

L'azithromycine en établissement de santé : une revue de son utilisation

Hugo Chapdelaine, B.Sc. (pharm.) *

Marie-France Beauchesne, professeure adjointe de clinique
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire

Lucie Blais, professeure adjointe de pharmacoéconomie
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Chercheuse, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire

Résumé

Introduction :

L'azithromycine par voie orale et intraveineuse est inscrite au formulaire thérapeutique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal depuis le 11 juin 2000. Cette étude visait à effectuer une revue de l'utilisation de ce médicament en établissement de santé selon des critères préétablis.

Méthodologie :

Des taux de conformité ont été estimés afin de déterminer si l'utilisation de l'azithromycine était en accord avec certains critères préétablis.

Résultats :

Au total, 307 dossiers médicaux ont été révisés et 278 prescriptions ont été analysées. Globalement, l'azithromycine est employée en accord avec les critères de conformité préétablis dans 80 % des cas pour les critères suivants : indication, dose, fréquence d'administration et utilisation de la voie intraveineuse. Des taux de conformité inférieurs ont été obtenus en regard du passage de l'administration par voie intraveineuse à la voie orale (56,9 %), de l'antibiotique combiné (68,5 %) et de la durée totale de traitement (65,4 %). L'azithromycine a été employée le plus fréquemment pour le traitement de la pneumonie acquise en communauté, et les pneumologues étaient les plus grands prescripteurs.

Conclusion :

L'utilisation de l'azithromycine dans notre établissement de santé est généralement conforme aux critères préétablis. Des efforts doivent être déployés pour promouvoir le passage plus rapide de la voie intraveineuse à la voie orale, une combinaison appropriée d'antibiotiques et une durée de traitement adéquate pour l'azithromycine.

Mots clés :

Azithromycine, revue de l'utilisation des médicaments, pneumonie acquise en milieu communautaire.

Introduction

L'azithromycine est un antibiotique de la classe des macrolides qui comporte plusieurs avantages dont une administration unique quotidienne, un bon profil d'innocuité et peu de risques d'interactions médicamenteuses¹. L'azithromycine a été introduite au formulaire thérapeutique de notre centre hospitalier en juin 2000. Depuis, cet antibiotique est fréquemment employé, particulièrement pour le traitement de la pneumonie acquise en milieu communautaire (PAC). Puisque l'utilisation inappropriée des antibiotiques peut mener à l'émergence de résistance bactérienne et engendrer des coûts élevés, une revue d'utilisation de l'azithromycine a été réalisée à notre établissement de santé. L'évaluation de l'utilisation de l'azithromycine a été effectuée selon des critères de conformité basés sur la monographie du produit¹, les résultats de certaines études cliniques²⁻¹⁹, des lignes directrices nord-américaines²⁰⁻²² et l'ouvrage *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*²³.

Méthodologie

Cette étude s'est déroulée à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM), centre hospitalier universitaire affilié à l'Université de Montréal, entre le 7 mai 2001 et le 4 septembre 2001.

Devis

Une revue de l'utilisation a été effectuée en révisant les dossiers médicaux de patients ayant reçu une prescription d'azithromycine. Ce type de devis a été choisi puisqu'il requiert peu de ressources et permet d'obtenir un plus grand nombre de données dans un court délai, sans influencer la pratique des prescripteurs.

Sélection des sujets

Les dossiers médicaux des patients hospitalisés à l'HSCM ayant reçu une prescription d'azithromycine entre le 11 juin 2000 et le 15 mai 2001 ont été révisés. Les patients ont été identifiés à partir du logiciel informatique de la pharmacie (Médi-2000). Les patients pour qui une note d'évolution indiquait qu'ils avaient reçu de l'azithromycine avant leur admission à l'hôpital étaient exclus.

Tableau I : Critères de conformité pour déterminer si l'utilisation de l'azithromycine est en accord avec les lignes directrices, la monographie du produit et la documentation scientifique

| Critères | |
|---|---|
| Indication | PAC, pneumonie nosocomiale lorsque la couverture des bactéries atypiques est désirée, IVRS, MTS, infections de la peau et des tissus mous*, prophylaxie contre le MAI |
| Dose | Première dose Voie orale : 500 mg Dose unique quotidienne Voie orale : 250 mg Voie IV : 500 mg Exceptions: Une dose Chlamydia et chancre mou : 100 mg Gonorrhée : 2 000 mg Dose hebdomadaire Prophylaxie MAI : 1 200 mg |
| Fréquence d'administration | Une fois par jour |
| Durée de traitement | 5 jours, à l'exception de : 1 jour pour chlamydia, gonorrhée et chancre mou; 7 à 10 jours pour les infections des voies génitales hautes et pour la PAC et la pneumonie nosocomiale si traitement débuté par voie IV |
| Traitement instauré par la voie IV | NPO, neutropénie sévère (neutrophiles < 500/mm ³), instabilité hémodynamique (TA systolique < 90 mmHg et FC < 60 bpm), score de sévérité de FINE > 90, infection des voies génitales hautes |
| Passage de la voie IV à la voie per os (évalué pour les patients qui ont reçu l'azithromycine pendant au moins 48 heures) | Absence de fièvre pour > 8 heures, neutrophiles < 10 X 10 ⁹ /L (excluant les patients neutropéniques), pas de problème d'absorption, absence de neutropénie sévère, instabilité hémodynamique |
| Combinaisons d'antibiotiques | Combinaisons en accord avec les lignes directrices |

Légende: PAC: pneumonie acquise en milieu communautaire; IVRS: infection des voies respiratoires supérieures; MTS: maladies transmises sexuellement; MAI: *Mycobacterium avium intracellulare*; IV: intraveineuse; NPO: nil per os; TA: tension artérielle; FC: fréquence cardiaque.

* Causées par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae*.

Collecte de données

Pour décrire l'utilisation de l'azithromycine, les données suivantes ont été recueillies: spécialité du prescripteur, unité d'admission du patient, présence ou non d'une consultation avec le service des maladies infectieuses ou le service de pneumologie et score de sévérité publié par Fine (*the pneumonia severity index [PSI] score*) pour les sujets ayant une pneumonie²⁴.

L'utilisation de l'azithromycine a été évaluée selon les critères de conformité suivants: indication, dose, fréquence d'administration, durée de la thérapie (par voie intraveineuse et totale), voie d'administration, passage de la voie intraveineuse à la voie orale, modification de la thérapie à la suite de l'obtention des résultats de culture et antibiotiques combinés à l'azithromycine. L'utilisation adéquate de l'azithromycine a été déterminée pour chacun des critères présentés au tableau I.

Les taux de conformité pour chacun des critères préétablis ont été estimés. Pour décrire l'utilisation de l'azithromycine, les variables continues ont été rapportées par des moyennes et des écarts-types. Les analyses statistiques ont été faites à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2000 version 9.0.2812 (Microsoft Corp., Palo Alto, CA).

Ce projet de recherche a été soumis et accepté par le comité d'éthique et de la recherche de l'HSJM. Pour préserver la confidentialité, un numéro a été assigné au hasard pour chaque dossier médical révisé.

Résultats

Au total, 307 dossiers médicaux ont été révisés, mais 29 ont été exclus pour les raisons suivantes: 1) prescription effectuée pour 9 sujets mais azithromycine non reçue pour cause de décès ou de modification de la thérapie; 2) instauration de l'azithromycine avant l'admission à l'hôpital pour 6 sujets; 3) prescription d'azithromycine documentée dans le logiciel de la pharmacie mais absente dans le dossier médical pour 14 sujets. Ainsi, 278 dossiers médicaux ont été révisés aux fins d'analyse.

L'utilisation de l'azithromycine est décrite au tableau II. Les prescriptions ont été le plus fréquemment effectuées par le service de pneumologie (38%). L'azithromycine était principalement administrée par voie intraveineuse en début de thérapie (73,7%). La voie d'administration orale était prescrite dans 26,3% des cas pour une durée moyenne de 4,2 +/- 2,7 jours. Lorsque la voie d'administration intraveineuse était remplacée par la voie orale, la dose était réduite de 500 mg à 250 mg pour 16,8 % des prescriptions.

Tableau II: Caractéristiques des prescriptions d'azithromycine

| | PAC seulement | Toutes les indications (incluant la PAC) |
|---|---------------|---|
| Nombre de prescriptions | 173 | 278 |
| Prescripteurs (% prescriptions) | | |
| Pneumologues | 38 % | 38 % |
| Urgentologues | 32 % | 32 % |
| Dose (% prescriptions) | | |
| 500 mg die | 69 % | 57 % |
| 500 mg x 1, suivi de 250 mg die | 18 % | 26 % |
| Instauration du traitement par la voie IV (% prescriptions) | 82,8 % | 73,7 % |
| Durée de traitement par la voie IV (nombre de jours moyen \pm écart-type) | 3,1 \pm 2,0 | s.o. (ce critère a été évalué pour la PAC uniquement) |
| Durée totale de thérapie (nombre de jours moyen \pm écart-type) | 7,6 \pm 2,9 | 7,0 \pm 2,7 |
| Antibiotiques combinés à l'azithromycine (% prescriptions) | | |
| Aucun | 23 % | 35 % |
| Céfuroxime | 49 % | 36 % |
| Ciprofloxacine | 10 % | 6 % |
| Ceftazidime | 8 % | 5 % |
| Céfotaxime | 6 % | 4 % |
| Autres | 15 % | 20 % |

s.o.: sans objet.

L'azithromycine a été prescrite pour le traitement de la PAC dans 173 des cas (62 %). Les résultats pour le pourcentage des prescriptions en accord avec les critères préétablis sont présentés au tableau III. L'azithromycine a été employée en accord (> 80 %) avec les critères préétablis en regard de l'indication, de la dose, de la fréquence d'administration et de l'utilisation de la voie intraveineuse d'administration. Les taux de conformité étaient plus bas pour le passage de la voie intraveineuse à la voie orale et pour la durée totale de traitement.

L'utilisation de l'azithromycine pour la PAC

L'azithromycine a été le plus fréquemment employée pour le traitement de la PAC et c'est pourquoi des résultats plus détaillés sont présentés pour cette indication. Les tableaux II et III illustrent les résultats concernant l'utilisation de l'azithromycine pour la PAC. Le score moyen de sévérité de pneumonie de FINE pour la PAC était de 112,8 \pm 53,2 points, avec 63 % des patients ayant un score supérieur à 90. Ainsi, plusieurs patients présentaient une pneumonie dont la sévérité justifiait l'emploi initial de la voie intraveineuse (score de FINE > 90).

Comme pour l'ensemble des prescriptions, les pneumologues étaient les plus grands prescripteurs d'azithromycine pour la PAC, et les sujets étaient le plus fréquemment admis en pneumologie (52,6 %). Le service des maladies infectieuses n'a pas prescrit l'azithromycine mais a été consulté par le médecin traitant pour 4 sujets (2,3 %).

Discussion

Dans l'ensemble, l'utilisation de l'azithromycine était adéquate, surtout pour l'indication, la dose, la fréquence d'administration et l'utilisation initiale de la voie intraveineuse d'administration. Cela n'est pas surprenant puisque la posologie pour cet agent est simple. De plus, la plupart des patients semblaient être hospitalisés en raison de la sévérité de leur maladie infectieuse, ce qui peut justifier l'emploi initial de la voie intraveineuse. L'utilisation fréquente de cet agent par le service de pneumologie et de l'urgence de l'HSCM s'explique par le fait que l'antibiotique était le plus souvent administré pour le traitement de la PAC.

Dans 16,8 % des cas, la dose d'azithromycine était diminuée de 500 mg à 250 mg lors du passage de la voie IV à la voie per os, tandis que la monographie du produit recommande de poursuivre le traitement à la dose de 500 mg lorsque la voie intraveineuse est initialement prescrite¹. Cela pourrait être dû au fait que les prescripteurs ont l'habitude d'employer ce schéma posologique pour d'autres indications ou lorsque l'azithromycine est employée par voie orale initialement. Les données dans la documentation scientifique indiquent que la dose de 500 mg est efficace pour la durée totale de traitement lorsque l'azithromycine est employée pour toute la durée de la thérapie, mais il n'y a pas de données qui démontrent que la diminution de la dose à 250 mg est efficace. Toutefois, cela est fréquemment effectué en pratique.

La durée totale de traitement était variable d'une prescription à l'autre. En effet, lorsque l'azithromycine est

Tableau III : Pourcentage des prescriptions en accord avec les critères de conformité

| Critères | PAC seulement (n = 173) | Toutes les indications (incluant la PAC) (n = 278) % |
|--|----------------------------|--|
| Indication | s.o. | 95,7 |
| Dose | 87,3 | 85,4 |
| Fréquence d'administration | 99,4 | 98,6 |
| Voie IV initiale | 87,9 | 81,0 |
| Passage de la voie IV à la voie PO | 56,9 | s.o. (ce critère a été évalué pour la PAC uniquement) |
| Durée totale de la thérapie | 64,7 | 65,4 |
| Antibiotiques combinés à l'azithromycine | 68,8 | 68,5 |

s.o. : sans objet.

prescrite en combinaison avec un autre agent antibiotique pour le traitement de la PAC, nous hésitons parfois entre une durée de 5 ou 10 jours si le second agent, telle la céfuroxime, est donné pour 10 jours. La monographie du produit recommande une administration de 5 jours pour le traitement ambulatoire de la PAC, tandis qu'une durée de 7 à 10 jours est suggérée pour le traitement en milieu hospitalier¹. Ainsi, plusieurs prescriptions n'étaient pas conformes à ces recommandations, mais il existe peu de données dans la documentation scientifique qui indiquent la durée de traitement adéquate.

Dans 16,6 % des prescriptions, la durée de traitement a été écourtée d'une journée en raison d'une mauvaise interprétation de certaines ordonnances rédigées au moyen de dates. Par exemple, si la prescription indiquait « azithromycine du 1^{er} au 5 janvier », certains patients n'ont pas reçu le médicament la dernière journée d'administration, soit le 5 janvier dans cet exemple. Ainsi, il est important de préciser que la dernière journée doit inclure l'administration du médicament.

Le passage de la voie intraveineuse à la voie orale d'administration a été effectué plus tard que ce qui est recommandé par les lignes directrices dans 43 % des cas. Les médecins ont souvent procédé à la modification de la voie d'administration après avoir reçu l'avis de re-prescription envoyé par la pharmacie 4 jours après le début de la thérapie, alors que la modification aurait pu être effectuée plus tôt. Ainsi, la durée de validité de la thérapie par voie intraveineuse pour l'azithromycine pourrait être réduite à 2 jours afin de promouvoir un passage plus rapide à la voie orale, lorsque cela est indiqué.

L'azithromycine a été fréquemment combinée à une céphalosporine de deuxième ou troisième génération, en accord avec les lignes directrices²⁰⁻²². Toutefois, près du tiers des combinaisons d'antibiotiques étaient jugées inappropriées. Entre autres, la combinaison de l'azithromycine avec la ceftazidime seule a été jugée inappropriée. En effet, si une telle combinaison était administrée dans le but d'élargir la couverture contre les bactéries gram négatif, dont le *Pseudomonas*

aeruginosa, l'emploi de deux agents contre cette bactérie est recommandé, comme la combinaison de la ciprofloxacine et de la ceftazidime. Si toutefois une couverture plus large contre les bactéries gram négatif (excluant le *Pseudomonas aeruginosa*) était visée, la combinaison de l'azithromycine avec une céphalosporine de troisième génération telle que le céfotaxime ou le ceftriaxone était jugée appropriée. La combinaison unique de l'azithromycine avec la ciprofloxacine a également été jugée inappropriée puisque cette combinaison comporte un dédoublement de la couverture empirique des bactéries atypiques et l'absence d'une double couverture contre le *Pseudomonas aeruginosa*²⁰⁻²³.

Des résultats de culture bactériologique ont été obtenus dans 21,5 % des cas. Les résultats concernant la modification de la thérapie suivant l'obtention des résultats de culture n'ont pu être analysés en raison d'un délai important entre l'obtention des résultats et le traitement en cours. Dans la plupart des cas, le résultat était obtenu après plusieurs jours de traitement, et le changement de thérapie n'était plus justifié en présence d'une amélioration clinique. Nous espérons que l'introduction d'une base de données informatisée donnant accès plus rapidement à ces résultats favorisera l'emploi d'antibiotiques à moins large spectre à l'HSCM.

En conclusion, l'azithromycine est généralement bien employée dans notre établissement de santé. Les pharmaciens doivent par contre promouvoir un passage plus précoce de la voie intraveineuse à la voie orale et ils devraient s'assurer que l'antibiotique est administré pour la durée de traitement adéquate et que les combinaisons d'agents sont rationnelles.

* Hugo Chapdelaine a effectué ce projet dans le cadre de la bourse d'été de recherche en pratique pharmaceutique Apotex-P.A.C.E. (en partenariat avec la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal).

L'auteur aimerait remercier M. David Williamson, M.Sc., pharmacien clinicien et professeur adjoint de clinique, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal et Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Dr Pierre-Jean Laflamme, microbiologiste à l'Hôpital du Sacré-Coeur de

Montréal, et Simon de Denus, M.Sc. (Pharm.), Fellow en pharmacothérapie cardiovasculaire, Philadelphia College of Pharmacy, pour leur collaboration.

Pour toute correspondance :

Marie-France Beauchesne

Département de pharmacie

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400, boul. Gouin Ouest

Montréal (Québec) H4A 1C5

Tél. : (514) 338-2222, poste 2666

Télec. : (514) 338-3200

Courriel : marie-france.beauchesne@umontreal.ca

Abstract

Background:

The introduction of azithromycin in clinical practice has provided numerous advantages such as once daily dosage, good tolerability, minimal drug interactions and reduced nursing time for administration.

Methods:

We conducted a drug utilization review on the use of azithromycin in a tertiary-care teaching hospital. The proportion of azithromycin prescriptions that were in accordance with pre-established criteria was estimated.

Results:

307 charts were reviewed, and 278 patients were included in the analysis. Overall, azithromycin was used in accordance with pre-established criteria in more than 80% of cases for the following: indication, dosage, frequency of administration, and use of the IV route of administration. Lower conformity rates were observed regarding IV to PO step-down therapy (56.9%), antibiotics combined (68.5%), and total duration of therapy (65.4%). Azithromycin was most frequently used for the management of community-acquired pneumonia, and frequently prescribed by the pulmonary medicine service.

Conclusions:

The use of azithromycin is generally appropriate in our hospital. Efforts should be implemented to promote earlier step-down to oral therapy, appropriate combination therapy and adequate duration of treatment.

KeyWords:

Azithromycin, Drug utilization review (DUR), Community-acquired pneumonia (CAP).

Références

1. Pfizer. Monographie du Zithromax (azithromycine). Kirkland, Québec, avril 2001.
2. Vergis EN, Indorf A, File TM Jr. et coll. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160:1294-1300.
3. Hooton TM. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Med* 1991;91:23S-26S.
4. Biebuyck XA. Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute tracheobronchitis and acute infectious exacerbations of chronic bronchitis in adults. *Azithromycin Study Group. J Int Med Res* 1996;24:407-418.
5. Schouenborg P, Gerdes N, Rasmussen H, Wickers-Nielsen N, Mathiassen E. Azithromycin versus pivampicillin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: a single-blind, double-dummy, multicentre study. *J Int Med Res* 2000;28:101-110.
6. Schonwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babic L, Car V, Gosev M. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):123-126.
7. O'Doherty B, Muller O. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. *Azithromycin Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:828-833.
8. Bradbury F. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):153-62.
9. Rizzato G, Montemurro L, Fraioli P et coll. Efficacy of a three day course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 1995;8:398-402.
10. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A et coll. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2000;44:1796-1802.
11. Felstead SJ, Daniel R. Short-course treatment of sinusitis and other upper respiratory tract infections with azithromycin: a comparison with erythromycin and amoxicillin. *European Azithromycin Study Group. J Int Med Res* 1991;19:363-372.
12. Clement PA, de Gandt JB. A comparison of the efficacy, tolerability and safety of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of sinusitis in adults. *J Int Med Res* 1998;26:66-75.
13. Kuzman I, Soldo I, Schonwald S, Culig J. Azithromycin for Treatment of Community Acquired Pneumonia Caused by Legionella pneumophila: A Retrospective Study. *Scand J Infect Dis* 1995;27:503-505.
14. Mallory SB. Azithromycin compared with cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections. *Am J Med* 1991;91:36S-39S.
15. Daniel R. Azithromycin, erythromycin and cloxacillin in the treatment of infections of skin and associated soft tissues. *European Azithromycin Study Group. J Int Med Res* 1991;19:433-445.
16. Kiani R. Double-blind, double-dummy comparison of azithromycin and cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:880-884.
17. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA et coll. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:921-925.
18. Ossewaarde JM, Plantema FH, Rieffe M et coll. Efficacy of single-dose azithromycin versus doxycycline in the treatment of cervical infections caused by Chlamydia trachomatis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:693-697.
19. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR et coll. Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *California Collaborative Treatment Group. N Engl J Med*;335:392-398.
20. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et coll. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
21. Niederman MS, Bass JB Jr., Campbell GD et coll. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-1426.
22. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:383-421.
23. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA (editors). *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2001. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy Inc.; 2001.
24. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et coll. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.