

# 2011年10月—2012年9月我院静脉用化疗药应用合理性评价

荆颖<sup>1,2\*</sup>, 朱立勤<sup>1,3#</sup>, 黄淑萍<sup>2</sup>, 王倩<sup>2</sup>(1.天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192; 2.天津市海河医院, 天津 300350; 3.天津市第一中心医院, 天津 300192)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)34-3185-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.34.06

**摘要** 目的:提高该院化疗药临床应用的合理性。方法:对该院2011年10月—2012年9月静脉用化疗药医嘱的合理性进行回顾性统计、分析及评价。结果:纳入本研究的患者中男性居多(62.64%),年龄在50~60岁之间发病率最高(36.26%),肺癌患者居多(82.42%);按用量排序,注射用奥沙利铂、依托泊苷注射液、顺铂注射液、注射用盐酸吉西他滨分别排名第1~4位,联合用药(65.69%)较单一用药为多;纳入研究的204例次的医嘱中,在用药合理性方面,有46例次的溶媒选择不合理,127例次的医嘱用药剂量偏低。结论:该院化疗药选药合理,药师通过事后分析了给药剂量和溶媒选择上的不合理问题。

**关键词** 化疗药;合理用药;评价

## Evaluation of the Rationality of Chemotherapy Drug for Intravenous Injection in Our Hospital from Oct. 2011 to Sept. 2012

JING Ying<sup>1,2</sup>, ZHU Li-qin<sup>1,3</sup>, HUANG Shu-ping<sup>2</sup>, WANG Qian<sup>2</sup>(1. First Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2. Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China; 3. Tianjin Municipal First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To enhance the rationality of chemotherapy drugs use in our hospital. METHODS: The rationality of chemotherapy drugs for intravenous injection in our hospital from Oct. 2011 to Sept. 2012 were analyzed statistically retrospectively. RESULTS: The male were (62.64%) more than the female in our study. 36.26% of the patients were between 50-60 years of age. The lung cancer patients accounted for 82.42%. Oxaliplatin for injection, Etoposide injection, Cisplatin injection and Gemcitabine hydrochloride for injection ranked top 4 places in term of amount. Combination therapy (65.69%) was more than single agent. In the aspect of rationality of drug use, there were 46 cases of irrational solvent selection and 127 cases of low drug dose among 204 included medical orders. CONCLUSIONS: The selection of chemotherapy drugs is reasonable in our hospital. Pharmacists solve unreasonable dose and solvent selection through intervention.

**KEY WORDS** Chemotherapy drugs; Rational use of drugs; Evaluation

渐介入患者药物治疗过程中,但这种做法正在经历一个新的患者用药治疗模式的过渡,世界各地已经在着手研究和实施这种治疗模式。Mourão AO等<sup>[9]</sup>征集了100例2型糖尿病患者进行随机对照试验,随机分配到两组,空白组( $n=50$ )只接受平常护理,对照组( $n=50$ )则增加临床用药指导,结果显示对照组患者HbA<sub>1c</sub>水平显著降低,表明临床用药指导对2型糖尿病的治疗发挥了重要作用。因此,医院的药学服务在患者药物治疗过程中应该是关键环节,临床药师提供更加个性化的药学服务,可保证药物使用的安全性和有效性。

近年来,国内很多医院已经开设临床药学部门。我院临床药学部主要从事门诊处方点评、住院病历点评、病区查房等相关临床药学工作。经过以上研究可发现,我院门诊口服降糖药的使用基本合理,但在患者个体化用药方案的建立方面重视程度还不够,临床药学工作与实际临床治疗仍存在很大差距。因此,我院应进一步加大临床药学工作的开展。

### 参考文献

[1] 郑丽,徐涛.糖尿病研究进展[J].生命科学,2012,24(7):

\* 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:022-58830259。E-mail:jingyinglc@126.com

# 通信作者:主任药师,硕士研究生导师,博士。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail:zliq0713@yahoo.com.cn

606.

- [2] 余志清.抗糖尿病新药Linagliptin的临床研究进展[J].中国药房,2012,23(22):2 086.
- [3] 赵丹,修锐.二甲双胍临床应用研究概述[J].药物流行病学杂志,2010,19(3):164.
- [4] 李象春.二甲双胍在糖尿病防治中的优势[J].中国医药指南,2013,11(7):481.
- [5] 陈宏.格列齐特对2型糖尿病的作用[J].临床军医杂志,2009,37(4):716.
- [6] 石慧.阿卡波糖治疗葡萄糖调节受损患者的临床疗效观察[J].中国医药指南,2012,10(30):49.
- [7] 胡云.格列齐特缓释剂治疗2型糖尿病的疗效研究[J].临床合理用药杂志,2012,5(12):5.
- [8] Brunetti P. The lean patient with type 2 diabetes: characteristics and therapy challenge[J]. *Int J Clin Pract*, 2007 (153):3.
- [9] Mourão AO, Ferreira WR, Martins MA, et al. Pharmaceutical care program for type 2 diabetes patients in Brazil: a randomised controlled trial[J]. *Int J Clin Pharm*, 2013,35(1):79.

(收稿日期:2013-07-16 修回日期:2013-07-29)

正确合理地使用化疗药是提高肿瘤患者生存率和生存质量,降低死亡率、复发率和药品不良反应发生率的重要手段。药师参与临床化疗药用药方案的评价与调整,包括对化疗药医嘱进行审核及评价,对不合理医嘱进行分析等,对于临床合理应用化疗药有一定的推动作用。本文拟通过调查天津市海河医院(以下简称“我院”)2011年10月—2012年9月化疗药的应用情况,了解其应用合理性及趋势,为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

资料源于我院2011年10月1日—2012年9月30日静脉药物调配中心《化疗药临时调配申请单》所记载的内容,包括患者的年龄、性别、诊断、体表面积、医嘱详情等。其他信息包括患者姓名、科室、申请及用药时间等保密未列入本次研究。本次研究选取资料的标准为凡在此时间段内应用我院静脉药物调配中心所调配的静脉用化疗药的化疗药医嘱及患者的相关信息。

### 1.2 方法

采用回顾性分析方法,依据我院《化疗药临时调配申请单》记载的所有在2011年10月1日—2012年9月30日应用静脉化疗药的患者及其医嘱信息,详细追溯其病例。根据《中国肺癌临床指南》(1版)、《新编药理学》(16版)、《药物临床信息参考》(2008版)、药品说明书等,对患者的年龄、性别、诊断、用药品种、用量、溶媒选择等项目进行分析。对药物应用的合理性进行评价。将上述数据运用Excel电子表格进行分类、汇总及筛选,评价化疗药用药的合理性及用药趋势。同时药师对不合理用药问题进行干预和效果评价。干预措施包括:根据参考资料结合患者的个体情况对医师在用药剂量和溶媒方面的问题向医师提出合理用药建议;每月对不合理医嘱(包括化疗药医嘱)进行统计分析,上报我院医务科为临床提供参考,并督促临床整改,防止再次发生。

## 2 结果

### 2.1 药品的应用情况

2.1.1 我院化疗药应用病例情况。本研究纳入的患者91例,用药医嘱204例次。纳入患者中男性57例(62.64%),女性34例(37.36%);年龄在50~60岁之间发病率最高,占总人数的36.26%;患者年龄总体分布于30~80岁之间,其中>50岁的82例(90.11%),年龄最小者为39岁。涉及疾病类型9种,其中

肺癌75例(82.42%),其他疾病共16例(17.58%),包括结肠癌5例、卵巢癌4例、直肠癌2例与阴茎癌、乳腺癌、肺纤维化、气管癌、子宫瘢痕妊娠各1例。

2.1.2 化疗药按DDDs排序。化疗药按用量的DDDs排序,限定日剂量(DDD)参考《新编药理学》(16版)、《药物临床信息参考》(2008版)、药品说明书等推荐的成人平均日剂量或我院的常规剂量。结果注射用奥沙利铂、依托泊苷注射液、顺铂注射液、注射用盐酸吉西他滨分别排序第1~4位,详见表1。

表1 化疗药DDDs及排序统计

Tab 1 DDDs and ranking of chemotherapy drugs

药品名称	DDDs	排序
注射用奥沙利铂	71.00	1
依托泊苷注射液	63.00	2
顺铂注射液	51.50	3
注射用盐酸吉西他滨	50.35	4
氟尿嘧啶注射液	44.50	5
亚叶酸钙注射液	34.75	6
多西他赛注射液	30.67	7
注射用培美曲塞二钠	28.25	8
卡铂注射液	22.17	9
注射用甲氨蝶呤	7.00	10
注射用盐酸表柔吡星	2.22	11
注射用环磷酰胺	2.17	12
酒石酸长春瑞滨注射液	1.00	13
注射用盐酸博来霉素	1.00	13

由于我院以呼吸疾病诊疗为特色,肺癌患者的诊治率相对高,占82.42%,注射用奥沙利铂、依托泊苷注射液等肺癌化疗一线用药应用较为广泛,符合我院的特点。

2.1.3 化疗药联合应用情况。纳入本研究的204例次医嘱中,单一用药70例次(34.31%),联合用药134例次(65.69%);注射用盐酸吉西他滨与顺铂注射液联合用药方案最多(29.85%)。

### 2.2 药品临床应用合理性

2.2.1 溶媒选择不合理医嘱情况。在纳入研究的204例次医嘱中,共有46例次医嘱存在溶媒选择问题。其中,依托泊苷注射液在溶媒选择上出现27例次问题,医嘱数量最多(58.70%)。主要问题是依托泊苷注射液0.1g加入0.9%氯化钠注射液250ml中,而根据说明书中的浓度要求不超过0.25mg/ml,因此浓度过高,应加入至少400ml液体中。溶媒选择问题详见表2。

表2 药品溶媒不合理医嘱统计

Tab 2 Statistics of medical orders with unreasonable solvent selection

药品名称	溶媒	例次	比例,%	正确用法	建议溶媒
注射用盐酸吉西他滨	0.9%氯化钠注射液250ml	13	28.26	0.9%氯化钠注射液溶解,30min内静脉滴注完毕	0.9%氯化钠注射液100ml
依托泊苷注射液	0.9%氯化钠注射液250ml	27	58.70	0.9%氯化钠注射液溶解,浓度不超过0.25mg/ml,静脉滴注时间不少于30min	0.9%氯化钠注射液500ml
注射用环磷酰胺	0.9%氯化钠注射液250ml	3	6.52	0.9%氯化钠注射液20~30ml溶解,静脉注射	0.9%氯化钠注射液30ml
注射用盐酸表柔吡星	5%葡萄糖注射液50ml	2	4.35	0.9%氯化钠注射液或注射用水稀释,浓度不超过2mg/ml,静脉注射	0.9%氯化钠注射液50ml
注射用甲氨蝶呤	5%葡萄糖注射液250ml	1	2.17	5%或10%葡萄糖注射液500ml溶解,静脉滴注;注射用水2ml溶解,肌肉注射	5%或10%葡萄糖注射液500ml;注射用水2ml
合计		46	100		

2.2.2 药品剂量不合理医嘱情况。在纳入研究的204例次医嘱中,用量低于药品说明书推荐剂量的共127例次,涉及的品种主要有注射用盐酸吉西他滨、注射用奥沙利铂、顺铂注射液、卡铂注射液等,详见表3。

## 3 讨论

### 3.1 药品应用合理性分析

3.1.1 适应证方面。在纳入本研究的91例病例,204例次化疗医嘱中,所遴选的药品均符合其临床诊断,是治疗该类疾病的推荐用药<sup>[1-7]</sup>。

3.1.2 溶媒选择方面。本次调查中,依托泊苷注射液和注射

表3 药品剂量不合理医嘱统计

Tab 3 Statistics of medical orders with unreasonable drug dose

药品名称	例次	构成比, %
注射用盐酸吉西他滨	41	32.28
注射用奥沙利铂	40	31.50
顺铂注射液	22	17.32
卡铂注射液	13	10.24
注射用培美曲塞二钠	10	7.87
注射用甲氨蝶呤	1	0.79
合计	127	100

用盐酸吉西他滨主要存在溶媒选择用量的问题,如依托泊苷注射液稀释后浓度不能超过0.25 mg/ml,否则可能会导致药物晶体析出<sup>[8]</sup>,可能会降低药物的溶出度而影响疗效,甚至危及患者生命安全,因此应选择400 ml以上的溶媒以保证浓度要求;吉西他滨要求稀释后30 min输注完毕,药品说明书中的注意事项明确指出滴注药物时间延长可增大药物的毒性,则需选择100 ml以下的溶媒以确保滴注时间符合要求。注射用环磷酰胺、注射用甲氨蝶呤、注射用盐酸表柔吡星,同样存在类似的溶媒用法用量问题。有文献报道,溶媒量的取用,对某些抗肿瘤药的疗效或安全性有一定的影响;同时,根据每种药物与溶媒的配伍稳定性选择合适的溶媒非常重要<sup>[9]</sup>。

3.1.3 使用剂量方面。化疗药在临床应用中的首次剂量主要是根据患者的体表面积计算得出的,若患者化疗后出现不良反应,再次化疗时需要调整剂量。分析表3,剂量选择低于推荐剂量的原因主要与体表面积的計算以及不良反应有关:(1)医师对于患者的体表面积计算有偏差,实际用量常按常用量估算;(2)笔者详细查阅了参考资料,表3中涉及的药品,在使用时均应根据实验室检查的结果和患者化疗后出现的不良反应来调整剂量,大多调整至原剂量的75%。据此结合原始数据分析,发现除20例、39例次奥沙利铂的用药剂量相当于推荐剂量的50%左右外,其余医嘱若按出现不良反应再次化疗时,则符合调整标准。对于上述39例次,笔者详细追踪其病历,发现此类患者在输注配液中心调配的输液之前均有局部介入用药的医嘱,剂量与输液用量相当。此种疗法虽然化疗药剂量达到说明书的推荐剂量,但由于分开输注,是否能达到预期的疗效,有待考证。在其他医院临床目前也有类似医嘱剂量低于推荐剂量的情况。如孙清<sup>[9]</sup>、王义俊<sup>[10]</sup>等试验中用到的65 mg/m<sup>2</sup>治疗肺癌的用量仅相当于推荐剂量的50%;任海霞等<sup>[11]</sup>发现,顺铂的给药剂量在该院普遍存在剂量不足的现象。笔者认为,医师对于化疗药用药剂量的选择应严格按说明书推荐用量及调整用量。有证据<sup>[12]</sup>表明,减少剂量能使化疗敏感肿瘤患者的首次化疗失败。

3.1.4 联合用药方面。多西他赛、吉西他滨联合铂类,包括顺铂、奥沙利铂、卡铂等治疗非小细胞肺癌的化疗方案能延长患者生存期,改善患者生存质量;培美曲塞联合铂类对于晚期复发性非小细胞肺癌疗效确切<sup>[6]</sup>;依托泊苷联合铂类治疗小细胞肺癌。上述方案均是《中国肺癌临床指南》的推荐化疗方案<sup>[13]</sup>。氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂联合治疗消化道肿瘤有效率很高<sup>[5]</sup>。表柔吡星和多西他赛的同类药物联合环磷酰胺治疗乳腺癌,在CALGB(CALGB9344)<sup>[14]</sup>大规模的临床试验中,5年无病生存率高于对照组,疗效值得肯定。在卵巢癌的治疗中铂类联合紫杉醇被广泛使用,取得了较好的疗效<sup>[15]</sup>。博来霉素、奥沙利铂、甲氨蝶呤治疗阴茎癌在《欧洲泌尿外科学会阴

茎癌诊断治疗指南》的化疗方案<sup>[16]</sup>中有所介绍。同时,我院的联合用药方案也符合《抗肿瘤药物临床应用指导原则(征求意见稿)》(简称《指导原则》)第四章各类肿瘤的治疗原则。因此,我院化疗药的联合应用方案合理。

### 3.2 临床药物治疗趋势

含铂类的化疗方案是目前临床上治疗非小细胞肺癌的一线方案,我院的应用以顺铂联合吉西他滨居多,其次为奥沙利铂联合多西他赛。以二氨基环己烷为载铂配体的一类铂配合物,如奥沙利铂,单用或联用都比顺铂或卡铂类引起的凋亡率和抑制率高、疗效好、抗癌谱广,又避免了与顺铂和卡铂的交叉耐药<sup>[17-18]</sup>。有文献报道,在均与多西他赛联用的情况下,奥沙利铂明显比顺铂的不良反应发生率<sup>[19]</sup>,因此在临床上应用较为普遍。随着研究的进一步深入,对患者进行基因检测并个体化给药,成为临床提高疗效、减少不良反应的新的治疗手段和趋势。据了解,我院医师通过基因检测手段为患者选择高匹配度的药品,取得了很好的治疗效果。有研究表明通过对与肺癌相关的突变基因的靶向给药,因其特异性强、毒性低,将成为目前临床靶向治疗非小细胞肺癌研究的热点和趋势<sup>[20]</sup>。

本次调查结果表明,我院的化疗药选药合理,对于医嘱出现的溶媒及用量不合理情况,药师通过加强与临床的沟通和反馈,保证了患者安全合理用药。广大医药工作者应严格按照《指导原则》的要求实施医疗行为,共同为患者的健康需求服务。

### 参考文献

- [1] 白瑶,段京莉.培美曲塞单药对比多西紫杉醇二线治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J].中国新药杂志,2011,20(19):1926.
- [2] 姜金,王晓晶,张璐,等.培美曲塞与多西紫杉醇比较治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2011,11(8):960.
- [3] 郝学志,张湘茹,孙燕.国产多西他赛治疗乳腺癌和非小细胞肺癌的临床观察[J].中国肿瘤临床,2005,32(18):1064.
- [4] 赵阳,安欣,向晓娟.中国结直肠癌患者奥沙利铂过敏反应的临床特征[J].癌症,2010,29(1):102.
- [5] 周建明,龚振夏,谭清和,等.不同方法输注氟尿嘧啶、亚叶酸钙联合奥沙利铂治疗晚期消化道肿瘤的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2003,8(6):436.
- [6] 张雪艳,黄艾弥,白皓,等.培美曲塞单药或联合化疗治疗晚期复发性非小细胞肺癌68例分析[J].中国癌症杂志,2009,19(2):118.
- [7] 宋海平,邱文生,徐建华.多西他赛联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌[J].中国肿瘤临床,2007,34(7):388.
- [8] 周陈西,刘孟娟.化疗药物配制的溶媒选择及其稳定性研究[J].中国药房,2012,23(14):1319.
- [9] 孙清,毛永杰,华军,等.吉西他滨联合奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌[J].临床肿瘤学杂志,2005,10(2):154.
- [10] 王义俊,王朝霞,陆彬彬.培美曲塞联合奥沙利铂与吉西他滨联合奥沙利铂治疗老年晚期肺腺癌[J].中国医药科学,2011,1(24):14.
- [11] 任海霞,陈凡.我院2008—2010年铂类药物用于肺癌化疗患者的现状及合理性分析[J].中国药房,2012,23(14):

# 2011—2012年我院人血白蛋白临床应用分析

方 昱\*, 祝德秋#, 吴 涓(上海市同济医院, 上海 200065)

中图分类号 R977.6;R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)34-3188-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.34.07

**摘要** 目的:了解该院人血白蛋白的使用情况,为临床合理用药提供参考。方法:取该院2011—2012年所有应用人血白蛋白的住院患者病历,对患者年龄、科室分布及用量、用药原因、用药前血清白蛋白浓度等进行统计与分析。结果:291例患者中,白蛋白的使用涉及多种疾病和科室。以胸外科、重症监护室、肾内科为主,三者占总用量的57.07%;多数用于心血管疾病、骨折、肾病、肿瘤手术或化疗类疾病。以≥66岁老年患者居多,占总例数的48.80%;≤15岁人群占总例数的14.09%。有9.97%的患者没有做血清白蛋白浓度的检测。常规使用白蛋白改善低蛋白血症和营养支持是不合理的,分别占总例数的55.67%、20.62%。结论:对于老年和小儿患者使用人血白蛋白需要考虑安全性因素,更要密切注意观察不良反应。参考美国大学医院联合会(UHC)推荐的白蛋白使用指南,仍有不少医师存在无用药指征或有替代药品时应用人血白蛋白的现象,建议临床医师遵循安全、有效、经济的原则谨慎选择该药。

**关键词** 人血白蛋白;临床应用;分析

## Analysis of Clinical Application of Human Albumin in Our Hospital during 2011—2012

FANG Yu, ZHU De-qiu, WU Juan (Shanghai Tongji Hospital, Shanghai 200065, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the application of human albumin in our hospital, and to provide reference for rational use of drugs in the clinic. METHODS: Medical records of inpatients who were treated with human albumin were collected from our hospital during 2011—2012, and medical records were analyzed statistically in respect of age, department distribution, dosage, medication reason and the concentration of serum albumin before medication, etc. RESULTS: Among 291 cases, human albumin was widely used for various diseases in departments, mainly in thoracic surgery department, ICU and nephrology department, accounting for 57.07% of total; human albumin was mostly used for angiocardopathy, fracture, nephropathy, tumor surgery and chemotherapy. Elderly patients aged 66 year-old above took up the great proportion, accounting for 48.80%; the patients below 15 year-old accounted for 14.09%. In addition, nearly 9.97% of patients had no relevant concentration checks of serum albumin. The routine use of albumin for improving hypoproteinemia and nutritional support was unreasonable, accounting for 55.67% and 20.62%, respectively. CONCLUSIONS: Safety factor should be considered when the elderly and children use human albumin; ADR should be monitored closely. According to the UHC guidelines for the use of albumin, most clinicians still have unreasonable application without indications or alternative medicines, so we suggest clinicians follow the safe, effective and economic principles and carefully select the human albumin.

**KEY WORDS** Human albumin; Clinical application; Analysis

人血白蛋白是从健康人的血液中提取分离制成的,可直接静脉注射到人体内,有增加循环血容量和维持血浆胶体渗透压

的作用。主要用于失血创伤、烧伤引起的休克,脑水肿及脑损伤引起的颅压升高,对防治低蛋白血症以及肝硬化或肾病引

- 1 264.
- [12] 潘宏铭,徐农.肿瘤内科疾病临床治疗与合理用药[M].1版.北京:科学技术文献出版社,2007:15.
- [13] 中国抗癌协会肺癌专业委员会.中国肺癌临床指南[M].1版.北京:人民卫生出版社,2007:44.
- [14] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, *et al.* Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer[J].*Clin Oncol*, 2003, 21(6):976.
- [15] 胡元晶,曲芃芃.卵巢癌化疗的最新进展[J].国外医学妇产科学分册,2005,32(2):122.
- [16] 叶敏,黄云腾.欧洲泌尿外科学会阴茎癌诊断治疗指南简介[J].中国男科学杂志,2004,18(1):65.
- [17] 蒲丹,侯梅,李之曦,等.奥沙利铂或顺铂联合足叶乙苷治疗老年广泛期小细胞肺癌的随机对照临床研究[J].中国肺癌杂志,2013,16(1):20.
- [18] 展晓日,刘玉艳,李海峰,等.抗癌药物奥沙利铂的临床应用研究进展[J].健康研究,2012,32(5):375.
- [19] Atmaca A, Al-Batran SE, Werner D, *et al.* A randomised multicentre phase II study with cisplatin/docetaxel vs oxaliplatin/docetaxel as first-line therapy in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J].*Br J Cancer*, 2013, 108(2):265.
- [20] 王荣,石冬琴,谢华,等.非小细胞肺癌中EGFR基因突变靶向药物治疗研究进展[J].中国药理学通报,2013, 29(1):22.

(收稿日期:2013-01-05 修回日期:2013-02-27)