

Management dyslipidemií u žen

M. Šatný, M. Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Přestože byl v posledních desetiletích zaznamenán výrazný pokles mortality spojené s kardiovaskulárními onemocněními (KVO), zůstávají tyto i přes rozsáhlá preventivní opatření a nové léčebné modalit vedoucí příčinou úmrtí v rozvinutých zemích, a to zejména u žen. Je známo, že pro ženskou populaci představuje dyslipidemie (DLP) nejvýznamnější rizikový faktor aterosklerotických KVO, které se spolu s DLP typicky manifestují až v průběhu menopauzy. Hlavním sledovaným parametrem lipidogramu je nezávisle na pohlaví LDL cholesterol, přičemž u žen se v některých studiích objevuje také úzká asociace KV rizika s hladinami HDL cholesterolu či triglyceridů. Ze současných guidelines pro management DLP z roku 2016 nevyplývají žádné pohlavně specifické výstupy, resp. samostatnými kapitolami jsou období menopauzy, indikace hormonální substituční léčby, užívání hormonální antikoncepce či těhotenství. Explicitně doporučení zmiňují důkladné zhodnocení KV rizika, abychom předcházeli zbytečnému zahájení léčby u nízké rizikových pacientek. U žen, tak jako je tomu u obecné populace, platí cílové hodnoty LDL cholesterolu dle kategorie KV rizika; zlatý standard léčby DLP pak představují statiny, které lze dle potřeby kombinovat s dalšími preparáty.

Klíčová slova

kardiovaskulární riziko – dyslipidemie – kardiovaskulární onemocnění – ženská populace – diagnostika a léčba dyslipidemie – hormonální antikoncepce – hormonální substituční léčba – těhotenství

Management of dyslipidaemia in women

Abstract

There has been a marked decline in cardiovascular (CV) mortality in recent decades, but despite extensive preventive measures and new treatment modalities, these are the leading cause of death in developed countries, especially among women. It is known that dyslipidaemia is the most significant risk factor of atherosclerotic CV diseases for the female population, which typically occur together with dyslipidaemia during menopause. The key parameter of the lipid profile is LDL-cholesterol (independent of gender), but in some studies, a narrow association of CV risk with HDL-cholesterol or triglycerides is also found in women. According to the current guidelines for the management of dyslipidaemia there are no specific outputs for the female population; separate chapters are menopause, indication of oral contraceptives, hormonal replacement therapy or pregnancy. The guidelines explicitly mention a thorough CV risk assessment to avoid unnecessary initiation of treatment in low-risk patients. The LDL-cholesterol goals correspond to the CV risk categories; the basis of the treatment are statins, which can be combined with other lipid-lowering drugs as needed.

Key words

CV risk – dyslipidaemia – cardiovascular disease – female population – diagnosis and treatment of dyslipidaemia – oral contraceptives – hormonal replacement therapy – pregnancy

Trocha epidemiologie úvodem...

Pokud se podíváme na poslední dostupná data Ústavu pro zdravotnické informace a statistiku z roku 2017, zůstávají kardiovaskulární onemocnění (KVO) (dlouhodobě) hlavní příčinou úmrtí v ČR, kdy se podílely na standardizované úmrtnosti 40 % mužů a 48 % žen [1]. Obdobná situace panuje ve všech rozvinutých zemích Evropy i USA [2].

Uvádí se, že až polovina KV úmrtí je podmíněna ischemickou chorobou srdeční (ICHS), přičemž u žen je typicky její rozvoj opožděn přibližně o 10 let; manifestuje se tedy nejčastěji v době nástupu menopauzy [3]. Předpokládá se ochranný vliv estrogenů, jejichž pokles v tomto období nepřímo koreluje s nárůstem KV rizika. Z práce Vaccarina et al zabý-

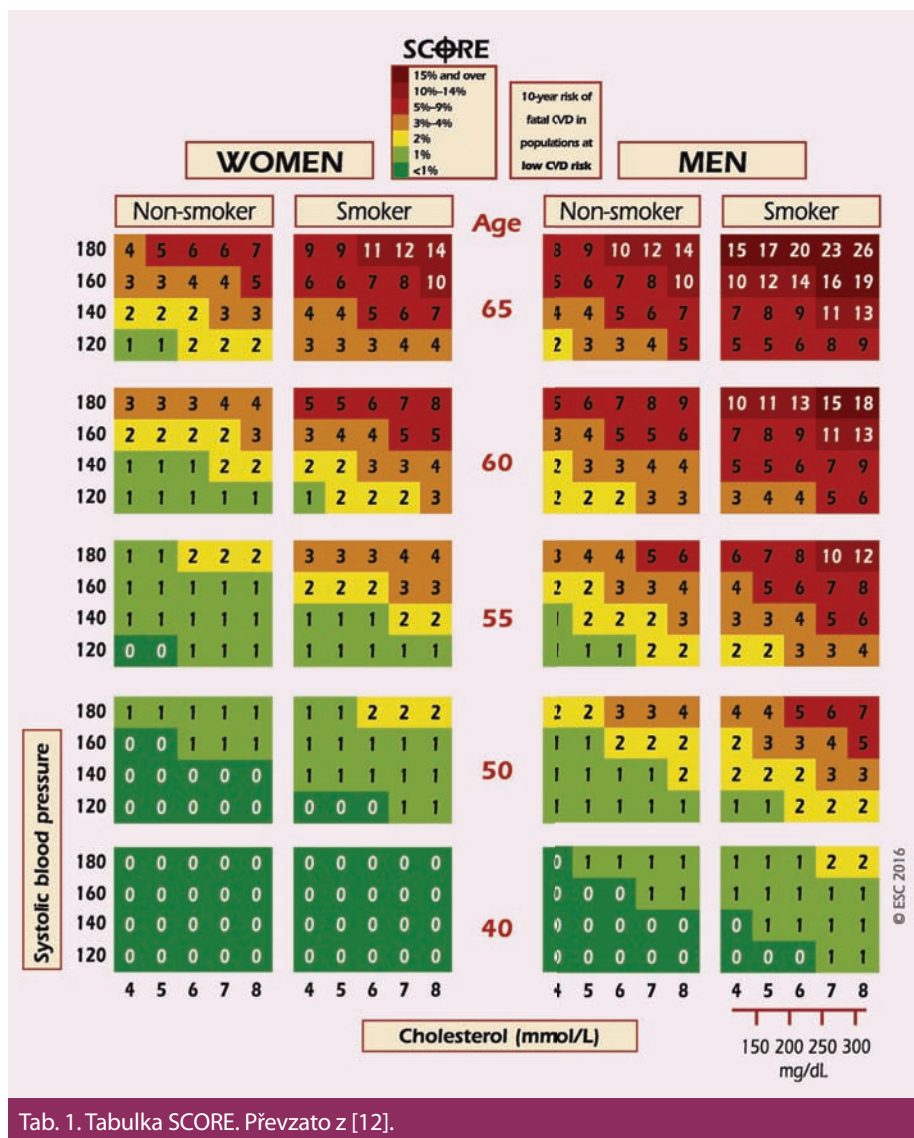
vající se výskytem infarktů myokardu (IM) v závislosti na pohlaví vyplynulo, že ženy umírají na první IM častěji než muži. Následně mají až 2x vyšší riziko rozvoje srdečního selhání či recidivy IM [4].

Framinghamská studie doložila, že ženy mají vyšší celoživotní riziko cévní mozkové příhody (CMP); například v populaci 55–70 let se předpokládá o 3–7 % vyšší riziko CMP než u mužů [5].

Celosvětově je až 75 % všech KVO způsobeno třemi rizikovými faktory (RF) – DLP, kouřením, arteriální hypertenzí či jejich kombinací, přičemž pro populaci žen představuje nejvýznamnější RF právě DLP [6]. Její prevalence je však těžko stanovitelná, jelikož nemáme přesnou definici – spíše hovoříme

o cílových hodnotách lipidů a lipoproteinových částic pro jednotlivé kategorie KV rizika. Z české studie zabývající se léčbou arteriální hypertenze a mimo jiné sledující výskyt dalších RF vyplynulo, že DLP se vyskytovala u 94,7 % mužů, resp. 93,7 % žen s arteriální hypertenzí. Vztaženo tedy obecně na naši populaci hypertoniců, kde udávaná prevalence hypertenze je přibližně 40 % u osob ve věku 25–64 let, má valná většina z nich současně DLP [7].

Za hlavní sledovaný parametr lipidového spektra podílející se na vzniku a progresi KVO je považován nezávisle na pohlaví LDL cholesterol (LDL-c), avšak u žen se dle některých studií objevuje také úzká asociace KV rizika s hladinami HDL cholesterolu (HDL-c) či triglyceridů (TG). Dle studie Lipid Research Cli-



Tab. 1. Tabulka SCORE. Převzato z [12].

nics Follow-up Study byla hypertriglyceridemie > 2,25 mmol/l asociována se zvýšeným rizikem KV mortality [2].

Liší se lipidogram u žen?

Do puberty se lipidový profil dívek a chlapců liší zcela minimálně, avšak s jejím nástupem dochází díky ženským pohlavním hormonům k řadě změn – zvýší se HDL-c, nepatrně klesne LDL-c, nonHDL-c i TG; současně je popisována také větší průměrná velikost LDL partikulí.

S počátkem menopauzy a poklesem „ochranné“ působících estrogenů nastávají změny vyúsťující až do vzniku aterogenní dyslipidemie, avšak v literatuře popisované odchylky lipidogramu jsou relativně malé a často nekonzistentní. Některé práce dokumentují nárůst LDL-c, vystupňovanou syntézu malých denzích LDL částic či nepatrný pokles HDL-c, což bývá markantnější u žen s tzv. arteficiální menopauzou, u nichž je navíc zaznamenávána zvýšená kon-

centrace lipoproteinu (a) (Lp (a)). Na vzniku DLP u postmenopauzálních žen se mohou podílet další doprovodné změny spojené s tímto stavem, a sice nárůst tělesného, resp. viscerálního tuku či inzulinová rezistence [8].

Pokud se zabýváme DLP u žen, je nutno zmínit i jednu zcela specifickou, ale fyziologickou situaci – těhotenství, během kterého dochází vlivem hormonálních změn k nárůstu celkového cholesterolu, LDL-c, HDL-c i TG.

Jakou roli hraje hormonální antikoncepce či hormonální substituční léčba?

Léčba estrogeny vede k alteraci metabolismu lipidů – při jejím podávání je pozorován nárůst HDL-c (až o 15 %), pokles LDL-c (až o 15–20 %), Lp (a) (až o 20–25 %), dále pak nárůst TG, apolipoproteinu AI za současného poklesu apolipoproteinu B. Svým působením mohou estrogeny vést u predisponovaných jedinců k manifestaci

Tab. 2. Faktory modifikující riziko vypočtené dle SCORE. Upraveno dle [12].

socioekonomický status, sociální izolace, nebo nedostatek sociální podpory

předčasná manifestace KVO v rodinné anamnéze (u prvostupňových příbuzných – muž < 55 let, žena < 65 let)

BMI a centrální typ obezity

kalciové skóre dle CT koronarografie

aterosklerotické pláty zobrazené při vyšetření karotid

Ankle Brachial Index < 0,9

KVO – kardiovaskulární onemocnění; BMI – Body Mass Index

těžké hypertriglyceridemie či chylomikronemického syndromu. Stran ovlivnění hladin krevních tuků je zásadní způsob podání exogenních estrogenů. Platí, že nejmenší efekt na lipidogram mají estrogeny podávané transdermálně, které lze proto s výhodou využít zejména u pacientek se známou abnormalitou metabolismu TG [9].

Další diskutovanou skupinou ženských steroidních hormonů jsou progestiny, jimž jsou připisovány účinky podobné androgenům, tj. při jejich podávání dochází k poklesu HDL-c a TG bez větší změny LDL-c, což může být mitigováno současným podáváním s estrogeny [8].

U fertálních žen užívajících kombinované hormonální preparáty je nutné brát v potaz, že během menstruačního cyklu fluktuuje nejen plazmatická koncentrace hladin lipidů a lipoproteinových částic, ale i objem plazmy, proto by měly být odběry prováděny vždy ve stejné fázi cyklu, abychom získali srovnatelné výsledky [2,8].

Stran rizika ICHS spojeného s hormonální antikoncepcí (HAK) je k dispozici rozporuplná evidence. Výsledky starších prospektivních studií poukazovaly na zvýšení rizika IM u pacientek užívajících HAK, zejména pak těch současně kouřících, avšak například velká švédská populační studie s novějšími typy HAK (nízké dávky estrogenů v kombinaci s progestiny 2. či 3. generace) nedokumentovala žádný vztah mezi užíváním HAK a výskytem IM [10]. Chakhtoura et al v roce 2011 publikovali práci, která si kladla za cíl zhodnotit možný vliv progestinové HAK na výskyt IM; ten opět prokázán nebyl [11]. Poněkud odlišná je situace u CMP, kdy je popisován až 2x vyšší výskyt CMP u žen užívajících HAK [2].

Máme k dispozici řadu studií, jež hodnotily „risk vs. benefit“ hormonální substituční terapie (HRT) ve vztahu ke KVO; souhrnně lze konstatovat, že u mladších žen, které jsou krátkou dobu v klimakteriu, lze očekávat při HRT žádný, nebo mírně pozitivní vliv této léčby na výskyt KVO, zatímco u těch již delší dobu postmenopauzálních bude dopad léčby spíše negativní [9]. Dle aktuálních guidelines není HRT doporučována v rámci prevence KVO [12].

Jak tedy postupovat při diagnostice a léčbě DLP u žen?

Současná evropská doporučení pro management DLP nerozlišují žádné pohlavně specifické diagnostické, režimové či léčebné postupy, avšak z epidemiologických dat je zřejmé, že právě u žen je zcela zásadní role primární prevence KVO, tj. časné rozpoznání KV rizika a na něj navazující adekvátní léčebná intervence.

Pokud je zjištěna jakákoliv forma DLP, musíme vždy v úvodu vyloučit její možnou sekundární etiologii. Nejčastěji pomýšlíme na hypotyreózu, primozáchyt diabetes mellitus, onemocnění ledvin, jater, abúzus alkoholu či na polékovou etiologii (HAK, psychofarmaka, betablokátory, kortikoterapie, ...). Vstupní laboratorní náběry by proto měly zahrnovat kromě lipidogramu také vyšetření jaterních testů, renálních funkcí vč. vyšetření moči, glykemie (případně glykovaného hemoglobinu) či funkce štítné žlázy.

Je-li sekundární DLP vyloučena, cíleně pátráme po dalších RF KVO a hodnotíme celkové KV riziko. K jeho určení slouží u jinak zdravých pacientek starších 50 let, případně postmenopauzálních, tabulky SCORE (tab. 1); dle nich vypočtené riziko může být dodatečně modifikováno například pozitivní rodinnou anamnézou KVO či dalšími parametry uvedenými v tab. 2. U mladších žen pak můžeme s výhodou využít také tabulky relativního rizika (tab. 3). V posledních doporučených postupech je explicitně zmíněno důkladné zhodnocení KV rizika, abychom předcházeli zbytečnému zahájení léčby u níže rizikových pacientek.

Pro přehlednost jsou v tab. 4 shrnuty klinické situace, kdy nemocné automaticky řadíme do kategorie vysokého či velmi vysokého KV rizika.

Jaké jsou cílové hodnoty krevních lipidů? Jakými prostředky jich dosáhnout?

V souladu s posledními poznatky zůstává i nadále hlavním sledovaným lipidovým parametrem LDL-c, pro který jsou stanoveny cílové

Tab. 3. Tabulka relativního rizika. Upraveno dle [12].

systolický tlak (mm Hg)	nekuřák						kuřák					
	180	3	3	4	5	6	180	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	160	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	140	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	120	2	2	3	3	4
	4	5	6	7	8	8	4	5	6	7	8	8
	cholesterol (mmol/l)						cholesterol (mmol/l)					

Tab. 4. Kategorie KV rizika. Upraveno dle [12].

Kategorie KV rizika	
velmi vysoké riziko	dokumentovaná KV příhoda – akutní koronární syndrom, CMP, tranzitorní ischemická ataka, ischemická choroba dolních končetin, aneurysma aorty diabetes mellitus s orgánovým poškozením, např. proteinurie nebo diabetes mellitus v kombinaci s dalšími RF jako kouření, hypertenze či hypercholesterolemie chronické onemocnění ledvin s GFR < 30 ml/min/1,73m ² SCORE > 10 %
vysoké riziko	markantně zvýšený jeden RF – celkový cholesterol > 8 mmol/l nebo krevní tlak > 180/110 mm Hg diabetes mellitus chronické onemocnění ledvin s GFR 30–59 ml/min/1,73m ² SCORE ≥ 5 % a < 10 %
střední riziko	SCORE ≥ 1 % a < 5 %
nízké riziko	SCORE < 1 %

KV – kardiovaskulární; CMP – cévní mozková příhoda; RF – rizikový faktor; GFR – glomerulární filtrace

hodnoty dle kategorie KV rizika, tj. pro kategorii velmi vysokého rizika pod 1,8 mmol/l (nebo snížení hladiny LDL-c alespoň o 50 %, pokud byla výchozí hodnota mezi 1,8–3,5 mmol/l), resp. pod 2,6 mmol/l (nebo snížení hladiny LDL-c alespoň o 50 %, pokud byla výchozí hodnota mezi 2,6–5,2 mmol/l) pro kategorii rizika vysokého. Ženy ve středním či nízkém KV riziku bychom pak měli směřovat k cílovým hodnotám LDL-c pod 3 mmol/l.

Jako sekundární léčebný cíl byl stanoven non-HDL-c, jehož cílové hodnoty opět zohledňují kategorie KV rizika, a to < 2,6 mmol/l pro velmi vysoké KV riziko, < 3,4 mmol/l pro riziko vysoké a < 3,8 mmol/l pro riziko střední [12].

Doporučené hodnoty HDL-c a TG jsou pak > 1,2 mmol/l, resp. < 1,7 mmol/l na lačno.

Základem léčby u každé pacientky s DLP by měla být nefarmakologická, resp. režimová opatření – tj. zanechání kouření či zabránění

jeho expozici, pravidelná pohybová aktivita (dbát pravidla: „Každý pohyb se počítá“) a samozřejmě vhodná dieta.

Práce zabývající se dietními zvyklostmi napříč evropským kontinentem došly k závěru, že jako nevhodnější se jeví dieta středomořská, a to hlavně díky vysokému obsahu zeleniny, ovoce, celozrnných produktů, ryb, nenasycených mastných kyselin obsažených v olivovém oleji, malé konzumaci alkoholu a červeného masa, avšak nutno podotknout, že efekt diety na ovlivnění KV rizika se u žen dosud jednoznačně neprokázal (tab. 5) [12].

Pokud není dosaženo cílových hodnot LDL-c režimovými opatřeními zahajujeme medikamentózní terapii, přičemž máme k dispozici celou škálu terapeutických možností.

Zlatým standardem léčby jsou statiny (v ČR – atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin), které se ukázaly být dostatečně účinné

Tab. 5. Doporučené složení diety. Upraveno dle [12].

nasyčené mastné kyseliny	< 10 % denního energetického příjmu
trans nasyčené mastné kyseliny	< 1 % denního energetického příjmu
cholesterol	< 300 mg/den
sodík	3–5 g/den
vitaminy	nejsou specifická doporučení
vláknina	30–45 g/den
ořechy	30 g/den
ovoce	≥ 200 g/den (2–3 porce)
zelenina	≥ 200 g/den (2–3 porce)
ryby	1–2× týdně
alkohol	10 g/den, ideálně úplná abstinence

Tab. 6. Redukce relativní rizika (RRR) ve „statinových studiích“ u žen. Upraveno dle [14].

Studie	Typ intervence	Léčba	Zastoupení žen (%)	Primární endpoint	RRR
JUPITER	primární	rosuvastatin 20 mg/den	38	IM, CMP, NAP, úmrtí na ICHS, revaskularizace	46 %
AFCAPS/ TexCAPS	primární	lovastatin 20–40 mg/den	15	IM, NAP, náhlá smrt	46 %
CARE	sekundární	pravastatin 40 mg/den	14	úmrtí na ICHS, IM	43 %
LIPID	sekundární	pravastatin 40 mg/den	17	úmrtí na ICHS, IM	11 %
HPS	primární/ sekundární	simvastatin 40 mg /den	25	úmrtí na ICHS, IM, CMP, revaskularizace	20 %

NAP – nestabilní angina pectoris; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; CMP – cévní mozková příhoda

Tab. 7. Rizikové faktory KVO a jejich cílové hodnoty. Upraveno dle [12].

Rizikový faktor	Cíle
kjouření	vyhnout se expozici tabáku v jakékoliv podobě
fyzická aktivita	2,5–5 hodin fyzické aktivity týdně, alternativou 10 000 kroků denně, ale obecně: „Každý pohyb se počítá“
hmotnost	BMI 20–25 kg/m ²
obvod pasu	< 80 cm
krevní tlak	< 140/90 mm Hg
diabetes mellitus	glykovaný hemoglobin < 53 mmol/l

BMI – Body Mass Index

u obou pohlaví, a to jak v primární, tak sekundární prevenci (tab. 6).

Při podávání statinů u pacientek ve fertilitním věku se doporučuje současná antikoncepce, jelikož nejsou dostupná data o možné teratogene

nitě těchto preparátů. Avšak velká kohortová studie, která zahrnovala takřka 900 000 dokončených těhotenství – z nich 0,13 % u pacientek léčených statiny, prokázala relativní riziko malformace plodu 1,07, tj. takřka zanedbatelné [13].

Tab. 8. Fixní kombinace využitelné při léčbě dyslipidemie, event. dalších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění.

atorvastatin + ezetimib
rosuvastatin + ezetimib
simvastatin + fenofibrát
perindopril + amlodipin + atorvastatin
amlodipin + atorvastatin

V případě plánovaného těhotenství je pak nutno statiny alespoň 3 měsíce předem vysadit; jejich navrácení je možné po ukončení laktace. V průběhu těhotenství lze bezpečně využít pouze 2 léčebné modality, a sice sekvestranty žlučových kyselin (cholestyramin) a u nemocných se závažnou DLP (např. homozygotní familiární hypercholesterolemie) pak LDL-aférezu, která se provádí na několika pracovištích v ČR.

Dalším, velmi účinným a často opomíjeným lékem je ezetimib, který blokuje absorpci cholesterolu a rostlinných sterolů ze střeva, proto je dobře využitelný v kombinacích se synergicky působícími statiny (ty by měly být v případě indikace ezetimibu použity vždy, i ve velmi malé dávce či v rámci alternativního způsobu podávání).

U pacientek se smíšenou DLP (případně diabetes mellitus 2. typu) doprovázenou těžší hypertriglyceridemií lze s výhodou přidat do kombinace ke statinu také fenofibrát, který mimo jiné zabraňuje vzniku, resp. progresi diabetické retinopatie.

Od léta 2018 máme pro nejrizikovější pacientky, které nedosahují konvenční léčbou cílových hodnot LDL-c či tuto netolerují, k dispozici také subkutánně aplikovanou léčbu inhibitory PCSK9; na trhu jsou t. č. 2 preparáty – alirocumab a evolocumab, podávané ve 14 denních intervalech.

Nikdy však neléčíme pouze „cholesterol“, ale jedince jako celek, proto aktivně pátráme po dílčích RF a snažíme se všechny dostat „pod kontrolu“, tj. dosáhnout kýžených cílových hodnot pro daný RF (tab. 7).

Ke zvýšení adherence k léčbě je vždy snadné se zamyslet, zda na trhu nemáme k dispozici fixní kombinace léčiv, kterými bychom stávající hypolipidemika či antihypertenziva u léčených pacientek nahradili (tab. 8).

„Take home message“

I přes veškeré snahy zůstávají KVO vedoucí příčinou úmrtnosti v rozvinutých zemích, a to pře-

devším u žen, u nichž se právě DLP považuje za nejvýznamnější RF KVO. S nástupem menopauzy jejich KV riziko prudce stoupá – uvádí se, že první manifestace KVO, často smrtelná, je opožděna přibližně o 10 let oproti mužům, což poukazuje na zásadní roli primárně preventivních opatření. V současnosti máme efektivní léčbu, která je schopna KV riziko významně snížit; kruciólním však zůstává jeho časná identifikace a navazující adekvátní léčebná intervence.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165

Literatura

- Zemřelí 2017. Praha: ÚZIS ČR 2018.
- Cífková R, Krajčoviechová A. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. *Current cardiology reports* 2015; 17(7): 609. doi: 10.1007/s11886-015-0609-5.
- Yusuf S, Hawken S, Ōunpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Vaccarino V, Parsons L, Every NR et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1999; 341(4): 217–225. doi: 10.1056/NEJM199907223410401.
- Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 2006; 37(2): 345–350. doi: 10.1161/01.STR.0000199613.38911.b2.
- World Health Organization. The world health report 2002: Reducing risk, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization 2002.
- Jozífová M, Cífková R, Lánská V et al. Porovnání léčby hypertenze a rizikového profilu hypertoniků v obecné populaci a na specializovaném pracovišti. *Cor Vasa* 2003; 45(11): 533–541.
- Feingold K, Brinot EA, Grunfeld C. The effect of endocrine disorders on lipids and lipoproteins. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K et al. (eds) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409608>.
- Šatný M, Vrablík M. Dyslipidemie u vybraných endokrinopatií. *Kardiol Rev Int Med* 2018; 20(3): 188–196.
- Margolis K, Adami H, Lou J et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007; 88(2): 310–316. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.206.
- Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clinl Endocrinol Metab* 2011; 96(4): 1169–1174. doi: 10.1210/jc.2010-2065.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015; 350: 1035. doi: 10.1136/bmj.h1035.
- Toth P, Phan BA. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int J Womens Health* 2014; 6: 185–194. doi: 10.2147/IJWH.S38133.

Doručeno do redakce: 23. 4. 2019

Přijato po recenzi: 2. 5. 2019

MUDr. Martin Šatný

www.vfn.cz

martin.satny@vfn.cz



Omnia ad sciendum necessaria **INTRANET | ČIS**

Užijte si být uživatelem Intranetu ČIS. Stačí kliknout na www.cis-intranet.cz