

Клиническая эффективность перорального месалазина и выбор терапевтического подхода при воспалительных заболеваниях кишечника

С.И. Ситкин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии СПбГМА им. И.И. Мечникова (зав. кафедрой — проф. Е.И. Ткаченко)

Многочисленные исследования, проведенные в течение последних 15–20 лет, показали, что основу лекарственной терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) сегодня в качестве *препаратов выбора для стандартной терапии язвенного колита и болезни Крона* должны составлять препараты **месалазина, глюкокортикостероиды** (ключевое место среди которых уделяется топическому кортикостероидному препарату будесониду) и **иммуносупрессанты** (азатиоприн и другие препараты), рассматриваемые в качестве так называемой «альтернативной» стандартной терапии при резистентных (к салазопрепаратам и глюкокортикостероидам) формах ВЗК. Для повышения эффективности стандартной терапии дополнительно применяют пребиотики (например, оболочку семян *Plantago ovata*), пробиотики (например, *Saccharomyces boulardii*), а также антибиотики (предпочтительно не всасывающиеся, например, рифаксимин или рифамицин SV MMX). В случае же неэффективности принятых мер могут быть использованы препараты биологической терапии – ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб) и др. (табл. 1).

Таблица 1. Основные группы лекарственных средств, применяемых в терапии воспалительных заболеваний кишечника

| |
|--|
| Препараты 5-аминосалициловой кислоты: |
| • сульфасалазин |
| • месалазин (Салофальк) |
| Глюкокортикостероиды: |
| • системные |
| • топические: будесонид (Буденофальк) |
| Иммуносупрессанты: |
| • азатиоприн |
| • метотрексат |
| • циклоспорин А |
| Антибиотики: |
| • системного действия: метронидазол, ципрофлоксацин |
| • не всасывающиеся: рифаксимин, рифамицин SV MMX |
| Пребиотики и пробиотики: |
| • оболочка семян <i>Plantago ovata</i> (Мукофальк) |
| • <i>E. coli</i> Nissle 1917 (мутафлор) |
| • <i>Saccharomyces boulardii</i> (энтерол) |
| • VSL#3 |
| Биологическая терапия – ингибиторы ФНО-α: |
| • инфликсимаб |
| • адалимумаб |

Фармакокинетика и клиническая эффективность перорального месалазина

Препаратом первой линии – золотым стандартом терапии воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит и болезнь Крона, является **месалазин**, или 5-аминосалициловая кислота (5-АСК).

До появления препаратов месалазина препаратом выбора в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника был сульфасалазин, введенный в клиническую практику в начале 40-х годов. Около 75% сульфасалазина под действием бактериальных азоредуктаз подвергается расщеплению в толстой кишке на два компонента – 5-аминосалициловую кислоту (месалазин) и сульфонамидную группу – сульфамиридин. В конце 70-х – начале 80-х годов было доказано, что сульфамиридин не обладает собственной противовоспалительной активностью, отвечая при этом за весь спектр побочных явлений сульфасалазина (от тошноты, рвоты, зуда, головокружения, головной боли и аллергических реакций до агранулоцитоза, лейкопении и импотенции). Частота побочных эффектов при применении сульфасалазина достигает 55% (в среднем – 20–25%). После того как было установлено, что единственным активным противовоспалительным компонентом сульфасалазина является 5-аминосалициловая кислота (5-АСК, или месалазин), дальнейшие перспективы в разработке эффективного препарата для лечения ВЗК были связаны именно с месалазином, прием которого не сопровождается серьезными побочными эффектами и не зависит от микробиоценоза кишечника. Кроме того, в отличие от сульфасалазина и других пролекарств, ускорение транзита содержимого кишечника, наблюдаемое при диарее, практически не влияет на фармакокинетику перорального месалазина (Sandborn & Hanauer, 2003).

Механизм действия месалазина до конца не изучен. Противовоспалительное действие препарата связывают с ингибированием липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и, соответственно, с торможением синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, эффективным торможением образования цитокинов в слизистой оболочке кишечника, а также с его антиоксидантными свойствами. В последнее время большое значение придается участию месалазина в активации PPAR- γ -рецепторов, играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника, а восстановление барьерной функции кишечника, обеспечивающее достоверно меньшую концентрацию бактерий в слизистой оболочке кишечника (**в 60 раз ниже**, чем при терапии азатиоприном!) рассматривается как ведущий компонент механизма действия 5-АСК (Swidsinski et al., 2007).

Первым препаратом месалазина в мире стал **Салофальк®** (1984 год), активно применяемый сегодня более чем в 60 странах.

При выборе лекарственной формы месалазина необходимо основываться, прежде всего, на следующих характеристиках заболевания у конкретного больного:

- характер (нозологическая форма) ВЗК – язвенный колит, болезнь Крона или недифференцированный колит;
- распространенность (локализация) воспалительного процесса в кишечнике и других отделах желудочно-кишечного тракта;
- степень тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая), которая, как правило (особенно при язвенном колите), коррелирует с распространенностью воспалительных изменений;
- наличие внекишечных проявлений и осложнений.

Учитывая тот факт, что распространенность воспалительного процесса при ВЗК может быть весьма обширной (от проктита и проктосигмоидита до тотального колита при язвенном колите и от терминального илеита до мультифокальных поражений желудочно-кишечного тракта при болезни Крона), а степень тяжести заболевания – самой различной, в своей клинической практике мы отдаем предпочтение Салофальку® – как препарату с наиболее исчерпывающим ассортиментом из 5 (!) лекарственных форм (таблетки, гранулы, свечи, клизмы и пена/аэрозоль), каждая из которых выпускается в 1–2 дозировках.

Пероральные лекарственные формы месалазина (таблетки, гранулы) применяются наиболее часто. Месалазин легко всасывается и уже в слизистой оболочке начинает превращаться в неактивную N-ацетил-5-аминосалициловую кислоту (Ац-5-АСК). Поэтому к оболочке (покрытию) пероральных лекарственных форм, содержащих месалазин, предъявляются определенные фармакокинетические требования. Поскольку наиболее важными местами приложения препарата являются терминальный отдел подвздошной кишки и толстая кишка, именно в этих отделах кишечника оболочка должна обеспечивать максимальное высвобождение месалазина. На сегодняшний день имеются два основных вида таблеток месалазина, каждому из которых соответствуют зарегистрированные в нашей стране патентованные лекарственные средства:

- таблетки с покрытием из эудрагита L (Салофальк): высвобождение месалазина наступает при pH > 6 и происходит постепенно во время пассажа по кишечнику, при этом 25–30% высвобождается в терминальном отделе подвздошной кишки, а 70–75% – в толстой кишке;
- таблетки, содержащие микросферы с покрытием из этилцеллюлозы (Пентаса): высвобождение месалазина не зависит от pH и начинается уже в желудке, при этом 20% препарата высвобождается еще до поступления в терминальный отдел подвздошной кишки, 25–30% – в терминальном отделе подвздошной кишки, 25–30% – в толстой кишке, и до 25% активного вещества может оставаться в микросферах (!).

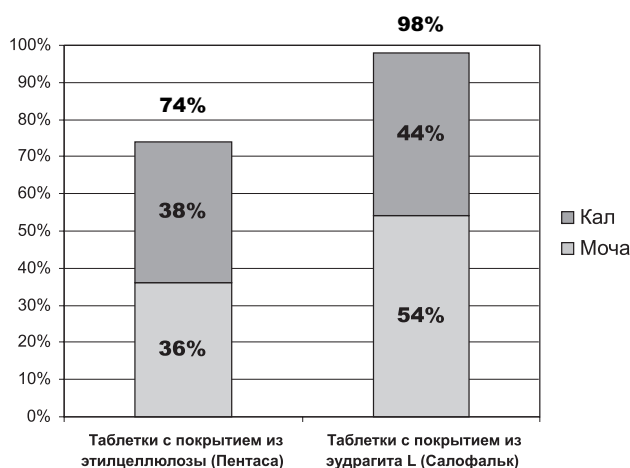


Рис. 1. Экскреция суточной дозы 5-АСК и ее метаболитов после приема таблеток с покрытием из этилцеллюлозы (Пентаса) и эудрагита L (Салофальк) (Staerk Laursen et al., 1990).

Давая сравнительную характеристику различным видам таблеток месалазина, следует отметить, что таблетки, содержащие микросферы с покрытием из этилцеллюлозы (например, Пентаса), начинают высвобождать месалазин из микросфер путем диффузии уже в желудке (при значениях pH, равных 1), и к моменту поступления препарата в терминальный отдел подвздошной кишки из таблеток Пентасы высвобождается уже до 20% принятой дозы месалазина (Layer et al., 1995). В подвздошной кишке количество высвобожденного месалазина составляет уже 30–40%, при этом 70–80% из этого количества (то есть 20–33% от общей принятой дозы препарата) составляет неактивная Ац-5-АСК. Кроме того, исследования Staerk Laursen et al. (1990) свидетельствуют о том, что общий уровень суточного выделения 5-АСК и Ац-5-АСК (с мочой и калом) при приеме Пентасы составляет только 74% (при 98%-м уровне выделения при приеме таблеток Салофалька). То есть до 25% 5-АСК остается в микросферах и в конечном итоге не освобождается из лекарственной формы (рис. 1). Биодоступность 5-АСК в толстой кишке у препаратов с покрытием из эудрагита L также существенно превышает таковую у препаратов с покрытием из этилцеллюлозы (71–78% по сравнению с 45–55%) (табл. 2).

Оценивая другие значимые фармакокинетические показатели, такие как скорость высвобождения 5-АСК в кишечнике, максимальная внутрипросветная концентрация 5-АСК и средняя концентрация 5-АСК в биоптатах, прямо коррелирующие с заживлением слизистой оболочки кишечника – эндоскопической и гистологической ремиссией у пациентов с ВЗК (Frieri

Таблица 2. Локальная биодоступность 5-АСК у таблеток месалазина с различным покрытием (по Goebell et al., 1993; Layer et al., 1995; Tromm et al., 1999)

| | Таблетки месалазина с покрытием из эудрагита L (Салофальк) | | Таблетки с микросферами с покрытием из этилцеллюлозы (Пентаса) | |
|--------------------------------|--|----------|--|----------|
| | 5-АСК | Ац-5-АСК | 5-АСК | Ац-5-АСК |
| Подвздошная кишка | ≈ 15% | 13–17% | 7–8% | 20–33% |
| Экскреция с мочой (7–10 ч) | 7–10% | | 7–10% | |
| Толстая кишка | 71–78% | | 45–55% | |
| Остается в лекарственной форме | 2% | | 15–25% | |

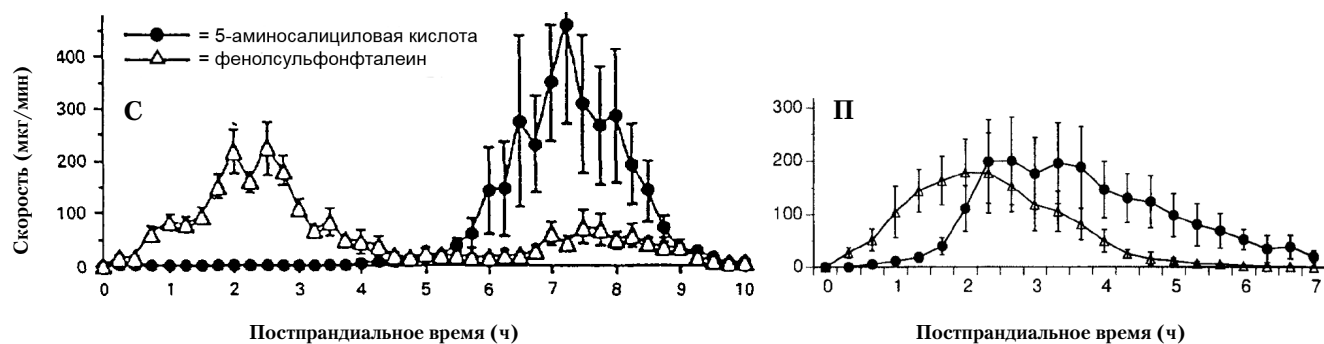


Рис. 2. Скорость высвобождения 5-АСК (●) в подвздошной кишке после приема таблеток с покрытием из эудрагита L (Салофальк – С) и этилцеллюлозы (Пентаса – II) (по Goebell et al.,1993; Layer et al., 1995).

et al., 1999, 2000), также можно обратить внимание на более низкие значения указанных параметров у препаратов с покрытием из этилцеллюлозы (рис. 2, табл. 3). Низкие значения коэффициента 5-АСК/Ац-5-АСК, характерные для препаратов с покрытием из этилцеллюлозы, свидетельствует о высоком уровне инактивации действующего вещества (в ткани – 1,25 по сравнению с 3,36 у препаратов с покрытием из эудрагита L; в плазме – 0,14–0,20 vs. 0,78 соответственно).

Приведенные факты, по нашему мнению, позволяют сделать вывод о более низкой эффективности препаратов месалазина с покрытием из этилцеллюлозы, как при язвенном колите, так и при болезни Крона, по крайней мере, по двум причинам. Во-первых, – в результате «потери» части препарата за счет высвобождения 5-АСК уже в двенадцатиперстной и тощей кишке (с последующим всасыванием и ацетилированием, то есть инактивацией). Во-вторых, – вследствие неполного освобождения 5-АСК из микросфер. Назначение таких препаратов требует существенно больших дозировок для достижения эквивалентного клинического ответа и соответственно повышает стоимость лечения. В подтверждение сказанного, можно привести результаты сравнительного анализа исследований Tromm et al. (2009) и Thomsen et al. (1998), показавшие, что частота ремиссии при применении Буденофалька 9 мг в день и будесонида (Entocort) 9 мг в день оказалась сопоставимой, в то время как показатели эффективности различных препаратов месалазина – Салофалька 4,5 г в день и Пентасы 4 г в день значительно различались (рис. 3). Кроме того, весьма показательным является факт инициации в 2009 году двойного слепого многоцентрового клинического исследования, сравнивающего пероральную Пентасу (в суточной дозе 6 г) и пла-

цебо (!) при легких и среднетяжелых формах активной болезни Крона (180 < ИАБК < 350) (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00862121>), несмотря на то, что эффективность перорального месалазина при активной болезни Крона в более низких дозах (4–4,5 г в день) ранее была неоднократно доказана в рандомизированных клинических исследованиях с более корректным дизайном (сравнение с системными или топическими кортикостероидами) (Prantera et al., 1999; Kruis et al., 2009; Tromm et al., 2009).

Рекомендации по выбору лекарственных форм и дозированию препаратов месалазина

При распространенных формах язвенного колита – тотальных (панколит) и субтотальных, а также при болезни Крона применяют месалазин (Салофальк) в таблетках и гранулах. При дистальных формах язвенного колита – проктите и проктосигмоидите – целесообразно назначение месалазина в свечах, клизмах или пене (аэрозоле). Для повышения эффективности терапии действующие стандарты рекомендуют **комбинированное применение пероральных и ректальных форм месалазина** при левостороннем и распространенном/тотальном язвенном колите (Travis et al., 2008). Комбинированная терапия быстрее и эффективнее индуцирует ремиссию за счет гораздо более высокого (чем при монотерапии) уровня месалазина в слизистой оболочке кишечника. Собственный опыт применения Салофалька также показал, что комбинированная терапия высокими дозами препарата (8 г в день: 4 г в таблетках + 4 г в микроклизмах) позволяет добиться существенного улучшения клинико-лабораторных и эндоскопических симптомов при тяжелых вариантах обострения язвенного коли-

Таблица 3. Сравнительная фармакокинетика препаратов месалазина с покрытием из эудрагита L и этилцеллюлозы (по Goebell et al.,1993; Layer et al., 1995; De Vos et al., 1992)

| Показатель | Таблетки месалазина с покрытием из эудрагита L (Салофальк) | Таблетки с микросферами с покрытием из этилцеллюлозы (Пентаса) |
|--|--|--|
| Скорость высвобождения 5-АСК в кишечнике (макс.) | ≈ 400 мкг/мин | ≈ 200 мкг/мин |
| Макс. внутрипросветная концентрация 5-АСК | ≈ 100 мкг/мл | ≈ 50 мкг/мл |
| Макс. внутрипросветная концентрация Ац-5-АСК | ≈ 150 мкг/мл | ≈ 100 мкг/л |
| Средняя концентрация 5-АСК в биоптатах | 108,8 нг/мг | 25,7 нг/мг |
| Средняя концентрация Ац-5-АСК в биоптатах | 32,4 нг/мг | 20,6 нг/мг |

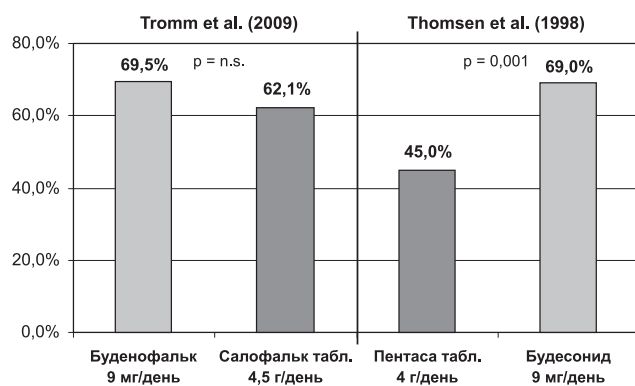


Рис. 3. Частота ремиссии у пациентов с активной болезнью Крона через 8 недель терапии Буденофальком (9 мг в день), будесонидом (Entocort) (9 мг в день), Салофальком (4,5 г в день) и Пентасой (4 г в день) (по данным Tromm et al., 2009; Thomsen et al., 1998).

та, обеспечивая полную клинико-эндоскопическую ремиссию заболевания у 69% пациентов (В.Ю. Голофеевский, А.В. Герасимова, С.И. Ситкин, 2002). При болезни Крона выбор терапии зависит от локализации и степени тяжести болезни. При илеоцекальной форме заболевания эффективна пероральная терапия Салофальком в дозе 4–4,5 г в день, что подтверждено результатами многочисленных клинических исследований, в том числе в недавнем двойном слепом мультицентровом рандомизированном исследовании с двойной маскировкой (Tromm et al., 2009).

Риск развития рецидивов при язвенном колите может быть существенно снижен с помощью непрерывной поддерживающей терапии Салофальком в фазе ремиссии в суточной дозе 1,5–3 г (Kruis et al., 2008). Для повышения эффективности поддерживающей терапии также рекомендуется комбинированное применение пероральных и ректальных форм месалазина. Так, например, Frieri et al. (2005) показал, что длительная комбинированная терапия высокими дозами перорального и ректального месалазина при часто рецидивирующем язвенном колите обеспечивает **90%-е снижение частоты обострений** и потребности в кортикостероидах по сравнению со стандартной пероральной терапией ($p < 0,0001$). Дополнительное назначение месалазина ректально, даже 2 раза в неделю по выходным, достоверно превосходит по эффективности только пероральную терапию, приводя к снижению частоты рецидивов более чем **в 4 раза** (с 76,9% до 18,2%) (Yokoama et al., 2007). Пациенты с болезнью Крона также имеют высокий риск рецидивов. При достижении ремиссии лечение кортикостероидами, как правило, должно быть прекращено (с постепенным снижением дозы). Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности поддерживающей терапии месалазином (особенно в целях профилактики послеоперационных рецидивов) (McLeod et al., 1995). Эффективная доза для профилактики рецидивов болезни Крона – 3 г в день.

При болезни Крона Салофальк, как правило, применяют в комбинации с будесонидом (Буденофальком в дозе 9 мг в день и более) – кортикостероидом выбора при илеоцекальной форме активной болезни Крона легкой и средней степени тяжести. При тяжелом рецидивирующем течении заболевания с внекишечными проявлениями может потребоваться назначение системных кортикостероидов. При язвенном колите терапия Салофальком также может успешно комбинироваться с назначением Буденофалька (от 9 мг до 18 мг в день), эффективность которого была продемонстрирована даже при дистальных формах язвенного колита (Kolkman et al., 2004).

Выбор терапевтического подхода при воспалительных заболеваниях кишечника

В настоящее время у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника применяются два основных терапевтических подхода:

- восходящий метод (Step-up-терапия) – конвенциональная терапия;
- нисходящий метод (Top-down-терапия) – более агрессивный и сопровождаемый большим числом побочных эффектов.

Сегодня большинством ведущих европейских гастроэнтерологов рекомендуется следующая последовательность применения групп лекарственных средств, соответствующая классическому (конвенциональному) терапевтическому подходу, – **препараты месалазина и/или кортикостероиды** (при необходимости в комбинации с антибиотиками, пребиотиками и пробиотиками) → **иммуносупрессанты** → **препараты биологической терапии**.

Мы также придерживаемся конвенционального подхода в ведении пациентов как с язвенным колитом, так и с болезнью Крона, рассматривая иммуносупрессанты как своего рода «альтернативную» стандартную терапию при резистентных (к салазопрепаратам и глюкокортикостероидам) формах ВЗК, а препараты биологической терапии исключительно в качестве *ultimum refugium*, то есть крайней меры, применяемой в тех случаях, когда все возможные терапевтические средства уже исчерпаны. По мнению проф. Andus et al. (2003), «серьезные побочные эффекты обуславливают необходимость строгого соблюдения показаний к назначению инфликсимаба, однако они не должны быть причиной отказа от применения препарата в тех случаях, когда он действительно нужен больным». Эта позиция совпадает и с положениями консенсуса ECCO, рекомендующими биологическую терапию лишь у тяжелых стероид-рефрактерных или стероид-зависимых пациентов (Travis et al., 2006).

Преимущества и недостатки нисходящего метода (Top-down) представлены в табл. 4. Следует также отметить, что недавно проведенное сравнительное исследование наглядно показало, что у пациентов с впервые выявленной болезнью Крона **частота поддержания ремиссии при Step-up- и Top-down-подходах уже через 1,5 года становится достоверно одинаковой** (D’Haens et al., 2008) (рис. 4). Это означает, что фактически Top-down-терапия является **избыточной, как минимум, у 30–50%** больных (Reinshagen et al., 2008), внося, тем не менее, определенный вклад в развитие серьезных побочных эффектов у этих пациентов.

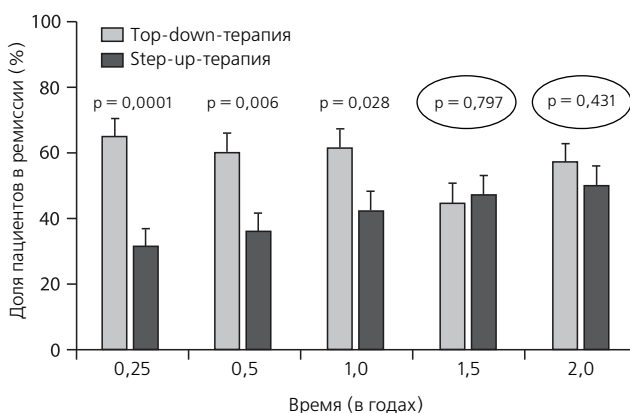


Рис. 4. Доля пациентов с болезнью Крона, находящихся в ремиссии (исследование «Top-down vs. Step-up»: D’Haens et al., 2008).

Таблица 4. Преимущества и недостатки нисходящего метода (Top-down)

| Top-down-терапия при воспалительных заболеваниях кишечника | |
|---|---|
| Преимущества (аргументы «За»)* | Недостатки (аргументы «Против») |
| <ul style="list-style-type: none"> Высокая частота ремиссии в первые недели терапии (до 60% через 10 недель) без применения кортикостероидов Более высокий процент пациентов (57%) с эндоскопической ремиссией («заживлением» слизистой оболочки) при длительной терапии Более агрессивная Top-down-терапия в ряде случаев (но не всегда) может изменить естественное течение заболевания <p>*Baert et al. (2007), D'Haens et al. (2008)</p> | <ul style="list-style-type: none"> 50% (43–56%) всех пациентов не требуется назначение кортикостероидов^{1,2} Более 50% пациентов с впервые выявленной болезнью Крона уже имеют осложнения (стенозы, свищи) – в таких случаях биологическая терапия уже не сможет изменить течение заболевания³ Отсутствие достоверных маркеров, идентифицирующих больных, нуждающихся в более агрессивной терапии Высокая активность болезни наблюдается только в первый год манифестации⁴; около 50% (ЯК) и 30% (БК) пациентов имеют стойкую ремиссию в течение года после конвенциональной терапии⁵ Риск инфекций (около 20%), в том числе серьезных* (≈ 10%): сепсис, туберкулез, листериоз, гистоплазмоз, <i>Pneumocystis carinii</i> и др.^{6,7,8,11} (*ОР = 2,017) Риск развития новообразований** (3–6%): гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, КРР, рак легкого и др.^{8,9,10,11} (**ОР = 3,297) Риск развития демиелинизирующих заболеваний ЦНС и ПНС (до 3%): невриты, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре^{8,11} Образование антител к инфликсимабу при длительной терапии у 60% больных, снижающее эффективность лечения¹¹ Чрезвычайно высокая стоимость (индукция ремиссии инфликсимабом – 8400 EUR, поддержание ремиссии в течение одного года – 18500 EUR)¹³ В большинстве случаев (90–100%) требуется назначение иммуносупрессантов Доля пациентов, находящихся в ремиссии, выравнивается уже через 1,5 года терапии (исследование «Top-down vs. Step-up»)¹⁴ Top-down-терапия избыточна, как минимум, у 30–50% больных¹⁵ <p>¹Munkholm et al. (1994), ²Faubion et al. (2001), ³Papi et al. (2005), ⁴Munkholm et al. (1995), ⁵Reinshagen (2008), ⁶Ricart et al. (2008), ⁷Ferrante et al. (2008), ⁸Lees et al. (2009), ⁹Mackey et al. (2007), ¹⁰De Vries et al. (2008), ¹¹Andus et al. (2003, 2004), ¹²Bongartz et al. (2006), ¹³Baert et al. (2007), ¹⁴D'Haens et al. (2008), ¹⁵Reinshagen et al. (2008)</p> |

Заключение

• Препараты месалазина (5-АСК), кортикостероидов (будесонид, преднизолон) и иммуносупрессантов (азатиоприн, циклоспорин А) обеспечивают стойкий терапевтический эффект в **80–90%** всех случаев язвенного колита и болезни Крона и составляют основу стандартной терапии воспалительных заболеваний кишечника в развитых европейских странах, входя в **официальные стандарты лечения**.

• Наиболее эффективными среди пероральных лекарственных форм месалазина с точки зрения фармакокинетики являются **формы с покрытием из эудрагита L** (например, **таблетки и гранулы Салофалька**), обеспечивающие максимальную эффективность препарата как при поражении тонкой кишки, так и при локализации воспалительного процесса в толстой кишке в суточных дозах от **3 г** (при активном язвенном колите) до **4–4,5 г** (при активной болезни Крона). Таблетки же, содержащие микросферы с оболочкой из этилцеллюлозы, следует применять только при болезни Крона тонкой кишки и поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта, однако суточная доза перорального месалазина при этом должна быть существенно увеличена для получения эквива-

лентного клинического ответа (по всей видимости, не менее чем до 6 г в день).

• Для повышения эффективности лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника следует активно использовать как **комбинацию пероральных и ректальных форм месалазина**, применяя в случае необходимости высокие дозы Салофалька – **до 8 г в день** (например, 4 г per os + 4 г per rectum), так и комбинированную терапию месалазином и **будесонидом** (Буденофальком) в дозе 9 мг в день и более.

• Стратегией выбора при воспалительных заболеваниях кишечника следует считать конвенциональный терапевтический подход – **восходящую**, или **Step-up-терапию**, характеризующуюся следующей последовательностью – **месалазин и/или кортикостероиды** (при необходимости в комбинации с антибиотиками, пребиотиками и пробиотиками) → **иммуносупрессанты** → **препараты биологической терапии**. Такой подход обеспечивает наиболее высокую терапевтическую эффективность с одновременной минимизацией серьезных побочных эффектов и стоимости лечения.

По вопросам использованной автором литературы обращайтесь в редакцию.