

Принципы глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом органов дыхания

Вопрос о показаниях к применению глюкокортикостероидов (ГКС) у больных саркоидозом бронхопальмональных лимфоузлов и паренхимы легких (II стадия) относится к разряду дискуссионных. Лечение этой категории больных с применением ГКС обычно проводят при наличии клинических симптомов и/или нарушений функции внешнего дыхания (ФВД), гиперкальциемии.

В работе проведен анализ частоты и характера клинических симптомов, нарушений ФВД и гиперкальциемии у 146 больных саркоидозом органов дыхания с поражением паренхимы легких. В результате установлено, что у абсолютного большинства пациентов (90 %) имеются показания к назначению ГКС-терапии.

Проведен сравнительный анализ результатов 3-месячного наблюдения пациентов с саркоидозом II стадии с бессимптомным дебютом заболевания (52 больных) и результатов 3-месячной ГКС-терапии больных саркоидозом II стадии с клиническими проявлениями (86 больных).

У больных саркоидозом II стадии с бессимптомным началом заболевания через 3 мес наблюдения без медикаментозного лечения спонтанная регрессия наблюдалась только у 32,7 % пациентов, в 30,8 % случаев изменений в динамике процесса не было, а у 36,5 % больных отмечалось прогрессирование саркоидоза.

У больных саркоидозом II стадии с клиническими проявлениями и/или нарушениями легочной вентиляции и диффузии после 3-месячного периода ГКС-терапии регрессия заболевания была достигнута у большинства пациентов (80,2 %), у 15,1 % больных отмечалась стабилизация процесса, и лишь в 4 случаях (4,7 %) выявлено прогрессирование саркоидоза.

Значительное число случаев прогрессирования саркоидоза легких при отсутствии противовоспалительного лечения свидетельствует о необходимости безотлагательного назначения ГКС-терапии при первом визите, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений, нарушений ФВД и гиперкальциемии.

Ключевые слова:

саркоидоз органов дыхания, глюкокортикостероиды, показания к назначению, дозы и режимы терапии.

Вопрос о лечении больных саркоидозом до настоящего времени является предметом дискуссии, что обусловлено значительным количеством случаев спонтанной регрессии заболевания.

Вместе с тем частота спонтанной регрессии зависит от стадии саркоидоза. Так, если у больных с изолированной прикорневой лимфаденопатией (саркоидоз I стадии) частота случаев спонтанной регрессии достигает 90 %, то при вовлечении в патологический процесс паренхимы легких спонтанные регрессии наблюдаются значительно реже — у 50 % больных саркоидозом II стадии (прикорневая лимфаденопатия в сочетании с поражением паренхимы) и у 10–15 % — III стадии (поражение паренхимы без лимфаденопатии) [4, 7].

Не вызывает особых дискуссий тактика ведения больных с синдромом Лефгрена (лимфаденопатия в сочетании с узловой эритемой и суставным синдромом) и саркоидозом I и III стадии, рекомендуемая



**В.К. Гаврисюк,
Г.Л. Гуменюк,
Е.А. Меренкова,
О.В. Быченко**

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины»,
Киев

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Гаврисюк
Володимир Костянтинович**
д. мед. н., проф.,
зав. клініко-функціонального відділу

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Тел. (044) 270-35-59
E-mail: gavrysiuk@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
26 січня 2016 р.

международными положениями и отечественным протоколом [2, 4, 7]: в лечении больных с синдромом Лефгрена и саркоидозом I стадии глюкокортикостероиды (ГКС) применяются только в случае прогрессирования процесса; больным саркоидозом III стадии ГКС-терапия назначается безотлагательно после установления диагноза, поскольку спонтанные регрессии наблюдаются редко, а заболевание, как правило, проявляется выраженными респираторными симптомами (кашель, одышка) и характеризуется нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД).

При саркоидозе II стадии ГКС обычно назначают больным с клиническими симптомами и/или нарушениями ФВД [1–3, 5, 6, 8]. Таким образом, наличие клинических симптомов, нарушений легочной вентиляции и диффузии является определяющим в выборе тактики лечения. Вместе с тем, сведения о частоте и характере клинических симптомов, функциональных нарушений системы дыхания у больных саркоидозом с поражением паренхимы легких представлены в литературе в единичных публикациях.

Частота и характер клинических симптомов, нарушений ФВД у больных саркоидозом с поражением паренхимы легких

Нами обследованы 146 больных саркоидозом с поражением паренхимы легких. Вторая стадия заболевания была диагностирована у 134 (91,8 %) больных, III стадия — у 12 (8,2 %). Основой верификации диагноза были результаты мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ). Наряду с общеклиническим обследованием проводилась оценка состояния вентиляционной функции и диффузионной способности легких, газового состава капиллярной крови. У всех пациентов определяли содержание ионизированного (свободного) кальция в крови.

Клинические проявления заболевания наблюдались у 113 больных (77,4 %), в 33 случаях (22,6 %) диагноз был установлен на основании данных рентгенологического обследования.

Нарушения вентиляционной функции легких наблюдались относительно редко — у 30 пациентов (20,5 %), из них у 17 (11,6 %) отмечался преимущественно обструктивный тип вентиляционных расстройств, у 13 (8,9 %) — преимущественно рестриктивный. У больных с нарушениями легочной вентиляции фиксировалось уменьшение диффузионной способности легких, в группе пациентов с рестриктивными расстройствами снижение DLCO было статистически достоверным. В обеих группах больных с вен-

тиляционными нарушениями наблюдалась тенденция к развитию гипоксемии, однако снижение напряжения кислорода в капиллярной крови (PaO_2) было недостоверным.

Наряду с клиническими симптомами саркоидоза, нарушениями легочной вентиляции и диффузии, показаниями для назначения ГКС больным саркоидозом II стадии являются экстрапульмональные проявления — поражения сердца, центральной нервной системы, глаз, а также гиперкальциемия [2].

Клинические проявления саркоидоза органов дыхания (респираторные симптомы, нарушения физической активности) отсутствовали у 33 больных, то есть по данному критерию ГКС-терапия этим пациентам не показана. У четырех из них выявлены нарушения вентиляционной функции легких, в одном случае диагностирован саркоидоз сердца — полная атриовентрикулярная блокада, а у 13 из оставшихся 28 пациентов была обнаружена гиперкальциемия. Как результат, только у 15 из 146 больных саркоидозом с поражением паренхимы легких (10,2 %) отсутствовали показания к назначению ГКС-терапии.

У абсолютного большинства больных саркоидозом с поражением паренхимы легких (90 %) имеются показания к назначению ГКС-терапии (клинические проявления и/или нарушения ФВД, гиперкальциемия).

Частота спонтанной регрессии и прогрессирования саркоидоза II стадии с бессимптомным дебютом заболевания

Больным с бессимптомным началом заболевания, независимо от степени поражения легких, ГКС при первом визите не назначают в расчете на спонтанную регрессию. При этом хорошо известно, что признаки регрессии обнаружатся в лучшем случае только у половины больных, а другой половине пациентов через 3 мес будет назначена ГКС-терапия по поводу прогрессирования или через 6 мес — в связи с отсутствием динамики.

Чтобы ответить на вопрос, насколько оправдана подобная выжидательная тактика ведения больных, нами проведен сравнительный анализ результатов трехмесячного наблюдения пациентов с саркоидозом II стадии с бессимптомным дебютом заболевания и результатов трехмесячной ГКС-терапии больных саркоидозом II стадии с клиническими проявлениями.

Обследовано 52 больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания II стадии без клинических проявлений и нарушений ФВД (25 мужчин и 27 женщин в возрасте от 21 года до 58 лет) — первая группа. Вторую группу

Таблица. Варианты течения саркоидоза через 3 мес наблюдения/лечения

Варианты течения саркоидоза	Первая группа (наблюдение), n = 52		Вторая группа (лечение), n = 86	
	Абс.	%	Абс.	%
Регрессия	17	32,7	69	80,2
Стабилизация	16	30,8	13	15,1
Прогрессирование	19	36,5	4	4,7

составили 86 больных (40 мужчин и 46 женщин в возрасте от 20 до 62 лет) впервые выявленным саркоидозом органов дыхания II стадии, имеющие показания к проведению ГКС-терапии (респираторные симптомы, в 14 случаях — в сочетании с нарушениями легочной вентиляции). Всем пациентам после установления диагноза был назначен метилпреднизолон в суточной дозе 0,4 мг/кг массы тела на протяжении 4 нед с последующим снижением дозы до 0,2 мг/кг к концу 3-го месяца.

Наряду с клиническим обследованием проводили оценку ФВД (бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких), определение уровня содержания кальция в крови. Верификация диагноза саркоидоза и оценка динамики течения заболевания через 3 мес наблюдения/лечения проводились по данным МСКТ.

Оценку динамики процесса проводили на основе одновременного анализа на экране двух серий изображений, полученных в исходном состоянии и через 3 мес наблюдения/лечения с использованием программы K-PACS. При этом объектом сравнительного анализа были идентичные срезы. С учетом клинических и функциональных данных на основании визуальной оценки результатов МСКТ констатировали регрессию, стабилизацию (отсутствие динамики) и прогрессирование процесса.

Динамику течения саркоидоза через 3 мес наблюдения/лечения демонстрируют данные таблицы.

Как видно из таблицы, КТ-признаки регрессии заболевания в первой группе исследуемых наблюдались только у 17 (32,7 %) пациентов. В 16 случаях (30,8 %) заметных изменений в динамике процесса не было, а у 19 больных (36,5 %) отмечалось прогрессирование саркоидоза. При этом признаки прогрессирования саркоидоза у большинства больных были весьма выраженными.

Вместе с тем клинические проявления прогрессирования в виде респираторных симптомов наблюдались только в 10 случаях, нарушения легочной вентиляции — в 9, уменьшение диффузионной способности легких — в 5. Таким образом, клинические и функциональные данные не

являются надежными критериями оценки динамики течения заболевания.

В группе больных, которым проводилась ГКС-терапия, фаза регрессии была достигнута у абсолютного большинства пациентов — 69 (80,2 %). У 13 пациентов (15,1 %) отмечалась стабилизация процесса, и лишь в 4 случаях (4,7 %) выявлено прогрессирование саркоидоза. Таким образом, спонтанная регрессия саркоидоза II стадии с бессимптомным дебютом заболевания наблюдалась у 32,7 % пациентов. Применение ГКС в лечении этих больных, несомненно, увеличивает темпы регрессии, но вместе с тем ГКС-терапия сопряжена с побочными эффектами препаратов. Кроме того, ряд авторов рассматривают ГКС-терапию как один из факторов риска рецидива саркоидоза.

Итак, побочные эффекты и риск рецидива выдвигаются в качестве основных аргументов в пользу выжидательной тактики ведения больных саркоидозом II стадии без клинических проявлений (сначала наблюдение, а уже при необходимости — лечение). Позволим себе не согласиться с этой аргументацией.

Побочные эффекты ГКС-терапии с использованием средних доз в начальном периоде и низких доз в качестве поддерживающей терапии наблюдаются, в основном, у больных пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания — сахарный диабет, остеопороз, артериальную гипертензию и др. А возрастная медиана больных саркоидозом — 30—35 лет. Опыт авторов по ведению более 200 больных саркоидозом с поражением паренхимы легких позволяет заключить, что ГКС-терапия при этом заболевании характеризуется вполне удовлетворительной переносимостью (в отличие, например, от идиопатического легочного фиброза, которым страдают лица пожилого и старческого возраста).

В 1997 г. J.T. Gottlieb и соавт. [6] опубликовали статью, в которой изложили результаты наблюдения 337 больных с разными стадиями саркоидоза в течение 4 лет. Авторы установили более высокую частоту рецидивов у больных, лечение которых включало ГКС, по сравнению с пациентами, не принимавшими препараты. При этом исследователи нашли разумное объяснение этому факту, а именно: ГКС были назначены только

изначально более тяжелым больным, имеющим более высокий риск рецидивов (как известно, у больных саркоидозом I стадии рецидивы наблюдаются редко). Но вместе с тем авторы не исключили и возможности того, что ГКС могут способствовать увеличению риска рецидивов.

Несмотря на то, что методология этого наблюдательного исследования не выдерживает критики (прежде всего, группы сравнения были неоднородными по стадиям заболевания), даже в современной литературе [10] ГКС-терапию иногда относят к факторам риска рецидивов, удивительным образом ссылаясь на вышеуказанную статью.

Когда мы выбираем выжидательную тактику ведения больных саркоидозом II стадии в расчете на спонтанную регрессию, то должны отдавать себе отчет в том, что желанную регрессию через 3 мес наблюдения мы получим в среднем у одной трети больных, у каждого третьего больного положительная динамика течения процесса не случится, и у каждого третьего пациента произойдет прогрессирование процесса, которое потребует ГКС-терапии, но уже в худших стартовых условиях.

Таким образом, мы сознательно обрекаем каждого третьего пациента на более тяжелое течение болезни, что, по-видимому, требует этической оценки.

Значительное число случаев прогрессирования саркоидоза легких II стадии при отсутствии противовоспалительного лечения, с нашей точки зрения, свидетельствует о необходимости безотлагательного назначения ГКС-терапии при первом визите, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений и нарушений ФВД.

Дозы ГКС и режимы терапии

В Положении Statement on Sarcoidosis [4] начальная доза преднизолона составляет 20–40 мг/сут. Следует отметить, что величина 20 мг соответствует категории средних доз, а 40 мг относится к разряду высоких, применение которых сопряжено с частым развитием побочных явлений. Кроме того, в данном документе отсутствует рекомендация соотносить дозу препарата с массой тела больного, что в современных руководствах и положениях является обязательным условием. Оценку ответа на ГКС-терапию предлагается проводить через 1–3 мес после начала лечения. Такой широкий диапазон сроков, несомненно, снижает объективность оценки эффективности ГКС-терапии.

С нашей точки зрения, необходима унифицированная схема ГКС-терапии больных саркоидозом, основанная на применении средних доз

препаратов в расчете на 1 кг массы тела больного с последующей оценкой эффективности в более конкретные сроки.

В отделении интерстициальных заболеваний легких Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского уже многие годы используется унифицированная схема ГКС-терапии ряда заболеваний, требующих длительного лечения ГКС в средних дозах (саркоидоз, идиопатические интерстициальные пневмонии, хроническая форма гиперсенситивного пневмонита, Лангерганс-клеточный гистиоцитоз легких и пр.).

Схема предусматривает назначение препарата в дозе 0,5 мг/кг массы тела в расчете на преднизолон в течение 4 нед (для больного массой 60 кг доза препарата составит 30 мг/сут). Затем дозу снижают в течение 8 нед такими темпами, чтобы к концу 3-го месяца она составила 0,25 мг/кг. Через 3 мес после начала лечения проводится оценка его эффективности. При положительной динамике клинических и рентгенологических данных дозу препарата постепенно снижают до 0,125 мг/кг к концу 6-го месяца, на протяжении последующих 6 мес дозу сохраняют неизменной.

Наиболее предпочтительным препаратом из группы ГКС является метилпреднизолон, обладающий значительно меньшей, по сравнению с преднизолоном, минералокортикоидной активностью. Начальная доза метилпреднизолона составляет 0,4 мг/кг массы тела, к концу 3-го месяца — 0,2 мг/кг, к концу 6-го месяца — 0,1 мг/кг. Данная схема ГКС-терапии включена в Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Саркоидоз» [3].

Продолжительность ГКС-терапии не должна определяться произвольно на основании динамики клинических, рентгенологических и функциональных данных. Не следует забывать о существовании 0 стадии саркоидоза, когда патологические изменения в легких присутствуют, но при рентгенографии не определяются. Саркоидоз 0 стадии выявляется, как правило, случайно при проведении биопсии легкого. Более того, эти изменения могут не определяться и при КТ, поскольку многообразные проявления саркоидоза на КТ (мелкоузелковая диссеминация, множественные очаги различных размеров, участки консолидации, неравномерное («четкообразное») утолщение интерстициальных структур) являются отражением скопления гранулем в конгломераты различной величины. Если размеры этих скоплений меньше 0,5 мм, они, как правило, не идентифицируются глазом.

Об этом необходимо помнить, когда мы получаем от рентгенолога заключение о полном раз-

решенні процесу. Очень часто таке заключення являється поводом для ошибочного рішення лікаря про припинення ГКС-терапії. Ошибочно, тому що преждевременна відміна ГКС — одна з причин високої частоти рецидивів. Незалежно від термінів нормалізації даних КТ, лікування хворих саркоїдозом II і III стадії з використанням низьких доз ГКС повинно продовжуватися не менше 1 року.

Показання к назначению ингаляционных ГКС

Морфологічні ознаки специфічного ураження слизової оболонки бронхів у хворих саркоїдозом органів дихання при проведенні бронхоскопії виявляються в 30–70 % випадків [11], обструктивні розлади легочної вентиляції при II–III стадії захворювання — в

20–30 % [9]. Все це являється обґрунтуванням доцільності застосування інгаляційних ГКС в лікуванні хворих саркоїдозом органів дихання. Показаннями к призначенню інгаляційних ГКС в середніх дозах в доповнення к системним ГКС прийнято вважати помірну бронхіальну обструкцію і/або наявність тяжких респіраторних симптомів (кашель, одышка, затрудненне дихання).

Перспективи дальнейших исследований. Серйозною проблемою в лікуванні хворих саркоїдозом органів дихання являється резистентність к ГКС-терапії і протипоказання к її призначенню. В зв'язі з цим розробка альтернативних методів лікування з використанням препаратів другої лінії (імуносупресанти, інгібітори цитокінів) — несомненно пріоритетне напрямлення досліджень в цій області пульмонології.

Список литературы

1. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова.— СПб: Нордмедиздат, 2005.— 560 с.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» // Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
3. Чучалин А.Г., Визель А.А., Борисов С.Е. и др. Лечение саркоїдоза / Саркоїдоз: Монографія. Под ред. А.А. Визеля.— М.: Атмосфера, 2010.— С. 349—359.
4. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1999.— Vol. 160.— P. 736—755.
5. Baughman R.P., Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis // *Pulmonary sarcoidosis*. M.A. Judson Editor.— Humana Press — brand of Springer, 2014.— P. 41—64.
6. Gottlieb J.T., Israel H.L., Steiner R. et al. Outcome in sarcoidosis: the relationship of relapse to corticosteroid therapy // *Chest.*— 1997.— Vol. 111 (3).— P. 623—631.
7. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society // *Thorax.*— 2008.— Vol. 63 (1).— 58 p.
8. Judson M.A., Boan A.D., Lackland D.T. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*— 2012.— Vol. 29.— P. 119—127.
9. Lamberto C., Saumon G., Loiseau P. et al. Respiratory function in recent pulmonary sarcoidosis with special reference to small airways // *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*— 1985.— Vol. 21.— P. 309—315.
10. Panselinas E., Judson M.A. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis: Pulmonary sarcoidosis / M.A. Judson Editor.— Humana Press — brand of Springer, 2014.— P. 65—78.
11. Shorr A.F., Torrington K.G., Nunes H. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study // *Chest.*— 2011.— Vol. 120.— P. 109—114.

В.К. Гаврисюк, Г.Л. Гуменюк, Е.О. Меренкова, О.В. Биченко

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Принципи глюкокортикостероїдної терапії хворих на саркоїдоз органів дихання

Питання про показання до застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) у хворих на саркоїдоз бронхопульмональних лімфовузлів і паренхіми легень (II стадія) належить до розряду дискусійних. Лікування цієї категорії хворих із застосуванням ГКС зазвичай проводять за наявності клінічних симптомів та/або порушень функції зовнішнього дихання (ФЗД), гіперкальціємії.

У роботі проведено аналіз частоти і характеру клінічних симптомів, порушень ФЗД і гіперкальціємії в 146 хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легень. У результаті встановлено, що в абсолютної більшості пацієнтів (90 %) є показання до призначення ГКС-терапії.

Проведено порівняльний аналіз результатів 3-місячного спостереження пацієнтів на саркоїдоз II стадії із безсимптомним дебютом захворювання (52 хворих) і результатів тримісячної ГКС-терапії хворих на саркоїдоз II стадії з клінічними проявами (86 хворих).

У хворих на саркоїдоз II стадії із безсимптомним початком захворювання через 3 міс спостереження без медикаментозного лікування спонтанна регресія спостерігалася тільки в 32,7 % пацієнтів, у 30,8 % випадків змін у динаміці процесу не було, а в 36,5 % хворих відзначалося прогресування саркоїдозу.

У хворих на саркоїдоз II стадії з клінічними проявами та/або порушеннями легеневої вентиляції й дифузії після 3-місячного періоду ГКС-терапії регресія захворювання була досягнута в більшості пацієнтів (80,2%), у 15,1 % відзначалося стабілізація процесу, і лише в 4 випадках (4,7 %) виявлено прогресування саркоїдозу.

Значне число випадків прогресування саркоїдозу легень за відсутності протизапального лікування свідчить про необхідність невідкладного призначення ГКС-терапії при першому візиті, незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів, порушень ФЗД і гіперкальціємії.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, глюкокортикостероїди, показання до призначення, дози і режими терапії.

V.K. Gavrysiuk, G.L. Gumeniuk, E.O. Merenkova, O.V. Bychenko

SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv

Principles of glucocorticosteroid therapy of patients with pulmonary sarcoidosis

The issue of the indications for the use of glucocorticosteroids (GCS) in patients with bronchopulmonary lymph nodes and lung sarcoidosis (stage II) remains disputable. Usually, corticosteroid therapy in this group of patients is administered in case of the presence of clinical symptoms and/or disturbances of lung function or hypercalcemia.

The authors performed analysis of the rate and the character of clinical symptoms, lung function disturbances and hypercalcemia for 146 cases of pulmonary sarcoidosis with lung lesions. As a result, clear indications for corticosteroid therapy were established in the vast majority (90%) of patients.

A comparative analysis has been held for the outcomes of three months follow-up of patients with stage II asymptomatic sarcoidosis (52 subjects) without therapy, and results of 3-months GCS therapy of stage II symptomatic sarcoidosis patients (86 subjects).

In asymptomatic stage II sarcoidosis patients after three months followup period, the rate of spontaneous regression was observed in only 32.7 % of cases; no changes – in 30.8 %; and progression – in 36.5 %.

In symptomatic stage II sarcoidosis patients or those with pulmonary function/diffusion disturbances after three months corticosteroid treatment, the regression was achieved in the majority of patients (80.2 %); stabilization – in 15.1 %; and progression only in 4.7 % of patients.

A significant number of progressing pulmonary sarcoidosis cases when corticosteroid therapy have not been started, confirmed the need for urgent administration of glucocorticosteroids at the first visit regardless of the presence or absence of clinical symptoms, lung function disturbances or hypercalcemia.

Key words: pulmonary sarcoidosis, glucocorticosteroids, indications for use, dose and regimens.