

Zaburzenia stężenia glukozy związane ze stosowaniem leków

Część 2: hiperglikemia związana ze stosowaniem leków

Abdur Rehman, PharmD, PhD, Stephen M. Setter, PharmD, DVM, CDE, CGP, Mays H. Vue, PharmD

Wiele różnych środków farmakologicznych wpływa na homeostazę glukozy, czego skutkiem jest hipo- lub hiperglikemia. Takie hormony, jak insulina, glukagon, aminy katecholowe, hormon wzrostu i kortyzol, biorą między innymi udział w utrzymaniu normoglikemii. Wahania stężenia glukozy ujawniające się jako hiperglikemia lub hipoglikemia mogą mieć nieustanny wpływ na organizm, szczególnie chorych na cukrzycę. Artykuł ten stanowi drugą część z dwuczęściowej serii przeglądu poświęconego zaburzeniom stężenia glukozy wtórnym do stosowanych leków. Pierwszy artykuł z tej serii ukazał się w poprzednim numerze (*Diabetes Spectrum* 24:171-177, 2011; *Diabetologia po Dyplomie* 2011;8(4):10-16). W tym artykule dokonujemy przeglądu wybranych sposobów leczenia powszechnie uważanych za związane z rozwojem hiperglikemii.

Hiperglikemia jest klinicznie zdefiniowana jako stężenie glukozy w surowicy przekraczające 180 mg/dl, które utrzymuje się ponad 2 h. W przeciwieństwie do hipoglikemii ostra hiperglikemia często jest łagodna, bez żadnych objawów klinicznych i może pozostawać niezauważona, jednak rozwój cukrzycowej kwasicy ketonowej (diabetic ketoacidosis, DKA) lub nieketonowego hiperglikemicznego zespołu hipermolalnego (hyperosmolar hyperglycemic state, HHS) należy już do stanów zagrożenia życia.

Objawy hiperglikemii często pojawiają się wtedy, kiedy stężenie glukozy w surowicy pozostaje w granicach 270-360 mg/dl przez dłuższy czas i należą do nich klasyczne objawy, takie jak polifagia, polidypsja i poliuria (tab. 1). Nieleczona hiperglikemia, szczególnie jeśli towarzyszy jej wydalanie ketonów w moczu, stanowi ostry stan internistyczny częściej występujący u chorych na cukrzycę typu 1. Wynikiem tego stanu

są takie objawy, jak: zmęczenie, osłabienie, owocowy zapach z ust, zasłabnięcia, trudności w koncentracji, brak tchu, nudności i wymioty, suchość oraz zaczerwienienie skóry.

Chorzy na cukrzycę typu 2 są bardziej podatni na rozwój HHS, popularnie zwanego nieketonową śpiączką hiperosmolalną. HHS charakteryzuje się: 1) stężeniem glukozy w surowicy ≥ 600 mg/dl, 2) osmolalnością surowicy ≥ 320 mOsm/kg, 3) odwodnieniem dochodzącym do około 9 l, 4) pH surowicy $> 7,3$, 5) obecnością niewielkiej ilości ciał ketonowych w moczu i niewielką lub brakiem ketonemii oraz 6) upośledzeniem świadomości.¹

American Diabetes Association (ADA) wprowadziło zalecenia dotyczące wskazań do hospitalizacji w przypadku hiperglikemii.² Hospitalizację zaleca się w przypadku występowania DKA i HHS oraz w przypadku: hiperglikemii związanej ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej, zaburzeń metabolicznych związanych z przetrwałą hiperglikemią i nawracającą hiperglikemią na czczo > 300 mg/dl, oporną na leczenie ambulatoryjne.² Leki, których stosowanie często wiąże się z rozwojem hiperglikemii, omówiono poniżej.

Antybiotyki (fluorochinolony)

Fluorochinolony są jedyną grupą antybiotyków związaną stale z rozwojem hiperglikemii. Fluorochinolonom, którego stosowanie najczęściej wiąże się z rozwojem hiperglikemii, jest gatifloksacyna, natomiast lewofloksacyna ma słaby wpływ na stężenie glukozy.³ Co ciekawe, stosowanie gatifloksacyny może się także wiązać z rozwojem hipoglikemii.

Proponowany mechanizm rozwoju hipoglikemii obejmuje łączenie cząsteczek antybiotyku do trzustkowych komórek β , podobnie do działania pochodnych sulfonilomocznika.⁴ Mechanizm rozwoju hiperglikemii związanej ze stosowaniem fluorochinolonów nie został dokładnie wyjaśniony, odnotowywano jednak przypadki hiperglikemii do 5 dni od wdrożenia leczenia gatifloksacyną.^{3,5} W jednym z badań,³ w którym badaną grupę stanowili pensjonariusze w wieku ≥ 66 lat z Ontario w Kanadzie, po przeprowadzeniu porównania z antybiotykami z grupy makrolidów (np. azytromycyną i klarytromycyną) stwierdzono, że stosowanie gatifloksacyny wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka

Abdur Rehman, PharmD, PhD, uzyskał w ostatnim czasie tytuł doktora farmacji w College of Pharmacy na Washington State University w Spokane. Stephen M. Setter, PharmD, DVM, CDE, CGP, jest adiunktem w Department of Pharmacotherapy w tej samej instytucji, a także jest konsultantem farmacji geriatrycznej w Elder Services w Spokane. Mays H. Vue, PharmD, ukończył w ostatnim czasie rezydenturę z geriatрії w Department of Pharmacotherapy w College of Pharmacy na Washington State University oraz Elder Services w Spokane.

TABELA 1. Objawy przedmiotowe i podmiotowe hiperglikemii

Objaw przedmiotowy	Objaw podmiotowy		
Przyspieszone bicie serca	Mediator: aminy katecholowe (adrenergiczne)	Mediator: acetylocholina (cholinergiczne)	Neurohiperglikemia
Podwyższone ciśnienie tętnicze	Lęk Drżenie Suchość w ustach Odwodnienie	Głód Sucha, swędząca skóra Częste oddawanie moczu	Uszkodzenie niedokrwienne Upośledzenie poznawcze Zmiany zachowania Drażliwość Senność Niewyraźne widzenie Dezorientacja Zastabnięcia Drgawki Śpiączka

rozwoju hiperglikemii (skorygowany iloraz szans 16,7 [95% PU 10,4-26,8]).

Nie opracowano szczególnych zasad postępowania w przypadku hiperglikemii występującej w trakcie stosowania gatifloksacyny. Zaleca się natomiast unikanie stosowania gatifloksacyny u chorych na cukrzycę.⁶

β-adrenolityki

Wśród chorych na cukrzycę stosowanie β-adrenolityków, takich jak propranolol, metoprolol i atenolol może spowodować przetrwałe podwyższenie glikemii w surowicy.⁷ W jednym z niedawno przeprowadzonych badań⁸ wykazano, że atenolol może być odpowiedzialny za rozwój nowych przypadków cukrzycy i nasilenie hiperglikemii wśród osób z otyłością brzusznią. W badaniu tym niepożądane działania metaboliczne, w tym rozwój hiperglikemii ujawniający się jako nieprawidłowa glikemia na czczo, pojawiły się po 9 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Uważa się, że β-adrenolityki uczestniczą w rozwoju hiperglikemii przez upośledzenie wydzielania insuliny z komórek β trzustki.⁹ Co ciekawe, stosowanie karwedylolu i nebiwololu nie wiąże się z rozwojem hiperglikemii ani nowych przypadków cukrzycy.¹⁰⁻¹²

Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne

Leki przeciwnadciśnieniowe z grupy tiazydów (takie jak np. hydrochlorotiazyd) i diuretyków tiazydopodobnych (np. metolazon) są często przepisywane chorym na cukrzycę w celu kontroli wartości ciśnienia krwi. Wiadomo, że diuretyki tiazydowe sprzyjają rozwojowi hiperglikemii, a w niektórych przypadkach mogą mieć znaczenie w rozwoju nowych przypadków cukrzycy.^{8,13} Dokładny mechanizm, w jakim diuretyki tiazydowe powodują rozwój hiperglikemii, pozostaje nieznanym. Postuluje się jednak, że między innymi mechanizmami mogą także brać udział w nasileniu insulinooporności, zahamowaniu tkankowego wychwytu glukozy oraz zmniejszeniu wydzielania insuliny. Co więcej, postuluje się, że diuretyki tiazydowe powodują zmniejszenie ekspresji (down-regulation) receptora γ aktywowanego proliferatorami peroksydomów, przez co zmniejszają wydzielanie

insuliny, co obok aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, skutkującej zwiększeniem stężenia aldosteronu, prowadzi do rozwoju hiperglikemii.^{14,15} Inny proponowany mechanizm rozwoju hiperglikemii w przebiegu terapii tiazydami wiąże się z hipokalemią. Hipokalemia nie jest jednak stałym objawem występującym u chorych, u których dochodzi do rozwoju hiperglikemii w trakcie przyjmowania tiazydów.⁸ Uważa się, że hydrochlorotiazyd może uczestniczyć w rozwoju nowych przypadków cukrzycy już po 9-18 tygodniach od rozpoczęcia terapii.⁸

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (second-generation antipsychotics, SGA), nazywane też atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, mogą zwiększać ryzyko hiperglikemii lub rozwoju cukrzycy typu 2.¹⁶ Ze szczególnie zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy wiąże się stosowanie olanzapiny i klopaziny u chorych na schizofrenię.¹⁷ Szacowany iloraz szans rozwoju cukrzycy typu 2 w ciągu pierwszego roku stosowania klopaziny wynosi 7,44 (95% PU 1,603-34,751) w porównaniu z pacjentami z psychozą nieprzyjmującymi leków przeciwpsychotycznych.¹⁸ Dla olanzapiny iloraz szans rozwoju cukrzycy typu 2 dla osób przyjmujących ryzperidon wynosi 0,88 (95% PU 0,372-2,070) w porównaniu z nieprzyjmującymi leków przeciwpsychotycznych w pierwszym roku.¹⁸ Dokładny mechanizm, w jakim atypowe leki przeciwpsychotyczne sprzyjają rozwojowi hiperglikemii i cukrzycy, pozostaje nieznanym. Rozwój cukrzycy i hiperglikemii prawdopodobnie wynika ze złożonej zależności, której istnienie sprzyja zwiększaniu masy ciała (np. olanzapina i klopazina) przez wpływ na wiele mechanizmów. Do tych mechanizmów należy między innymi antagonistyczny wpływ na receptory 5-HT (receptory dla serotoniny), przede wszystkim 5-HT_{2C} związany z regulacją spożywania pokarmów, antagonistyczny wpływ na receptory H1 zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym, rozwój insulinooporności przez wpływ na komórkowe transportery glukozy, upośledzenie wydzielania insuliny i zaburzenia stężeń leptyny.^{17,19} Także aktywacja układu współczulnego, wykazana w badaniach na myszach, wydaje się sprzyjać hiperglikemii.²⁰

Kortykosteroidy

Stosowanie kortykosteroidów jest bardzo powszechne w praktyce klinicznej w leczeniu i kontroli zapalenia i stanów zapalnych (np. reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia tętnicy skroniowej) oraz wywoływaniu immunosupresji. Powszechnie wiadomo i uznano, że stosowanie glikokortykosteroidów zarówno u chorych na cukrzycę, jak i bez cukrzycy wywołuje hiperglikemię.²¹ Iloraz szans nowego epizodu cukrzycy typu 2 wśród osób przyjmujących glikokortykosteroidy mieści się w granicach około 1,5-2,5, przy czym ryzyko to wzrasta wraz z wielkością całkowitej dawki steroidów i czasem ich stosowania.²¹ Nawet dostawowe wstrzyknięcia prednizonu u chorych na cukrzycę mogą wywołać hiperglikemię.²² Kortykosteroidy upośledzają działanie insuliny i sprzyjają wątrobowej glukoneogenezie, prawdopodobnie przez aktywację wątrobowego α receptora β biorącego udział w transkrypcji genu karboksykinazy fosfoenolopirogronianu.^{23,24} Z klinicznego punktu widzenia kortykosteroidy przyczyniają się przede wszystkim do zwiększenia poposiłkowych stężeń glukozy, podczas gdy stężenia na czczo pozostają bez zmian lub są tylko nieco zwiększone.²⁵

Clore i Thurby-Hay²⁵ zaproponowali zalecenia dawkowania insuliny NPH oparte na masie ciała dla przypadków hiperglikemii związanych ze stosowaniem zredukowanych dawek prednizonu. Zalecenia te sugerują stosowanie insuliny NPH w dawce 0,4 jednostki/kg przy dobowej dawce prednizonu przekraczającej 40 mg/24 h, a następnie redukcję dawki insuliny NPH o 0,1 jednostki/kg na każde zmniejszenie dawki prednizonu o 10 mg/24 h.

Klinicyści powinni o tym pamiętać, ponieważ glikokortykosteroidy upośledzają wrażliwość na insulinę i czynność komórek β , wpływają także na glukoneogenezę, sprawiając, że w trakcie terapii steroidami chorzy mogą znaleźć się w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju DKA i HHS.^{26,27}

Inhibitory kalcyneuryny

Kalcyneuryna jest fosfatazą białkową, która aktywuje komórki T układu immunologicznego.²⁸ Inhibitory kalcyneuryny (calcineurin inhibitors, CNI), takie jak cyklosporyna, syrolimus i takrolimus są często stosowane w transplantologii w celu uniknięcia odrzucenia alop przeszczepu.

Przedłużone stosowanie tych leków doprowadza do rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej.^{28,29} Do czynników ryzyka rozwoju hiperglikemii i rozpoznania cukrzycy potransplantacyjnej należą wiek, każdy inny rodzaj rasy niż biała, stosowanie glikokortykosteroidów z powodu odrzucenia przeszczepu oraz stosowanie cyklosporyny lub takrolimusu.²⁸ Częstość występowania cukrzycy potransplantacyjnej szacuje się na około 24% po 36 miesiącach od przeszczepu.³⁰

Postulowanym mechanizmem hiperglikemii jest warunkowanie przez kalcyneurynę rozrostu komórek β trzustki.³¹

Inhibitory proteazy

Inhibitory proteazy stanowią podstawowy składnik terapii antyretrowirusowej w leczeniu zakażonych HIV i chorych na AIDS. Hiperglikemia związana ze stosowaniem inhibitorów proteazy może wystąpić wśród chorych na

TABELA 2. Wybrane kategorie leków i leki, których stosowanie związane jest z hiperglikemią

Antybiotyki
Chinolony
Gatifloksacyna (także związana z hipoglikemią)
Lewofloksacyna
Atypowe leki przeciwpsychotyczne
Najbardziej ryzykowne
Klozapina
Olanzapina
Pośrednie ryzyko
Paliperydon
Kwetiapina
Ryzperydon
Najmniej ryzykowne
Arypiprazol
Zyprazydon
Nieznane ryzyko
Iloperydol
β -adrenolityki*
Atenolol
Metoprolol
Propranolol
Kortykosteroidy
Inhibitory kalcyneuryny
Cyklosporyna
Syrolimus
Takrolimus
Inhibitory proteazy
Azatanawir
Darunawir
Fosamprenawir
Indynawir
Nelfinawir
Rytonawir
Sakwinawir
Typranawir
Tiazydy i diuretyki tiazydopodobne
Chlortiazyd
Chlortalidon
Diazoksyd
Hydrochlortiazyd
Indapamid
Metyklotiazyd
Metolazon

*Uwaga: Karwedylol i nebiwolol nie są związane z rozwojem hiperglikemii

cukrzyce lub bez wcześniej istniejącej cukrzycy i dotyczy około 3-17% osób na wczesnym lub późniejszym etapie terapii lub po.³² Uważa się, że inhibitory proteazy krewują odpowiedź na stres oksydacyjny, która zmniejsza insulino-wrażliwość, sprzyjając rozwojowi hiperglikemii związanej z insulinopornością.³³ Wykazano, że rytonawir bezpośrednio hamuje aktywność glukotransportera 4 *in vivo*, co tłumaczy jego zdolność do wywołania hiperglikemii.³⁴

Postępowanie kliniczne

Hiperglikemia wywołana lub zależna od stosowanych leków, bez względu na wcześniejsze współistnienie cukrzycy, powinna być podejrzewana u chorych, u których rozpoczęto lub kontynuuje się leczenie którymkolwiek z leków omówionych powyżej kategorii. Osoba przepisująca leki z tych grup powinna pamiętać o zalecaniu szczegółowej kontroli glikemii, ponieważ reakcja chorego na leki może być różna.

Ogólnie w momencie wdrożenia lub krótko po rozpoczęciu korytkoterapii stężenia glukozy mogą być już nieprawidłowe, natomiast chorzy kontynuujący leczenie hydrochlorotiazdem mogą nie doświadczać hiperglikemii w ciągu tygodni terapii lub dłużej (lub nie doświadczać jej wcale), jeśli dawka stosowanego leku jest mała (12,5-25 mg).⁷ W przypadku atypowych leków przeciwpsychotycznych ADA, w porozumieniu z innymi towarzystwami medycznymi, opracowało konsensus zalecający kontrolę glikemii na czczo po 12 tygodniach od włączenia terapii, a następnie co rok u osób bez cukrzycy.³⁵ Przypadki ostrych stanów hiperglikemicznych były jednak opisywane już po kilku tygodniach od włączenia leków przeciwpsychotycznych.³⁵ Co więcej, grupa specjalistów zaleca w przypadku chorych z nieprawidłowymi stężeniami glukozy zmianę leku na inny atypowy lek przeciwpsychotyczny, którego stosowanie nie wiąże się z rozwojem cukrzycy (np. aripiprazol lub zyprazydon). W przypadku chorych na cukrzyce leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi nie opracowano swoistych zaleceń dotyczących leczenia. Autorzy zauważają jednak, że z klinicznego punktu widzenia roztropne jest bardziej skrupulatne lub częstsze monitorowanie glikemii oraz dostosowywanie leczenia.

Chorzy po transplantacjach z nowo wykrytą lub współistniejącą cukrzycą często wymagają zastosowania najskuteczniejszych reżimów potransplantacyjnego leczenia jednocześnie z leczeniem hiperglikemii opartym na aktualnie obowiązujących zaleceniach. Można rozważyć modyfikację leczenia immunosupresyjnego, polegającą na rozłożeniu dawki kortykosteroidów, redukcji lub modyfikacji terapii z zastosowaniem inhibitorów kalcyneuryny oraz rozważeniu włączenia terapii immunosupresyjnej umożliwiającej zmniejszenie dawki steroidów.³⁶

Podsumowanie

Antybiotyk gatifloksacyna, β -adrenolityki, diuretyki tiazydowe, niektóre z atypowych leków przeciwpsychotycznych, kortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny: cyklosporyna i takrolimus, a także inhibitory proteazy mogą się przyczynić do zwiększenia stężenia glukozy u chorych na cukrzyce lub bez rozpoznanej wcześniej cukrzycy. Klinicyści powinni pamię-

tać o możliwości wpływu tych leków na zwiększenie stężenia glukozy u swoich pacjentów bez względu na wcześniejszą obecność cukrzycy.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From Diabetes Spectrum, Vol. 24, No. 4, 2011, p. 234. Drug-Induced Glucose Alterations Part 2: Drug-Induced Hyperglycemia. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA: Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29:2739-2748, 2006.
2. American Diabetes Association: Hospital admission guidelines for diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S103, 2004.
3. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C, Dresser L, Low DE, Mamdani MM: Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 354:1352-1361, 2006.
4. Saraya A, Yokokura M, Gono T, Seino S: Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell ATP-sensitive K⁺ channels. *Eur J Pharmacol* 497: 111-117, 2004.
5. LaPlante KL, Mersfelder TL, Ward KE, Quilliam BJ: Prevalence of and risk factors for dysglycemia in patients receiving gatifloxacin and levofloxacin in an outpatient setting. *Pharmacotherapy* 28:82-89, 2008.
6. Frothingham R: Glucose homeostasis abnormalities associated with use of gatifloxacin. *Clin Infect Dis* 41:1269-1276, 2005.
7. Luna B, Feinglos MN: Drug-induced hyperglycemia. *JAMA* 286:1945-1948, 2001.
8. Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshes AL, Zineh I, Gums JG, Turner ST, Gong Y, Hall K, Parekh V, Chapman AB, Boerwinkle E, Johnson JA: Impact of abdominal obesity on incidence of adverse metabolic effects associated with antihypertensive medications. *Hypertension* 55:61-68, 2010.
9. Wicklmayr M, Rett K, Deitze G: Effects of beta blocking agents on insulin secretion and glucose disposal. *Horm Metab Res* 22 (Suppl. 22):29-33, 1990.
10. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Remme WJ, Scherhag A: Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset of diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Hear* 93:968-973, 2007.
11. Rosci EA, Rizzoni D: Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoreceptor antagonist with unique characteristics. *Drug* 67:1097-1107, 2007.
12. De Boer RA, Doehner W, van der Horst ICC, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Flather MD, van Veldhuisen DJ: Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients \geq 70 years old with heart failure and effects of nebivolol (data from the study of effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalization and rehospitalization in seniors with heart failure [SENIORS]). *Am J Cardio*. 106:78-86, 2010.
13. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 342:905-912, 2000.
14. Carter BL, Einhorn PT, Brands M: Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Hypertension* 52:30-36, 2008.
15. Tham DM, Martin McNully B, Wang YX: Angiotensin II is associated with activation of NF- κ B-mediated genes and downregulation of PPARs. *Physiol Genomics* 11:21-30, 2002.
16. Levkovitz HE: Metabolic consequences of atypical antipsychotic drugs. *Psychiatr Q* 74:277-290, 2003.
17. Lean MEJ, Pajonk F-G: Patients on atypical antipsychotic drugs. *Diabetes Care* 26:1597, 1605, 2003.
18. Mahmoud R, Gianfrancesco F, Grogg A, Nasrallah HA: Differential effects of antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. In Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan, Puerto Rico, Dec. 10-14, 2001. p. 199.
19. Scheen AJ, De Hert MA: Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 33:169-175, 2007.
20. Savoy YE, Ashton MA, Miller MW, Nedza FM, Spracklin DK, Hawthorn MH, Rollemma H, Matos FF, Hajos-Korcsok E: Differential effects of various typical and atypical antipsychotics on plasma glucose and insulin levels in the mouse: evidence for the involvement of sympathetic regulation. *Schizophr Bul*. 36: 410-418, 2010.
21. Clore JN, Thurby-Hay L: Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Prac*. 15:469-474, 2009.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 46