

Problem „sterydofobii” wśród pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry – przegląd zagadnień

Problem of “corticosteroid phobia” among the patients suffering from atopic dermatitis - review

ANDRZEJ JAWOREK¹, MAGDALENA JAWOREK², KRYSZYNA SZAFRANIEC³, ADAM ZALEWSKI⁴, RYSZARD KURZAWA⁵, ANNA WOJAS-PELCE¹

¹ Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM w Krakowie

² Zakład Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu UJ CM w Krakowie

³ Katedra Epidemiologii i Badań Populacyjnych, Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu UJ CM, Kraków

⁴ Studenckie Koło Naukowe Dermatologii przy Klinice Dermatologii UJ CM

⁵ Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc O.T. w Rabce-Zdroju; Instytut Nauk o Zdrowiu, Kosmetologia, Podhalańska Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Nowym Targu

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, najczęstszą obecnie dermatozą zapalną skóry. AZS cechuje się złożoną patofizjologią, z szerokim spektrum fenotypów klinicznych. Nie do końca poznana etiologia choroby skutkuje brakiem leczenia przyczynowego schorzenia. Ze względu na swoje przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne działanie miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) są pierwszą linią terapeutyczną w większości zaleceń terapeutycznych. Pewna grupa pacjentów prezentuje niezrozumiały lęk przed użyciem mGKS. Koncepcja fobii sterydowej, wywodząca się z pulmonologii, nie spełnia kryteriów „fobii” a raczej jest połączeniem lęku, strachu, przekonania i zachowań prowadząc do braku efektywności terapii. Aplikacja mGKS jest niezwykle istotna dla efektywnej terapii AZS. Niestosowanie się do zaleceń daje brak kontroli choroby i zwiększa koszty zdrowotne z nią związane. Problem sterydofobii jest obecnie bardzo rozpowszechniony w terapii przewlekłych, zapalnych chorób skóry, a szczególnie AZS. W pracy przedstawiono przegląd najważniejszych badań dotyczących problemu sterydofobii oraz zaprezentowano najnowsze narzędzie badawcze dotyczące problemu – skalę TOPICOP.

Słowa kluczowe: *atopowe zapalenie skóry, miejscowe sterydy, współpraca, sterydofobia, przegląd zagadnień*

Summary

Atopic dermatitis (AD) is a chronic and the most common inflammatory skin disease.

AD is characterized by a complex pathophysiology with a wide spectrum of clinical phenotypes. Not fully elucidated etiopathogenesis results in an absence of causative treatment of the disease. Because of their anti-inflammatory, immunosuppressive and antiproliferative effects topical corticosteroids (TCS) are the first line therapy, according to most treatment recommendations. Some patients express irrational fear of using TCS. The concept of steroid phobia, deriving from pulmonology, is not consistent with “phobia” definition. It may be described as a collection of fears, beliefs, knowledge and behaviors associated with a lack of the effectiveness of the treatment. Adherence to TCS is essential for the effective treatment of AD but can be compromised by concerns about their use. This non-adherence contributes to poor disease control and increased health care costs. The topical corticosteroid phobia is very common in the management of chronic inflammatory skin diseases, especially in AD. In the review most recent publications are presented, with particular attention drawn to the new examination tool - TOPICOP scale.

Keywords: *atopic dermatitis, topical steroids, adherence, corticosteroid phobia, review*

© *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (3): 143-149

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n med. Andrzej Jaworek

Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM w Krakowie

ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków

tel. 694 486 112;

e-mail: andrzej.jaworek@uj.edu.pl

Atopowe zapalenie skóry (AZS; *atopic dermatitis*, AD) to przewlekła i nawrotowa dermataza zapalna, cechująca się obecnością zmian skórnych o morfologii wyprysku (których lokalizacja uzależniona jest od wieku pacjenta), której towarzyszy świąd skóry [1]. Pomimo uznanych kryteriów rozpoznawczych (kryteria Hanifina i Rajki, kryteria Millenium, kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Dermatologicznego) obecnie, częściej niż uprzednio, spotyka się zróżnicowane

manifestacje choroby, co skutkuje wyodrębnieniem tzw. fenotypów AZS – czyli podtypów choroby [2]. Analizy epidemiologiczne rozpowszechnienia choroby wskazują na jego gwałtowny wzrost. Najlepiej przedstawiono to zjawisko w pracach Johanna Ringa – jednego z największych autoritetów w zakresie AZS na świecie – który dokonał porównania występowania AZS w populacjach chorych w latach 1939-1960 oraz w latach 1980-2005, które wykazało iż

10-krotny wzrost zachorowalności [3]. W Polsce AZS wydaje się być najistotniejszą epidemiologicznie dermatozą – wg szacunków Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego choruje od 1,5-2,5 miliona Polaków [4].

W związku ze znaczeniem problemu AZS jako zjawiska istotnego epidemiologicznie, liczne towarzystwa naukowe (polskie, europejskie, amerykańskie, japońskie) podjęły trud opracowania zaleceń (konsensusów) dotyczących terapii choroby. W większości z nich przyjęto pierwszoplanowe znaczenie terapii miejscowej przy użyciu miejscowych glikokortykosteroidów (mGKS) [5-8]. W opublikowanych w 2018 roku na łamach *Journal of European Academy of Dermatology and Venerology* zaleceniach terapii AZS, które ukazały się pod auspicjami m.in. Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii, Europejskiego Forum Dermatologii, Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej uwypuklono znaczenie mGKS poprzez umiejscowienie tych leków na odpowiednich stopniach schematu terapeutycznego zarówno w grupie pacjentów dorosłych, jak i pacjentów dzieci (tab. I) [6].

Wprowadzenie do terapii miejscowej w dermatologii mGKS otworzyło zupełnie nowy rozdział w historii tej specjalizacji medycznej. Opublikowane w 1952 roku krótkie (liczące zaledwie 34 linijki tekstu, jedną tabelę oraz jedną pozycję piśmiennictwa) doniesienie Mariona Baldura Sulzbergera („Mr Dermatology”) oraz Victora H. Wittena – stało się podstawą do rozróżnienia dwóch okresów farmakologii dermatologicznej: BC (ang. *before corticosteroids*) oraz AC (ang. *after corticosteroids*) [9].

Już w kilka lat po tej rewolucyjnej zmianie zauważono, że stosowanie mGKS ograniczają objawy niepożądane tej formy terapii, które (zwłaszcza w początkowym okresie sterydoterapii miejscowej, kiedy stosowano mGKS I-III generacji) były niezwykle „widowiskowe” i na długie lata wprowadziły niepokój u leczonych pacjentów. W tabeli II zaprezentowano najczęstsze objawy niepożądane związane ze stosowaniem mGKS [10, 11].

Kolejne generacje mGKS, a zwłaszcza ostatnia – VI-ta, wprowadzały na rynek leki o coraz mniejszym potencjale wywoływania działań niepożądanych. Dzięki modyfikacjom

Tabela I. Miejsce mGKS w schemacie terapii AZS proponowanym przez Europejską Akademię Dermatologii i Wenerologii w 2018 roku [6]

ZALECENIA TERAPEUTYCZNE W AZS: DOROŚLI

Postać ciężka SCORAD >50/ przetrwały wyprysk	Hospitalizacja, immunosupresja systemowa: cyklosporyna A, doustne glikokortykosteroidy, dupilumab, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, PUVA, alitretinoin
Postać średnionasilona SCORAD 25-50/ nawracający wyprysk	Terapia proaktywna miejscowym takrolimusem mGKS II I III klasy , mokre opatrunki, UV terapia (UVB 311nm, UVA1 o średniej dawce), psychosomatyczne, klimatoterapia
Postać łagodna SCORAD <25/ przejściowy wyprysk	Terapia reaktywna -mGKS klasy II , w zależności od miejscowych czynników, miejscowo inhibitory kalcyneuryny, antyseptyki tj. srebro, ubrania zawierające wł. srebra
Podstawowa terapia	Programy edukacyjne, emolienty, oleje do kąpieli, unikanie alergenów
<ul style="list-style-type: none"> • Dla każdego stopnia zaawansowania rozważyć wdrożenie terapii podstawowej • W przypadku zliszajcowacenia zmian dodać antyseptyki/antybiotyki • Jeśli terapia jest nieskuteczna rozważyć weryfikację rozpoznania 	

ZALECENIA TERAPEUTYCZNE W AZS: DZIECI

Postać ciężka SCORAD >50/ przetrwały wyprysk	Hospitalizacja, immunosupresja systemowa: Cyklosporyna A, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu
Postać średnionasilona SCORAD 25-50/ nawracający wyprysk	Terapia proaktywna miejscowym takrolimusem, mGKS II I III klasy , mokre opatrunki, UV terapia (UVB 311nm) psychosomatyczne, klimatoterapia
Postać łagodna SCORAD <25/ przejściowy wyprysk	Terapia reaktywna -mGKS klasy II , w zależności od miejscowych czynników, miejscowo inhibitory kalcyneuryny, antyseptyki tj. srebro, ubrania zawierające wł. srebra
Podstawowa terapia	Programy edukacyjne, emolienty, oleje do kąpieli, unikanie alergenów
<ul style="list-style-type: none"> • Dla każdego stopnia zaawansowania rozważyć wdrożenie terapii podstawowej • W przypadku zliszajcowacenia zmian dodać antyseptyki/antybiotyki • Jeśli terapia jest nieskuteczna rozważyć weryfikację rozpoznania 	

chemicznej cząsteczki sterydu starano się zsyntetyzować lek o możliwie silnym działaniu, ale ograniczonym potencjale działań ubocznych (szczególnie działania atrofogennego) [12-14]. W 2016 roku zaprojektowano badanie w którym do leczenia AZS zastosowano nanocząsteczki polimerycznego chitosanu (ang. *cationic polymeric chitosan nanoparticles*, CSNPs) nasyconego sterydem (hydrokortyzonem) oraz substancją antybakteryjną (hydroksytyrozolem). W badaniu na zwierzętach (szczury) zaobserwowano znacząco zwiększoną penetrację leków do tkanek zmienionych zapalnie, ze znacząco zredukowanym rozprzestrzenieniem się leku do tkanek zdrowych, co wydaje się zwiększać skuteczność, a przede wszystkim bezpieczeństwo terapii [15]. Sformuło-

wano także szereg zasad dotyczących bezpiecznej i skutecznej sterydoterapii miejscowej (tab. III). Szczególnym osiągnięciem dla praktycznej terapii schorzeń wymagających przewlekłej miejscowej sterydoterapii było wprowadzenie tzw. jednostki opuszki palca (ang. *finger tip unit*, FTU) - ilości maści/kremu, wyciśniętego z tuby o końcówce średnicy 5 mm, która mieści się w obrębie opuszki palca wskazującego. Pojedyncza jednostka opuszki palca (ok. 500 mg preparatu) jest wystarczająca do pokrycia powierzchni skóry obejmującej dwie dłonie osoby dorosłej (razem ze złączonymi palcami). Ustalono także tzw. regułę dłoni, którą można podsumować równaniem: 2 FTU = 4 powierzchnie dłoni = 1 g leku. Dzięki opracowaniu jednostki FTU możliwe stało się stosunkowo dokładne instruowanie pacjentów (w różnych grupach wiekowych) ile mGKS powinno być stosowane na konkretne okolice ciała (tab. IV) [16, 17]. Konieczność takiego działania podkreśla m.in. Brytyjskie Towarzystwo Dermatologiczne [16]. W opublikowanych w 2018 roku wytycznych europejskich leczenia AZS zaprezentowano ilości mGKS, których użycie w ciągu miesiąca w poszczególnych grupach wiekowych wydaje się być dla chorych bezpieczne (15 g niemowlęta, 30 g dzieci, 90 g osoby dorosłe). Co więcej podkreślono, że użycie wybranych mGKS do 20 tygodni w terapii proaktywnej redukuje ryzyko nawrotów choroby [6]. Autorzy zaleceń zwrócili szczególną uwagę na fakt, że prowadzący terapię powinien znać podział siły działania mGKS (np. amerykański, europejski – uznany w Niemczech [tzw. skala Niednera], europejski – uznany we Francji i Wielkiej Brytanii) i stosować go w praktyce używając różnych preparatów na określone okolice ciała [6, 9].

Problem obaw pacjentów chorujących na AZS związanych ze stosowaniem mGKS jest znany od dawna, a sam termin „sterydofobii” pochodzi z prac Tufta i początkowo dotyczył braku współpracy chorych leczonych z powodu astmy oskrzelowej [18]. W rzeczywistości określenie sterydofobia nie wydaje się być najbardziej odpowiednie do opisu omawianego zjawiska (ang. *misnomer*). Fobia to zaburzenie nerwicowe, którego objawem osiowym jest uporczywy lęk (niepokój niezwiązany z bezpośrednim zagrożeniem) przed określonymi sytuacjami, zjawiskami lub przedmiotami, związany z unikiem przyczyn go wywołujących i utrudniający funkcjonowanie w społeczeństwie. W przypadku sterydofobii pacjenci (lub ich opiekunowie) nie wykazują lęku, a strach związany z konkretnymi objawami niepożądanymi leku [19]. Mueller i wsp. deklaruje konieczność zamiany określenia „sterydofobia” na „troskę związaną z użyciem mGKS” (ang. *topical corticosteroids concerns*; „sterydotroska” lub „sterydoobawa”) – jako bardziej akceptowalnego w terminologii medycznej [19].

Już w latach 90'tych ubiegłego wieku Fischer zgłaszał problem braku współpracy (ang. *compliance*) z rodzicami dzieci chorych na AZS, jako jeden z głównych problemów w leczeniu tej jednostki chorobowej. Aż 20% rodziców zgłaszało, że mGKS są „zbyt niebezpieczne”, by stosować je u własnych dzieci [20]. W 2000 roku Charman i wsp. opublikowali wyniki badania ankietowego do którego włączyli 200 chorych na AZS (wiek: 4 miesiące – 68 lat, średni wiek 13 lat) w okresie kwiecień – grudzień 1998 roku. Pacjenci - 58 osób (lub ich opiekunowie - 142 osoby) proszeni byli o ocenę nasilenia i skonkretyzowanie obaw co do stosowania mGKS, a następnie samoocenę znajomości zagadnień dotyczących siły działania stosowanych mGKS. Aż 72,5% (145/200) ankietowanych (73,2% pacjentów powyżej 16 r.ż. i 70,7% opiekunów pacjentów poniżej 16 r.ż.) zgła-

Tabela II. Wybrane działania niepożądane związane ze stosowaniem mGKS [10, 11]

MIEJSCOWE
Zmiany atroficzne
- atrofia posterydowa
- teleangiektazje posterydowe
- rozstępy posterydowe
- wybroczyny posterydowe
- owrzodzenia i nadżerki związane z używaniem mGKS
- łatwa urażalność skóry (ang. <i>easy bruising</i>)
- tzw. gwiaździste pseudobłizny (ang. <i>stellate pseudoscars</i>)
Infekcje
- maskowanie infekcji skóry (np. <i>tinea incognito</i>)
Zmiany dotyczące narządu wzroku (jaskra, zaćma)
Inne
- tachyfilaksja
- trądzik posterydowy
- okołoustne zapalenie skóry (ang. <i>perioral dermatitis</i>)
- hirsutyzm
- tzw. uzależnienie od mGKS (ang. <i>steroid addiction/rebound</i>)
- alergiczne kontaktowe zapalenie skóry
OGÓLNE
Jatrogenny zespół Cushinga
Nadciśnienie tętnicze
Cukrzyca posterydowa
Zahamowanie wzrostu u niemowląt i małych dzieci
Wrzód żołądka i zapalenie żołądka

szało obawy co do stosowania mGKS. U 33,1% z nich (48/145) obawy te skutkowały niestosowaniem się do zaleceń lekarza w zakresie sterydoterapii miejscowej. Wśród najczęstszych obaw chorych dominował strach przed atrofią skóry (34,5%), negatywnym wpływem leków na wzrost i rozwój (9,5%), przyspieszonym starzeniem się skóry (3,5%), zmianą koloru skóry (3%), zaostrzeniem zmian skórnych (3%). 2% ankietowanych bało się bliznowacenia związanego ze stosowaniem mGKS, a 0,5% rozwoju nowotworów. Wart uwagi jest fakt, że aż 24% pacjentów (i ich opiekunów) wyrażało niesprecyzowany lęk przed mGKS (właściwa sterydofobia). Wśród najczęściej stosowanych leków dominował hydrokortyzon oraz walerianian betametazonu (ok. jedna trzecia chorych niewłaściwie oceniła siłę działania tych leków). Pacjenci uzyskiwali wiedzę dotyczącą mGKS najczęściej u lekarzy rodzinnych (33%), ale także z gazet (17,5%), od przyjaciół (14,5%), rodziny (11,5%), czy farmaceutów (10,5%).

Autorzy badania wskazywali na konieczność długofalowych działań edukacyjnych celem zapobiegania zjawisku sterydofobii m.in. poprzez włącznie do zespołów terapeutycznych pielęgniarek oraz stosowania kolorowych oznaczeń opakowań dla określania siły działania poszczególnych mGKS [21]. Broberg i wsp. zaprezentowali doniesienie, w którym podkreślono znaczenie edukacji w zmniejszaniu częstości zaostrzeń AZS poprzez m.in. regularne i odpowiednie aplikowanie mGKS. W grupie 50 dzieci, których rodzice byli edukowani przez wyspecjalizowaną pielęgniarkę dermatologiczną (ang. *specialist dermatology nurse*) częstość zaostrzeń była istotnie statystycznie mniejsza, a ilość używanego hydrokortyzonu większa [22]. W 2003 roku Cork i wsp. zaprezentowali pracę, w której podkreślono znaczenie edukacji pielęgniarskiej w długofalowej opiece nad pacjentami z AZS. W grupie rodziców 51 dzieci (średnia wieku 4 lata i 4 miesiące) z rozpoznaną chorobą obserwowanych w okresie luty 1998 – maj 1999 podczas pierwszej wizyty (okres trwania 40 minut lub dłużej) specjalista dermatolog, wraz ze specjalistą pielęgniarstwa dermatologicznego przeprowadzili szeroką, istotną praktycznie rozmowę edukacyjną w trakcie której wyjaśniano szereg problemów dotyczących AZS, ze szczególnym uwzględnieniem zasad terapii miejscowej (emolienty, mGKS). Dodatkowo oceniono stopień nasilenia zmian skórnych w skali

SASSAD (ang. *six area six signs atopic dermatitis severity score*). W trakcie kolejnych spotkań ponawiano działania edukacyjne wraz z praktyczną prezentacją zasad aplikacji leków. Efekty osiągnięte w trakcie badania – czwarta wizyta (istotna statystycznie redukcja nasilenia zmian skórnych ze znaczącym podniesieniem ilości stosowanych emolientów o 800%!; zmniejszenie częstości stosowania bardzo silnych i silnych mGKS) – wskazywały na konieczność zmiany podejścia do leczenia pacjentów z AZS z pozycji *compliance* (podporządkowania się) do *concordance* (uzgodnienia) [23]. W badaniu Hon i wsp. z 2006 roku zjawisko sterydofobii wśród rodziców dzieci z AZS (223 osoby) oceniono na około 60% ankietowanych wśród pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS oraz na 40% wśród pacjentów z postacią łagodną lub chorobami nie związanymi z wypryskiem atopowym. Wyniki obserwacji sugerują niezależność występowania obaw przed mGKS od stopnia ciężkości choroby [24]. Fukaya opublikował doniesienie, w którym próbował odnaleźć źródło niechęci pacjentów do stosowania mGKS. Do analizy włączono szereg czynników, zarówno zależnych bezpośrednio od pacjenta (wcześniejsze doświadczenia terapeutyczne z mGKS), jak i tych pochodzących z zewnątrz (wpływ najbliższego otoczenia – rodziny, mediów czy grup samopomocy). Po analizie wyników ankiety składającej się z 11 pytań stwierdzono kilka ciekawych spostrzeżeń. Opór przed stosowaniem mGKS był częściej zauważalny pośród ankietowanych niestosujących mGKS niż w grupie je stosujących ($p < 0.0001$). Poza tym, to właśnie osobiste doświadczenia użytkowników mGKS wpływały w decydującym stopniu na odczuwanie oporu przed dalszą terapią. Po dalszej analizie danych badacze doszli do wniosków, że im mniej informacji bądź ostrzeżeń od lekarza prowadzącego dostanie pacjent, tym odczuwa on większą nieufność co do działania i skuteczności leczenia. Wyniki badania podkreślają tym samym rolę pełnego i rzetelnego informowania pacjenta o proponowanym postępowaniu terapeutycznym [25].

W 2001 roku pojawiła się ciekawa praca, w której badacze opisali czynniki psychosocjalne wpływające na przestrzeganie zasad terapii przez rodziców dzieci chorych na wyprysk atopowy. W badaniu wskazano na relację lekarz–pacjent (matka pacjenta), jako decydujący element wpływający na końcowy sukces terapeutyczny [26]. Problem złej

Tabela III. Zasady stosowania mGKS [11, 14]

1. Dostosowywanie siły działania leku do konkretnej jednostki chorobowej. Dermatozy „odpowiadające” na słabsze mGKS nie wymagają stosowania bardzo mocnych mGKS, natomiast część chorób skóry wymaga użycia bardzo silnych i silnych mGKS (łącznie z okluzją).
2. W okolicie skóry o szczególnie cienkim naskórku i luźnej strukturze skóry właściwej „okolicie zagrożenia atrofią” (pachy, pachwiny, twarz, okolica genitalna, okolica odbytu) powinny być używane słabe mGKS.
3. Bardzo silne mGKS powinny być używane krótko (14 -21 dni) lub w sposób przerywany, szczególnie w okolicie dłoni i stóp oraz na obszary szczególnie zlichenifikowane.
4. Nie powinno się stosować mGKS na obszary atrofii oraz na owrzodzenia.
5. Każdorazowo (!) zastosowanie mGKS powinno poprzedzić wykluczenie dermatozy zakaźnej.
6. Szczególnej uwagi wymaga użycie przewlekłe mGKS na duże obszary skóry, zwłaszcza u chorych ze schorzeniami wątroby i nerek.
7. Rozwagi i doświadczenia wymaga użycie mGKS u dzieci !

współpracy lekarz–pacjent spowodowanej sterydofobią dotyczy także innych chorób atopowych (astma oskrzelowa) oraz m.in. łuszczycy, co ogranicza skuteczność terapii [27, 28]. Dobra relacja terapeutyczna (*compliance*) może zatem nie tylko pomóc w uniknięciu obaw przed stosowaniem mGKS, ale także ułatwić osiągnięcie pozytywnego efektu leczniczego. W szerokim, ankietowym badaniu francuskim (69 pytań) przeprowadzonym na terenie 5 szpitali (oddziały i poradnie przyszpitalne) oraz we współpracy z 53 prywatnymi praktykami dermatologicznymi w grupie 208 pacjentów (144 rodziców dzieci z AZS oraz 87 dorosłych chorych na AZS) 81,7% stosowało mGKS. Aż 80,7% pacjentów (i rodziców pacjentów) zgłaszało strach związany ze stosowaniem mGKS. Sterydofobia obserwowana u ankietowanych nie miała związku z ich wiekiem, stopniem nasilenia choroby, płcią, czasem trwania, ani z miejscem terapii (szpital, prywatna praktyka). Co ciekawe, większość pacjentów (65%) nie uzyskało od swoich lekarzy jasnych informacji na temat mGKS, a jednak prawie 90% deklaroowało wiarę w prowadzącego specjalistę. Wśród osób, które edukowały pacjentów istotnie statystycznie częściej zdarzali się rodzina i przyjaciele. Na podstawie analizy statystycznej autorzy badania wyodrębnili sześć niezależnych predyktorów sterydofobii wśród chorych na AZS, do których zaliczyli m.in. pogląd o przechodzeniu mGKS do krążenia, uprzednio występujące objawy niepożądane mGKS, zbyt krótkie stosowanie mGKS [29]. Niezwykle ciekawe badanie z 2007 roku, w którym obiektywnie przeanalizowano używanie mGKS przez rodziców chorych na AZS 37 dzieci, których poproszono o stosowanie mGKS 2 x dziennie przez 4 tygodnie, a następnie – po konsultacji – kolejne 4 tygodnie. Stosowa-

ne podczas badania pudełka z lekiem – o czym nie wiedzieli rodzice – miały wmontowany elektroniczny licznik dawek wraz z zegarem. Jednocześnie ważono ilość pozostałego w pudełkach mGKS. Oceniono, że do zaleceń lekarza stosowało się tylko około jednej trzeciej badanych (badanie ukończyło 26 pacjentów). Istotne wydaje się podkreślenie, że częstość aplikacji znacząco zwiększała się tuż przed wizytami kontrolnymi [30].

W badaniu Smitha i wsp. przeanalizowano problem kortykosteroidofobii w grupie 16 rodziców pacjentów (15 kobiet, 1 mężczyzna) dzieci chorujących na AZS. Wszyscy poddani badaniu spotkali się z informacjami o tym, że mGKS są groźne (źródłem tej wiedzy byli rodzina: 8/16, przyjaciele: 14/16, farmaceuci: 7/16 oraz lekarze rodzinni: 4/16). Wśród obaw związanych z objawami niepożądanymi mGKS przeważało strach przed nieodwracalną atrofią skóry (a także zaburzeniami wzrostu oraz immunosupresją). Większość rodziców preferowała tzw. naturalne metody terapii (ang. *complementary and alternative medicine*) uznając je za bezpieczniejsze [31]. W kolejnym badaniu autorów australijskich przeanalizowano znajomość zagadnień związanych z mGKS w grupie 292 farmaceutów. Badanie przeprowadzone zostało w trakcie konferencji naukowej, której jedna sesja poświęcona została zagadnieniu mGKS. Farmaceuci poproszeni zostali o udział w elektronicznej ankiecie dotyczącej ich charakterystyki zawodowej, dotychczasowej edukacji w zakresie mGKS oraz wiedzy na temat tych leków. Część pytań z ankiety zadano ponownie, po zakończeniu sesji prowadzonej przez dermatologa (obserwując istotny statystycznie wzrost prawidłowych odpowiedzi). Około połowa ankietowanych deklaroowała, że informuje pacjentów co do sposobu aplikowania mGKS, przy czym 5% rekomendowała terapię 2 x dziennie (w zależności od formuacji leku). 67% uważała, że maksymalny czas terapii powinien wynosić do 2 tygodni. Tylko 41% rekomendowała FTU jako metodę określania ilości użytego mGKS. 46% farmaceutów uważała atrofię skóry za najczęstszy objaw niepożądany terapii. Aż 48% ankietowanych zalecała używanie mGKS inne (rzadsze!) niż było to opisane na receptach, natomiast optymistyczny wydaje się fakt, że aż 60% farmaceutów pytało pacjentów o miejsce zastosowania mGKS oraz powód dla którego były one przepisywane. Co ciekawe, wśród ankietowanych, którzy podawali błędne odpowiedzi dominowali ci, którzy edukowani byli poprzez doniesienia internetowe [32]. W badaniu ankietowym przesłanym do 195 farmaceutów francuskich Raffin i wsp. stwierdzili, że to płeć jest istotnym kryterium w zakresie doradzania sterydoterapii miejscowej rodzicom dzieci chorujących na AZS – kobiety farmaceutki były istotnie statystycznie ostrożniejsze, niż mężczyźni. Około jedna czwarta ankietowanych uznała stosowanie mGKS za groźniejsze od sterydoterapii systemowej (zwłaszcza u dzieci z AZS poniżej 2 r.ż). 62,9% farmaceutów francuskich uznała stosowanie mGKS za dopuszczalne, o ile okres ich użycia będzie wynosił do 5 dni, 82,9% uznała za niedopuszczalne stosowanie mGKS na twarz u dzieci, a 82,3% na rękę. Warto podkreślić jest fakt, że aż 52,8% ankietowanych przyznała, że skraca zalecony przez dermatologa czas terapii. Ponad 90% farmaceutów informowała rodziców pacjentów o potencjalnych objawach niepożądanych mGKS. Autorzy badania podsumowali je wnioskiem, że obawy związane sterydoterapią miejscową stosowaną u pacjentów nie wynikają, wśród farmaceutów, z obaw przed potencjalną nieskutecznością takiego postępowania, a raczej przed brakiem jej bezpieczeństwa [33].

Tabela IV. Jednostka opuszki palca (FTU) – zastosowanie w różnych grupach wiekowych [15, 16]

Wiek/okolica leczona	FTU
Osoby dorosłe	
- dłoń (z palcami; powierzchnia przednia i tylna)	1
- stopa (cała)	2
- klatka piersiowa i brzuch	7
- plecy i pośladki	7
- twarz i szyja	2,5
- kończyna górna (ramię, przedramię, dłoń)	4
- kończyna dolna (udo, podudzie, stopa)	8
Dzieci 6-10 lat	
- klatka piersiowa i brzuch	3,5
- plecy i pośladki	5
- twarz i szyja	2
- kończyna górna (ramię, przedramię, dłoń)	2,5
- kończyna dolna (udo, podudzie, stopa)	4,5

Kojima i wsp. w grupie opiekunów 436 japońskich dzieci chorych na AZS stwierdził występowanie niechęci do stosowania mGKS (wprost definiowanej w badaniu jako sterydofobia) u aż 38,3% ankietowanych. Stopień nasilenia zmian w przebiegu choroby u dziecka nie korelował ze stopniem nasilenia sterydofobii u rodziców. Badacze zasygnalizowali fakt, że wśród czynników predykcyjnych rozwinięcia się sterydofobii leży między innymi historia choroby rodziców dziecka z AZS, częste zmiany ośrodka leczącego oraz płeć żeńska. Ciekawym spostrzeżeniem była obserwacja, że jednym z częstszych obaw związanych ze stosowaniem mGKS było ciemnienie skóry – uważane za szczególnie niepożądane u dziewczynek w Japonii [34]. W ostatnio opublikowanym badaniu włoskim, w którym oceniono obawy przed stosowaniem mGKS wśród rodziców (80% z nich miało wyższe wykształcenie) 300 dzieci chorujących na AZS stwierdzono, że strach przed mGKS istotnie statystycznie związany był z przekonaniem, że mGKS mogą być niebezpieczne niezależnie od znanych działań niepożądanych, a ich działanie pozytywne w AZS jest mniej istotne niż negatywne oraz obawą przed zastosowaniem zbyt dużej ilości kremu/maści [35].

W badaniu Jeziorowskiej i wsp. przeprowadzonym w grupie 141 dorosłych pacjentów (56 kobiet i 85 mężczyzn) chorujących na AZS większość ankietowanych zgłaszało uzyskanie informacji na temat sposobów stosowania mGKS (aż 70,2% używało bardzo mocnych sterydów). 36,4% pacjentów używało leków częściej niż dwa razy dziennie. Co więcej, żaden z pacjentów nie znał określenia jednostki opuszki palca, nikt nie stosował schematów terapii przerywanej w trakcie długotrwałej sterydoterapii, a około połowa ankietowanych dowolnie przedłużała lub skracała okres użycia mGKS bez kontaktu z lekarzem. 46,1% pacjentów biorących udział w badaniu deklarowało systematyczne wizyty u prowadzących specjalistów [36].

W 2009 roku opracowano formularz TOPICOP (ang. *Topical Corticosteroid Phobia*) składający się z 12 składowych reprezentatywnych dla lęku (3), wiedzy i przekonań (6) oraz zachowań (3) pacjentów (lub ich opiekunów) w stosunku do stosowania mGKS. Dla każdej z ww. składowych formularza przygotowano odpowiedzi w 4-stopniowej skali Likerta. Na przełomie 2014 i 2015 roku odbyło się międzynarodowe (17 państw, w tym Polska) badanie w którym dokonano walidacji kwestionariusza. W badaniu wzięło udział 1796 chorych, 123 z Polski, lub ich opiekunów. Większość pacjentów (80,1%) miało poniżej 18 r.ż. Pytania zawarte w kwestionariuszu TOPICOP zostały ocenione jako ekstremalnie czytelne lub czytelne (odpowiednio 44,1% oraz 37,2% respondentów), a jego wypełnienie zajmowało poniżej 5 minut 79% pacjentów. Średni wynik uzyskany w badaniu wynosił około 50%. Warto podkreślić jest fakt, że polscy pacjenci uzyskali najwyższe wyniki w każdym z zawartych w formularzu zakresów. Formularz TOPICOP jest obecnie jedynym zwalidowanym narzędziem do oceny nasilenia sterydofobii wśród pacjentów chorujących na AZS [37]. Użyteczność tego narzędzia badawczego podkreślono w ostatnio opublikowanym badaniu grupy badaczy francuskich, którzy porównali nasilenie sterydofobii wśród rodziców dzieci z AZS i z łuszczycą [38]. Japońscy dermatolodzy i alergolodzy uznali skalę TOPICOP za szczególnie cenną dla poprawy opieki nad chorymi z wypryskiem atopowym i dokonali jej tłumaczenia [39].

Pomimo stopniowo wprowadzanych nowych generacji leków do terapii AZS to wciąż mGKS pozostają pierwszą linią terapeutyczną dla większości chorych. Regułą ich stosowania w tej jednostce chorobowej najpełniej odzwierciedla opis Johanna Ringa „tak krótko jak to możliwe, tak długo jak jest to konieczne” [3, 40].

Piśmiennictwo

- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109-22.
- Jaworek AK, Wojas-Pelc A. Fenotypy kliniczne atopowego zapalenia skóry. *Przegl Dermatol* 2018; 105: 273-84.
- Ring J. Atopic dermatitis. *Eczema*. Springer International Publishing, Switzerland 2016.
- Kruszewski J. Definicja, epidemiologia i genetyka atopowego zapalenia skóry. (w) Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych. Gliński W, Kruszewski J (red.). *Medycyna Praktyczna*, Warszawa 2012: 11-13.
- Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A i wsp. Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Postępowanie Dermatol Alergol* 2015; 32: 239-49.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 657-82.
- Eichenfeld LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 116-32.
- Katayama I, Aihara M, Ohya Y, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int* 2017; 66: 230-47.
- Jaworek A, Wojas-Pelc A. Znaczenie miejscowych glikokortykosteroidów we współczesnym leczeniu dermatologicznym. *Farm Współcz* 2017; 10: 91-9.
- Hengger UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1-15.
- Martin-Gorgojo A, Johansen J-D, Gimenez-Arnau AM. Corticosteroids: Topical. (w) Katsambas AD, Lotti T, Dessinioti C, D'Erme AM (red.). *European Handbook of Dermatological Treatments*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2015: 1433-43.
- Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, et al. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82: 371-78.
- Abraham A, Roga G. Topical steroid-damaged skin. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 456-9.
- Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 47-58.
- Siddique MI, Katas H, Amin MC, et al. In-vivo dermal pharmacokinetics, efficacy, and safety of skin targeting nanoparticles for corticosteroid treatment of atopic dermatitis. *Int J Pharm* 2016; 507: 72-82.
- Bewley A. Dermatology Working Group. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 2008; 158: 917-20.
- Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol* 1998; 138: 293-6.

18. Tuft L. "Steroid-phobia" in asthma management. *Ann Allergy* 1979; 42: 152-9.
19. Mueller SM, Itin P, Vogt DR, et al. Assessment of "corticophobia" as an indicator of non-adherence to topical corticosteroids: A pilot study. *J Dermatolog Treat* 2017; 28: 104-11.
20. Fischer G. Compliance problems in paediatric atopic eczema. *Australas J Dermatol* 1996; 37(Suppl 1): 10-3.
21. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142: 931-6.
22. Broberg A, Kalimo K, Lindblad B, et al. Parental education in the treatment of childhood atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 495-9.
23. Cork MJ, Britton J, Butler L, et al. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol* 2003; 149: 582-9.
24. Hon KL, Kam WY, Leung TF, et al. Steroid fears in children with eczema. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1451-5.
25. Fukaya M. Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids? *Dermatology* 2000; 201: 242-5.
26. Ohya Y, Williams H, Steptoe A, et al. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 852-7.
27. Skoner J, Schaffner T, Schad C, et al. Addressing steroid phobia: improving the risk-benefit ration with new agents. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 358-64.
28. Brown K, Rehmus W, Kimball A. Determining the relative importance of patient motivations for nonadherence to topical corticosteroid therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 607-13.
29. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol* 2011; 165: 808-14.
30. Krejci-Manwaring J, Tusa MG, Carroll C, et al. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 211-6.
31. Smith SD, Hong E, Fearn S, et al. Corticosteroid phobia and other confounders in the treatment of childhood atopic dermatitis explored using parent focus groups. *Australas J Dermatol* 2010; 51: 168-74.
32. Smith SD, Lee A, Blaszczyński A, et al. Pharmacists' knowledge about use of topical corticosteroids in atopic dermatitis: Pre and post continuing professional development education. *Australas J Dermatol* 2016; 57: 199-204.
33. Raffin D, Giraudeau B, Samimi M, et al. Corticosteroid Phobia Among Pharmacists Regarding Atopic Dermatitis in Children: A National French Survey. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 177-80.
34. Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, et al. Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 29-35.
35. El Hachem M, Gesualdo F, Ricci G, et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. *Ital J Pediatr* 2017; 43: 22.
36. Jeziorkowska R, Sysa-Jędrzejowska A, Samochocki Z. Topical steroid therapy in atopic dermatitis in theory and practice. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 162-6.
37. Stalder JF, Aubert H, Anthoine E, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: international feasibility study of the TOPICOP score. *Allergy* 2017; 72: 1713-19.
38. Moawad S, Mahé E, Aubert-Wastiaux H, et al. Topical Corticosteroid Concerns Among Parents of Children with Psoriasis versus Atopic Dermatitis: A French Multicenter Cross-Sectional Study. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 261-5.
39. Futamura M, Yamamoto-Hanada K, Saito M, et al. The Japanese Version of TOPICOP scale among patients with atopic dermatitis: a translation and feasibility study. *Arerugi* 2016; 65: 66-72.
40. Kercher M, Williams S, Lehman P. Topical treatment with glucocorticosteroids. (w) *Handbook of Atopic Eczema*. Ring J, Przybilla B, Ruzicka T (red.). Second Edition. New York, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2006: 471-91.