белсендендіретін, ауырсынуды басатын, дезинтоксикациялық, гемостатикалық, антигипоксиялық әсерлері бар. Акушерлік және гинекологиялық ауруларды кешенді емдеуде озонотерапияны қолдану емдеу мерзімін қысқартуға, организмнің аллергизациясы қаупін төмендетуге және экономикалық шығындарды айтарлықтай төмендетуге мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: акушерлік ісі және гинекологиядағы озонотерапия, озон емінің тиімділігі.

SUMMARY

S.K. BALMAGAMBETOVA

APPLICATION OF OZONE TECHNOLOGIES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

West Kazakhstan Marat Ospanov state medical university, obstetrics and gynecology chair, Aktobe city

In the article lasting experience of medical ozone using is analyzed besides pathogenetic basing of its application in obstetrics and gynecology is given. The ozone therapy deservedly has become the most widespread among modern methods of treatment all over the world because of its multiple effects. There is the bactericidal effect. It's known that the ozone kills practically all kinds of viruses, bacteria, protozoa and fungi. Moreover, there are other effects – antiphlogistical, haemostatical, immune system stimulating, antioxidant, anaesthetical, detoxificational and etc. Application of ozone therapy in complex management of obstetrical and gynecological pathology makes possible not only to reduce duration of treatment and risk of organism allergization but significantly minimizes economical costs of treatment.

Key words: Ключевые слова: ozone therapy in gynecology and obstetrics, efficiency of ozone therapy.

Х.И. КУДАБАЕВА

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе

Использование новых видов инсулина, методов введения препаратов инсулина, рациональных режимов инсулинотерапии уже в недалеком будущем войдет в повседневную клиническую практику.

Ключевые слова: новые виды инсулина, методы ведения препаратов, рациональный режим.

Инсулин получен в 1922 году канадскими учеными Фредериком Бантингом, Джоном Маклеодом, Чарльзом Бестом, и уже год спустя первые двое получили за это открытие Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

Удивительная способность инсулина сохранять здоровье больным сахарным диабетом (СД), не перестает восхищать нас и по сей день. Ни одно из позднейших открытий в области диабетологии не может пока сравниться по клинической и общечеловеческой значимости с открытием инсулина, разделившего весь многовековой период изучения СД на «доинсулиновую» и «инсулиновую» эры.

Медицинская наука не стоит на месте, и сегодня применение инсулина в лечении СД открывает перед нами все новые перспективы. В настоящее время, исследования в инсулинотерапии ведутся фактически по двум основным направлениям: усовершенствование препаратов инсулина и способов доставки инсулина [1, 2].

Классификация препаратов инсулина. Инсулин - полипептид с молекулярной массой около 5 750, состоящий из 51 аминокислоты. Он имеет две цепочки - А и В, связанные друг с другом посредством двух дисульфидных мостиков. В физиологических условиях β – клетки островков Лангерганса поджелудочной железы секретируют проинсулин, после отщепления С- пептида превращающийся в активный инсулин.

Многочисленные препараты инсулина, применяемые в настоящее время, различаются:

- видовой принадлежностью (свиной, крупного рогатого скота, смешанные (свиной+говяжий), человеческий;

- степенью очистки (обычные, монопиковые, улучшенные монопиковые, монокомпонентные);

- длительностью действия (инсулины короткого и ультракороткого действия, средней продолжительности и длительного действия).

На протяжении 60 лет для лечения СД применяли говяжий и свиной инсулины, по составу отличающиеся от человеческого. Наиболее близок по структуре инсулину человека инсулин свиньи. На сегодня выпуск и применение инсулинов животного происхождения практически прекращены. Общественными разрешительными организациями и комитетами по биоэтике запрещены ксенотрансплантации. Поэтому препаратом выбора для больных диабетом, получающих инсулинотерапию, является человеческий инсулин.

Человеческий инсулин можно производить следующими способами:

- полным химическим синтезом;
- экстракцией из поджелудочных желез человека;
- полусинтетическим;
- биосинтетическим.

Первые 2 способа не подходят из-за неэкономичности: недостаточной разработанности первого способа и недостатка сырья (поджелудочных желез человека) для массового производства вторым способом.

В 1981 г. впервые в мире начался серийный выпуск человеческого полусинтетического инсулина путем химической модификации свиного инсулина. Этот метод основан на использовании свиного инсулина с ферментно-химической заменой в 30-м положении В-цепи аланина на треонин.

Альтернативой этому методу стал биосинтетический способ с использованием генно-инженерной технологии, технологии рекомбинантной ДНК. Зачастую применяют один из двух способов - раздельный синтез А - и В - цепи инсулина и последующее соединение двух цепей; синтез проинсулина или предшественников инсулина различного состава, из которых ферментным способом получают инсулин. В настоящее время используется именно второй метод.

Биосинтетический способ синтеза инсулина по генно-инженерной технологии (по И.И. Дедову) состоит из нескольких стадий [1-3]:

- создание плазмиды: молекула кольцевой ДНК извлекается из клетки;
- энзиматическая рестрикция: плазмида вскрывается с помощью специального фермента;
- чужеродная ДНК, кодирующая требуемый белок, к примеру, предшественник человеческого инсулина, вводится в открытую плазмиду;
- рекомбинация: плазмида закрывается с помощью другого специального фермента;
- внедрение в клетку хозяина: рекомбинированные плазмиды имплантируются в клетку хозяина - дрожжевую клетку;
- рост клетки: клетка хозяина делится на две новые клетки, идентичные исходной. Имплантированная ДНК «заставляет» клетки продуцировать требуемый белок.

Степень очистки препаратов инсулина. По официальным стандартам американской, британской и европейской фармакопей современные инсулины должны отвечать требованиям для монокомпонентных инсулинов и содержание в них примесей не должно превышать 10 ppm.

По длительности биологического действия выделяют инсулины ультракороткого, короткого, средней продолжительности и длительного действия.

Инсулины короткого действия представляют собой водный раствор инсулина с добавлением консервантов и стабилизаторов. Молекулы инсулина в водной среде образуют гексамеры, на диссоциацию которых требуется определенное время. При подкожном введении данные препараты начинают действовать через 10-30 минут, пик их действия отмечается через 1 - 3 часа, а его продолжительность - от 4 до 8 часов в зависимости от дозы. Инсулины короткого действия можно вводить несколько раз в сутки подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Эффект препаратов пролонгированного действия развивается через 1,5 - 2 ч после введения, пик действия отмечается через 6 - 12 ч после инъекции, продолжительность действия – 12 - 18 ч. Препараты вводят только подкожно для поддержания базального уровня инсулина в течение суток. Пролонгация действия инсулина достигается применением сорбентов, связывающих молекулы инсулина и обеспечивающих их постепенное поступление в кровеносное русло.

В последнее десятилетие получены препараты инсулина двухпиковые, смешанного или комбинированного действия. Такие препараты представляют собой различную комбинацию инсулина короткого действия и инсулина средней продолжительности действия. Доля инсулина короткого действия в таких препаратах варьирует от 10 до 50 %.

Аналоги инсулина. Сегодня современные генно-инженерные технологии позволяют вносить изменения в структуру молекул рекомбинантных белков и получать модифицированные инсулины

(аналоги), обладающие заданными фармакокинетическими и/или фармакодинамическими свойствами, которые при подкожном введении отличаются от исходных препаратов человеческого инсулина [4].

Ультракороткие инсулины. При введении человеческого инсулина его концентрация в сыворотке достигает пика позднее и остается повышенной дольше, чем при нормальной секреции инсулина поджелудочной железой у людей, не страдающих СД.

В поисках инсулина более короткого действия пытались создать инсулин, молекулы которого бы меньше связывались и, соответственно, легче диссоциировали на мономеры. Путем замены определенных аминокислот в молекуле инсулина получены аналоги инсулина, молекулы которых имеют менее выраженную тенденцию самоассоциации, чем молекулы человеческого инсулина. В результате этого гипогликемизирующая активность ультракороткого инсулина развивается более быстро, чем у человеческого инсулина.

Благодаря сверхкороткому началу ультракороткие инсулины вводят непосредственно перед едой или во время приема пищи. Первыми инсулиновыми аналогами ультракороткого действия, вошедшими в повседневную практику, стали препараты Хумалог (инсулин лизпро), НовоРапид (инсулин аспарт) и Апидра (глулизин) [5,6].

Аналоги инсулина продленного действия. Помимо препаратов инсулина ультракороткого действия, разработаны аналоги инсулина продленного действия, не имеющие пика концентрации, что позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина и значительно снижает риск развития гипогликемий (особенно в ночное время).

Первым создан инсулин Лантус (гларгин), однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение 24 часов независимо от времени введения. Лантус производится по рекомбинантной ДНК-технологии, использующей непатогенный лабораторный штамм Escherichia coli (K12) в качестве продуцирующего организма. Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина тем, что аминокислота аспарагин из позиции А21 замещена глицином и добавлены две молекулы аргинина в С-конец В-цепи. Позднее разработан растворимый аналог человеческого инсулина средней продолжительности действия Левемир (детемир), не имеющий пиков концентрации и обеспечивающий базальный гликемический контроль в течение суток при двукратном введении [7,8].

Принципы инсулинотерапии сахарного диабета. Инсулинотерапия при СД 1 типа носит заместительный характер и должна проводиться так, чтобы смоделировать у больного наиболее близкие к физиологическим соотношениям уровней инсулинемии и гликемии в течение суток. У здорового человека физиологическая секреция инсулина осуществляется непосредственно в портальную вену и далее в печень с постоянной скоростью около 1ЕД/ч и увеличивается в ответ на прандиальные подъемы гликемии. При этом нормогликемия обеспечивается как быстрой адекватной секрецией инсулина, так и коротким периодом полужизни (около 4 минут).

Потребность в инсулине у каждого больного СД индивидуальна, поэтому суточная доза инсулина рассчитывается с учетом клинических особенностей заболевания, уровней гликемии.

У здорового человека инсулинемия обусловлена двумя компонентами: базальной инсулинемией и гиперинсулинемией в ответ на прием пищи (постпрандиальная гиперинсулинемия).

Для имитации эндогенной секреции комбинируют препараты инсулина короткого и продленного действия: перед приемами пищи больной вводит различные дозы инсулина короткого действия, а относительно постоянная базальная концентрация инсулина поддерживается одно - или двукратными инъекциями в сутки инсулина продленного действия. Приведенная схема получила название интенсифицированной инсулинотерапии и считается максимально адаптированной к физиологическим условиям.

Принципы лечения сахарного диабета 2 типа. Количество больных СД 2 типа, требующих лечения инсулином, неуклонно возрастает, уже давно превысив количество больных СД 1 типа. Подтверждено, что при длительности заболевания более 10 лет 80 % больных СД 2 типа нуждаются в комбинированной или моноинсулинотерапии.

Различают временную краткосрочную, временную долгосрочную и постоянную инсулинотерапию.

Временную краткосрочную инсулинотерапию больным СД 2 типа назначают при стрессовых ситуациях, приводящих к увеличению потребности в инсулине: при острых осложнениях СД, инфаркте миокарда, остром нарушении мозгового кровообращения, операциях, травмах, воспалительных процессах и инфекциях. После выздоровления, при условии сохранной собственной секреции инсулина, пациента вновь переводят на исходную пероральную сахароснижающую терапию.

Временную долгосрочную инсулинотерапию используют для ликвидации феномена глюкозотоксичности и восстановления функции β-клеток, при наличии временных противопоказаний к приему пероральных сахароснижающих препаратов (беременность, лактация, острый гепатит и др.),

длительных воспалительных процессах (синдроме диабетической стопы, обострении хронических инфекционных заболеваний).

Постоянную инсулинотерапию назначают при дефиците инсулина. Критериями, позволяющими установить абсолютный дефицит инсулина, являются: прогрессирующее снижение массы тела; кетоацидоз; уровень С-пептида в плазме крови ниже 0,2 нмоль/л на фоне введения глюкагона. С учетом современных знаний о развитии осложнений диабета применение инсулина следует начинать, если другие методы лечения не позволяют поддерживать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в пределах 7 %.

Сегодня в клинической практике лечение СД 2 типа проводится на основании согласованного алгоритма ADA/EASD (Американская диабетическая ассоциация, Европейское общество по изучению диабета), разработанного в 2006 году [1-3,9].

Методы доставки препаратов инсулина. Традиционные методы доставки препаратов инсулина.

Средствами для введения инсулина являются специальные пластиковые инсулиновые шприцы, шприцы-ручки и дозаторы инсулина, обеспечивающие непрерывное введение инсулина.

Человеческие инсулины выпускаются в двух основных формах - флаконах и картриджах. Картриджи являются специфической упаковкой и представляют собой стеклянные контейнеры небольшой емкости (1,5 и 3,0 мл), специально предназначенные для использования в инъекционных ручках (шприцах-ручках).

Современные шприцы-ручки гарантируют точность дозы и безопасность проведения инъекций, удобны в применении, позволяют больному быстро сделать инъекцию в любых условиях и одновременно являются надежным футляром для хранения инсулинового картриджа.

Непрерывная подкожная инфузия инсулина (инсулиновая помпа). Эффективным и достаточно безопасным методом лечения СД является непрерывная подкожная инфузия коротко действующего инсулина с помощью портативного насоса – инсулиновой помпы. В дозаторах инсулина обратная связь отсутствует, и скорость инфузии инсулина устанавливается каждым больным индивидуально в зависимости от его активности и времени приема пищи. Это обстоятельство естественно сдерживает широкое их применение. Второе неудобство связано с тем, что при использовании дозатора инсулина необходимо ежедневно менять место расположения иглы из-за возможного присоединения вторичной инфекции и нарушения скорости всасывания инсулина.

Имеются значительные успехи в разработке имплантируемых дозаторов инсулина закрытого типа, работающих по принципу обратной связи. В биостаторе скорость инфузии инсулина, необходимого для поддержания нормального содержания глюкозы в крови, зависит от ее уровня в крови, определяемого через каждые 60-90 с., т.е. биостатор работает по принципу закрытой системы с обратной связью.

Определенную перспективу для введения инсулина представляют инсулиновые безигольные инжекторы, которые в течение нескольких лет используются, хотя и в ограниченном количестве, в США. Инсулин при этом под высоким давлением вводится в подкожную клетчатку [10-12].

Альтернативные методы доставки препаратов инсулина. Обычно инсулин вводится подкожно. Подкожное введение инсулина является нефизиологичным, поскольку в норме весь секретируемый инсулин попадает в печень, а затем только 50 % поступает в периферические ткани. При введении подкожно только 10 % через печеночную артерию и еще 10 % через портальную вену после резорбции введенного препарата попадает в печень, после прохождения по большому кругу. Тем не менее, этот метод, до настоящего времени, является единственным для проведения инсулинотерапии. В связи с этим, в настоящее время активно изучаются альтернативные пути доставки инсулина.

Ингаляционный инсулин. В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений альтернативного введения инсулина считается применение аэрозольной его формы с помощью специальных ингаляторов. К преимуществам ингаляционного введения относят значительно большую поверхность для абсорбции (40-140 м2), наличие тонкого эпителия (0,1-00,3 mm), наличие около 500 млн альвеол, отсутствие немедленной деградации в печени при скорости кровотока около 5 литров в минуту, а также значительно меньшая восприимчивость к изменениям слизистой.

Учитывая способ применения и путь, проходимый препаратом от ротовой полости до альвеолы, одна из самых больших проблем в применении ингаляционного инсулина - его низкая биодоступность (около 10 %); до 30 % препарата остается в ингаляторе, около 20 % - в ротоглотке, 10 % - в трахее и бронхах и только 40 % попадает в альвеолы. Существуют и другие проблемы, над решением которых работают ученые.

В 2006 году разработаны ингаляционные устройства, предназначенные для введения инсулина в легкие в виде порошка (Эксубера) или аэрозоля (Арадигм). По литературным данным, стадию клинических испытаний проходит ингаляционный инсулин в форме техносфер.

По-прежнему существуют опасения, что ингаляционное применение инсулина сопряжено с определенным риском, о чем говорят результаты клинических испытаний, в ходе которых

зарегистрированы побочные реакции со стороны органов дыхания [13,14].

Назальный инсулин. Длительное время определенные надежды были связаны с назальным инсулином (НЗИ), первые попытки создания которого предприняты еще в 1935 году.

В последние годы показано, что в носовой полости может происходить активное всасывание ряда лекарственных веществ, подвергающихся расщеплению в желудочно-кишечном тракте. Несомненно, к преимуществам НЗИ следует отнести возможность доставки инсулина без инъекций, быстрое достижение пика абсорбции, отсутствие побочных реакций при использовании его в течение нескольких месяцев. Однако применение этого метода связано с определенными трудностями: ограниченным объемом введения, плохой воспроизводимостью результатов, раздражением слизистых оболочек. Тем не менее, в будущем НЗИ может использоваться для того, чтобы дать пациентам возможность временно отдохнуть от инъекций [15,16].

Пероральный инсулин. Единственный способ предотвратить осложнения, неизбежно сопутствующие инъекционной инсулинотерапии - это добиться полной имитации природного маршрута поступления гормона в живом организме и смоделировать физиологическую разницу в уровне инсулина в портальной и периферической системах кровообращения. И с этой точки зрения, пероральный (через рот) маршрут доставки инсулина, при котором он абсорбируется через кишечно-печеночный путь, наиболее благоприятен.

Главным препятствием на пути перорального способа введения инсулина является низкая устойчивость гормона к действию протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта, что приводит к разрушению инсулина в процессе его прохождения от ротовой полости до тонкого кишечника.

В последние десятилетия предприняты многочисленные попытки создания пероральных форм инсулина, однако до сих пор не удалось разработать эффективно действующий препарат, способный конкурировать по терапевтическому действию с инсулином, вводимым инъекционным путем. Была изучена возможность перорального введения гормона, защищенного масляными эмульсиями, полимерами, поверхностно-активными веществами вместе с ингибиторами протеаз, а также со сложными комплексами бактериальной природы.

В последние годы внимание исследователей привлекает такая перспективная пероральная лекарственная форма, как инсулин, инкапсулированный в липидные везикулы (липосомы). При оптимальном подборе липидного состава эти частицы обладают высокой емкостью для соединений белковой природы, а составляющие их липиды, в отличие от синтетических полимерных капсул, являются эндогенным материалом, который включается в обычные пути метаболизма. Однако уровень абсорбции оказался очень низким, тогда как сама технология получения липосом требует больших затрат. Китайские ученые разработали метод помещения инсулина внутрь наночастиц, а именно наносфер из хитозана - нетоксичного биосовместимого природного углеводного полимера.

Альтернативой подкожным инъекциям может служить трансбуккальное применение инсулина по аналогии с нитроглицерином. Компания Generax представила свой новый проект - Оралин - инсулин в виде жидкого аэрозоля. Особенность его в том, что инсулин всасывается в слизистую оболочку полости рта. Созданный компанией пероральный инсулин начинает действовать уже через 10 минут после введения, а максимальная концентрация в крови появляется уже через 10 - 15 минут. Единственным обнаруженным пока побочным эффектом стал фиброз легких, зарегистрированный у нескольких участников испытаний.

Таким образом, использование новых видов инсулина, методов введения препаратов инсулина, рациональных режимов инсулинотерапии уже в недалеком будущем войдет в повседневную клиническую практику.

Список литературы:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практикующих врачей. – Москва. - 2006. - 1075 с.
2. Инсулинотерапия. Пособие для врачей / Под редакцией Дедова И.И. – Москва. – 2004. - 23 с.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). – Москва. – 2002. – 751 с.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Моисеев С.В.Аналоги инсулина // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. - № 14(2). – С. 21-27.
5. Анциферов М.Б. Применение инсулина Лизпро (хумалог). Опыт клинических и лабораторных исследований. – Москва. – 1996. - 71 с.
6. Fineberg S., Huang J., Brunelle R. et al. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. Diabetes Care, 2005, 26.
7. Павлова М., Глинкина И., Пронин В., Агаджанян С. Инсулинотерапия: современные возможности. – Москва. – 2008. - 11 с.

8. Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономика инсулина гларгина (лантус) по результатам зарубежных контролируемых исследований // Клиническая фармакология и терапия. – 2008. - № 2. – С. 1-5.
9. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Учебное пособие / Под редакцией Шабалова Н.П. – Москва. – 2003. - 538 с.
10. Siebenhofer A., Plank J., Berghold A. et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. Diabetologia, 2006, 47 (11), 1895-1905.
11. Radermecker R., Scheen A. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. Diabetes Metab. Res. Rev., 2005, 20 (3), 178-88.
12. Colquitt J., Royle P., Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. Diabet Med., 2003, 20, 863-866.
13. Skyler J., Cefalu W., Kourides I. et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. Lancet, 2001, 357 (9253), 331-355.
14. Гуревич К.Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств. – Москва. - 2005. – С. 211-301.
15. Clement S., Dandona P., Still J., Kosutic G. Oral modified insulin (HIM2) in patients with type 1 diabetes mellitus: results from a phase I/I I clinical trial. Metabolism, 2004, 53 (1), 54-58.
16. Guevara-Aguirre J., Guevara M., Saavedra J. et al. Oral spray insulin in treatment of type 2 diabetes: a comparison of efficacy of the oral spray insulin (Oralin) with subcutaneous (SC) insulin injection, a proof of concept study. Diabetes Metab. Res. Rev., 2004, 20 (6), 472-478.

ТҮЙІН

Х.И. ҚҰДАБАЕВА

ИНСУЛИНМЕН ЕМДЕУДІҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ МҮМКІНДІКТЕРІ

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті, Ақтөбе қаласы

Орынбасу инсулинмен емдеу бұрынғыша жетекші емдеу әдістерінің бірі болып келеді. Ол 1-інші типті қант диабетпен (ҚД) ауыратын барлық науқастар үшін және 2-інші типті ҚД-мен ауыратын науқастардың шамамен 30-40 % үшін өмірлік маңызға ие. Сонымен бірге 2-інші типті ҚД инсулинмен емдеу көрсеткіші әр жыл сайын өз ауқымын кеңейтуде. 2-інші типті ҚД-мен 10 жыл көлемінде ауыратын науқастардың 80 % қосарланған немесе моноинсулинмен емдеуге мұқтаж екендігі дәлелденген.

Негізгі сөздер: инсулиннің жаңа түрлері, препараттарды зерттеу әдісі, рационалды тәртіп.

SUMMARY

KH.I. KUDABAYEVA

MODERN POSSIBILITIES OF INSULINOTHERAPY

West Kazakhstan Marat Ospanov state medical university, Aktobe city

Replaceable insulinotherapy still remains one of leading methods of treatment. It has vital significance for all patients with insulin-dependent diabetes (I type) and approximately for 30 - 40 % of patients with insulin-dependent diabetes (II type). Thus indications to insulinotherapy in insulin-dependent diabetes (II type) extend every year. It is confirmed that at duration of the disease for more than 10 years 80 % of patients with insulin-dependent diabetes (II type) need insulinotherapy.

Key words: new kinds insulin, methods of drugs introduction, rational regimen.