ДОПЪЛНЕНИЕ КЪМ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Прието на заседание на НСЦРЛП, проведено на 13.12.2018 г., Протокол № 308/13.12.2018 г.

ХРОНИЧНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЧЕРВОТО (ХВЗЧ)

Кратка обща характеристика на ХВЗЧ

ХВЗЧ включват група от заболявания, най-честите от които са улцерозния колит (УК) и болестта на Крон (БК). Сравнително рядко (10-15%) възпалителният процес протича с белези на двете заболявания. Етиологията не е известна, поради което все още липсва етиологично лечение. Те се развиват в резултат на генетична предиспозиция към патологично взаимодействие между имунната система с факторите от околната среда, включително нормалните луменни чревни бактерии (бактериални антигени). Факторите от външната среда играят ролята на пусков механизъм (въздействие върху имунната система). Дисрегулацията на имунната система на СЧТ води до активно хронично възпаление и деструкция на ГИТ.

ХВЗЧ са **социално значими заболявания**. Започват предимно в детска и млада активна възраст и продължават през целия живот. Заболяванията са хронични с прогресивно увреждане на ГИТ, системни и извънчревни прояви и инвалидизиране. Протичат с различни по продължителност и тежест фази на активност, локални и системни усложнения, някои от които са животозастрашаващи. Рискът от развитие на колоректален карцином при двете заболявания и карцином на жлъчните пътища при УК (в комбинация с ПСХ) нараства прогресивно с продължителността на заболяването. Оперативните интервенции са чести. Всичко това откъсва боледуващият от неговата среда, затруднява ежедневната и социалната му активност и трудоспособност (в около 70%), налага чести хоспитализации и продължително лечение. Качеството на живота е рязко намалено. Възникват тежки психологически и социални проблеми. Необходими са значителни финансови разходи.

ХВЗЧ се срещат предимно в развитите страни. Честотата им непрекъснато нараства, предимно за сметка на БК. Честотата на БК е 50/ 100 000 души население, а на УК - около 160/100 000 души население. По-голяма е честотата в страните на Северозападна Европа. По данни на Европейското колаборативно проучване новорегистрираните случаи с БК в Южна Европа са 3.9/100000 души срещу 7.0/100 000 души население в Северна Европа, съответно за УК - 8.7 до

10.7/100000 в Южна Европа и 11.8/100 000 души население - в Северна Европа. За България липсват точни епидемиологични данни за двете заболявания.

По данни на НЗОК за годишния брой болни по забоявания, включени в Наредба 38 за 2014 г, са отчетени 1101 ЗЗОЛ с БК и 2515 – с УК. В клиничната практика се набюдава тенденция за нарастване честотата на БК в млада възраст при относително запазена честота на УК.

БК се характеризира със сегментно възпаление и деструкция на цялата стена (трансмурално) на засегнатия/те участъци. Може да засегне всяка част на ГИТ- от устната кухина до ануса, но най-често ангажира терминалния илеум и цекума. УК включва хронично възпаление и язви на лигавицата на дебелото черно. Започва от ректума и се разпространява последователно до тънкото черво. Понякога разграничаването между двете заболявания е трудно и може да бъде извършено при проследяване в хода на болестта (смяна на вида БК или УК във времето). **Некласифицирано възпалително заболяване на червото (ВЗЧН*)*** е термин за обозначение на малка част от случаите, при които окончателното разграничаване между УК, БК и другите колити не може да бъде направено със стандартните изследвания. **Недетерминиран колит (НК)** е термин, използван от патолозите за описание на материали от колектомия, в които има хистологични данни както за УК, така и за БК.

Извънчревните изяви на ХВЗЧ се наблюдават в около 60% от пациентите. Най-чести са тези на опорно-двигателната система, кожата и очите, а най-редки – панкреатит, васкулит, перикардит и миокардит, автоимунна хемолитична анемия и тромбозите.

ХВЗЧ най-често се проявява в края на юношеството и началото на зрялата възраст, с еднаква честота в двата пола. Симптомите варират според локализацията, протичането и тежестта на заболяването, наличието на екстраинтестинални прояви и провежданото лечение.

Липсва златен стандарт за **диагнозата** на ХВЗЧ. Тя е комплексна и се базира на клиничните симптоми и белези, както и на резултатите от ендоскопските, хистологични, рентгенологични/изобразителни и лабораторни изследвания. Включва уточняване на вида на ХВЗЧ, засегнатия орган и разпространение, активност и ангажиране на други органи.

Съвременното лечение на ХВЗЧ се базира на разпространеността, активността и естествения ход на болестта. Индивидуалната оценка на неблагоприятните рискови фактори подпомага оптимизирането му. Терапевтичните цели са:

1. Лечение до пълна (дълбока) ремисия с с пълно оздравяване на лигавицата, а не само повлияване на симптомите включващо:

- *Клинична ремисия* (≤3 дефекации/дневно без кървене) - нормализиране на индекса на клинична активност

- *Ендоскопски здрава лигавица*

- *Хистологична ремисия* (липса на остро възпаление)

- Допълнителни показатели за оценка на оздравяла лигавица (пълна ремисия) - Нормални фекални маркери - калпротектин и лактоферин

2. Поддържане на стабилна ремисия без кортикостероиди – за да се избегнат/намалят честите хоспитализации, усложненията на УК или на лечението, хирургичните интервенции (определяне на оптималното време за хирургия), дисплазията и нефункциониращото черво.

3. Подобряване на качеството на живота

Съществуват доказателства, че **ранното интензивно лечение при ХВЗЧ** с имуномодулатори и/или биологични средства е свързано с повишена възможност за мукозно оздравяване и ранно постигане на трайна ремисия без кортикостероиди. За ранна интензивна терапия са показани не само случаите с умеренотежка и тежка форма на болеста, но и тези с очаквана трайна инвалидизация и/или тежка болест скоро след поставяне на диагнозата.

Лечението на **усложненията** на ХВЗЧ - стриктури, стенози(фиброзни), възпалителен тумор, абсцеси, фистули, малигнена дегенерация, перфорация, масивна хеморагия, токсична дилатация, е оперативно.

Общи категории и определения се използват и при двете заболявания за проследяване на терапевтичния ефект:

1) **Релапс** се приема при поява на симптоми при пациент в клинична ремисия – спонтанна или след медикаментозно лечение. Потвърждава се чрез резултати от лабораторни, образни и ендоскопски изследвания. Той бива **ранен** при поява на

клинични симптоми до 3 месеца след постигане на ремисия на фона на медикаментозно лечение. Релапсите са **нечести** (≤1/годишно), **чести** (≥2/годишно) или **постоянни** (персистиране на симптомите на активна БК или УК без период на ремисия).

2) **Рефрактерно на кортикостероиди** ХВЗЧ (БК или УК) се приема при активност на заболяването, независимо от лечението с преднизолон до 0.75 mg/kg/дневно за период над 4 седмици.

3) **Зависимо от кортикостероиди** ХВЗЧ (БК или УК) БК включва: 1. Невъзможно редуциране на КС под доза, еквивалентна на преднизолон 10 mg/дневно (или будезонид под 9 mg/дневно за БК) през първите 3 месеца от началото на кортикостероидната терапия без активиране на заболяването или 2. Релапс, настъпил до 3 месеца от спиране на КС. Оценката за кортикостероидната рефрактерност или зависимост трябва да се направи след изключване на специфични за заболяването усложнения.

Ранната диагноза, лечението, проследяването и грижите за пациентите с ХВЗЧ са трудни и изисват мултидисциплинарен подход. По тази причина, по целия свят те се извършват в **специализирани центрове**, притежаващи пълния набор от необходимата апаратура, разнообразни медицински (основно гастроентеролози и хирурзи) и немедицински специалисти с опит и най-високо ниво на компетентност за извършване на цялостната диагностично-терапевтична дейност и пълния обем неообходими грижи за пациентите с ХВЗЧ.

БОЛЕСТ НА КРОН (БК)

I. Класификация и определения

1. За класифициране на БК се използа **Монреалската класификация** от 2005г., която включва следните категории:

Възраст при поставяне на диагнозата (години)	A1 ≤ 16 A2:17-40 A3 > 40
Локализация	L1 Илеум L2 Колон L3 Илеум и Колон

	L4 Изолиран горен ГИТ (модификатор)
поведение	B1 Неструктуриращо, непенетриращо B2 структуриращо B3 Пенетриращо
модификатор	P: Перианално засягане

A. Възраст при първата диагноза: A1 до и на 16 г., A2 от 17 г. до 40 г. , A3 над 40 г. Във времето се повишава броя на случаите, прогресиращи от непенетрираща/ нестриктурираща болест към стриктурираща и пенетрираща болест.

2. Определения

2.1 Клинична активност. Активната БК бива лека, умерена и тежка (табл. 1). За оценката й се използва Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Активна болест наБК се приема при стойност на CDAI >150, а **клинична ремисия** - при CDAI <150.

Таблица 1. Степени на активност на БК.

Лека	**Умерена**	**Тежка**
Еквивалент на CDAI 150–220 загуба на телесна маса под10% Без данни за обструкция, повишена t□, дехидратация, абдоминална резистентност/маса или болезненост Фекален калпротектин и/или CRP–обикновено, но не задължително над ГРГ	Еквивалент на CDAI 220–450 Интермитентно повръщане или загуба на телесна маса над10% Неефективна терапия за леко заболяване или наличие на резистентна/ болезнена маса; без явна обструкция Фекален калпротектин и/или CRP–над ГРГ	Еквивалент на CDAI > 450 Кахексия (ИТМ > 18 kg/ m2) или данни за обструкция, или абсцес Персистиране на симптомите на фона на интензивно лечение Фекален калпротектин и/или CRP-повишен/и

Заб. Симптомите на обструкция не винаги са свързани с възпалителна активност; необходимо е изследване с допълнителен визуализиращ метод

Отговорът на лечението се определя при намаление на CDAI ≥100 точки а **релапс** - при повишение на CDAI с над 100 точки от изходната стойност.

2.2. Рецидивът представлява поява на нови ендоскопски лезии след хирургична резекция.

Морфологичният рецидив включва нови, характерни за БК лезии след пълна резекция на ендоскопски промененото черво, обикновено в нео-терминалния илеум и/или на мястото на анастомозата. Тези лезии се установяват ендоскопски, рентгенологично или хирургично.

Ендоскопският рецидив се оценява и степенува според критериите на Rutgeerts и сътр. От 0- няма лезии до степен 4 - дифузно възпаление на илеума с по-големи язви, нодули или стеснение на лумена. Всички пост-оперативни промени, визуализирани чрез ехография или КТ/МРТ също не се приемат за специфичен индикатор за рецидив на заболяването.

Клиничен рецидив е поява на симптоми на БК след пълна резекция на макроскопска болест. За изключване на постоперативни мотилитетни нарушения или малабсорбция на жлъчни киселини, е необходимо потвърждаване на възпалителните, пенетриращи и фибротични лезии.

2.3. Локализирана болест се приема при засягане на червото по-малко от 30 cm. Обикновено се отнася за илео-цекалната локализация (до 30 cm илеум ± десен колон), но и за изолираната дебелочревна, евентуално и проксималната тънкочревна болест.

2.4. Разпространената БК включва засягане на и повече от 100 cm от червото, независимо от локализацията. Т.н „сива зона” е без ясно разграничаване на нормална от засегнатата лигавица на рзпространение между 30 и 100 cm.

II. Диагноза

1. **Клиничните белези** най-често включват:

 Хронична диария (над 6 седмици) и/или коремна болка, последвани от редукция на телесна маса, ректално кървене, перианални или анални фистули/фисури или абсцеси; авти (язви) в устата

 Палторна коремна болка или повишена чувствителност, палпираща се маса

 Системни оплаквания - отпадналост, анорексия, тахикардия или повишена температура; анемия

 Изяви извън ГИТ - болки по ставите, кожни и очни промени

2. **Начални лабораторни изследвания**

- Търсят се прояви на остър и/или хроничен възпалителен процес, анемия, дехидратация, малнутриция и малабсорбция; увреждане на други органи и системи. Включват пълна кръвна картина, биохимични изследвания, фекален калпротектин, С-реактивен протеин /СУЕ; Изключва се инфекция (бактерии, паразити, вируси) - микробиологични, вкл. Clostridium difficile токсин, имунологични и серологични изследвания, туберкулинова проба / гама- интерферонов тест.

Повишеният CRP е показател за активна болест или бактериално усложнение. Стойностите на CRP може да бъдат използвани при определяне на лечението и при проследяването на пациентите. Полезни са за оценка на риска от релапс.

3. **Фекален калпротектин** Повишените фекални нива на калпротектин отразяват интестиналното възпаление и при БК имат 90% предсказваща стойност за ендоскопски активна болест.

4. Основни диагностични изследвания

4.1. Първа линия изследване за доказване на диагнозата и оценка на тежестта е **илеоколоноскопия с биопсии** от терминалния илеум и от всяка част на дебелото черво за търсене на микроскопски промени за БК с последващо **хистологично изследване.**

4.2. Изследвания за оценка на локализацията и разпространеността на БК в горния гастроинтестинален тракт и тънкото черво включват:

- Фибргастродуоденоскопия с биопсии и последващо хистологично изследване

- Образни изследвания: КТ / МР - ентерография или ентероклиза; абдоминална ехография, контрастно - усилена абдоминална ехография и Doppler ехография .

- Капсулна ендоскопия

- Двойно-балонната ентероскопия (ДБЕ) - при необходимост от биопсичен материал за хистологично изследване

- Диагноза на усложненията – обзирна рентгенография, абдоминална ехография, КТ или МРТ на корем/малък таз; фистулография

Прогностични фактори

Рисковите фактори за определяне на тежко протичане през първата година от диагностициране на заболяването са: трайни инвалидизиращи симптоми и нарушено качество на живот, чести екзацербации, развитие на необратими пенетриращи и/или стриктуриращи лезии и необходимост от повторни курсове с кортикостероиди или оперативно лечение.

Някои от тези предиктивни фактори към момента на диагностициране на заболяването като млада възраст (под 40 г), нужда от КС при диагностициране на болестта, перианално засягане, тютюнопушене и разпространено тънкочревно заболяване са асоциирани с висок риск от инвалидизация (нужда от хоспитализации, два или повече курса КС, имуномодулатори или оперативно лечение) в първите 5 години след поставяне на диагнозата. При наличие на два или повече рискови фактори при един пациент трябва да се обсъди ранно включване на имуномодулатори и/или биологични средства.

III. Лечение

1. Използвани лекарствени продукти

1.1. Кортикостероиди (КС)

- **Prednisolone** – до 100 mg /дневно или 0.75 - 1mg/kg/дневно или друг КС в еквивалентна доза

- **Budesonide** - стомашно-устойчиви капсули: *първоначална (индукционна) доза* – 9 mg /дневно PO (лека до умерена активност, при засягане на илеум и/или възходящ колон)

- **Budesonide**- стомашно-устойчиви гранули: *първоначална (индукционна) доза* – 9 mg /дневно PO (лека до умерена активност, при засягане на илеум и/или възходящ колон)

Methylprednisolone fl. За венозно приложение

1.2 Mesalazine стаомашно устойчиви таблетки 500 mg – доза до 4 g/ дневно.

1.3. Имуномодулатори (имуносупресори)

- Тиопурини - Azathioprine – 2 - 2.5 mg/kg/ дневно PO или - **Mercaptopurine** - 1 - 1.5 mg/kg/ дневно PO или дозиране според метаболитните нива.

- **Methotrexate -** първоначална (индукционна) доза 25 mg IM или SC/ седмично; поддържаща доза – 15 mg IM или SC/ седмично

1.4 Антибиотици

Metronidazole tabl. 250 mg; Ciprofloxacine tabl. 500 mg.

1.5. Биологични средства

- инхибитори на TNF алфа

Adalimumab – при нелекувани или неуспешно лекувани с infliximab; *Първоначална (индукционна) доза*: **1.** 80 mg през седмица 0, последвани от 40 mg през седмица 2 или **2.** 160 mg през седмица 0 (под формата на четири инжекции в рамките на едно денонощие или като две инжекции дневно в два последователни дни), след което 80 mg през седмица 2; *Поддържаща доза* : 40 mg през седмица или всяка

Infliximab - *Първоначална (индукционна) доза***:** 5 mg/kg интравенозна инфузия на 0, 2 и 6 седмици; *Поддържаща доза:* 5 mg/kg интравенозна инфузия на всеки 8 седмици

- **анти – интегринови**

Vedolizumab - *Първоначална (индукционна) доза***:** 300mg интравенозна инфузия на 0, 2, 6 (и 10) седмици; *Поддържаща доза:* 300mg интравенозна инфузия на всеки 4 или 8 седмици

2. Лечение според разпространеността и активността на болестта

2.1. БК с илеоцекална локализация

2.1.1 С лека активност

- Предпочитаното лечение - **будезонид 9mg /дневно** (по-малко странични ефекти). Ползата от месалазина е ограничена. Ефективен е в дози не по-малки от 4 g/дневно. Антибиотиците не се препоръчват поради чести странични ефекти.

2.1.2. С умерено изразена активност

- **Будезонид** 9 mg/ дневно или системни **КС** (еднаква ефективност). Антибиотици - при съмнение за септични усложнения. При липса на ефект е възможно комбиниране на **КС с тиопурини или метотрексат. Анти-TNF терапия или анти- интегринови** - алтернатива при активност и стероидна зависимост, рефрактерност или непоносимост.

Подборът на лечение зависи от клиничните особености, предишния отговор към терапията, фенотипа на болестта и съпътстващите заболявания. Особено внимание трябва да се обърне на стремежа към минимално приложение на КС (неподходящи за поддържане на ремисия), въпреки че те остават ключови за лечението на БК. Ефективен метод за минимизиране на КС терапия е ранното включване на анти-TNF/ анти-интегринови препарати. Комбинираното лечение с имуномодулатор и биологична терапия за постигане и поддържане на ремисия в избрани случаи показва по-добри резултати от монотерапията с биологична терапия.

2.1.3. Тежка активна БК

Първоначално лечение: **системни КС**

При релапс и активност на заболяването - **анти-TNF / анти-интегринови** медикаменти с или без **имуномодулатор.** При редки релапси - повтаряне на КС курс с добавяне на **имуномодулатор.** При наличието на септични усложнения или локални възпалителни промени е удачно добавяне на **антибиотици** - стандартна доза ципрофлоксацин или метронидазол към КС. Алтернатива.

През последните години чрез определянето на клинични критерии за лоша прогноза (към момента на диагнозата на болестта) се промени прага за включване на биологична и имуномодулаторна терапия. Имайки предвид, че продължителното лечение с биологични средства се свързва със значителна редукция на хирургичните намеси и хоспитализациите, вероятно е този праг да се редуцира още повече.

2.2. БК с локализация в колона

Активната БК – първа линия - **системни КС**

Релапс или рецидив - терапия на избор е **анти-TNF / анти-интегринови препарати със или без имуномодулатор**, при умерена или тежко изразена активност на заболяването.

При редки релапси – може да се обсъди повтарянето на **КС** курс с добавяне на **имуномодулатор.**

При продължаващи симптоми въпреки КС (със или без имуномодулатор), и активност- **анти -TNF / анти-интегринова** терапия.

Алтернатива е хирургичното лечение. Ако пациентите не отговорят или загубят отговор към биологичната терапия - хирургично лечение. В някои случаи заболяването е толкова тежко и агресивно, често в комбинация с перианален сепсис), че прекъсването на пасажа е необходимо за контрол на оплакванията, след което биологичната терапия може да бъде безопасно използвана.

Няма доказателства, че месалазинът е ефективен при активна БК в колона, но все още е спорно мнението за добавянето на топичен месалазин към основната терапия на БК, засягаща левия или дисталния колон.

2.3. БК с разпространено тънкочревно засягане

- **Системни КС** с ранно включване на съпътстващ **имуномодулатор (**тиопурини или метотрексат). **Анти-TNF / анти-интегринови** с или без **азатиоприн** при релапс, умерена или тежка активност на заболяването. Ранното включване на биологична терапия е препоръчително при пациенти с лоши прогностични фактори и е особено ефективно при

пациенти с постоперативна БК . Алтернативно лечение – хирургия. Допълнително лечение - ентерално хранене

Възпалителният товар е по-голям при разпространено (>100 cm), отколкото при локализирано заболяване. Оперативното лечение крие рискове от синдром на късото черво. Подходяща алтернатива е използването на ентерално хранене с или без анти-TNF терапия преди извършване на множествени стриктуропластики. Този хирургичен подход е най-приложим при стари, изолирани и фиксирани стриктури. Следоперативното лечение е ключово за предотвратяване на релапс. Могат да бъдат използвани анти-TNF и имуномодулатори в зависимост от интервала от предишната операция или от периода на диагностициране на болестта до момента на операцията, тъй като тези фактори могат да предскажат агресивността на БК, която постоперативната терапия ще модифицира.

2.4. БК, засягаща хранопровода, стомаха и дуоденума

- **Системни КС и имуномодулатори** (тиопурини или метотрексат), заедно с инхибитор на протонната помпа. **Анти TNF/ анти-интегринови препарати** -за тежки или рефрактерни случаи. Алтернативна терапия. Дилатация или хирургия са методи на избор при обструкция.

Липсват данни от контролирани проучвания за ефективността на различните терапевтични режими, въпреки че локализацията в горния ГИТ се асоциира с лоша прогноза. Ето защо и при тези пациенти прагът за включване на анти -TNF терапия е нисък.

3. Лечение според естествения ход

Нова цел пред лечението на БК е стремежът да се промени естествения ход на болестта. Пациентите с предполагаема лоша прогноза (надеждни рискови фактори имат най-голяма полза от ранното включване на имуномодулатори или биологична терапия. Всички биологични препарати са по-ефективни, когато са въведени по-рано в хода на болестта.

Индикации за стартиране на биологична терапия

Анти-TNF препарати са втора линия на лечение при пациенти с умерено тежка и тежка форма на БК (CDAI >220), при които първа линия на лечение (КС и имуномодулатори) е била неуспешна, контраиндикирана или има нетолерантност. Антиинтегриновите лекарствени продукти се прилагат при неотговорили, респ. нетолериращи предходна терапия, вкл. анти-TNF препарати. Противопоказания за стартиране на лечение са:

Бременност и лактация, активна или латентна туберкулоза, сепсис или друга тежка инфекция, остър или хроничен вирусен хепатит, инфекция с HIV, онкологични и хематологични заболявания, автоимунни и демиелинизиращи процеси, застойна сърдечна недостатъчност (NYHA III-IV). Проследяването на пациентите е с клиничен

преглед и лабораторен контрол на всеки 6 месеца и ендоскопияБ образно изследване на всеки 12 месеца. Критерии за продължавене на лечението са повлияване на клиничната симптоматика, биохимична (нормализиране на CRP и фекалните маркери), ендоскопска ремисия и лигавично оздравяване, вкл. спад на CDAI< 150. Противопоказания за продължаване на лечението са алергични и инфузионни реакции, значими отклонения в лабораторните показатели, тежки инфекции, поява на кожни, неврологични или автоимунни заболявания, онкологични заболявания.

Терапевтични препоръки при използване на анти-TNF лекарствени продукти:

- Всички анти-TNF препарати имат сходна ефикасност и профил на нежелани ефекти, ето защо изборът се определя от достъпността, начинът на приложение, предпочитанията на пациента.

- Скъсяване на интервала на приложение или увеличаването на дозата при активна БК са подходящи преди превключване на друг препарат от същата група

- При непоносимост/ нетолерантност към определен анти-TNF препарат, особено тежко изразена, смяната с друг е подходящ избор. При липса на отговор след смяната трябва да бъдат обсъдени хирургични методи на лечение.

- Първична липса на отговор (след 12-седмичен курс на лечение) и наличие на активна болест - да бъде използван алтернативен анти-TNF препарат.

- Вторичната загуба на отговор е показание за терапевтично лекарствено мониториране/ изследване на анти-лекарствени антитела и последваща преценка за дозова оптимизация, добавяне на имуномодулатор, превключване към алтернативен анти-TNF препарат или превключване на анти-интегринов лекарствен продукт.

- Лечението с анти-TNF препарати е ефективно при активна възпалителна форма на БК, но трябва да бъде прилагано внимателно при пациенти със симптоми на обструкция.

- Необходимо е мониториране, ранна диагноза и лечение на опортюнистичните инфекции при анти-TNF терапията антибиотици, туберкулостатици, противогъбни и противовирусни средства .

Терапевтични препоръки при използване на биоподобни медикаменти

Ефикастността на биоподобните лекарствени продукти е еднаква с тези на референтния лекщарствен продукт, при използване съгласно КХП. Страничните ефекти или загубата на ефект на база имуногенност към определен биологичен продукт не може да се очаква

да бъде преодоляна чрез биоподобния продукт. Приемливо е превключване от референтен към биоподобен продукт. Липсват достатъчно доказателство за обратното превключване, за превключване между биоподобни продукти или различни многократни превключвания. От имунологична гледна точка превключване по не-медицински причини в рамките на 6 месеца от страна на определен биологичен продукт не е желателно. Превключването от референтен продукт към биоподобен трябва да бъде предшествано от обсъждане с пациента.

4. Лечение на релапса

Първоначалното лечение е съобразно с предишната успешно използвана терапия. медикаментите. При ранен релапс – **имуномодулатор,** ако той е умерен или тежък - **анти-TNF /** анти- интегринова терапия.

5. Рефрактерна на КС БК

- Активна БК, рефрактерна на КС - **анти-TNF/ анти-интегринови** с или без имуномодулатори (тиопурини или метотрексат). Всички биологично препарати имат сходна ефективност за лечение на рефрактерната на КС БК самостоятелно и в комбинация с имуномодулатор. Алтернатива - хирургия

6. Поддържане на медикаментозно индуцирана ремисия при БК

Изборът зависи от следните основни фактора: хода на болестта (начална изява, честота и тежест на пристъпите), разпространението (локализирана или разпространена), ефективността и толеранса към предшестващата терапия - за индукция на ремисия или поддържаща; наличието на биологични или ендоскопски признаци на възпаление, риск от възникване на усложнения

6.1 Ремисия достигната с КС при първи тласък на БК

6.1.1 Първи избор

- Няма достатъчно доказателства за ефикастността на месалазина като поддържаща ремисията терапия.

6.1.2. При **релапс -** интензифициране на поддържащата терапия. КС не трябва да бъдат използвани за поддържане на ремисия. Алтернативно лечение – хирургия при локализирано заболяване.

- При **разпространено заболяване** - ранното приложение на **азатиоприн**

- При **зависимост от КС** - **тиопурини или метотрексат** с или без **анти-TNF/ анти-интегринова** терапия, алтенатива - хирургия

- Релапс при лечение с азатиоприн или меркаптопурин –дозата да бъде оптимизирана до поява на левкопения, съответно > 2,5mg/kg за **азатиоприн** и >1.5mg/kg за **меркаптопурин** или смяна на терапията с **метотрекса**т или **анти-TNF/ анти-интегринова терапия.** Алернативно лечение –хирургия

- Релапс при лечение с анти-TNF – продължаване на **анти-TNF/ анти-интегриново** лечение- самостоятелно или в комбинация с **азатиоприн;** последния да бъде използван като монотерапия - при пациенти, нелекувани с тиопурини

6.2. Продължителност на поддържащата терапия

При пациенти в ремисия на подържащо лечение с азатиоприн, прекъсване на лечението може да бъде обсъдено след 4 години след настъпване на ремисията. Ползата и рисковете от продължаването на азатиоприна трябва да бъдат да се оценят индивидуално и обсъдени с пациента. Рискът от развитие на не-Ходжкинов лимфом е минимален и трябва да бъде съобразен с факта, че повече от половината пациенти без терапия релапсират в рамките на 3 години.

Не могат да бъдат дадени препоръки за продължителността на лечението с метотрексат или биологичните препарати, въпреки че се предвижда продължителна употреба, ако е необходимо. Ползата и рисковете от това трябва да бъдат обсъдени за всеки пациент.

6.3. Терапевтични насоки за използването на лекарства за поддържане на ремисия при БК

Месалазинът не се препоръчва поради липса на ефективност. КС не са ефективни. Будезонидът може да отложи настъпването на релапс след индуцирана ремисия, но само в краткосрочен план. Не е ефективен в поддържането й в продължение на 12 месеца. Той може да замести преднизолона в случайте на зависими от стероиди пациенти и да подобри толерантността.

Азатиопринът в дози 2-2.5 mg/kg е ефективен за поддържане на ремисията. Доказан е стероид-спестяващия му ефект. Ранното му включване може да подобри изхода от лечението. **Меркаптопурин** в доза 1-1.5 mg/kg е с еднаква на азатиоприна ефективност. **Метотрексатът**, прилаган мускулно, е ефективен за поддържане на ремисия, поне при пациенти, при които ремисията е постигната с него. Дългосрочното проследяване на тези пациенти не показва повишен риск от тежко чернодробно увреждане. Прекъсването на лечението е последвано от висок процент на релапси.

Анти-TNF (инфликсимаб, адалимумаб) или **анти-интегринови (ведолизумаб)** са ефективни за поддържане на ремисията при пациенти, отговорили на индукционната терапия. Стойността на комбинираната терапия на **имуномодулатори с антиTNF/ анти-интегринови препарати** все още се обсъжда. Под внимание трябва да се вземе по-високия риск от поява на опортюнистични инфекции и лимфоми в резултат от комбинирането им.

Въпросът за избор на момента на безопасно спиране на биологичното лечение след период на продължителна ремисия е спорен. Данните сочат релапс на поне 50% от 68 пациентите след едногодишно прекъсване на лечението. Оптимален подход е идентифициране на подгрупата пациенти с най- нисък риск от релапс на база биологични и ендоскопски маркери, които да останат на поддържащо лечение с имуносупресор.

При пациенти с релапс, **повторният курс с биологично лечение** обикновено постига ремисия.

7. Хирургично лечение

В случаите на усложнена болест на Крон хирургичното лечение на ранен етап е алтернатива на медикаментозната терапия. Мултидисциплинарни срещи за обсъждане на терапевтични стратегии за отделните пациенти са препоръчителни особено при комплицираните случаи на БК.

Въпросът за по-високата честота на периоперативни усложнения по време и след лечение с анти TNF лекарства остава спорен. Интервалът на безопасност остава да бъде определен. Преднизолонът в доза 20 мг дневно или еквивалент за повече от 6 седмици е рисков фактор за хирургични усложнения. Ето защо КС трябва да бъдат спрени, ако е възможно. Азатиопринът може да бъде използван безопасно в периоперативния период и след това.

Тютюнопушенето е главен рисков фактор за постоперативен релапс и всички пациенти трябва да бъдат насърчавани активно да спрат пушенето преди операцията. При пациенти със значителна загуба на тегло може да бъде обмислено предоперативно ентерално или парентерално хранене. Ниските нива на серумния албумин обикновено са резултат на неконтролиран сепсис с или без придружаваща малнутриция. В тези случаи е уместно дрениране на септичния фокус заедно с ентерално хранене.

8. Специални групи пациенти с БК

8.1. Пост-оперативни рецидиви

При липса на лечение след операция ендоскопски рецидив се наблюдава в 65-90% в следващите 12 месеца, а след 3 години – 80-100%. Предиктори на пост-оперативен

рецидив са: тютюнопушене; предходна чревна операция; пенетрираща болест; 69 перианална болест; резекция на голям тънкочревен сегмент; липса на пост-оперативно лечение.

Илеоколоноскопията е златен стандарт за диагнозата на пост-оперативния рецидив. Препоръчва се да бъде направена в първите 6-12 месеца след операцията. Ендоскопският рецидив предшества клиничния. Прогнозата е лоша при наличие на тежки ендоскопски изменения. Абдоминалната ехография, МР-ентерография и капсулната ендоскопия са алтернатива в оценката на пост-оперативния рецидив.

Профилактиката е задължително медикаментозна. Средство на избор са **топурините**. Те са по-ефективни в сравнение с месалазин (само при изолирана илеална резекция) и имидазоловите антибиотици (по-трудно се понасят). Лечението се започва 2 седмици след операцията и продължава поне 2 години. При тежките случаи се използва биологична терапия.

8.2. Фистулизираща БК

Перианални фистули - МРТ на малък таз е средство на избор за поставяне на диагнозата в комбинация със сигмоидоскопия за оценка на луменната активност на болестта. Аноректалната ехография може да бъде алтернатива. Най-често се фистулите се разделят на *прости* и *усложнени (класификация на Parks)*. Преди започване на л*ечение* трябва да се изключи наличие на перианален абсцес. Ако има такъв, той се дренира. Простите фистули се лекуват само при симптоматика. Препоръчва се поставяне на Сетонов катетър или фистулотомия в комбинация с метронидазол 750- 1500 mg/д или ципрофлоксацин 1000 mg/д. Тиопурин/ите - са втора линия, а биологичната терапия – трета линия.

При усложнена перианална болест се поставя Сетонов катетър в комбинация с **антибиотик тиопурини** - първа линия. **Биологичната терапия** е втора линия на избор. Ако има активна луменна болест, то тя се лекува. *Оценката на ефекта от лечението е* клинична - липса/наличие на секреция от фистулата и с образна методика – проследяване на затваряне на фистулния ход (МРТ, КТ). За поддържащо лечение се използват тиопурини, биологична терапия или Сетонов катетър, както и комбинация от медикаментозна терапия и дренаж. Поддържащото лечение продължава поне една година. При липса на отговор към биологичната терапия се препоръчва добавяне на азатиоприн или метотрексат в комбинация с антибиотици. Проктектомията е последна опция за лечение. По отношение на другите фистули няма достатъчно опит, нито клинични проучвания. Подходът е индивидуален при всеки пациент. Обикновено медикаментозната терапия върви успоредно с оперативната намеса.

8.3. Стриктури

При пациенти с **къси стриктури** може да се обсъди ендоскопска балонна дилатация.

8.4. Психосоматични нарушения

Тревожността, депресията и психо-социалния стрес са по-скоро последствие от БК, а не причина. Степента на психологичен дистрес корелира с тежестта на болестта и предсказва качеството на живот. Препоръчително е оценката на депресията при болните в екзацербация и тези с коремна болка по време на ремисия. Желателно е следенето на пациентите за развитие на тревожност и депресия и провеждане на съответно лечение при необходимост. Изборът на психотерапевтичния метод зависи от психологичното нарушение и трябва да се извършва от съответни специалисти.

9. Корекция на дефицитите при малабсорбция

УЛЦЕРОЗЕН КОЛИТ (УК)

I. Класификация и определения

За класифициране на БК се използа **Монреалската класификация** от 2005 г. която включва следните категории:

A. Възраст при първата диагноза: A1 до 16 г., A2 16 г. - 40 г. , A3 над 40 г.

E. Разпространеност: E1 – проктит (възпалителният процес обхваща само ректума); E2 – лявостранен колит, известен още и като дистален (възпалителният процес е дистално от flexure lienalis); E3 – разпространен колит (проксимално от flexure lienalis, вкл. панколит).

Съществуват доказателства, че възрастта на диагностициране на УК има връзка с изхода на заболяването. Диагностицираните преди 16-годишна възраст имат по-агресивен клиничен ход, докато диагнозата в по-късна възраст е свързана с по-нисък риск от колектомия. УК, установен в много млада възраст има различна етиология и прогноза.

II. Определения

2.1 Клинична активност. Клиничната активност (тежест) на УК се класифицира като **ремисия, лека, умерена или тежка.** Това подразделяне отразява биологичната активност, а не отговора от провежданото лечение. Терминът тежък (или „остър тежък колит“) се предпочита пред „фулминантен“ клит.

Ремисията включва пълно изчезване на симптомите (брой на дефекациите ≤3/дневно, без ректално кървене и без наличие на спешни позиви за дефекация) и възстановяване на дебелочревната лигавица при ендоскопското изследване (ендоскопски нормална

игавица). Липсата на остър възпалителен инфилтрат в хистологичен материал е в подкрепа на ремисията.

УК с умерена активност трябва да се разграничи от този с лека активност поради различната терапия и нейната ефективност.

Предлагат се много индекси за оценка на тежестта на заболяването, но нито един от тях не е изцяло валидиран. В ежедневната практика се прилагат модификации на оригиналните критерии на Truelove и Witts, а напоследък и използвания в клиничните проучвания модифициран индекс на Mayo (табл. 1). Европейската асоциация за Крон и колит (ECCO) от 2012 г. предлага за оценка на активността (тежестта) да се използва комбинация от клинични прояви, лабораторни данни, образни и ендоскопски параметри, вкл. хистология .

Таблица 1. Индекс на Mayo.

Индекс на Mayo	**0**	**1**	**2**	**3**
Честота на дефекации/дневно	Нормална	1-2/дневно > нормално	3-4/ дневно > нормално	5/ дневно > нормално
Ректално кървене	Не	Слабо	Видимо	Изразено
Мукоза	Норма	Лека ранимост	Умерена ранимост	Спонтанно кървене
Обща оценка на лекаря	Норма	Лек УК	Умерен УК	Тежък УК

Траен терапевтичен отговор се приема при достигане на оздравяване на лигавицата (клинична, биохимична, ендоскопска и хистологична ремисия). Първоначалният ефект от терапията се приема при понижаване на индекса на активност с повече от 30%, заедно с намаляване на ректалното кървене и ендоскопския субиндекс (0 или 1).

1.2 Рефрактерен на терапия УК

Освен **КС-рефрактерност,** УК може да бъде **рефрактерен** и на **имуномодулатори -** активна болест или релапс, независимо от лечението с тиопурини в адекватни дози (напр. азатиоприн 2–2.5 mg/kg/дневно или меркаптопурин 1.5 mg/kg/дневно при липса на левкопения), най-малко в продължение на 3 месеца.

Под **рефрактерен дистален колит** се разбира персистиране на симптомите поради възпаление, ограничено в ректума (проктит) или лявостранен колит, независимо от лечението с перорални и локални КС и с месалазин за 4-8 седмици.

II. Диагноза

1. Клиничните белези най-често включват:

1. Кървава диария, ректално кървене и/или спешни позиви за дефекация ; нощни дефекации

2. В случаите с лека или дори с умерена активност физикалното изследване може да бъде без отклонения

3. Системните оплаквания - отпадналост, анорексия, повишена температура, тахикардия, промени в атериалното нлягане, загуба на телесна маса са прояви на тежка активност

4. Извънчревни прояви.

Повечето от симптомите са в зависимост от възпалението на ректума, което винаги е ангажиран, независимо от разпространението на заболяването. Възпаленият ректум създава невъзможност за задържане на съдържимото, вкл. газове и течнос.

2. Начални лабораторни изследвания

СУЕ, пълна кръвна картина, , серумно желязо, ЖСК, феритин, С-реактивен протеин (CRP) и биохимични показатели и др.; *Микробиологични* изследвания- за чревни патогени, вкл. Clostridium difficile toxin. Необходима е оценка на имунизационния статус към различни вирусни заболявания и туберкулоза; изключване на инфекция с цитомегаловирус (CMV), паразити .

3. Фекален калпротектин - надежден маркер за интестинално възпаление и при УК

4. Основни диагностични изследвания

Колоноскопия с множество биопсии - за предпочитане с илеоскопия и сегментни биопсии, вкл. на ректума е основен диагностичен метод. При тежък УК - *обзорна ренгенография* на корема и потвърждаване на активността чрез *сигмоидоскопия* с или без биопсия като първа линия изследване. При остър тежък колит *тотална* колоноскопия не се препоръчва поради риск от перфорация. **Хистологичното изследване** потвърждава диагнозата, определя активността и открива интраепителиална неоплазия (дисплазия). При всяка установена **стеноза на дебелото черво** трябва за се изключи КРК.

При невъзможност за ендоскопско изследване на дебелото черво може да се приложат образни изследвания, като двойно-контрастно рентгеново изследване - *иригография*, **КТ**

и/или МР колонография. Абдоминалната ехография е полезна за мониториране на активността на заболяването, разпространеността и ефекта от лечението.

Необходимо е изключване на инфекция. При съмнителна диагноза е необходимо повторно ендоскопско и хистологично изследване след интервал от време.

Прогностични фактори

Идентифицирането на пациентите с лоша прогноза (навременна оценка на факторите, свързани с прогресиращ ход) е от изключителна важност за определяне на поведението с цел намаляване на прогресията на болеста, колектомията и развитието на колоректален карцином.

Факторите, предсказващи неблагоприятен ход и риск от колектомия са: възраст под 40 г., нужда от КС при диагнозата, разпространен колит, дълбоки язви, персистиране на хистологичните и лабораторни белези за възпаление като повишен фекален калпротектин, СУЕ над 30 mm (повишен CRP) и нисък албумин, Псевдополипозата и дисплазията, както и нефункциониращото черво (тип “оловна тръба”) с нарушения в пермеабилитета и хронична водниста диария са по-късни, но също така важи прогностични фактори.

III. Лечение на УК

Лечението на активния УК е в зависимост от тежестта на активността, разпространението, характера му (честота на релапсите, еволюция на болестта, терапевтичен отговор, нежеланите лекарствени реакции , наличието на извънчревни прояви, възраст на диагностициране и продължителност на заболяването).

Възможностите на съвременното лечение на УК осигуряват активно противовъзпалително въздействие на мястото на възпалителните промени(проктит, ляв колит) - оптимална локална терапия в комбинация със системно приложение на ЛС), както и навременна ранна имуномодулираща/анти-TNF терапия при умерено тежък и тежък УК самостоятелно или в комбинация. Модерните терапевтични алгоритми, включващи анти-TNF в комбинация с имуномодулатори са с висока ефективност при ранно приложение у високо-рискови пациенти.

1. Използвани лекарствени продукти

1.1. Mesalazine

1. Mesalazine - стомашно устойчиви таблетки: първоначална (индукционна) доза - 1.5 g - 3.0 g/дневно PO, максимално – до 4.0 g/дневно при тежък УК; поддържаща доза -1.5 g/ дневно PO

2. Mesalazine - стомашно устойчиви гранули с удължено действие: първоначална (индукционна) доза - 1.5 g -3.0 g /дневно PO; поддържаща доза -1.5 g /дневно PO, при повишен риск – до 3 g /дневно PO

3. Mesalazine с локално действие –супузитории за ректално приложение: първоначална (индукционна) доза - 1.5 g /дневно ректално; поддържаща доза –0.75-1.0 g /дневно ректално

4. Mesalazine с локално действие –ректална суспензия (клизма)-4g/60 ml първоначална (индукционна) доза - 4g дневно ректално (до отзвучаване на острото състояние –най-често 8-12 седмици)

1.2. Кортикостероиди (КС)

Prednisone tabl. 5 mg или Methylprednisolone tabl. 4 mg 40 mg/ дневно PO, максимално – до 60 mg/дневно PO по схема с намаляване за 8-10 седмици.

Methylprednisolone 40-60 mg /дневно IV, максимално – до 80 mg /дневно IV

Budesonide с локално действие (ректална пяна): първоначална (индукционна) доза - 2 mg (1 впръскване) /дневно , ректално (активен УК -проктит, ляв колит)

1.3. Имуномодулатоли (имуносупресори)

Тиопурини:

Azathioprine – 2 - 2.5 mg/kg/ дневно PO

Mercaptopurine - 1 - 1.5 mg/kg/ дневно PO

Methotrexate - първоначална (индукционна) доза 25 mg IM/ седмично; поддържаща доза – 15 mg IM/SC седмично

1.4. Биологични средства (инхибитори на TNF алфа; анти-интегринови)

Инфибитори на TNF алфа

Adalimumab – при нелекувани или неуспешно лекувани с infliximab

Първоначална (индукционна) доза**:** 160 mg през седмица 0 (под формата на четири инжекции в рамките на едно денонощие или като две инжекции дневно в два последователни дни), след което 80 mg през седмица 2; Поддържаща доза **:** 40 mg през седмица или всяка седмица

Golimumab

Първоначална доза 200 mg; 100 mg през втора седмица, след това по 50 mg/100 mg в зависимост от телесното тегло един път месечно

Infliximab

 Първоначална (индукционна) доза**:** 5 mg/kg интравенозна инфузия на 0, 2 и 6 седмици; поддържаща доза**:** 5 mg/kg интравенозна инфузия на всеки 8 седмици

Анти – интегринови

Vedolizumab - *Първоначална (индукционна) доза***:** 300mg интравенозна инфузия на 0, 2, 6 (и 10) седмици; *Поддържаща доза:* 300mg интравенозна инфузия на всеки 4 или 8 седмици

2. Лечение според разпространеността и активността на болеста:

2.1. Проктит

2.1.1 Л***ек и умерено тежък проктит***

Първоначално (индукционно) лечение: **Комбиниране на месалазин с локално действие (супозитории месалазин 1g дневно**, алтернатива - **ректалната пяна) с перорален месалазин** или **локално приложение на КС** - по-ефективно от самостоятелното им приложение и се препоръчва за увеличаване на ефективността на терапията. Локално приложеният месалазин е по-ефективен от локалното лечение с КС за постигане на ремисия. Втора линия: **КС**: при пациенти, непонасящи локален месалазин; пациенти, които не се повлияват от орален / локален месалазин и локални КС трябва да бъдат лекувани допълнително с орални КС

2.1.2. **Р*ефрактерен*** проктит - **имуносупресори** и/или **биологични средства**.

2.2. Левостранен колит

2.2.1 ***Лек и умерен левостранен УК***

- Първоначално (индукционно) лечение: **Месалазин клизми** 1g дневно, комбинирани с **перорален месалазин** над 2g дневно.

Самостоятелното приложение на локални КС или месалазин, както и монотерапията с перорален месалазин е по-слабо ефективно от комбинираната перорална и локална терапия с месалазин. Локалният месалазин е по-ефективен от локалния КС. Еднократното дозиране на месалазина е толкова ефективно, колкото и фракционираното. Ефективността на месалазиновите клизми и пяна, на малкия (по-добра поносимост) и големия обем за постигане на ремисия е еднаква.

- Втора линия: Системното приложение на **КС** - ако симптомите не се повлияват от месалазин.

Решението за включването на КС към стандартната терапия зависи от отговора и толеранса към месалазина, предпочитанията на пациента и опита на лекуващия лекар. Показано е при влошаване на симптомите; персистиране на ректалното кървене след 10-14 дневна комбинирана терапия с аминосалицилати; липса на трайно подобрение на всички симптоми на УК след 40 дневна адекватна месалазинова терапия.

2.2.2. Тежък левостранен колит

Обикновено е индикация за хоспитализация и **интензивно лечение със системна терапия.**

2.3. Разпространен УК

2.3.1 Лек до умерено тежък разпространен колит

Първоначално лечение: **Перорален месалазин** в доза над 2g дневно, в комбинация с **локален месалазин** (при добра поносимост).

Втора линия: Системно приложение на КС - ако симптомите не се повлияват от месалазин.

В случай на релапс на фона на поддържаща терапия с перорален месалазин >2g/дн или имуномодулатори - **КС** (преднизолон 40 mg дневно за една седмица, след което дозата се намалява с 5mg седмично за общо 8 седмици). Използват се и други схеми, но е разумно всеки център да ползва определена схема, за да може стероидната зависимост да бъде рано разпозната. Това улеснява включването на имуномодулатори. Късите курсове (< 3 седмици) са свързани с риск от ранен релапс, а дози на преднизолона ≤ 15 mg дневно не са ефективни при активно заболяване.

2.3.2 Тежък разпространен колит - показание за **хоспитализация и интензивно лечение**.

2.4 Тежък УК независимо от разпространението

Всички пациенти с тежък УК трябва да бъдат хоспитализирани за интензивно лечение, провеждано от мултидисциплинарен екип (гастроентеролог и хирург с опит в колопроктологията).

2.4.1 **Остър тежък УК** (потенциално животозастрашаващо състояние)

Основно лечение**: Венозното** приложение на **КС** (напр. метилпреднизолон 60 mg/24ч). По-високите дози не са по-ефективни, но по-ниските са по-малко ефективни. Болусното приложение и продължителната инфузия са еднакво ефективни. Удължаването на терапията повече от 7-10 дни не носи по-голям ефект. Сумарният терапевтичен отговор към КС, независимо от вида на лекарството, достига 67%. Оценка на отговора към венозни КС - най-добре и обективно след третия ден (Oxford score).

2.4.2. **Рефрактерен на венозни стероиди УК независимо от разпространението**. Втора линия на лечение: „**спасителна”** терапия - **инфликсимаб** в единична доза 5 mg/kg (доказана ефективност като терапия на спасението).**; циклоспорин** или **такролимус** (индикация извън КХП). Ако няма подобрение в рамките на 4-7дни от т.н. „спасителна” терапия - колектомия. Трета линия на лечение може да бъде обсъждана само в специализирани центрове.

Допълнителни мерки – реаничационни мероприятия и корекция на жизнено важни функции и отклонения към венозните КС, напр. калий електролитни разтвори с прибавени К (най-малко 60 mmol/дневно) и калциеви соли; глюкозни разтвори; антибиотици, покриващи анаеробно и аеробна флора (метронидазол, тобрамицин, ципрофлоксацин или ванкомицин), лечение на CMV или C.difficile инфекция, ентерално и парентерално хранене, корекция на дефицити и др; локална терапия (месалазин или стероиди) – при поносимост; кръвопреливане - за поддържане на хемоглобина над 80-100g/l.; белтъчни продукти (Human albumin) и плазма- при албумини под 30 g/l, поливитаминни препарати, антисекреторни средства парентерално (Н2 блокери, ИПП); нискомолекулен фракциониран хепарин – профилактично поради тромбофилното състояние

- При редукция на телесното тегло над 10% и невъзможност за приемане на храна е показано тотално парентерално хранене.

При усложнения на тежкия улцерозен колит се пропоръчва следното поведение: **токсична дилатация (мегаколон) -** интензифициране на медикаментозното лечение, ванкомицин и по-ранна хирургична намеса.. Поставянето на назогастрална сонда е безполезно.; **Перфорация -** хирургия **Други** усложнения: масивен **кръвоизлив** (медикаменти, хирургия)- кръвопреливане, железни прпарати; тромбоемболизъм, вкл. тромбоза на интрацеребралните синуси адекватна антитромбозна терапия.

2.5 Рефрактерен проктит / дистален колит

- Пациентите, които не отговарят на пероралните стероиди, комбинирани с локален и перорален месалазин, се характеризират като рефрактерни.
- Терапевтичните опции: **КС - венозно**(най-често ефективни), оралено или локално; приложение на циклоспорин/ такролимус или инфликсимаб.

3. Лечение в зависимост от еволюцията на заболяването:

3.1.Релапс. Лечението на релапса зависи от това дали е първи или пореден, какви са хактеристиките му и предшестващия терапевтичен отговор; предпочитанията на

пациента, времето за настъпване на релапса, съпътстващата терапия (особено имуномодулатори), редовния прием на поддържащото лечение и други .

Начално лечение: може да включва лечението, оказало се ефективно при предшестващия курс с оптимизиране на поддържащата терапия

- Ранен релапс (< 3 месеца) - допълнителна индукционна терапия (същата или по-мощна); **тиопурини**; продължителното медикаментозно лечение, което не води до свободна от КС ремисия, не се препоръчва

3.2. КС-зависимо заболяване –азатиоприн / меркаптопурин; при активен УК, анти TNF продукти (адалимумаб или инфликсимаб)

3.3. Рефрактерен на лечение УК

- **Рефрактерен на перорални КС активен УК** - *Умерено активният рефрактерен на КС колит* - **антиTNF** терапия (адалимумаб или инфликсимаб), анти- интегринови препарати или такролимус, след обсъждане на други терапевтични опции като венозно приложение на КС или хирургия.

Последователността в терапевтичната стратегия трябва трябва да бъде индивидуализирана (пол, възраст, фертилен статус,и разпространение на УК, предпочитания на пациента).

При *активен УК* трябва да се обсъдят други причини за персистиращите симптоми като съпътстваща инфекция с CMV, C.difficile, тумори.

- **Рефрактерен на имуномодулатори УК** - *Умерено активен* - **антиTNF** терапия, анти-интегринови препарати или такролимус. Колектомия.

Индикация за биологична терапия

Анти TNF препаратите са втора линия на лечение при пациенти с умерено тежка и тежка форма на УК (пълен Mayo score >6), при който първа линия на лечение (КС и имуномодулатори) е била неуспешна, контраиндицирана или има нетолерантност. Антиинтегриновите лекарствени продукти се прилагат при неотговорили, респ. не толериращи предходна терапия, вкл. анти- **TNF** препарати. Противопоказания за стартиране на лечението са: бременност, лактация, активна или латентна туберкулоза, сепсис или друга тежка инфекция, остър или хроничен вирусен хепатит, инфекция с HIV, онкологични и хематологични ааболявания, автоимунни и демиелинизиращи процеси, застойна сърдечна недостатъчност (NYHA III-IV). Проследяването на пациентите е с клиничен преглед и лабораторен контрол на всеки 6 месеца и ендоскопия/ образно изследване на 12 месеца. Критериза продължаване на лечението са повлияване на клиничната симптоматика, биохимична (нормализиране на CRP и фекалните маркери),

ендоскопска ремисия и лигавично оздравяване, вкл. спад в Mayo score ≤ 2. Противопоказания за продължаване на лечението са алергични реакции и инфузионни реакции., значими отклонения в лабораторните показатели, тежки инфекции, поява на кожни, неврологични или автоимунни заболявания, онкологични заболявания.

4. Поддържащо лечение

Целта на поддържащата терапия е поддържане на ремисия (клинична и ендоскопска) без КС - препоръчителна за всички пациенти. Интермитентно лечение е приемливо само при някои пациенти с ограничена форма на заболяване.

Изборът на поддържащата терапия се определя от разпространението на УК, общия ход на болестта (честота на рецидивите), неуспеха на предходна поддържаща терапия, тежестта на последния тласък и използваната при него терапия, профила на безопасност на поддържащата терапия и стратегията за предпазване от рак.

Първа линия - Перорален месалазин при пациенти, отговарили на лечение с месалазин или с КС (локално / перорално). - Локалните месалазини - при проктит и алтернатива - левостранен колит.

Втора линия - Комбинация от перорален и локални месалазини може да се използва като втора линия поддържаща терапия.

Минималната ефективна перорална доза на месалазина е 1.2g /дневно, а за ректална терапия - фракционирана доза от 3 g / седмично, но дозата може да бъде индивидуализирана според ефективността й. Еднократният прием на месалазин е толкова ефективен, колкото фракционирания, без повишаване на честотата на нежелани ефекти. Всички разновидности на месалазина са ефективни. Сулфасалазинът не се предпочита поради токсичността му. Няма категорични данни в подкрепа на избора на един или друг препарат за поддържане на ремисията.

Тиопурините се препоръчват при пациенти с лек до умерен УК, които имат ранни или чести релапси на фона на лечение с месалазин в оптимална доза или които не понасят месалазин, КС -зависими пациенти или пациенти, отговарили на циклоспорин / такролимус при индукция на ремисията

При отговорилите на анти-TNF терапия, за поддържане на ремисията са подходящи както **тиопурините**, така и продължаване на **анти- TNF** терапията **с или без тиопурини**.

При тежък колит с отговор на венозни КС, циклоспорин или инфликсимаб - **тиопурини** за поддържане на ремисията При отговорилите на **инфликсимаб** - лечението може да бъде продължено. Предхождащ неуспех от тиопурини подкрепя поддържащо лечение с анти-TNF препарати/ анти-интегринови препарати.

Дългосрочното поддържащо лечение с месалазин, тиопурини и биологична терапия продължава до оздравяване на лигавицата. Месалазинът може да намали риска от рак на дебелото черво. ***Алтернативно хирургично лечение - колектомия***

5. Специални групи пациенти с УК

5.1. Паучитът е неспецифично възпаление на илеалния пауч и е сред най-честите усложнения на проктоколектомията с илеален пауч-анална анастомоза (ИПАА).

Лечение на паучита. 1) Остър паучит – антибиотици: Metronidazole или Ciprofloxacin (по-малко странични реакции); противодиарийни медикаменти ; 2) Хроничен паучит **-** комбинирано антибиотично лечение (два антибиотика) или Budesonide; Infliximab - при хроничен рефрактерен паучит.; 3) За поддържане на ремисия: *пробиотици.*

5.2. При **възпаление на ректалния „маншет”** (**Cuffitis) -** симптомите са подобни на паучит, но ректалното кървене е по-характерно. Локалното лечение с месалазин супозитории 1.0 g|/дневно е ефективно.

5.3. Колоректален карцином при пациентите с улцерозен колит. Пациентите с дългогодишен УК имат повишен *риск* за КРК в сравнение с общата популация. *Профилактика* - приемът на месалазин може би намалява честотата на КРК при болните с УК; урзодезоксихолевата киселина е показана при придружаващ ПСХ.

ЛЕЧЕНИЕ НА ИЗВЪНЧРЕВНИ ИЗЯВИ НА ХВЗЧ

1. Артропатия. Подразделя се на: **1. Периферна**: **Тип I** (4-17%) **–** засяга остро големите стави (обикновено глезенни, коленни, бедрени, китки) по време на екзацербацията на БК; **Тип II**– полиартикулерен (2,5%), при който са засегнати малките стави на ръцете. Не зависи от активността на БК. **2. Аксиална** – включва сакро-илеит и анкилозиращ спондилит.

При периферната артропатия лечението на БК или УК води до облекчаване на ставните симптоми. При персистиране на артропатията по време на ремисия се препоръчва краткотрайно лечение с ниски дози НСПВС или локално приложение на КС. Сулфасалазинът е показан при персиситращ периферен артрит. Лечението на аксиалната артропатия с продължителни курсове НСПВС не е препоръчително, поради опасност от влошаване на БК. В тези случаи сулфасалазинът, метотрексатът и азатиопринът не са ефективни или имат само частичен ефект. Ефикасността на инфликсамаб или

адалимумаб при анкилозиращ спондилит и БК/УК, рефрактерен на терапия с НСПВС или с непоносимост към НСПВС, е добре доказана.

2. Остеопороза (20-50%). Предразполагащи фактори са хроничното възпаление, кортикостероидното лечение, разпространено тънкочревно засягане или резекция, възрастта, тютюнопушенето, ниската физическа активност и наличието на хранителни дефицити.

Пациенти на лечение с кортикостероиди или с намалена костна плътност трябва да получат лечение с калциеви продукти и витамин Д. Значителна част от пациентите възстановяват костната си плътност след 3 годишна ремисия на БК.

При наличие на вертебрална фрактура в миналото, лечение се провежда независимо от Т-скора.

При жени след менопаузата с остеопороза употребата на бифосфонати, калцитонин и ралоксифен намаляват костната загуба. При мъжете с остеопороза данните не са убедителни, но приложението на бифосфонати може би е от полза. Препоръчително е пациентите, които са на лечение със ситемни кортикостероиди да получават калций и витамин D профилактично

3. Кожни изяви

Лечението на *erythema nodosum* включва лечение на основното заболяване, като обикновено се налага системно приложение на КС.

Pyoderma gangrenosum се лекува със системни КС или анти-TNF препарати.

При *синдром на Sweet* приложението на системни КС е ефективно. Лечението с анти-TNF лекарства може да предизвика парадоксално кожно възпаление, което е обратимо при спиране на терапията. Лекарственият продукт се спира или заменя с друг биологичен продукт.

4. Очни изяви

Най-чести са *увеита* и *еписклерита*. Еписклеритът обикновено се поддава на лечение с локални КС или НСПВС. При увеита се прилагат системно КС. При резистентни случаи лечението с имуномодулатори, включително и anti-TNF- медикаменти може да е от полза.

5. Жлъчно-чернодробни заболявания

Първичен склерозиращ холангит (ПСХ) се среща по-често при пациенти с УК и увеличава многократно риска от развитието на холангиокарцином и КРК.

Урзодезоксихолевата киселина подобрява патологичните чернодробни функционални тестове, но не повлиява хистологичните промени и прогнозата. Ендоскопската диалтация

и/или стентиране се прилагат за лечение на стриктури. При напреднало чернодробно заболяване може да се обсъжда трансплантация.

6. Венозен тромбемболизъм

Рискът от тромбоза е увеличен двукратно при пациентите с БК/УК в сравнение с общата популация. Антитромбознатаа профилактика е показана при всички хоспитализирани болни (хепарин или механична тромбопрофилактика mechanical thrombophylaxis). При възникнали тромбемболични усложнения лечението трябва да се извърши по съответните стандарти, като се има пред вид потенциално по-големия риск от кървене.

Дълбоката венозна тромбоза на краката и белодробната тромбемболия се срещат най-често. Болшинството от случаите на венозен тромбемболизъм са по време на кзацербация. При болните с тежък тласък, остра тежка болест или активна фистулизираща форма на БК е необходима профилактика с ниско-молекулен хепарин.

БРЕМЕННОСТ И ХВЗЧ

Фертилитетът бикновено не е засегнат, ако заболяването е неактивно. Жените, претърпели операция имат повишен риск от нарушена функция на маточните тръби. При мъжете ректалната ексцизия може да доведе до импотентност.

Преди концепция се препоръчва достигане на ремисия. Екзацирбациите трябва да се лекуват активно, за да се предотвратят усложнения. БК е рисков фактор за преждевременно раждане и раждане на деца с ниска телесна маса.

Ако концепция е по време на ремисия, рискът от влошаване по време на бременността е както при липса на бременност. Ако зачеването е по време на екзацербация - 2/3 от жените имат постоянна активност през бременността. От тях 2/3 се влошават още повече.

При неусложнена БК, без перианална болест и липса на активност в ректум, родоразрешението може да бъде влагалищно. Цезарово сечение трябва да се предпочете при перианална болест или ректално засягане. Индикация за Цезарово сечение е наличието на илео-анален пауч. Пациентки с илеостома могат да родят по естествен път.

Индикациите за операция по време на бременността са същите, както при липса на бременност – обструкция, перфорация, кръвоизлив или абсцес. При тежка болест, рискът за плода е по-голям от риск от операцията.

Медикаментозно лечение по време на броменността трябва да продължи, с изключение на м*етотрексата, който е тератогенен, като п*олзата се преценява спрямо рисковете.

- Антибиотиците трябва да се назначават за най-кратък период от време. Тетрациклините и сулфонамидите трябва да се избягват. Метронидазолът е относително безопасен след първия триместър. Има данни, че флуорохинолоните прилагани в първия триместър не водят до малформации, спонтанни аборти и други усложнения. Амоксицилин и клавуланова киселина могат да се прилагат по време на бременност.

КС преминават плацентарната бариера, но там се метаболизират в много по-ниско активни метаболити. Преднизонът и преднизолонът се метаболизират по-бързо в сравнение с другите КС. Няма данни за безопасността на будезонида по време на бременност. - Азатиоприн/6-меркаптопурин се приемат за относително безопасни

Инфликсимабът и адалимумабът се смятат за относително безопасни. Последствията върху плода и новороденото не са ясни. Препоръчително е да се избягват в последния триместър на бременността. Пациентките и партньорите им трябва да бъдат напълно информиране за потенциалните рискове.

Месалазинът може да се използват по време на кърмене. Метронидазолът и ципрофлоксацинът се отделят с кърмата и не са препоръчителни. КС се откриват в ниски концентрации в млякото. Препоръчително е кърменето да става 4 часа след оралния им прием. Азатиоприн/6-меркаптопурин не са откриват в майчиното мляко и могат да бъдат предписвани. Инфликсимабът също не се открива в кърмата.

ЛЕЧЕНИЕ НА АНЕМИЯТА ПРИ ХВЗЧ

Анемията е един от най-честите извънчревни синдроми при пациентите с ХВЗЧ. Определя се според критериите на СЗО. Основните видове анемия при ХВЗЧ са: желязо-дефицитна; анемия при хронично възпаление; анемия при дефицит на витамин В12, при дефицит на фолиева киселина, анемия със смесена етиология. По-рядко анемията може да е причинена от прием на лекарства (Sulfasalazine, Azathioprine, Methotrexate, калциневринови инхибитори).

Основни показатели, използвани за **скрининг** на анемията са: ПКК, CRP, серумен феритин. При ремисия или лека болест - да се изследват минимум на 12 месеца; при активност – поне на 3 месеца. При риск от развитие на витамин В12 дефицит или дефицит на фолиева киселина – да се изследват и тези показатели.

При наличие на **анемия** е препоръчително да се изследват следните показатели: ПКК+ДКК, MCV, MCH, RDW, ретикулоцити, серумен феритин, желязо, ЖСК с изчисляване на трансфериново насищане, CRP. По-разширени изследвания включват: ниво на витамин В12, фолиева киселина, хаптоглобин, ЛДХ, креатинин, урея, разтворим

трансферинов рецептор. Диагностичните критерии за **железен дефицит** зависят от наличието или липсата на възпаление в дебелото черво.

- При болни без данни за възпаление, серумно ниво на феритин <30mcg/L или трансферинoво насищане <16% са в подкрепа на железен дефицит.

- При наличие на възпаление, долната граница на серумния феритин, съответен на нормални железни депа е 100mcg/L. При наличие на биохимични или клинични данни за възпаление, диагностичните критерии за анемия при хронично възпаление са серумен феритин >100mcg/L и трансферинoво насищане <16%.

- Комбинация между истинска желязо-дефицитна анемия и анемия при хронично възпаление, трябва да се има пред вид, ако серумния феритин е между 30 и 100mcg/L.

Лечение на анемията / железния дефицит трябва да се провежда при всички пациенти с хемоглобин под референтните граници. Терапевтичният подход зависи от симптомите, тежестта и етиологията на анемичния синдром. Първата стъпка в лечението на анемията е лечението на самия УК или БК. Колкото по-тежко е обострянето, толкова по-голяма е вероятността от развитието на анемия. Пациентите с анемия трябва да бъдат добре проследявани-, по време на ремисия поне веднъж на 12 месеца, а при лека активност – поне на 6 месеца.

Лечение с **желязо съдържащо лекарствено средство** трябва да се назначи при установена желязодефицитна анемия, а също и при наличие на железен дефицит без анемия.

Изчисление на общата нужда от желязо се основава на телесната масса и изходното ниво на хемоглобина: 1. при хемоглобин до 100г/л и телесна маса под 70 кг – общата нужда от желязо е 1000мг; при телесна маса над 70кг – общата нужда от желязо е 1500мг; 1. При хемоглобин между 70-100г/л и телесна маса под 70 кг – общата нужда от желязо е 1500мг, а при телесна маса над 70кг –2000мг.

Интравенозното приложение на желязо (според КХП) е по-ефективно и се понася по-добре от пероралния прием. Абсолютна индикация за лечение с интравенозно желязо е анемия (хемоглобин под 100 g/L) и непоносимост или неадекватен отговор към перорално лечение. - Парентерално лечение с **желязо в комбинация с еритропоетин** (според КХП) може да се има предвид при отделни случаи, при които е необходима бърза корекция или когато анемията не се подобрява, независимо от лечението с интравенозен железен препарат и контрол на интестиналното възпаление.

Трансфузията на еритроцитна маса трябва да се извършва в ситуации, в които има остро настъпила или тежка анемия, хемодинамични нарушения и други симптоми и/или неуспех от всички останали видове лечение. При дефицит на витамин **B12 и фолиева киселина** – заместителна терапия (според КХП).

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.