

干预前后驻马店市中心医院 I 类切口预防用抗菌药物的使用情况比较

袁彩君

驻马店市中心医院 药剂科, 河南 驻马店 463000

摘要:目的 对驻马店市中心医院 I 类切口预防用抗菌药物的使用情况进行统计分析,为临床合理应用抗菌药物提供参考。方法 随机抽取 2016 年(干预前)和 2017 年(干预后)驻马店市中心医院的 I 类切口手术病例,比较干预前后 I 类切口手术预防用抗菌药物的使用率、给药时机和品种选择合理率、原则上不预防用抗菌药物的手术类型及病例数、抗菌药物不合理应用病例数量等。结果 干预前后 I 类切口手术预防用抗菌药物的使用率分别为 27.03%、19.05%,给药时机、品种选择、预防用药疗程合理率分别由 85.73%、78.60%、76.62%提高至 95.04%、94.49%、84.56%;预防用药平均天数由 4.95 d 降至 3.11 d;原则上不使用抗菌药物预防手术的抗菌药物使用率由 6.41%降至 2.38%。干预前后 I 类切口手术预防用抗菌药物均以第 1、2 代头孢类抗菌药物为主,干预后使用率明显提高。干预后给药时机、品种选择、疗程不合理率较干预前显著降低($P < 0.05$),用法用量不合理、不当联合预防用药等不合理用药比例降幅明显。结论 通过综合干预,I 类切口手术预防用抗菌药物的使用日趋规范,干预效果明显。

关键词: I 类切口手术; 抗菌药物; 预防用药; 合理应用

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)07-1832-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.060

Comparison on use of prophylactic application of antibiotics in type I incision in Zhumadian Central Hospital before and after intervention

YUAN Cai-jun

Department of Pharmacy, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To understand the prophylactic application of antibiotics in type I incision in Zhumadian Central Hospital, and to provide reference for clinical rational use of antibiotics. **Methods** Patients with type I incision in Zhumadian Central Hospital from 2016 (before intervention) and 2017 (after intervention) were respectively selected, and usage rate, reasonable utilization rate of administration time and drug choice, surgery type not prevent the use of antibacterials in principle, and cases of unreasonable use were compared before and after intervention. **Results** The utilization ratio of prophylactic application of antibiotics before and after intervention were 27.03% and 19.05%, respectively. The reasonable rate of administration time, drug choice, and prophylactic treatment course increased from 85.73%, 78.60%, and 76.62% to 95.04%, 94.49%, and 84.56%, respectively. The average days of prophylactic use of drugs decreased from 4.95 d to 3.11 d. The antimicrobial medicine usage ratio of surgeries types which will not use the antimicrobial medicines in principle has been down apparently from 6.41% to 2.38%. The first and second generation cephalosporins were mainly used in type I incision before and after intervention, and the use rate was significantly increased. The unreasonable use rate of administration time, drug choice, and course of treatment were significantly decreased, and there was difference before and after the intervention ($P < 0.05$). **Conclusion** By comprehensive intervention, the prophylactic application of antibiotics in type I incision is rational gradually, proving that the comprehensive intervention is obviously effective.

Key words: type I incision; antibiotics; preventative medicine; rational use

I 类切口手术,又称清洁手术,手术部位无污染通常不需要预防用抗菌药物,仅在手术范围大、时间长、涉及重要脏器、异物植入、或有高危因素

等情况下预防使用抗菌药物^[1]。围手术期预防性使用抗菌药物可明显减少术后感染等并发症,但不合理、不规范的使用可能导致细菌耐药性的增加,甚

收稿日期: 2018-02-02

作者简介: 袁彩君(1975—),女,河南驻马店人,主管药师,主要从事医院药学工作。E-mail: ycaij5188@163.com

至引发二重感染^[2]。驻马店市中心医院是一所三级综合性医院，手术量较大、抗菌药物使用占有较大比例，不规范使用现象时有发生。2016年以前，医院依据卫生行政部门发布的文件制定了一些措施对抗菌药物的使用进行干预，取得一定成效，但应用不规范、不合理，特别是一类切口预防用抗菌药物使用不规范、不合理情况仍较多。2016年以来，医院积极开展三级甲等医院创建筹备工作，为降低抗菌药物临床应用不合理、不规范行为，医院于2016年下半年进一步加大了对抗菌药物，特别是对I类切口预防用抗菌药物的专项整治力度，制定或修订了一系列抗菌药物使用、管理制度，采取对医师进行抗菌药物使用专题培训、临床药师参与会诊、与临床科室签订协议、将不合理使用抗菌药物纳入绩效考核等综合干预措施进行干预。为了解综合干预前后I类切口手术预防使用抗菌药物的基本情况，本研究随机抽取驻马店市中心医院药学部2016和2017年每月发布的质量简报数据进行回顾分析，评价综合干预的效果。

1 方法与结果

1.1 资料来源

2016、2017年驻马店市中心医院药学部质量简报I类切口手术预防使用抗菌药物数据，包括I类切口手术病例数、预防使用抗菌药物病例数、不合理用药病例数及不合理用药情况等。

1.2 方法

随机抽取2016、2017年药学部质量简报收集的I类切口手术病例及其预防使用抗菌药物的病例，包括抽查的总病例数、预防用抗菌药物病例数、给药时机合理数、品种选择合理数、预防用药平均天数、原则上不预防使用抗菌药物的手术类型和病例数及该类手术预防使用抗菌药物的病例数、预防用抗菌药物不合理应用病例数量等。分别对2016年（干预前）、2017年（干预后）两组数据进行比较，评价采取综合干预措施对医院I类切口预防用抗菌药物的干预效果。

1.3 抗菌药物使用合理性的判断标准

依照《抗菌药物临床应用指导原则》（2015年版）^[3]、《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理工作的通知》^[4]和《三级综合医院评审标准实施细则》等规定，I类切口手术围术期抗菌药物临床应用标准为：I类切口手术抗菌药物使用率 $\leq 30\%$ ，应于术前0.5~1h内或麻醉诱导时开始给药，万古霉素

或氟喹诺酮类应在术前1~2h给药。手术时间较短（ $< 2\text{h}$ ）的清洁手术术前给药一次；如手术时间 $> 3\text{h}$ 或超过所用药物半衰期的2倍以上，或失血量超过1500mL，术中应追加一次。总预防用药时间不超过24h，心脏手术可视情况延长至48h。药物选择应正确，更换药物有依据，联合用药有指征。

2 结果

2.1 基本情况

2016年共抽查普外科等22个科室I类切口手术出院病例2801例，其中男1542例、女1259例，平均年龄41.2岁，平均预防用药天数4.95d；2017年共抽查普外科等22个科室I类切口手术出院病例2856例，其中男1560例、女1296例，平均年龄40.7岁，平均预防用药天数3.11d。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义，见表1。

表1 2016、2017年I类切口手术的基本情况

Table 1 General information of Type I incision surgery in 2016 and 2017

| 年份 | n/例 | 男/例 | 女/例 | 平均年龄/岁 | 平均用药天数/d |
|------|-------|-------|-------|--------|----------|
| 2016 | 2 801 | 1 542 | 1 259 | 41.2 | 4.95 |
| 2017 | 2 856 | 1 560 | 1 296 | 40.7 | 3.11 |

2.2 干预前后原则上不应使用抗菌药物的I类切口手术抗菌药物使用率比较

干预前原则上不应使用抗菌药物的各类手术病例608例（含经血管介入手术13例），预防用药病例39例，预防用药使用率6.41%；干预后原则上不预防用药的病例1260份（含经血管介入手术816例），预防用药病例30例，预防用药使用率2.38%。见表2。

2.3 干预前后预防用抗菌药物的使用情况

干预前后I类切口手术预防用抗菌药物均以第1、2代头孢类抗菌药物为主，干预前使用率分别为24.70%、43.20%，干预后使用率分别为26.27%、62.87%，干预后比干预前增幅显著，使用的品种分别为头孢唑啉和头孢呋辛钠；干预前后第3代头孢菌素的使用率分别为14.26%、1.47%，降幅非常明显，使用品种分别为头孢曲松和头孢他啶；头霉素类干预前后使用率差异不明显，使用的品种主要为头孢西丁，头孢美唑次之；喹诺酮类、单环 β -内酰胺类抗菌药物预防使用品种分别为左氧氟沙星、氨曲南，干预后使用率分别为1.29%、0.92%，较

干预前明显降低,干预前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 干预前后 β -内酰胺类/酶抑制剂的使用率均较低,分别为 1.19%、0.36%,使用的品种有头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦和阿莫西林克拉维酸钾;除上述抗菌药物以外,干预前还使用

甲硝唑、奥硝唑、去甲万古霉素、阿米卡星和克林霉素 5 个品种的抗菌药物,合计使用率为 5.68%,干预后使用奥硝唑、去甲万古霉素和克林霉素 3 个品种,合计使用率为 1.65%,干预前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 原则上不应使用抗菌药物的 I 类切口手术抗菌药物使用率比较

Table 2 Comparison on usage rate of antibiotics in type I incision not prevent the use of antiacterials in principle before and after intervention

| 手术名称 | 干预前 (2016 年) | | | 干预后 (2017 年) | | |
|-----------|--------------|-----------|---------|--------------|-----------|---------|
| | n/例 | 使用抗菌药物病例数 | 预防使用率/% | n/例 | 使用抗菌药物病例数 | 预防使用率/% |
| 腹股沟疝修补术 | 147 | 25 | 17.01 | 90 | 10 | 11.11 |
| 甲状腺疾病手术 | 211 | 1 | 0.47 | 159 | 4 | 2.52 |
| 乳腺疾病手术 | 228 | 8 | 3.51 | 188 | 9 | 4.79 |
| 关节镜检查手术 | 5 | 2 | 40.00 | 6 | 1 | 16.67 |
| 颈动脉内膜剥脱手术 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 100.00 |
| 颅骨肿物切除术 | 4 | 1 | 25.00 | 0 | 0 | 0 |
| 经血管途径介入手术 | 13 | 2 | 15.38 | 816 | 6 | 0.74 |
| 合计 | 608 | 39 | 6.41 | 1 260 | 30 | 2.38* |

与干预前比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs before intervention

表 3 干预前后 I 类切口手术预防使用抗菌药物情况

Table 3 Usage of antibiotics in type I incision before and after intervention

| 分类 | 抗菌药物 | 干预前 (2016 年) | | 干预后 (2017 年) | |
|--------------------|-----------|--------------|-------|--------------|--------|
| | | n/例 | 占比/% | n/例 | 占比/% |
| 第 1 代头孢菌素 | 头孢唑林 | 187 | 24.70 | 143 | 26.27 |
| | 头孢呋辛钠 | 327 | 43.20 | 342 | 62.87* |
| 第 2 代头孢菌素 | 头孢曲松 | 101 | 13.34 | 5 | 0.92 |
| | 头孢他啶 | 7 | 0.93 | 3 | 0.55 |
| 第 3 代头孢菌素 | 合计 | 108 | 14.26 | 8 | 1.47* |
| | 头孢西丁 | 39 | 5.15 | 13 | 2.39 |
| 头霉素类 | 头孢美唑 | 0 | 0 | 12 | 2.21 |
| | 合计 | 39 | 5.15 | 25 | 4.59 |
| 喹诺酮类 | 左氧氟沙星 | 46 | 6.08 | 7 | 1.29* |
| 单环 β -内酰胺类 | 氨曲南 | 26 | 3.43 | 5 | 0.92* |
| 青霉素类 | 美洛西林 | 24 | 3.17 | 15 | 2.76 |
| β -内酰胺类/酶抑制剂 | 头孢哌酮舒巴坦 | 9 | 1.19 | 0 | 0 |
| | 哌拉西林他唑巴坦 | 0 | 0 | 1 | 0.18 |
| | 阿莫西林克拉维酸钾 | 0 | 0 | 1 | 0.18 |
| | 合计 | 9 | 1.19 | 2 | 0.36* |
| 硝基咪唑类 | 甲硝唑 | 9 | 1.19 | 0 | 0 |
| | 奥硝唑 | 14 | 1.85 | 5 | 0.87 |
| | 合计 | 23 | 3.04 | 5 | 0.87 |
| 糖肽类 | 去甲万古霉素 | 4 | 0.53 | 2 | 0.37 |
| 氨基糖苷类 | 阿米卡星 | 2 | 0.26 | 0 | 0 |
| 其他 | | 43 | 5.68 | 9 | 1.65* |

与干预前比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs before intervention

2.4 干预前后 I 类切口手术预防用抗菌药物的合理率

干预前 2 801 份病例中预防应用抗菌药物病例 757 例, 使用率 27.03%, 其中给药时机合理病例 649 例, 给药时机合理率 85.73%; 品种选择合理病例 595 例, 品种选择合理率 78.60%; 用药疗程合理率 76.62%; 干预后 2 856 份病例中预防应用抗菌药物病例 544 例, 使用率 19.05%; 给药时机合理病例 517 例, 给药时机合理率 95.04%; 品种选择合理病例 514 例, 品种选择合理率 94.49%; 用药疗程合理率 84.56%; 干预后 I 类切口手术预防用抗菌药物的使用率进一步下降, 合理率明显上升, 干预前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 特别是疗程合

理率提高显著。

2.5 抗菌药物不合理使用情况

本次调查的 I 类切口手术围术期不合理使用抗菌药物情况主要有预防用药疗程偏长、无适应症用药、用法用量不合理、品种选择不当、给药时机不合理等, 干预前使用疗程偏长、品种选择不合理情况较多, 均占 20% 以上。另外, 给药时机不合理、用法用量不当、无适应症也有较大比例; 干预后给药时机、品种选择、疗程不合理率较干预前显著降低 ($P < 0.05$), 用法用量不合理、不当联合预防用药等不合理用药比例降幅明显。抗菌药物不合理使用情况见表 4。

表 4 干预前后抗菌药物不合理使用情况

Table 4 Unreasonable usage of antibiotics in type I incision before and after intervention

| 主要问题 | 干预前 (2016 年) | | 干预后 (2017 年) | | |
|---------|---|-------|--------------|-------|--------|
| | n/例 | 占比/% | n/例 | 占比/% | |
| 疗程偏长 | 24~48 h | 89 | 11.76 | 32 | 5.88 |
| | 48~168 h | 38 | 5.02 | 25 | 4.60 |
| | > 168 h | 50 | 6.61 | 27 | 4.96 |
| | 合计 | 177 | 23.38 | 84 | 15.44* |
| 品种选择不当 | 应采用第 1、2 代头孢类抗菌药物而使用第 3 代头孢菌素或青霉素类等抗菌药物 | 141 | 18.63 | 24 | 4.41 |
| | 无头孢过敏史者或未做过敏试验者而使用克林霉素类或氨基糖苷类等 | 5 | 0.66 | 2 | 0.81 |
| | 应采用局部给药品种而采用全身给药品种 | 11 | 1.45 | 1 | 0.18 |
| | 其他 | 5 | 0.66 | 3 | 0.55 |
| 合计 | 162 | 21.40 | 30 | 5.51* | |
| 给药时机不合理 | 术前不预防应用, 术后使用 | 75 | 9.91 | 16 | 2.94 |
| | 手术时间大于 3 h, 术中未追加预防用药 | 33 | 4.36 | 11 | 2.02 |
| | 合计 | 108 | 14.27 | 27 | 4.96* |
| 无适应症 | 不推荐预防应用抗菌药物 | 39 | 5.15 | 30 | 5.51 |
| | 超适应症使用抗菌药物 | 28 | 3.70 | 0 | 0 |
| | 合计 | 67 | 8.85 | 30 | 5.51* |
| 用法用量不当 | 用药剂量不合理 | 21 | 2.77 | 1 | 0.18 |
| | 给药频次不当 | 52 | 6.87 | 9 | 1.65 |
| | 合计 | 73 | 9.64 | 10 | 1.84* |
| 联合用药不当 | 无联合用药指征 | 14 | 1.85 | 4 | 0.74 |
| | 联合用药抗菌谱重叠 | 3 | 0.40 | 1 | 0.18 |
| | 合计 | 17 | 2.25 | 5 | 0.92* |
| 其他 | | 41 | 5.42 | 23 | 4.23 |

与干预前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs before intervention

3 讨论

3.1 I 类切口手术抗菌药物预防用药平均天数

《抗菌药物临床应用指导原则》规定 I 类切口手术的总预防用药时间不超过 24 h, 心脏手术可视情况延长至 48 h。过度延长用药时间并不能进一步提高预防效果, 且预防时间超过 48 h, 耐药菌感染机会增加。

干预前后 I 类手术切口患者平均预防用药天数分别为 4.95、3.11 d, 干预后平均预防用药天数较干预前明显降低, 但与指导原则要求仍有差距, 少数病例预防用药时间过长是导致平均预防用药天数数值较高的重要因素, 在综合干预中应予重点干预^[3]。

3.2 I 类切口手术预防用抗菌药物的合理率

干预前抗菌药物预防应用率为 27.03%, 符合指导原则不高于 30% 的规定, 干预后使用率为 19.05%, 降幅明显^[3], 显示综合干预使预防用药比例进一步降低。另外, 统计结果显示干预后预防用药的给药时机、品种选择、用药疗程合理率较干预前明显上升, 由干预前的 85.73%、78.60%、76.62% 分别提高至干预后的 95.04%、94.49%、84.56%, 表明综合干预使预防用药趋于合理、规范, 但干预后给药时机合理率仍低于通知^[4]100% 的规定, 需要进一步加强综合干预。

3.3 干预前后原则上不使用抗菌药物的 I 类切口手术抗菌药物使用率比较

国家卫生行政部门通知^[4]要求腹股沟疝修补术(包括补片修补术)等 7 类 I 类切口手术患者原则上不预防使用抗菌药物, 干预前后病例中原则上不预防用药而预防用药比例分别为 6.41%、2.38%, 干预后降幅显著。

3.4 干预前后预防用抗菌药物使用情况

I 类切口手术的可能污染菌为金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌, 抗菌药物临床应用指导原则推荐第 1、2 代头孢类抗菌药物作为感染预防用药, 并要求不应随意选用广谱抗菌药物作为围手术期预防用药。综合干预前, I 类切口第 1、2 代头孢类抗菌药物使用比例分别为 24.70%、43.20%; 干预后, 第 1、2 代头孢类抗菌药物预防用药比例分别为 26.27%、62.87%, 二者合计占比达 89.14%, 较干预前第 1、2 代头孢类抗菌药物的占比显著提高, 干预前后第 1、2 代头孢类抗菌药物使用品种均为头孢唑啉和头孢呋辛。干预后第 3 代头孢菌素、 β -内酰胺类/酶抑制剂、氨基糖苷类等档次较高的抗菌药物使用比

例显著下降, 差异具有统计学意义; 其他类型抗菌药物如硝基咪唑类、氨基糖苷类、林可酰胺类药物的使用比例也下降明显, 大多数其他类型抗菌药物的预防使用均有合理理由; 品种选择的规范性明显提高。

3.5 综合干预对不合理预防使用抗菌药物的干预效果

3.5.1 综合干预使疗程偏长情况明显减少 综合干预前, 疗程偏长 (>24 h) 比例为 23.38%, 超长疗程 (>168 h) 比例也较高, 干预后疗程偏长 (>24 h) 比例降至 15.44%, 降幅显著, 疗程 24~48 h 比例降幅达 50%, 超长疗程 (>168 h) 比例也有明显下降。超长预防疗程 (>168 h) 在干预前后均存在, 个别病例预防用药持续 10 d 以上, 增加了耐药菌感染的机会, 出现这种现象的主要原因可能是临床医师对手术室及病房洁净度不信任, 担心术后切口可能受到环境中细菌的污染, 或是医师本身对手术后缺乏自信, 为规避风险过多依赖预防使用抗菌药物; 或来自于患者及家属担心感染或并发症等原因要求临床医师用药等^[5]。

3.5.2 综合干预改善预防用抗菌药物的选择 综合干预前, 预防用抗菌药物品种选择不当比例达 21.40%, 干预后降至 5.51%, 品种选择不当主要为未按指导原则^[3]要求选用第 1、2 代头孢类抗菌药物, 而选用头孢曲松、头孢他啶等第 3 代头孢菌素或选用美洛西林、头孢哌酮舒巴坦等抗菌药物; 品种选择不当的其他情形有部分眼科 I 类切口手术病例应选用局部给药品种而使用头孢呋辛等全身给药品种, 部分患者无头孢类药物过敏史或没有做过过敏试验而选用林可霉素、氨基糖苷、去甲万古霉素预防感染; 另有伴有继发性癫痫的 I 类切口手术患者使用左氧氟沙星抗感染治疗, 而左氧氟沙星可以导致颅内压升高和中枢神经系统刺激症状, 对该类患者应慎用。

干预后, 使用非第 1、2 代头孢菌素、应采用局部给药而全身给药的比例显著下降, 表明综合干预能够改善、规范预防用抗菌药物的选择。

3.5.3 综合干预使抗菌药物预防给药的时机不合理率降低 抗菌药物在切口部位血清和组织内浓度在有效浓度以上方可起到预防作用, 血清和组织内抗菌药物有效浓度必须能够覆盖手术全过程。本次统计病例中的预防用药给药时机不合理主要表现为术前不用而术后用、手术超过 3 h 术中未追加抗

菌药物。干预后,给药时机不合理率显著下降,由14.27%降至4.96%;预防用药的给药时机基本上控制在术前0.5 h内,或麻醉开始时给药,手术超过3 h术中无追加抗菌药物情况较干预前明显减少。

3.5.4 综合干预有效减少无适应症预防用药和不当联合用药 综合干预前, I类切口预防用药也存在较多的其他不合理用药,包括无适应症预防用药、不当联合用药,无理由更换药物和用法用量不正确等。一些 I类切口手术原则上不需要预防使用抗菌药物而实际使用;所使用的预防用抗菌药物抗菌谱没有涵盖 I类手术切口的污染菌;一些时间相关性抗菌药物使用剂量、频次不当,如应用左氧氟沙星0.2 g/次, 1次/d, 预防使用10 d, 由于左氧氟沙星为浓度相关性抗菌药物,剂量太小达不到有效浓度,再如头孢呋辛为时间相关性抗菌药物,应用频率应为1次/8~12 h,而非部分临床医嘱的2次/d给药;抗菌药物预防使用过程中出现不良反应等情况可更换药物但非随意无指征更换等。综合干预后,无适应症用药、不当联合用药、用药用量不正确、无理由更换预防用抗菌药物情况明显减少,整体降幅达50%以上,成效显著。

综上所述,干预前后 I类切口手术抗菌药物预防应用情况的比较结果表明,综合干预能够有效地规范抗菌药物的预防性使用,提高抗菌药物应用的

合理率,这与文献报道结果基本一致^[6]。综合干预虽然取得较好的成效,但 I类切口不合理预防用药仍有一定比例,仍需进一步优化综合干预措施,加大综合干预力度,建立长效管理机制,进一步规范临床医师的用药行为,使抗菌药物的应用更合理、安全、高效。

参考文献

- [1] 肖海霞,江 祎,胡永峰. 干预前后武汉市新洲区人民医院 I类切口预防用抗菌药物的使用情况比较 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 932-936.
- [2] 李玉鹏,夏立建,乔丽丽,等. 经肛门内镜显微手术前预防性应用抗生素的临床价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(1): 128-131.
- [3] 国家卫生和计划生育委员会,国家中医药管理局,解放军总后勤部卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则 [S]. 国卫办医发[2018]43号文.
- [4] 国家卫生和计划生育委员会,国家中医药管理局. 关于进一步加强抗菌药物临床应用管理工作的通知 [S]. 国卫办医发[2015]42号文.
- [5] 刘素琴,沈国琴,田 柳. 金坛市基层医院 I类切口手术患者围手术期抗菌药物应用干预对照研究 [J]. 中国药业, 2012, 21(3): 41-42.
- [6] 章日升. 采用综合干预措施规范 I类切口手术预防使用抗菌药物的效果评价 [J]. 中国药房, 2015, 26(8): 1021-1024.