

中图分类号: R95; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)07-0118-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.07.027



1例血液透析肾功能不全肥胖患者去甲万古霉素治疗方案优化并文献复习*

霍丽曼, 陈慧慧, 崔 蓉, 陈欣然[△]

(河北医科大学第四医院药学部, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 优化慢性肾功能不全需血液透析的肥胖患者应用去甲万古霉素治疗导管相关血流感染的治疗方案。方法 临床药师通过查阅文献,根据肥胖和血液透析对抗菌药物代谢动力学的影响,监测血药浓度,并调整去甲万古霉素血药浓度和治疗剂量,对1例血液透析治疗的肥胖患者(体质指数为 36.9 kg/m^2)导管相关血流感染去甲万古霉素治疗方案进行优化。结果 根据患者体质量、分泌物及外周血培养结果(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,对万古霉素敏感)和相关指南,调整为透析后去甲万古霉素负荷剂量 0.8 g 静脉滴注,维持剂量 0.4 g 静脉滴注,每周3次;感染控制不佳时,调整维持剂量为 0.8 g 静脉滴注,每周3次。入院第20天,患者未再发热;入院第27天,感染得到控制,病情稳定,顺利出院。结论 血液透析肥胖患者去甲万古霉素的治疗方案需结合血药浓度监测结果、感染程度和血液透析特点制订。

关键词:去甲万古霉素;血药浓度;血液透析;血流感染;肥胖

Optimization of Norvancomycin Treatment Regimen for Obese with Renal Insufficiency Treated by Hemodialysis: A Case Report and Literature Review

HUO Liman, CHEN Huihui, CUI Rong, CHEN Xinran

(Department of Pharmacy, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To optimize the regimen of norvancomycin in the treatment of catheter-associated bloodstream infection in obese patients with chronic renal insufficiency treated by hemodialysis. **Methods** By reviewing the relevant literature, the clinical pharmacists monitored the drug concentration, adjusted the drug concentration and dose of norvancomycin, and optimize the regimen of norvancomycin in the treatment of catheter-associated bloodstream infection in a obese patient (body mass index = 36.9 kg/m^2) treated by hemodialysis according to the effects of obesity and hemodialysis on the pharmacokinetics of antibacterial drugs. **Results** According to the patient's body mass, results of secretion and peripheral culture (infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and sensitive to vancomycin) and relevant guidelines, the treatment regimen was adjusted to the intravenous drip of norvancomycin with the loading dose of 0.8 g after hemodialysis, and the maintenance dose of norvancomycin was 0.4 g (intravenous drip), three times a week. When the infection could not be effectively controlled, the maintenance dose of norvancomycin was adjusted to 0.8 g (intravenous drip), three times a week. On the 20th day after admission, the patient had no fever, and on the 27th day after admission, the infection was controlled effectively, the body condition was stable, and then the patient discharged smoothly. **Conclusion** The treatment regimen of norvancomycin for obese patients treated by hemodialysis should be formulated based on the results of drug-concentration monitoring, the degree of infection and the characteristics of hemodialysis.

Key words: norvancomycin; drug concentration; hemodialysis; bloodstream infection; obesity

血液透析导管相关血流感染(CRBSI)为严重并发症之一,会加剧病情恶化,甚至导致死亡^[1-2]。50%~75%的血液透析感染为革兰阳性菌感染,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染较常见^[3]。万古霉素为MRSA感染首选抗菌药物,治疗血液透析感染的使用率最高,目标谷浓度应维持在 $10\sim 20\text{ mg/L}$ ^[4]。相同万古霉素给药剂量,肥胖患者的血药浓度偏低,达不到治疗效果,且肥胖患者的万古霉素给药方案仍存在争议^[5-6]。去甲万古霉素比万古霉素在末端氨基上少一个

甲基,其抗菌谱、抗菌活性、药代动力学及临床疗效均与万古霉素相似,其临床治疗方案可参考万古霉素。本研究中探讨了去甲万古霉素治疗血液透析慢性肾功能不全肥胖患者CRBSI的剂量,为临床合理使用提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者,男,40岁,体质量 117 kg ,体质指数(BMI) 36.9 kg/m^2 。高血压史12年,糖尿病史12年,确诊免疫

*基金项目:河北省2019年度医学科学研究课题计划项目[20190745]。

第一作者:霍丽曼,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)huoliman2@126.com。

[△]通信作者:陈欣然,女,博士研究生,副主任药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)cxrht@163.com。

球蛋白A(IgA)肾病12年,维持性血液透析治疗10年,右侧颈内静脉半永久导管脱出1年,间断发热4 d入院。2周前发现右侧颈内半永久导管口局部有少许脓性分泌物,于2020年11月19日收入我院肾内科。入院体格检查示:体温38℃,脉搏112次/分,呼吸频率20次/分,血压125/75 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。体格检查:四肢及躯干皮肤可见散在大小不等褐色色素沉着,局部有破溃。实验室检查:白细胞计数(WBC) $7.99 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(Neut%) 82.3%,血红蛋白(Hb) 111 g/L,降钙素原(PCT) 4 ng/mL, C反应蛋白(CRP) 132 mg/L,血肌酐900.4 $\mu\text{mol/L}$,葡萄糖22.75 mmol/L。2020年11月14日,外院分泌物培养结果示,产色葡萄球菌,对苯唑西林钠敏感。入院诊断:IgA肾病、慢性肾脏病5期、肾性贫血、肾性高血压;右侧颈内静脉半永久置管术后;导管脱出;隧道感染;CRBSI;肺部感染;2型糖尿病。

1.2 治疗经过

留取分泌物培养、导管尖端培养及外周血培养,给予亚胺培南西司他丁钠500 mg,静脉滴注,每12 h 1次。入院第2天,行右侧下腔静脉置管术。入院第3天,开始行血液透析治疗,每周3次,每次4 h。入院第5天,发热,最高39℃,血常规WBC $7.7 \times 10^9/L$, Neut% 71.4%, PCT 3.03 ng/mL, CRP 218 mg/L,分泌物培养及血培养结果示MRSA、对万古霉素敏感。将亚胺培南西司他丁钠调整为去甲万古霉素,负荷剂量0.8 g,静脉滴注,维持剂量0.4 g,静脉滴注,每周3次,透析后给药,再次透析时测定去甲万古霉素浓度。入院第12天,发热(最高39℃),寒战,血常规WBC $12.3 \times 10^9/L$, Neut% 92.7%, CRP 90.9 mg/L, PCT 1.06 ng/mL,再次留取导管血及外周血培养。入院第13天,导管血和外周血涂片革兰阳性链球菌,去甲万古霉素血药浓度9.0 mg/L。临床药师考虑是因肥胖、给药剂量不足导致血药浓度偏低,感染控制不佳,建议将维持剂量调整为0.8 g,静脉滴注,每周3次,透析后给药,给药2次后监测血药浓度,同时去甲万古霉素10 mg/mL加肝素封管每次维持24 h,每天1次。入院第14天,血培养结果示MRSA、对万古霉素敏感。结合培养结果,继续予去甲万古霉素治疗。入院第20天,未再发热,血常规WBC $6.98 \times 10^9/L$, Neut% 70.5%, CRP 73 mg/L, PCT 7.89 $\mu\text{g/mL}$,去甲万古霉素药物浓度18.2 mg/L。结合临床表现和血药浓度监测结果,临床药师建议继续给予当前方案治疗。入院第27天,去甲万古霉素血药浓度17.8 mg/L,感染得到控制,病情稳定,转当地医院继续透析治疗。随访至出院后1个月,感染得到控制,肾内科规律透析治疗原发病。

2 文献复习

血液透析是终末期肾病患者肾脏替代治疗中常见且有效的方法^[7],超过60%的患者第1次透析时会选择

中心静脉导管,其最常见的并发症为导管相关感染,包括导管出口感染、导管隧道感染、导管相关血流感染和导管相关迁移性感染,其中每1 000导管日发生CRBSI 1.1~1.5例^[8-11]。研究发现,透析龄长、合并糖尿病、导管血栓形成、低血红蛋白血症、高铁蛋白水平是导管相关感染的独立危险因素^[12]。金黄色葡萄球菌是导致透析患者感染的主要病原体,占发生菌血症透析患者的27%~39%^[13]。血液透析患者金黄色葡萄球菌菌血症大多和中心静脉导管感染相关。美国透析监测网1999年10月至2001年5月的数据显示,CRBSI中32%由金黄色葡萄球菌引起^[14]。另一项对210例透析相关金黄色葡萄球菌菌血症患者的单中心调查发现,88.1%的菌血症和中心静脉导管相关^[15]。MRSA引起的感染比例因当地流行病学和监测年份差异较大,但透析患者发生侵袭性MRSA感染的风险是普通人群的100倍^[16]。

治疗透析患者MRSA所致血流感染的抗菌药物包括万古霉素、达托霉素、利奈唑胺^[17]。血液透析患者接受抗菌药物治疗时,剂量调整需考虑药物特征(包括分子量、血浆蛋白结合率、表观分布容积、消除途径等)、血液透析特点(包括透析的模式、参数、时长)、患者人口学特点及肝肾功能。万古霉素分子量中等,血浆蛋白结合率为55%,主要经肾脏排泄,血液透析可清除万古霉素,高通量间歇性血液透析平均能清除35%^[18]。因此,血液透析时推荐万古霉素负荷剂量为20~25 mg/kg,透析后给药,维持剂量500 mg,使目标谷浓度维持在15~20 mg/L。达托霉素批准用于治疗MRSA菌血症,建议血液透析时每48 h给予6 mg/kg^[19]。利奈唑胺未被批准用于血流感染,仅有限的证据证明利奈唑胺在MRSA败血症(主要是继发性菌血症)中的活性^[20-22],建议利奈唑胺剂量为600 mg,每12 h 1次。

抗菌药物封管即可预防也可治疗透析患者CRBSI。KERRY等^[23]研究发现,中心静脉导管模型中暴露于达托霉素5 mg/mL和万古霉素5 mg/mL封管液72 h可根除表皮葡萄球菌,金黄色葡萄球菌仅在达托霉素5 mg/mL封管液中被根除。一项荟萃分析显示,具有抗菌活性的药物氯唑西林、头孢噻肟、利奈唑胺、万古霉素、庆大霉素、米诺环素、牛磺罗定加低剂量肝素500~2 500 U/mL封管显著降低了CRBSI的发生率和出血风险^[24]。但反复使用抗菌药物可能会导致MRSA等耐药菌的产生^[25-26],6个月内使用庆大霉素作为封管液的透析患者发生庆大霉素耐药菌菌血症的概率显著增加^[27]。用抗菌药物封管同样也会引起抗菌药物相关不良反应的发生,高浓度(40 mg/mL)和低浓度(4 mg/mL)的庆大霉素封管液与耳毒性有关^[28-29]。对于无法立即拔除导管或试图抢救导管时,应全身使用抗菌药物联合抗菌药物封管。高浓度抗菌药物封管在导管抢救中的作用已明确,全身使用抗菌药物通过生物膜的概率小、作用

时间短,而抗菌药物封管可24~48 h停留在导管内腔,且药物浓度是血药浓度的1 000倍,增加药物疗效^[30]。一项透析患者发生CRBSI的系统回顾和荟萃分析指出,全身性抗菌药物联合抗菌药物封管的治疗方案的治愈率优于只接受全身性抗菌药物治疗的治疗方案^[31]。因此,抗菌药物封管联合全身抗菌药物治疗,提高治愈率的同时可保留导管。

3 讨论

肥胖患者病理生理的特殊性直接可导致抗菌药物的分布和清除发生改变,主要体现在药物表观分布容积和内生肌酐清除率(CCr)等的变化^[7,32]。据报道,随着肥胖患者总体质量的增加,万古霉素的药物清除率(CL)和稳态分布容积(V_{dss})均逐渐增加,并与肥胖有较好的相关性^[8,33]。HALL等^[34]研究发现肥胖患者需要较高的万古霉素剂量才能达到治疗效果。董芊汝等^[35]研究发现万古霉素在肥胖人群中的药物代谢存在较大个体差异,且现有万古霉素血药浓度预测模型对肥胖患者预测性差,故肥胖患者需监测血药浓度。肥胖人群万古霉素的给药剂量与正常人群可按实际体质量计算,万古霉素初始负荷剂量20~25 mg/kg,再根据血药浓度结果进行剂量调整^[36]。CRASS等^[37]一项接受万古霉素治疗的肥胖患者的群体药代动力学研究中以血药浓度-时间曲线下面积(AUC)评估疗效和毒性,万古霉素初始负荷剂量20~25 mg/kg,肥胖患者疗效达标率超过90%,毒性发生率为0。

本例患者血培养当地药敏提示产气葡萄球菌,苯唑西林钠敏感,当地哌拉西林钠他唑巴坦治疗效果不佳,结合其既往住院史,CRBSI合并肺部感染,治疗失败不能排除可能发生院内感染,且患者既往哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗效果不理想,留取培养结果后经验性调整为亚胺培南西司他丁钠治疗合理。当患者估算肾小球滤过率(eGFR)为6~20 mL/(min·1.73 m²)、剂量为500 mg/d引起癫痫的危险性可能增加,若eGFR≤5 mL/(min·1.73 m²),除非患者于48 h内进行血液透析,否则不应给予本品静脉滴注。患者慢性肾脏病5期,血肌酐900.4 μmol/L,肌酐清除率9.2 μmol/L,入院第3天拟行血液透析治疗,对肥胖患者亚胺培南无须额外增加给药剂量,亚胺培南西司他丁钠500 mg,静脉滴注,每12 h 1次给药剂量合理。亚胺培南和西司他丁在血液透析时从循环中清除,故应血液透析后应予以静脉滴注,且血液透析后以12 h 1次间隔使用。本例患者未采用透析后给予亚胺培南西司他丁钠治疗,导致体内亚胺培南西司他丁钠剂量偏低。

入院第5天,分泌物培养及血培养结果MRSA,对万古霉素敏感。按实际体质量计算,应予万古霉素初始负荷剂量20~25 mg/kg,给药剂量2 600~3 300 mg。但患者初始治疗方案去甲万古霉素负荷剂量为0.8 g,血

药浓度为9 mg/L,临床药师认为感染控制不佳,血药浓度结果偏低与去甲万古霉素初始给药剂量偏低、未及时拔除导管相关。因此,临床药师建议增加去甲万古霉素给药剂量,调整维持剂量为0.8 g,透析后给药。入院第13天,导管血和外周血涂片革兰阳性链球菌,患者无法拔出导管,临床药师建议用去甲万古霉素封管,考虑去甲万古霉素局部用药不良反应风险小,且高浓度去甲万古霉素有利于清除导管腔内MRSA的定植,同时建议去甲万古霉素(浓度10 mg/mL)+肝素封管,疗程14 d。入院第20天,患者临床症状好转,未再发热,炎症指标明显好转,去甲万古霉素浓度18.2 mg/L。住院第27天,万古霉素谷浓度17.8 mg/L,感染得到控制,病情稳定,转当地医院继续治疗。

糖肽类抗菌药物万古霉素或去甲万古霉素为血液透析患者感染常用抗菌药物,治疗效果受多种因素影响,透析前需监测血药浓度,结合感染程度和血液透析特点制订治疗策略。对于导管无法拔除的CRBSI,可采用抗菌药物封管的治疗策略。

参考文献

- [1] 黄美英,王洁,黄鹏,等. 血液透析和腹膜透析对终末期肾病患者预后的影响及其安全性比较[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(9): 156-159.
- [2] PADILLA-OROZCO M, MENDOZA-FLORES L, HERRERA-ALONSO A, et al. Generalized and Prolonged Use of Gentamicin - Lock Therapy Reduces Hemodialysis Catheter - Related Infections Due to Gram Negatives[J]. Nephron - Physiology, 2019, 143(2): 1-6.
- [3] MASASHI S, NOBUHIKO S, MOTONOBU N, et al. Bacteremia in hemodialysis patients [J]. World Journal of Nephrology, 2016, 5(6): 489-496.
- [4] 何娜,苏珊,翟所迪,等.《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1): 12-16.
- [5] 徐静仪,谢丹庶,丁峰. 万古霉素在血液透析中的清除特点及应用进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(1): 63-67.
- [6] 蒋为薇,钱妍. 临床药师对1例脑卒中后肺部感染的肥胖患者抗感染治疗方案的优化[J]. 中国药房, 2019, 30(17): 2410-2413.
- [7] LIYANAGE T, NINOMIYA T, JHA V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review[J]. Lancet, 2015, 385(9981): 1975-1982.
- [8] LEE T, BARKER J, ALLON M. Tunneled catheters in hemodialysis patients: reasons and subsequent outcomes[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 46(3): 501-508.
- [9] LOK CE, STANLEY KE, HUX JE, et al. Hemodialysis infection prevention with polysporin ointment [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(1): 169-179.
- [10] WEIJMER MC, VAN DEN DORPEL MA, VAN DE VEN PJ, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium

- citrate 30% and heparin as catheter – locking solution in hemodialysis patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 (9) : 2769 – 2777.
- [11] WEIJMER MC, VERVLOET MG, TER WEE PM. Compared to tunnelled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunnelled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004, 19(3) : 670 – 677.
- [12] 王奇娟. 血液透析带隧道和涤纶套导管感染危险因素及耐药性分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [13] HOEN B, PAUL – DAUPHIN A, HESTIN D, et al. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1998, 9(5) : 869 – 876.
- [14] TOKARS JI, MILLER ER, STEIN G. New national surveillance system for hemodialysis – associated infections: Initial results [J]. *American Journal of Infection Control*, 2002, 30(5) : 288 – 295.
- [15] ENGEMANN JJ, MPA JYF, REED SD, et al. Clinical outcomes and costs due to *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients receiving long – term hemodialysis [J]. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2005, 26(6) : 534 – 539.
- [16] SHORR AF. Epidemiology of staphylococcal resistance [J]. *Excerpta Medica Abstract Journal*, 2007, 133(7) : 496 – 501.
- [17] BOUCHER HW, SAKOULAS G. Perspectives on daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(5) : 601 – 608.
- [18] NYMAN HA, AGARWAL A, SENEKJIAN HO, et al. Removal of vancomycin administered during dialysis by a high-flux dialyzer [J]. *Hemodialysis International*, 2018, 22(3) : 383 – 387.
- [19] SALZER W. Antimicrobial – resistant gram – positive bacteria in PD peritonitis and the newer antibiotics used to treat them [J]. *Perit Dial Int*, 2005, 25(4) : 313 – 319.
- [20] COSGROVE SE, FOWLER VG JR. Management of methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(5) : S386 – S393.
- [21] SHORR AF, KUNKEL MJ, KOLLEF M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(5) : 923 – 929.
- [22] LENTINO JR, NARITA M, YU VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram – positive cocci [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008, 27(1) : 3 – 15.
- [23] KERRY L, LA PLANTE, LEONARD A. Mermel In vitro activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on staphylococcal biofilms in a central venous catheter model [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007, 22(8) : 2239 – 2246.
- [24] SHENG KX, ZHANG P, LI JW, et al. Comparative efficacy and safety of lock solutions for the prevention of catheter – related complications including infectious and bleeding events in adult haemodialysis patients: a systematic review and network meta – analysis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(5) : 545 – 552.
- [25] BARCELLOS FC, NUNES BP, VALLE LJ, et al. Comparative effectiveness of 30% trisodium citrate and heparin lock solution in preventing infection and dysfunction of hemodialysis catheters: a randomized controlled trial (CITRIM trial) [J]. *Infection*, 2017, 45(2) : 139 – 145.
- [26] SOFRONIADOU S, REVELA I, KOULOUBINIS A, et al. Ethanol combined with heparin as a locking solution for the prevention of catheter related blood stream infections in hemodialysis patients: A prospective randomized study [J]. *Hemodial Int*, 2017, 21(4) : 498 – 506.
- [27] LANDRY DL, BRADEN GL, GOBEILLE SL, et al. Emergence of gentamicin – resistant bacteremia in hemodialysis patients receiving gentamicin lock catheter prophylaxis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(10) : 1799 – 804.
- [28] CAMPOS RP, DO NASCIMENTO MM, CHULA DC, et al. Minocycline – EDTA lock solution prevents catheter – related bacteremia in hemodialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(10) : 1939 – 1945.
- [29] LOCATELLI F, KARABOYAS A, PISONI RL, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a ‘real – world’ comparison from the DOPPS [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(4) : 683 – 689.
- [30] HU Y, GUIDRY CA, KANE BJ, et al. Comparative effectiveness of catheter salvage strategies or pediatric catheter – related bloodstream infections [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2016, 51(2) : 296 – 301.
- [31] ASLAM S, VAIDA F, RITTER M, et al. Systematic review and meta – analysis on management of hemodialysis catheter – related bacteremia [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25 (12) : 2927 – 2941.
- [32] 田婷婷, 王加林, 宋洪涛. 常见抗菌药物在肥胖人群中剂量换算及临床应用的研究进展 [J]. *中国抗生素杂志*, 2016, 41(12) : 893 – 897.
- [33] MENG L, MUIE, HOLUBAR MK, et al. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults [J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(11) : 1415 – 1431.
- [34] HALL RG, PAYNE K D, BAIN AM, et al. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity [J]. *Am J Med*, 2008, 121(6) : 515 – 518.
- [35] 董芊汝, 陈 愚, 翟所迪. 肥胖感染患者万古霉素治疗药物监测的系统评价 [J]. *药物流行病学杂志*, 2015, 24(9) : 513 – 516.
- [36] RYBAK M, LOMAESTRO B, ROTSCHAFER JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health – System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *American Journal of Health – System Pharmacy*, 2009, 66(1) : 82 – 98.
- [37] CRASS RL, DUNN R, HONG J, et al. Dosing vancomycin in the super obese: less is more [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018, 73(11) : 3081 – 3086.

(收稿日期: 2022 – 04 – 20; 修回日期: 2022 – 08 – 24)