje, że nawet wieloletnia, ale przerywana, krótkotrwała, miejscowa terapia GKS o średniej lub słabej sile działania nie podnosi stężenia kortyzolu w surowicy u dzieci, przez co nie wpływa na zablokowanie osi nadnerczowo-przysadkowej [31]. Należy pamiętać o możliwości zastosowania

**Tabela 3.** Orientacyjna dawka glikokortykosteroidów (w gramach) na podłożu kremowym przy dwukrotnej aplikacji na dobę w czasie 7 dni u dziecka w zależności od wieku

Wiek	Cała powierzchnia	Tułów	Kończyny górne
6 miesięcy	35	15	20
4 lata	60	20	35
8 lat	90	35	50
12 lat	120	45	65

**Tabela 4.** Cechy skóry dziecka

cienka, ze słabo rozwiniętą warstwą rogową, ziarnistą i kolczystą
mało włókien kolagenowych i sprężystych w skórze właściwej
dobrze rozwinięte gruczoły łojowe już w momencie urodzenia
liczne i rozszerzone naczynia krwionośne
luźna struktura połączeń pomiędzy naskórkiem a skórą właściwą
hydrofobowa warstwa rogowa

u dzieci nieświadomie opatrunku okluzyjnego. Ma to miejsce np. w przypadku aplikacji leku na pośladki i krocze, a następnie szczelnego owinięcia tych okolic pieluszką, co może bardzo nasilić wchłanianie steroidu nawet o słabszej sile działania.

Miejscowe reakcje uboczne po GKS są opisywane u dzieci rzadziej niż u dorosłych i dotyczą głównie trądziku różowatego i zapalenia wokółustnego, a także rozstępów skórnych oraz zmian barwnikowych [33, 34].

Na krajowym rynku farmaceutycznym jest wiele preparatów GKS o średniej sile działania, a więc przydatnych w leczeniu dermatoz u dzieci. Należą do nich m.in. *hydrocortisone butyrate* (HB; 17-maślan hydrokortyzonu) – Locoid® (0,1% lipocream, krem, emulsja, lotion), *fluticasone propionate* (FP) – Cutivate (0,05% krem), *mometasone furoate* (MF) – Elocom (0,1% krem).

Zdolność do redukcji takich objawów klinicznych miejscowego stanu zapalnego w obrębie naskórka, jak rumień, złuszczenie, pęknięcia i szczeliny oraz pęcherzyki, wykorzystano do porównawczych badań tych preparatów, których wyniki oceniali pacjenci i lekarze. Wykazano porównywalny efekt terapeutyczny dla kremów HB (Locoid®), MF (Elocom) i FP (Cutivate). Większość badanych wskazała subiektywnie na HB jako preparat o najlepszym działaniu kojącym i nawilżającym w porównaniu z FP i MF. Nie zaobserwowano żadnych objawów ubocznych, których wystąpienie można by wiązać z aplikacją omawianych leków w trakcie tego badania [35].

W badaniach dotyczących indeksu terapeutycznego (*therapeutic index* – TIX) HB w odniesieniu do leczenia wyprysku atopowego i łuszczycy u dzieci i dorosłych oceniono go na 2. Wartość ta potwierdziła wysoką skuteczność tego preparatu w leczeniu dermatoz zapalnych i bezsporną przewagę korzyści z tej terapii nad możliwością wystąpienia miejscowych i ogólnoustrojowych objawów ubocznych. Oceniany TIX określał bowiem efekt terapeutyczny (zdolność do kurczenia naczyń, skuteczność działania leczniczego w porównaniu z FP i MF) w odniesieniu do potencjalnego wywołania objawów ubocznych (zanik skóry, supresja osi przysadkowo-nadnerczowej) HB [36].

Porównanie zdolności do obkurczania naczyń Locoidu® – emulsji i kremu z hydrokortyzonem i mometasonem – wykazała aktywność wszystkich tych postaci steroidów. Efekt dla Locoidu® był porównywalny z MF i wyższy w porównaniu z hydrokortyzonem [37].

**Pomimo że przydatność terapeutyczna badanych leków jest porównywalna, to 17-maślan hydrokor-**

**tyzonu (Locoid®) ma istotną przewagę nad pozostałymi związkami. Może być bowiem stosowany bez ograniczeń wiekowych, podczas gdy dla pozostałych leków granica ta wynosi 2 lata.**

**Locoid jest dostępny na różnorodnych podłożach – lipokremu, kremu, emulsji, roztworu, co umożliwia jego wygodne stosowanie na skórę owłosioną i gładką.** We wszystkich postaciach galenowych dobrze przylega do skóry, jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) [38]. Skuteczność i bezpieczeństwo 0,1% lotionu 17-maślanu hydrokortyzonu w leczeniu AZS u dzieci i młodzieży potwierdziło też wieloosrodkowe badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w USA, wskazując ponadto na duże zadowolenie z formuły leku rodziców chorych dzieci [39]. Należy zaznaczyć, że 17-maślan hydrokortyzonu charakteryzuje się niskim potencjałem antyproliferacyjnym i stymulującym apoptozę keratynocytów, co jest kolejnym dowodem na jego bezpieczeństwo [40].

W konkluzji tego artykułu można zacytować stwierdzenie Sharon Raimer [29], że „miejscowe stosowanie GKS nadal jest jednym z najskuteczniejszych i najbezpieczniejszych sposobów leczenia zapalnych chorób skóry. Przy właściwym stosowaniu działania niepożądane występują rzadko. Konsekwencje zbyt ostrożnego stosowania miejscowego GKS, takie jak np. niekontrolowany znaczny świąd, zaburzenia fizjologiczne będące skutkiem negatywnych bodźców społecznych, bezsenność oraz trudności rodzinne, mogą powodować więcej szkód niż niewielkie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych”.

#### Piśmiennictwo

1. Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952; 19: 101-102.
2. Maibach HI. In vivo percutaneous penetration of corticoids in man and unresolved problems in their efficacy. *Dermatologica* 1976; 152 (Suppl. 1): 11-25.
3. Belvisi MG, Brown TJ, Wicks S, Foster ML. New glucocorticosteroids with an improved therapeutic ratio? *Plum Pharmacol Ther* 2002; 14: 221-227.
4. Carson-Jurica MA, Schrader WT, Omalley BW. Steroid receptor family structure and functions. *Endocr Rev* 1990, 11, 201-220.
5. Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin mechanisms of action an update. *Mediators Inflamm* 1998; 7: 183-193.
6. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *Acta Dermatol* 1996; 35: 615-619.
7. Lavker RM, Schechter NM. Cutaneous mast cell depletion results from topical corticosteroid usage. *Immunol* 1985; 135: 2368-2373.

8. van Vloten WA. Therapeutic implication of corticosteroid formulations. *J Dermatol Terap* 1990; 3, Suppl. 1: 11.
9. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticoids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1-15.
10. Kane D, Barnes L, Fitzgerald O. Topical corticosteroid treatment: systemic side-effects. *Br J Dermatol* 2003; 149: 417.
11. Peterson DB, Coulson IA, Marsden RA. Cushing's syndrome secondary to topical steroid application to the scalp: a cautionary tale. *J Dermatol Treat* 1991; 1: 307.
12. Darsow U, Wollenberg A, Simon D i wsp. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 317-328.
13. McKenzie AW, Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 1962; 86: 608-610.
14. Burkholder B. Topical corticosteroids: an update. *Curr Probl Dermatol* 2000; 12: 222-225.
15. Feldman RJ, Maibach HI. Regional variations in precutaneous of C-cortisol in man. *J Invest Dermatol* 1967; 48: 181-183.
16. Kercher M, Williams S, Lehmann P. Topical treatment with glucocorticoids. W: *Handbook of atopic dermatitis*. Ring J, Przybilla B, Ruzicka T (red.). Springer-Verlag, Berlin 2006; 471.
17. Grimalt R, Mengeaud V, Combazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007; 214: 61-67.
18. Oranje AP, Devillers AC, Kunz B i wsp. Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1277-1286.
19. Long CC, Finaly AY. The finger-tip unit – a new practical measure. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 444-447.
20. Charman CR, Williams HC. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 193-200.
21. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142: 931-936.
22. Jeziorkowska R, Sysa-Jędrzejowska A, Samochocki Z. Topical steroid therapy in atopic dermatitis in theory and practice. *Postęp Derm Alergol* 2015; 32: 162-166.
23. Beattie PE, Lewis-Jones MS. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 549-553.
24. Stadle JF, Bernier C, Ball A, De Raeve L. Therapeutic patient education with atopic dermatitis: worldwide experiences. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 329-334.
25. Staab D, Diepgen T, Fartasch M i wsp. Age-related, structured education programmes improve the management of atopic dermatitis in children and adolescents: results of the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS). *BMJ* 2006; 332: 933-938.
26. Turpeinen M. Influence of age and severity of dermatitis in the percutaneous absorption of hydrocortisone in children. *Br J Dermatol* 1988; 118: 517-522.
27. Raimer SS. The safe use of topical corticosteroids in children. *Pediatric Annals* 2001; 30: 225-229.
28. Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infant with severe skin disease. *Br J Dermatol* 1986; 115: 475-484.
29. Johns AM, Bower BD. Wasting of napkin area after repeated use of fluorinated steroid ointment. *Br Med J* 1970; 1: 347-348.
30. Werner BJ, Hermans GF. A case of growth retardation and Cushing's syndrome due to excessive application of betamethasone-17-valerate ointment. *Dermatologica* 1974; 149: 299-304.
31. Patel L, Claton PE, Addison GM i wsp. Adrenal function following topical steroid treatment in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 132: 950-955.
32. Patel L, Clayton PE, Jenney MEN i wsp. Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1997; 76: 505-508.
33. Weston WL, Morelli JG. Steroid rosacea in prepubertal children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 62-64.
34. Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Mosbah TB, Estrada JA. Adverse effects of topical corticosteroids. *Acta Dermatol Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 151: 26-30.
35. Fowler JF Jr, Fransway AF, Jackson JM i wsp. Hydrocortisone butyrate 0.1% cream in the treatment of chronic dermatitis. *Cutis* 2005; 75: 125-131.
36. Fölsther-Holst R, Abeck D, Torrelo A. Topical hydrocortisone 17-butyrate 21-propionate in treatment of inflammatory skin disease: pharmacological data, clinical efficacy, safety and calculation of the therapeutic index. *Pharmazie* 2016; 71: 115-121.
37. Kortling H, Maslen K, Gross G i wsp. Comparison of activity of different topical corticosteroid creams and ointments using a vasoconstriction assay: Superiority of hydrocortisone butyrate over hydrocortisone. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 348-353.
38. Wilson R, Camacho F, Clark RA, Young T. Adherence to topical hydrocortisone 17-butyrate 0.1% in different vehicles in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 166-168.
39. Matheson R, Kempers S, Breneman D i wsp. Hydrocortisone butyrate 0.1% lotion in the treatment of atopic dermatitis in pediatric subjects. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 266-271.
40. Guichard A, Humbert P, Tissot M i wsp. Effects of topical corticosteroids on cell proliferation, cell cycle progression and apoptosis: in vitro comparison on HaCaT. *Int J Pharm* 2015; 479: 422-429.

#### Adres do korespondencji:

dr hab. Zbigniew Samochocki  
Katedra i Klinika Dermatologiczna  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Koszykowa 82A  
02-005 Warszawa  
e-mail: dermatologia@wum.edu.pl