

·临床研究论著·

硫酸镁联合罗哌卡因鸡尾酒应用于全髋关节置换术后早期镇痛

何桥¹ 张小舟¹ 游洪波² 赵振睿¹ 汪锴¹ 卿海辉¹ 宋其合¹

【摘要】 目的 评价加入硫酸镁的鸡尾酒麻醉混合剂在全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)后早期的镇痛效果。方法 选择2019年9月至2020年11月在武汉科技大学附属孝感医院骨科行初次单侧THA病人共60例,随机分为观察组(硫酸镁250 mg+罗哌卡因50 mg+曲安奈德25 mg+0.9%生理盐水至40 mL)和对照组(罗哌卡因50 mg+曲安奈德25 mg+0.9%生理盐水至40 mL),每组30例。观察组男13例,女17例,年龄为(68.27±4.73)岁;对照组男16例,女14例,年龄为(67.90±4.55)岁。记录并比较两组病人术后6、12、24、48、72 h静息及12、24、48、72 h活动时疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、术后补救镇痛率、术后髋关节活动度、镇痛泵在术后各时间点的用量,以及术后相关并发症发生情况。结果 观察组病人术后6、12、24、48 h静息及12、24、48 h活动时VAS评分均小于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组术后72 h静息和活动时的VAS评分的差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组术后0~11 h、12~23 h补救镇痛率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组术后1、2 d髋关节屈髋活动度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组术后6、12、24、36 h的镇痛泵用量小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组手术相关并发症的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 THA中使用加入硫酸镁的鸡尾酒麻醉混合剂,能有效减轻病人术后早期疼痛,减少术后镇痛药的使用量,有助于病人早期康复,且安全有效。

【关键词】 全髋关节置换术;硫酸镁;罗哌卡因;镇痛

Postoperative Early Analgesia by Magnesium Sulfate Combined with Ropivacaine Cocktail in Total Hip Arthroplasty. HE Qiao¹, ZHANG Xiao-zhou¹, YOU Hong-bo², ZHAO Zhen-rui¹, WANG Kai¹, QING Hai-hui¹, SONG Qi-he¹. ¹Department of Orthopaedics, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432100, China; ²Department of Orthopaedics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: ZHANG Xiao-zhou, E-mail: 723174002@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the early analgesic efficacy of a cocktail anesthetic mixture of magnesium sulfate combined with ropivacaine after total hip arthroplasty (THA). **Methods** A total of 60 patients treated with first unilateral THA in the Orthopedics of Xiaogan Hospital from September 2019 to November 2020 were randomly assigned into the observation group (30 patients with 40 mL of magnesium sulfate 250 mg + ropivacaine 50 mg + triamcinolone 25 mg + 0.9% normal saline) and the control group (30 patients with 40 mL of ropivacaine 50 mg + triamcinolone 25 mg + 0.9% normal saline). The observation group included 13 men and 17 women, aged (68.27 ± 4.73) years old. The control group included 16 men and 14 women, aged (67.90 ± 4.55) years old. Visual analogue scale (VAS) scores of patients at 6, 12, 24, 48 and 72 h of rest and 12, 24, 48 and 72 h of activity after operation, postoperative relief analgesia rate, postoperative hip activity, dosage of analgesic pump at various postoperative time points, and the occurrence of postoperative complications were recorded and compared between the two groups. **Results** The VAS scores in the observation group at 6, 12, 24 and 48 h of rest and 12, 24 and 48 h of activity were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups at 72 h of rest and activity ($P > 0.05$). The remedial analgesia rate in the observation group at 0-11 h and 12 h-23 h after

DOI:10.3969/j.issn.1674-8573.2022.01.011

作者单位:1. 武汉科技大学附属孝感医院骨科,湖北孝感 432100;2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科,武汉 430030

通信作者:张小舟, E-mail:723174002@qq.com

operation was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The hip flexion activity in the observation group at 1st and 2nd d after operation was significantly greater than that in the control group ($P < 0.05$). The dosage of analgesic pump at 6, 12, 24 and 36 h after operation in the observation group was significantly less than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in surgery-related complications between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Anesthesia periarticular cocktail combined with magnesium sulfate can effectively alleviate early postoperative pain, significantly reduce the usage of postoperative analgesics, safely and effectively rehabilitate patients in the early postoperative period after THA.

【Key words】 Total hip arthroplasty; Magnesium sulfate; Ropivacaine; Analgesia

社会老龄化以及环境和饮食的改变,与髋关节有关的疾病发病率逐渐增高。这类疾病除了导致髋关节僵硬、强直外,还伴有明显关节疼痛,严重影响下肢的功能活动,全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)是治疗此类疾病的有效手段^[1]。但是 THA 创伤较大,且病人术后常出现严重疼痛,是威胁病人健康、阻碍病人早期功能锻炼,延长病人康复时间的主要因素。近年来髋关节周围注射鸡尾酒式镇痛混合剂逐渐成为 THA 术后的重要镇痛措施^[2]。目前鸡尾酒配方药物多为酰胺类局麻药联合糖皮质激素类药物^[3]。随着罗哌卡因的广泛应用,大量研究指出,罗哌卡因单纯应用的镇痛持续时间有限,故有学者提出硫酸镁联合罗哌卡因的思路,借助硫酸镁与罗哌卡因的协同作用,延长罗哌卡因的外周神经阻滞持续时间^[4-5]。本研究通过髋关节周围注射硫酸镁联合罗哌卡因的鸡尾酒式镇痛混合剂,评价其在 THA 术后早期的镇痛效果。

资料与方法

一、纳入标准与排除标准

纳入标准:①股骨头坏死 3、4 期的病人,股骨头塌陷变形,破坏髋臼;②退行性关节炎,关节炎严重,髋臼破坏,疼痛明显或影响病人行走;③类风湿性关节炎,强直导致活动严重受限或疼痛不可耐受以及髋关节畸形所致的其他并发症;④受试者对手术及治疗方案知情同意,对研究过程的观察、评价依从性良好,并自愿接受随访。

排除标准:①伴有其他部位的创伤性改变以及伴有膝关节等关节疾病;②肿瘤等所致的病理性骨折;③翻修手术;④既往有不能配合治疗的神经或精神系统疾病史;⑤严重的慢性病史及严重骨质疏松症等;⑥美国麻醉医师协会(America Society of Anesthesiologists, ASA)分级 \geq Ⅲ级;⑦有阿片类药物成瘾史,或禁忌使用本研究中药物。

二、一般资料

本研究纳入 2019 年 9 月至 2020 年 11 月在武

汉科技大学附属孝感医院行初次单侧 THA 的病人 60 例。根据随机数字表法,将入院后病人随机编号,再将号码随机分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组缝合切口前局部浸润注射硫酸镁 250 mg+罗哌卡因 50 mg+曲安奈德 25 mg+0.9%生理盐水至 40 mL,对照组缝合切口前局部浸润注射罗哌卡因 50 mg+曲安奈德 25 mg+0.9%生理盐水至 40 mL。两组病人 ASA 分级、年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)等一般资料的差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。本研究已获得武汉科技大学附属孝感医院医学伦理委员会批准,告知所有病人或家属且签署了知情同意书。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别 (男/女,例)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	ASA 分级 (I/II级,例)
观察组	30	68.27±4.73	13/17	22.90±3.96	9/21
对照组	30	67.90±4.55	16/14	23.13±3.73	12/18
$t(\chi^2)$ 值	-	0.309	0.601	-0.232	0.659
P 值	-	0.759	0.438	0.818	0.417

三、手术方法

所有病人都采用腰麻,手术由同一团队且由同一高年资医师在相同手术设施条件下完成,使用同一类型全髋关节假体(德国 Link 公司),手术入路采用髋关节后外侧入路。术毕缝合切口前,在切口周围多点浸润注射鸡尾酒麻醉混合剂,包括关节囊组织、臀大肌、臀中肌、髂腰肌、阔筋膜、大转子滑囊及皮下组织。且均由同组同一位医师进行关节周围注射。注意避免股神经、坐骨神经及血管的损伤。观察组使用 250 mg 硫酸镁(成都倍特药业有限公司,国药准字 H32023415)+50 mg 罗哌卡因(AstreZeneca AB,进口药品注册证号 H20140763)+25 mg 曲安奈德(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33020762)+0.9%生理盐水至 40 mL,对照组使用 50 mg 罗哌卡因+25 mg 曲安奈德+0.9%生理盐水至 40 mL。记录病人手术时间。病人对局部注射的药

物种类及分组情况不知情。

向病人介绍镇痛泵的作用、基本构造及使用方
法,两组术后均使用相同配方静脉镇痛泵(舒芬太尼
100 $\mu\text{g}\times 2$ 支+氟比洛芬酯 5 mg $\times 4$ 支+托烷司琼 2 mg \times
2支+0.9%生理盐水配至 100 mL),术后即使用镇痛
泵,背景剂量(2 mL/h)持续输注,疼痛时自控给液
(0.5 mL/次),喷他佐辛肌肉注射补救镇痛(30 mg/次)。
术后对症治疗,并指导病人功能锻炼。

四、观察指标及评价标准

①记录两组病人术后 6、12、24、48、72 h 静息及
术后 12、24、48、72 h 活动时 VAS 评分。②对病人术
后 1、2、3 d 髌关节屈伸(主要指屈髌活动度)功能进
行评估。③记录两组病人术后 6、12、24、36 h 的镇痛泵
用量,术后补救镇痛率。④观察病人术后不良反应
发生情况,包括恶心、呕吐、头晕、瘙痒、低血压、下
肢深静脉栓塞等;观察切口愈合情况(甲级愈合,愈合
良好,无不良反应;乙级愈合,有炎症反应,但未化
脓;丙级愈合,切口化脓),有无深部感染等切口并
发症。

五、统计学分析

随机数字表的安排和编码以及所有数据的采集
与记录由同一位不参与试验的骨科专科医师独立完
成。所有数据采用 SPSS 21.0 软件(IBM 公司,美国)
处理,计数资料用频数表示,组间比较采用 χ^2 检验,
正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,
组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异
有统计学意义。

结 果

观察组术后 6、12、24、48 h 静息和术后 12、24、

48 h 活动时 VAS 评分均低于对照组,差异均有统计
学意义($P < 0.05$),两组术后 72 h 静息和活动时 VAS
评分的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 2、
3,该结果提示术后中晚期硫酸镁所起到的镇痛作用
已不明显。

观察组术后 0~11 h、12~23 h 的补救镇痛率低于
对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组术后
24~48 h 补救镇痛率的差异无统计学意义($P >$
0.05),见表 4。

观察组术后 1、2 d 髌关节活动度大于对照组,差
异有统计学意义($P < 0.05$);两组术后 3 d 的差异无
统计学意义($P > 0.05$),见表 5;说明观察组术后早期
康复程度优于对照组,术后中晚期两组差异已不明
显。观察组术后 6、12、24、36 h 的镇痛泵用量少于对
照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表 6)。两组病
人并发症和手术切口愈合情况的差异无统计学意义
($P > 0.05$,表 7),相关并发症对症处理后好转。

讨 论

围手术期镇痛是 THA 术后早期功能训练及快
速康复的重要举措,鸡尾酒式镇痛混合剂可有效减
轻病人围手术期疼痛,有助于病人早期进行康复训
练,而且病人对镇痛效果的满意度较高^[6]。作为多
模式镇痛的重要一环,其有效性、安全性及其简单的
操作方式已在临床应用中得到了广大医师的认可。

传统的氨基酰胺类局部麻醉药在关节置换后的
多模式镇痛中效果已经得到多方的肯定^[7],其中罗
哌卡因良好的镇痛效果已得到广泛认可^[8]。罗哌卡
因具有心脏毒性小,低浓度时感觉和运动阻滞分离
的特点成为鸡尾酒疗法中主要的局部麻酸药,且本

表 2 两组术后各时间点静息时 VAS 评分($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h
观察组	30	0.67 \pm 0.66	1.63 \pm 0.61	1.90 \pm 0.71	2.73 \pm 0.78	3.63 \pm 0.81
对照组	30	1.17 \pm 0.59	2.10 \pm 0.55	2.50 \pm 0.82	3.30 \pm 0.75	3.93 \pm 0.83
t 值	-	-3.094	-3.134	-3.030	-2.885	-1.417
P 值	-	0.003	0.003	0.004	0.005	0.162

表 3 两组术后各时间点活动时 VAS 评分($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	12 h	24 h	48 h	72 h
观察组	30	5.90 \pm 0.71	6.40 \pm 0.68	6.53 \pm 0.63	7.07 \pm 0.74
对照组	30	6.50 \pm 0.73	6.93 \pm 0.69	7.03 \pm 0.62	7.23 \pm 0.82
t 值	-	-3.227	-2.997	-3.098	-0.793
P 值	-	0.002	0.004	0.003	0.431

表4 两组术后喷他佐辛补救镇痛率比较[例(%)]

组别	例数	0~11 h	12~23 h	24~48 h
观察组	30	4(13.3)	2(6.7)	1(3.3)
对照组	30	12(40.0)	8(26.7)	2(6.7)
χ^2 值	-	5.455	4.320	0.351
P值	-	0.020	0.038	0.554

表5 两组术后髋关节屈髋活动比较($\bar{x}\pm s, ^\circ$)

组别	例数	1 d	2 d	3 d
观察组	30	65.3±7.1	74.6±8.2	81.3±8.4
对照组	30	59.9±7.4	68.3±8.3	79.2±8.2
t值	-	2.884	2.957	0.980
P值	-	0.006	0.004	0.331

表6 术后各时间段镇痛泵用量($\bar{x}\pm s, mL$)

组别	例数	6 h	12 h	24 h	36 h
观察组	30	14.27±1.86	28.07±2.80	55.77±3.85	81.90±4.69
对照组	30	16.30±2.09	31.03±2.95	59.60±4.04	86.10±4.75
t值	-	-3.974	-3.986	-3.759	-3.446
P值	-	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

身具有较明显的缩血管作用,使用时可不加入肾上腺素^[3]。随着罗哌卡因广泛的应用,大量的研究指出,罗哌卡因的单纯应用,其镇痛持续时间有限,故有学者提出硫酸镁联合罗哌卡因的思路,借助硫酸镁与罗哌卡因的协同作用,延长罗哌卡因的外周神经阻滞持续时间^[4-5]。

硫酸镁应用于局部浸润伤口的研究国外也有报导。Mirkheshti等^[9]发现,对静脉局部麻醉下行外科手术的病人联合应用硫酸镁与利多卡因局部浸润麻醉,感觉和运动阻滞的起效时间短、维持时间长,术后镇痛质量好。Abd-Elsalam等^[10]研究中60例子宫切除病人行腹横肌平面阻滞,布比卡因中加入200 mg硫酸镁,术后硫酸镁组VAS评分、吗啡消耗量均低于未加入硫酸镁组。这些研究均说明了硫酸镁在术后镇痛中具有良好效果,但在THA切口周围局部浸

润含硫酸镁及罗哌卡因麻醉混合剂的研究依然较少。所以本课题提出了硫酸镁联合罗哌卡因鸡尾酒应用于THA术后早期镇痛,且研究表明,联合应用效果良好。

N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体在中枢痛觉信息传递、调节急性痛觉过敏中起着重要作用^[11-12]。最近的研究表明,NMDA受体也存在于外周组织,如肌肉、皮肤和关节,并发现它们在伤害性感受信号传输中发挥着重要作用^[13]。因镁离子和钙离子具有相似的化学性质,故两者存在竞争性对抗作用,镁离子通过阻断离子受体的中央管抑制钙离子内流^[14],抑制神经纤维的去极化,从而拮抗NMDA受体而具有镇痛作用,因而镁离子是非竞争性的NMDA受体拮抗剂。硫酸镁在麻醉镇痛领域发挥着重要作用^[6]。硫酸镁显著延长了罗哌卡因神经阻滞时间,硫酸镁增强术后镇痛效果的原因可能为:①对于神经纤维膜电位的激动阈值及Ca²⁺的内流,Mg²⁺分别起到了明显的提高和阻滞作用,从而使罗哌卡因增强了其神经阻滞作用,延长了作用时效^[15];②Mg²⁺可以对阿片类药物的镇痛效应起到正向调节作用^[16];③Mg²⁺能够对外周NMDA受体的活化起到阻滞作用,提高外周效应感受器的阈值并减少外周信号对中枢神经系统的有效刺激^[17];④硫酸镁可以促进血管内皮细胞释放一氧化氮,预防缺血再灌注所继发的血管内皮功能不全^[18],从而缓解疼痛。

本研究旨在探求THA术后有效的镇痛措施,评价硫酸镁联合罗哌卡因配方的鸡尾酒式镇痛混合剂在THA术后早期的镇痛效果。研究结果显示,在罗哌卡因配方的鸡尾酒式镇痛混合剂添加硫酸镁进行髋关节周围注射^[19],能显著增加鸡尾酒式镇痛混合剂镇痛效果,减少术后镇痛药的使用量,减轻THA术后早期静息痛和活动痛。而其术后12、24 h使用喷他佐辛的补救镇痛率也显著降低,提高病人术后康复程度,且无明显不良反应及切口并发症。为术后早期镇痛及功能锻炼提供支持与保障。

尽管本次研究证实硫酸镁可以延长鸡尾酒式镇

表7 两组术后并发症及切口愈合情况(例)

组别	例数	下肢深静脉血栓	切口渗血	胃肠道反应	合计	切口愈合等级		
						甲	乙	丙
观察组	30	1	3	2	6	28	2	0
对照组	30	0	4	1	5	27	3	0
χ^2 值	-	1.017	0.162	0.351	0.111	0.218		
P值	-	0.313	0.688	0.554	0.739	0.640		

痛混合剂镇痛时间,但是本次研究样本量小,缺少对硫酸镁副作用评价的客观指标,且缺乏对硫酸镁最适剂量的研究。因此,硫酸镁联合罗哌卡因鸡尾酒的有效性及其安全性,需要进一步大样本、多中心的研究去证实。本研究对病人进行 VAS 评分指导不充分,使病人对 VAS 评分理解不够,导致 VAS 评分普遍偏高。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [2] 张少云,黄强,曹国瑞,等. 加速康复外科模式下初次全髋关节置换术中优化鸡尾酒疗法安全性和有效性的前瞻性随机对照研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2017, 6(12): 883-888.
- [3] 雷一霆,裴福兴. 鸡尾酒疗法在全膝关节置换术后镇痛的研究进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2016, 5(12): 934-938.
- [4] Luan H, Zhang X, Feng J, et al. Effect of dexmedetomidine added to ropivacaine on ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after abdominal hysterectomy surgery: a prospective randomized controlled trial [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2016, 82(9): 981-988.
- [5] Sane S, Mahdikhah A, Golabi P, et al. Comparison the effect of bupivacaine plus magnesium sulfate with ropivacaine plus magnesium sulfate infiltration on postoperative pain in patients undergoing lumbar laminectomy with general anesthesia [J]. *Br J Neurosurg*, 2020, 17: 1-4.
- [6] Gautam VK, Kumar A, Agarwal M, et al. Comparative evaluation of periarticular infiltration of two cocktail regimens for analgesia in post-operative patients of total knee replacement [J]. *J Arthrosc Joint Surg*, 2019, 6(2): 98-102.
- [7] Wang B, Yan T, Kong X, et al. Ropivacaine infiltration analgesia of the drainage exit site enhanced analgesic effects after breast cancer surgery: a randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 257.
- [8] 庄欢. 腰方肌阻滞用于全髋关节置换术后镇痛的研究进展[J]. 重庆医学, 2021, 50(7): 1222-1226.
- [9] Mirkheshti A, Aryani MR, Shojaei P, et al. The effect of adding magnesium sulfate to lidocaine compared with paracetamol in prevention of acute pain in hand surgery patients under intravenous regional anesthesia (IVRA) [J]. *Int J Prev Med*, 2012, 3(9): 616-621.
- [10] Abd-Elsalam KA, Fares KM, Mohamed MA, et al. Efficacy of magnesium sulfate added to local anesthetic in a transversus abdominis plane block for analgesia following total abdominal hysterectomy: a randomized trial [J]. *Pain Physician*, 2017, 20(7): 641-647.
- [11] Kreutzwiser D, Tawfic QA. Expanding role of NMDA receptor antagonists in the management of pain [J]. *CNS Drugs*, 2019, 33(4): 347-374.
- [12] 毕翻. N-甲基-D-天冬氨酸受体分布与功能研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(12): 2107-2110.
- [13] Elsharkawy RA, Farahat TE, Abdelhafez MS. Analgesic effect of adding magnesium sulfate to epidural levobupivacaine in patients with pre-eclampsia undergoing elective cesarean section [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2018, 34(3): 328-334.
- [14] Katarina SV, Sonja V, Radan S, et al. Involvement of serotonergic, noradrenergic and gabaergic systems in the antinociceptive effect of a ketamine-magnesium sulfate combination in acute pain [J]. *Acta Veterinaria*, 2018, 68(1): 108-118.
- [15] 龚寅,张俊杰,黄小静,等. 切口浸润硫酸镁复合布比卡因对术后疼痛的影响[J]. 上海医学, 2011, 34(10): 731-734.
- [16] 徐峰峰,匡龙祝,廖英,等. 硫酸镁对罗哌卡因锁骨上臂丛神经阻滞的影响[J]. 吉林医学, 2017, 38(1): 41-44.
- [17] Sahar M, El Shal, Emad Lotfy. Evaluation of effect of intravenous magnesium sulfate infusion on tourniquet induced hypertension and pain in arthroscopic knee surgery patients under epidural anesthesia [J]. *Egypt J Anaesth*, 2017, 33(1): 73-82.
- [18] Vujović KS, Vučković S, Đurović A, et al. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase attenuate the hypothermic effect of ketamine-magnesium sulfate combination in rats [J]. *J Therm Biol*, 2018, 74: 1-5.
- [19] 杨哲,朱志华,孙宇,等. 围术期硫酸镁镇痛作用的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2): 290-293.

(收稿日期: 2021-05-25)

(本文编辑: 龚哲妮)

引用格式

何桥, 张小舟, 游洪波, 等. 硫酸镁联合罗哌卡因鸡尾酒应用于全髋关节置换术后早期镇痛[J]. 骨科, 2022, 13(1): 47-51. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.01.011.