

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové



**JAKOST A BEZPEČNOST TRANSFUZNÍCH PŘÍPRAVKŮ -
STUDIUM KRITICKÝCH ASPEKTŮ JAKOSTI A
VÝZNAMNÝCH PRVKŮ ŘÍZENÍ JAKOSTI**

MUDR. Renata Zimová

Autoreferát dizertační práce

Doktorský Studijní obor: vnitřní nemoci

Hradec Králové

2010

Dizertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného studia* doktorského studijního programu vnitřní nemoci na Oddělení klinické hematologie, II. interní kliniky, Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Renata ZIMOVÁ
Senior Manager Quality Assurance
ICON Clinical Research s.r.o.
Praha

Školitel: Prof. MUDr. Milan BLÁHA, CSc.
II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Oponenti:

Obhajoba bude konána:

S disertační prací je možné se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816131).

Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc
předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu vnitřní nemoci.

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové



**JAKOST A BEZPEČNOST TRANSFUZNÍCH PŘÍPRAVKŮ -
STUDIUM KRITICKÝCH ASPEKTŮ JAKOSTI A
VÝZNAMNÝCH PRVKŮ ŘÍZENÍ JAKOSTI**

MUDR. Renata Zimová

Autoreferát dizertační práce

Doktorský Studijní obor: vnitřní nemoci

Hradec Králové

2010

Obsah

1. Souhrn	66
2. Summary	88
3. Úvod	1010
3.1. Transfuzní lékařství v rámci Evropské Unie	1111
3.2. Transfuzní lékařství v České republice	1212
3.3. Transfuzní lékařství v dalších nových členských státech EU.....	1616
4. Cíl práce a hypotézy	1717
4.1. Východiska práce doktoranda	1717
4.2. Vlastní výzkum.....	1818
4.3. Cíle provedené studie	1818
4.4. Hypotézy.....	1818
5. Soubor a metodika.....	2020
5.1. Soubor.....	2020
5.2. Metodika.....	2020
5.3. Statistické zpracování dat	2121
6. Souhrnné Výsledky disertační práce	2323
6.1. Detailní výsledky z roku 2005.....	2323
6.2. Detailní výsledky z roku 2006.....	2424
6.3. Detailní výsledky z roku 2007.....	2525

6.4.	Výskyt kritických nedostatků	<u>2626</u>
6.5.	Analýza nedostatků v časovém sledu	<u>2727</u>
6.5.1.	Analýza časového trendu celkového počtu zjištěných nedostatků.....	<u>2727</u>
6.5.2.	Analýza časového trendu počtu všech zjištěných nedostatků v rámci jednotlivých hodnocených parametrů	<u>2828</u>
6.5.3.	Analýza časového trendu v relativním zastoupení jednotlivých typů nedostatků v činnosti ZTS dle závažnosti	<u>2828</u>
6.6.	Analýza rozdílu v celkovém počtu zjištěných nedostatků v činnosti ZTS při opakovaných inspekcích	<u>2929</u>
6.7.	Analýza vztahu mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a velikostí zařízení <u>2929</u>	
6.8.	Analýza vztahu mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a typem zařízení (kompletní ZTS versus ZTS s rozsahem výroby odběr krve)	<u>3030</u>
7.	Diskuze.....	<u>3232</u>
7.1.	Procentuální zastoupení hodnocených parametrů na všech odhalených nedostacích <u>3232</u>	
7.2.	Výskyt nedostatků u jednotlivých parametrů v přepočtu na 1 inspekci	<u>3232</u>
7.3.	Výskyt kritických nedostatků	<u>3333</u>
7.4.	Analýza časového trendu jednotlivých typů nedostatků	<u>3333</u>
7.5.	Vliv opakovaných inspekcí	<u>3434</u>
7.6.	Velikost ZTS.....	<u>3434</u>
7.7.	Rozdíl mezi typy zařízení transfuzní služby.....	<u>3535</u>
7.8.	Závěr diskuse	<u>3535</u>
8.	Závěr.....	<u>3636</u>

9. Použitá literatura	<u>3838</u>
10. Přehled publikační aktivity autorky	<u>4242</u>
10.1. Původní práce:	<u>4242</u>
10.2. Přehledové práce:	<u>4242</u>
10.3. Statě ve sbornících:	<u>4343</u>
10.4. Publikované souhrny:.....	<u>4343</u>
10.5. Přednášková činnost.....	<u>4545</u>

Seznam tabulek:

Tabulka 1: Výsledky kontrol v roce 2005	<u>2321</u>
Tabulka 2: Výsledky kontrol v roce 2006	<u>2422</u>
Tabulka 3: Výsledky kontrol v roce 2007	<u>2523</u>
Tabulka 4: Výskyt kritických nedostatků u všech hodnocených parametrů v letech 2005 – 2008	<u>2624</u>
Tabulka 5: Počet zjištěných nedostatků (v přepočtu na 1 inspekci) dle závažnosti.....	<u>2927</u>
Tabulka 6: Počty zjištěných nedostatků při první a druhé kontrole	<u>2927</u>
Tabulka 7: Výskyt kritických nedostatků v letech 2005-2008 v závislosti na velikosti/typu zařízení	<u>3129</u>

Seznam grafů:

Graf 1: Celkový počet zjištěných nedostatků v letech 2005 – 2007 (přepočteno na 1 inspekci)	<u>2725</u>
Graf 2: Vývoj počtu zjištěných nedostatků dle hodnocených parametrů v letech 2005 až 2007	<u>2826</u>

1. SOUHRN

Jakost a bezpečnost transfuzních přípravků - studium kritických aspektů jakosti a významných prvků řízení jakosti.

Přípravky vyrobené z krve (transfuzní přípravky i krevní deriváty) představují zvláštní skupinu léčivých přípravků, která přináší řadu specifík (nebezpečí alergických reakcí, přenosu infekcí aj. reakcí nebo příhod).

Cílem práce bylo proto *vytipovat kritické body procesu* z hlediska zajištění přípravy bezpečných a kvalitních transfuzních přípravků na úrovni posledních poznatků medicíny. Sekundárním cílem bylo analyzovat, zda inspekce SÚKLu, zpřísnění požadavků a implementace legislativy EU mají vliv na kvalitu práce zařízení transfuzní služby (ZTS) a zda existuje vztah mezi vybranými charakteristikami ZTS (velikost a typ zařízení) a kvalitou práce, což je v současné době žhavým problémem v diskusích o restrukturalizaci transfuzní služby).

Autorka analyzovala vlastní poznatky získané v průběhu 126 inspekcí SVP (správné výrobní praxe) u ZTS v ČR a při absolvovaných studijních a inspekčních pobytech v zahraničí

Přehled zjištěných výsledků:

Nejčastější a nejdůležitější nedostatky (klíčové a kritické body) při výrobě transfuzních přípravků jsou parametry zahrnuté do oblasti **Dokumentace, Pracovníci a Prostory a zařízení** (z celkového počtu šlo o 25,9/17,7/17,7% nedostatků).

Nejnižší počet nedostatků byl v oblasti **Reklamace a stahování, Zabezpečování jakosti a Počítačové systémy** (0,4/1,8/2,2%), ale relativně vysoký počet kritických nedostatků může velmi nepříznivě ovlivnit výsledek, což bylo zjištěno v oblasti počítačových systémů (13,6 % z celkového počtu všech nedostatků).

Výskyt nejvýznamnějších, tj. kritických nedostatků významně klesal během sledovaného období (z 9 kritických nedostatků na 1). Jde o pozitivní vliv implementace přísných požadavků evropských direktiv do systému zabezpečení jakosti našich ZTS.

Systém kontrol, zavedený a prováděný ve sledovaném období, je účinný a vedl k statisticky velmi významnému poklesu nedostatků, zejména kritických (z 0,26 na 0,05 na 1 inspekci).

Nebyl potvrzen předpoklad, že větší ZTS vykazují menší počet nedostatků jak celkově nebo menší počet kritických nedostatků nežli menší ZTS. V procentuálním hodnocení byl sice číselný rozdíl značný ve prospěch velkých ZTS (23 % oproti 45 %), ale rozdíl nedosahoval statistické významnosti. Nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu nedostatků ani mezi kompletními ZTS a ZTS s rozsahem výroby „odběr krve“.

Analýza rozdílu v celkovém počtu nedostatků v ZTS při opakovaných kontrolách ukázala pokles v zastoupení jednotlivých kategorií závažnosti nedostatků, zejména výrazný pokles (eliminace) kritických nedostatků (z 8 při 1. kontrole na 0 při druhé kontrole, tj. po 2 letech) .

Závěr: Hodnocené období je relativně krátké, ale výsledky práce ukázaly trend ke zvyšování kvality práce ZTS po implementaci přísných pravidel EU, a to v několika oblastech, což je analyzováno a dokumentováno v práci. K dalšímu pozitivnímu vývoji je nutné zaměřit se zejména na uvedené klíčové a kritické body při výrobě transfúzních přípravků.

2. SUMMARY

The quality and safety of transfusion products – a study on critical aspects of quality and important factors in quality control

Products made from blood (transfusion products and blood derivatives) represent a special group of therapeutic preparations that have specific properties (danger of allergic reactions, transfer of infections etc.).

The aim of this study was to show critical points of the process of producing safe, first-rate transfusion preparations at the level reflecting the progress in medicine and technology. Secondary aim was to analyze whether inspections of the State Institute for Drug Control, strict requirements and implementation of EU legislative have influence on the quality of work in blood establishments (BEs) and whether there are some relations between selected BEs with similar characteristics (the size and type of facility) and quality of work as this is presently a heated topic in discussions about restructuralization of transfusion service.

The author analyzed her own experience gained during 129 inspections from the view of Good Manufacturing Practice (GMP) in BEs in the Czech Republic and abroad.

The survey of results

*The most frequent and most important shortcomings (key and critical points) in production of transfusion products are parameters described in the chapter **Documentation, Workers and Facilities and Equipment** (of total number 25,9% /17,7/17,7 % were shortcomings).*

*The lowest number of shortcomings was in **Reclamation and Recall, Quality Assurance and Information Systems** (0,4/1,8/2,2%), nevertheless, a relatively high number of critical shortcomings may unfavourably influence the result that was found in Information Systems (13,6% of total number of all shortcomings).*

The occurrence of the most important, i.e. critical shortcomings significantly decreased (of 9 to 1). It is the positive influence of implementation of strict demands of European directives in the system of quality control in our BEs.

The system of controls introduced and practiced during the follow-up period proved to be effective and led to statistically significant drop in shortcomings, especially the critical ones (of 0,26 to 0,05/ 1 inspection).

The presumption that larger BEs show a lower number of shortcomings either in total or in critical shortcomings than smaller BEs was not verified. In percentual evaluation difference in numbers was in favour of large BEs (23% versus 45%), however, did not reach statistical significance. There was no difference in shortcomings recurrence between complete BEs and BEs with the production range „collection of blood“.

The analysis of the difference in the total number of shortcomings in BEs at repeated controls showed the drop in individual categories according to their importance, especially, a marked drop (elimination) of critical shortcomings (of 8 at the 1st control to 0 at the 2nd control, i.e. after 2 years).

Conclusion: The evaluated period of time is relatively short, but results indicated trends to improving the quality of work in BEs following implementation of strict EU rules in several fields as is analyzed and documented in the study. For further positive development it is necessary to focus our attention on key and critical points in production of transfusion products.

3. ÚVOD

Léčba krví a přípravky z ní vyrobenými se všeobecně považuje za součást zdravotní péče.

Přípravky vyrobené z krve se dělí do dvou skupin:

- jako *transfuzní přípravky* se označují přípravky vyrobené jednoduchými postupy přímo v zařízeních, kde byla krev odebrána – v zařízeních transfuzní služby. Jsou určeny pro podání člověku za účelem léčby nebo předcházení nemoci. Jedná se o koncentráty erytrocytů, koncentráty trombocytů a plazmu nebo její složky určené k přímému klinickému použití.
- *Krevními deriváty* se rozumějí průmyslově vyráběné léčivé přípravky vyrobené obvykle z plazmy složitějšími farmaceutickými postupy. Krevní deriváty zahrnují zejména albumin, koagulační faktory a imunoglobuliny lidského původu.

Obě skupiny, transfuzní přípravky i krevní deriváty se v současnosti ve většině zemí považují za léčiva, krevní deriváty navíc podléhají registraci.

To, že se jedná o zvláštní skupinu léčivých přípravků, vyrobenou z lidské krve, přináší určitá specifika. Vzhledem k biologické povaze krve jako vstupní suroviny pro jejich přípravu existuje omezená možnost standardizace jejich výroby. Problémem jsou i imunologické reakce. I přesto, že se neustále zpřísňují požadavky na jejich kvalitu od samotného počátku výrobního procesu, stále existuje nebezpečí přenosu infekcí při jejich aplikaci. Po neblahých zkušenostech s přenosem infekčních onemocnění v 80. letech minulého století je kvalita a bezpečnosti přípravků z krve věnována maximální možná pozornost (Olatunji et al., 2010). Velký důraz se klade na bezpečnost „vstupní suroviny“ a tedy na zdravotní stav samotného dárce krve (Newman, 2001). Prosazuje se dobrovolné bezplatné dárcovství krve.

Vysoké nároky jsou kladeny nejen na výběr dárců a práci s nimi, ale i na výrobní procesy, laboratorní vyšetřování, skladování, problematiku bezpečné aplikace a v neposlední řadě i na řešení vedlejších příhod (Mayer, 2004; Valeri and Ragno, 2010).

Proto je velmi důležité *vytipovat kritické body procesu* z hlediska zajištění přípravy bezpečných a kvalitních transfuzních přípravků na úrovni posledních poznatků medicíny.

Dochází ke sjednocování požadavků v rámci zemí Evropské unie i celosvětově a zavádí se ucelený „systém zabezpečení jakosti“, jenž má zajistit dodržování zásad správné výrobní praxe.

3.1. Transfuzní lékařství v rámci Evropské Unie

Rozšíření Evropské Unie vedlo k potřebě sjednotit zdravotní péči v rámci členských zemí ve všech oblastech. Oblast transfuzního lékařství není výjimkou. Hlavním cílem bylo vytvoření mezinárodních standardů jakosti a bezpečnosti s přihlédnutím na různou organizaci transfuzní služby v jednotlivých členských státech. Bylo nezbytné, aby předpisy Společenství zajistily, aby krev a její složky, ať je jejich zamýšlený účel jakýkoliv, měly srovnatelnou jakost a bezpečnost v celém transfuzním řetězci ve všech členských státech s ohledem na volný pohyb občanů na území Společenství.

Zásadním krokem ke sjednocení požadavků v oblasti transfuzního lékařství a transfuzní služby byla směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, zkoušení, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek (Směrnice 2002, citace č. 25). Tato Směrnice je závazná a povinností všech členských států bylo ji transformovat do své platné legislativy nejpozději do 8. února 2005. Oblastí působnosti této směrnice je oblast odběrů krve, její vyšetřování, zpracování, uchovávání a distribuce. Tato směrnice reguluje činnost zařízení transfuzní služby (ve většině jejich aktivit), částečně i krevních bank, ale neovlivňuje klinickou část transfuzní služby (použití krve a transfuzních přípravků v léčebně preventivní péči).

Je třeba zdůraznit, že v některých aspektech je směrnice 2002/98/ES rámcová a bylo třeba doplnit další detaily a konkrétní požadavky. Některá témata jsou pokryta ve směrnici Komise 2004/33/ES ze dne 22. března 2004, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o určité technické požadavky na krev a krevní složky (Směrnice 2004, citace č. 26).

Další důležité požadavky upravují směrnice Komise 2005/61/ES ze dne 30. září 2005, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost a oznamování závažných nežádoucích reakcí a událostí (Směrnice 2005, citace č. 27) a směrnice Komise 2005/62/ES ze dne 30. září 2005, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o standardy a specifikace Společenství vztahující se k systému jakosti pro transfuzní zařízení (Směrnice 2005, citace č. 28).

Stále však existují velké rozdíly v organizaci transfuzní služby v rámci zemí EU a také v úrovni jednotlivých článků transfuzního řetězce. V některých členských státech stále panují nejasnosti ohledně kompetence státních regulačních autorit. V jiných jsou patrné nedostatky v oblasti udělování povolení k činnosti transfuzních zařízení nebo v oblasti hemovigilance. Je ovšem nutné si uvědomit, že aplikace požadavků do praxe neprobíhá za jednotných vstupních podmínek (například rozdílné ekonomické podmínky, odlišné priority státních autorit atd.).

3.2. Transfuzní lékařství v České republice

Česká republika se stala členem EU v roce 2004. Transfuzní služba v České republice je decentralizovaná a lokalizovaná v nemocnicích. Provozovatelem nemocnic je obvykle stát nebo samosprávné celky (např. kraje), existují ovšem i privátní nemocnice.

V produkci krve, krevních složek a plazmy pro frakcionaci je Česká republika plně soběstačná. Ročně se odebírá přes 400 000 jednotek plné krve, toto číslo je v posledních letech stabilní. Prakticky celé množství odebrané plné krve je rozděleno na její složky.

Dárcovská populace, skládající se převážně z dobrovolných bezplatných (bezpříspěvkových) dárců, je považována za stabilní a relativně bezpečnou. Prosazuje se bezplatné dárcovství krve (Nguyen et al., 2008; France et al., 2010). Podpora bezplatného dárcovství je celosvětovým trendem. Také směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 2002/98/ES z 27.1.2003 ukládá všem členským státům EU (tedy i ČR) přijímat opatření k podpoře bezplatného dárcovství krve a morálnímu oceňování bezplatných dárců a zajištění toho, aby potřebná krev byla získávána bezplatně. Důvodem je především zájem o zajištění bezpečnosti transfuzního přípravku a tím i zajištění bezpečnosti příjemce (Glynn, 2003; Middelburg et al., 2010; Newman, 2004). Všeobecně je přijímán názor, že finanční motiv, tedy vidina přímé platby za

konkrétní odběr, přivádí do řad dárců jedince, který je z tohoto důvodu ochoten zatajit důležité údaje o sobě, svém chování a zdravotním stavu (Kalibatas, 2007). Nejen proto WHO i další organizace jednoznačně podporují bezplatné dárcovství krve (Nillson-Sojka et al., 2003; Gabra, 2009).

Odpovědnost za zajištění zdravotní péče v ČR, včetně transfuzní služby, má Ministerstvo zdravotnictví české republiky (MZ ČR). V roce 1996 připravilo MZ ČR koncepční dokument, zabývající se transfuzní službou. Odpovědnost za kontrolu kvality byla převedena na SÚKL. Od roku 1991 (s malými přestávkami) funguje na MZ ČR jako poradní orgán tzv. Národní transfuzní komise.

Transfuzní službu v České republice zajišťují dva typy zařízení – zařízení transfuzní služby (ZTS) a krevní banky (KB). Vzhledem k dané struktuře pracují zařízení transfuzní služby nezávisle na sobě a jejich vzájemná spolupráce je značně omezená a obtížná. Pokusy o centralizaci a standardizaci práce v posledních deseti letech nebyly příliš úspěšné.

Velké změny v oblasti transfuzní medicíny přinesl vstup České republiky do Evropské unie v roce 2004. Cílem snah je harmonizovat českou legislativu s legislativou Evropské unie.

Do poslední verze zákona o léčivech (č. 378/2007) byly také implementovány požadavky relevantních směrnic EU (směrnice 2002/98/ES i další více „technické“ směrnice 2004/33/ES, 2005/61/ES a 2005/62/ES). Právně je činnost zařízení transfuzní služby klasifikována jako výroba zákonem 378/2007 Sb.

Kromě dodržování relevantních zákonů a vyhlášek je požadováno, aby zařízení transfuzní služby, krevní banky a lékaři brali v úvahu též všechna doporučení Rady Evropského parlamentu, Evropské komise, Světové zdravotnické organizace, opatření Ministerstva zdravotnictví a Státního ústavu pro kontrolu léčiv, a doporučení/standarty připravené expertními skupinami České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (například Společnosti pro transfuzní lékařství). Nepřímou, ale také velmi důležitou regulační roli hrají standarty pro podmínky úhrad individuálně vyráběných transfuzních přípravků.

Aktuálně upravuje oblast SVP v transfuzní službě vyhláška č. 143/2008 Sb. o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi). Do této vyhlášky jsou zapracovány i příslušné předpisy Evropských společenství.

Správná výrobní praxe v zařízení transfuzní služby tedy stanoví požadavky pro výrobu transfuzních přípravků a surovin pro další výrobu, zvláště požadavky na odběr krve a krevních složek, zpracování, označování, kontrolu, skladování, balení, přepravu, výdej a vedení dokumentace. Požadavky na systém jakosti v zařízení transfuzní služby a v krevní bance, včetně požadavků na správnou výrobní praxi, jsou stanoveny v příloze č. 1 vyhlášky o lidské krvi (Vyhláška 2008, citace č. 24). Tyto požadavky jsou uplatněny v rozsahu, který odpovídá činnosti zařízení transfuzní služby nebo krevní banky.

Zařízení transfuzní služby je povinno mít jako výrobce léčiv zaveden systém jakosti, který zajistí odpovídající kvalitu, bezpečnost a účinnost vyráběných transfuzních přípravků. Systém jakosti zahrnuje všechny činnosti, které mohou ovlivnit kvalitu přípravku.

Naplňování všech požadavků přináší nemalé organizační a finanční nároky. Tato skutečnost zřejmě přispěla v řadě zemí k centralizaci výroby transfuzních přípravků a transfuzní služby jako celku. Posouzení otázky, do jaké míry je možno dostát náročným povinnostem při stávající struktuře transfuzní služby v ČR a vymezení ukazatelů, které mají pro zabezpečení kvality význam je prvořadým úkolem. *Předkládaná disertační práce byla proto také na tyto otázky zaměřena.*

V souladu s platnou legislativou provádí Státní ústav pro kontrolu léčiv dozor nad subjekty, které jsou držitelem povolení k výrobě léčiv. Prováděné kontroly lze rozdělit na kontroly *úvodní*, které se provádějí v souvislosti s žádostí o povolení k činnosti na základě § 63 odst. 4 zákona č. 378/2007 Sb., dále *následné kontroly*, které se u ZTS provádí v intervalech stanovených vyhláškou č. 143/2008 Sb. a *kontroly související se změnou*, které se provádí tehdy, jestliže došlo ke změnám podmínek, za nichž byla činnost povolena. *Cílená kontrola* je určena k prověření určitého výseku činností (např. kontrola související se závadou v jakosti léčivého přípravku).

Ačkoliv inspekce ZTS a KB jsou považovány za klíčový nástroj při implementaci SVP dle platných směrnic EU, probíhají tyto inspekce v jednotlivých zemích dle národních standardů a kritérií, přičemž tato kritéria a standardy se v různých členských zemích EU mohou lišit. Z toho by ovšem vyplývalo, že ani zavedení směrnic EU nemusí samo o sobě zajišťovat standardizaci a bezpečnost v oblasti transfuzní medicíny.

Hemovigilanci se pro účely správné výrobní praxe v ZTS rozumí soubor systematických postupů pro dohled nad transfuzními přípravky a surovinami z krve a jejích složek pro další výrobu týkající se závažných nežádoucích nebo neočekávaných událostí nebo reakcí u dárců nebo příjemců, a epidemiologické sledování dárců (Zákon 2007, citace č. 23). Primárním cílem hemovigilance je snížit výskyt všech komplikací (případně jejich závažnost) spojených s podáním krevní transfuze (Faber, 2004; Sorensen et al., 2008).

Sledování těžkých reakcí a účinků se pokládá za významné a věnuje se jim velká pozornost i celosvětově; popsány jsou nebezpečné, a to i vzácnější případy (Aravinthan et al., 2009; Bueter et al., 2006; Elenga et al., 2008; Fölsch et al., 2009; Kaplan et al., 2002; Tsalis et al., 2005; Sapatnekar et al., 2005; Vamkasas et al., 2006).

V novém zákonu č. 378/2007 Sb., o léčivech je již v souladu s legislativou EU zakotvena povinnost oznámit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv veškeré závažné nežádoucí reakce a události nebo podezření na ně. Tato hlášení zajistí kvalifikovaná osoba zařízení transfuzní služby.

Většina evropských zemí má vytvořený svůj národní systém hemovigilance a komunikace mezi těmito národními systémy je zajišťována prostřednictvím The European Haemovigilance Network (EHN) (Faber, 2004; de Vries, 2009).

Transfuzní přípravky používané k léčbě jsou hrazeny ze zdravotního pojištění. Stejně jako další léčivé přípravky, které jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, jsou transfuzní přípravky také předmětem cenové regulace. Zásady a podmínky cenové regulace (nejen pro léčivé přípravky) stanoví zákon č. 526/1990 Sb., o cenách v platném znění (Zákon 1990, citace č. 22).

Oblast cenové regulace doznala poměrně zásadních změn od 1.1.2008, kdy na SÚKL přešly kompetence v oblasti cenové a úhradové regulace, které dosud příslušely do gesce Ministerstva financí ČR a Ministerstva zdravotnictví ČR (SÚKL, 2009, citace č. 30). SÚKL začal v individuálních správních řízeních stanovovat maximální, tj. nejvyšší možné ceny výrobce léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely a následně provádí také cenovou kontrolu, také rozhoduje o výši úhrad léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely.

3.3. Transfuzní lékařství v dalších nových členských státech EU

I v sousedních zemích, které se stejně jako ČR staly v roce 2004 členy EU, probíhají v rámci národních transfuzních služeb zásadní změny (Gassner, 2006). Tyto změny souvisejí mimo jiné s implementací evropské legislativy do legislativy národní. Zejména ve Slovenské republice a v Maďarsku je patrná snaha o centralizaci transfuzní služby s cílem snížit náklady a zefektivnit její činnost.

4. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY

4.1. Východiska práce doktoranda

Východiskem práce byla jednak literární rešerše o situaci ve světě a Eurozóně uvedená výše v kapitole 1, včetně kapitoly o situaci v ČR (viz. 1.2. Transfuzní lékařství v České republice), jednak vlastní zkušenosti z národních i mezinárodních inspekcí. Ve studovaném období začala probíhat a řešila se důležitá problematika sjednocení zdravotní péče v rámci členských zemí EU ve všech oblastech, transfuzní medicínu nevyjímaje a přechod na normy Evropské unie. Šlo o klíčové nebo kvalitativní změny a adaptace v českém transfuzním lékařství.

Konkrétní podmínky pro přechod v českých podmínkách nebyly známy nebo nebyly stanoveny. Kromě studia literatury bylo třeba vytvořit si vlastní komplexní názor na konkrétní možnosti českých ZTS a na jejich vyspělost v porovnání s ostatními zeměmi a tím i možnosti jak nejrychleji a dokonale unifikovat podmínky podle norem obvyklých ve vyspělých zemích Eurozóny, což je nutné i k pochopení příčin nedostatků, ke kterým v ZTS dochází. Studium autorky a komparace s vyspělými evropskými zeměmi proto zahrnovaly:

- Analýzu stávajících **výrobních postupů v ZTS u nás i v zahraničí a uplatňovaných požadavků na zabezpečení jakosti** počínaje požadavky na dárce, přes postupy uplatňované při odběru krve pro transfuzní účely, zpracování a laboratorní vyšetření krve až po kontrolní činnost a systém zabezpečení jakosti a to včetně rizik transfúze a možných nežádoucích událostí a nežádoucích reakcí.
- Studium stávajících **systémů zabezpečení jakosti** (ISO normy, správná výrobní praxe aj.) a jejich kontrolních mechanismů doplněné vytvořením přehledu legislativních požadavků na výrobu transfuzních přípravků a to nejen z pohledu postupů uplatňovaných v ČR, ale i z hlediska mezinárodního (s využitím vlastních zkušeností s inspekce v zahraničí).
- Analýzu **organizačních schémat** jednotlivých zařízení transfuzní služby a transfuzní služby jako celku v ČR i v zahraničí.

4.2. Vlastní výzkum

Těžištěm výzkumu byla analýza výsledků inspekcí, kontrolních nálezů a zjištěných závad v souvislosti s výše uvedenými faktory přispívajícími k zabezpečení jakosti transfuzních přípravků. (Výsledky byly dříve využívány jen k závěrečnému posouzení daného ZTS, ale bez bližší analýzy detailů, neboť bylo třeba předně splnit základní úkoly unifikace.) K tomuto účelu autorka systematicky shromažďovala a pak analyzovala vlastní poznatky získané v průběhu inspekcí SVP u zařízení transfuzní služby v ČR a při absolvovaných studijních a inspekčních pobytech v zahraničí. Pozornost byla věnována také analýze souvislostí jakosti transfuzních přípravků a objemu produkce (což je dosud nevyjasněným a v současné době žhavým problémem v diskusích o restrukturalizaci transfuzní služby).

4.3. Cíle provedené studie

Cílem provedené studie bylo vytipovat věcné, personální a organizační faktory, jejichž význam je v našich podmínkách z hlediska zabezpečení jakosti a bezpečnosti transfuzních přípravků **klíčový** (tj. jejich výskyt je nejčastější a ovlivňuje výroby kritickým nebo závažným způsobem) a posoudit příčiny jejich vzniku.

Sekundárním cílem provedené studie bylo analyzovat, zda inspekce SÚKLu, zpřísnění požadavků a implementace legislativy EU mají vliv na kvalitu práce ZTS, např. na počet nedostatků v jejich činnosti zjištěných při inspekcích. Pro zajištění správné interpretace výsledků bylo rovněž ověřováno, zda existuje vztah mezi vybranými charakteristikami ZTS (velikost a typ zařízení) a kvalitou práce.

4.4. Hypotézy

Ke splnění cíle práce byly ověřovány tyto hypotézy:

- existují faktory, jež jsou rozhodující či klíčové pro zabezpečení jakosti a bezpečnosti transfuzních přípravků

- existuje časový trend celkového počtu zjištěných nedostatků nebo časový trend v relativním zastoupení jednotlivých typů nedostatků v činnosti ZTS a/nebo počtu těchto nedostatků dle hodnocených parametrů (např. pracovníci, prostory a zařízení, dokumentace apod.)
- existuje vztah mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a velikostí zařízení
- existuje vztah mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a typem zařízení (kompletní ZTS versus ZTS s rozsahem výroby odběr krve)
- existuje rozdíl v celkovém počtu zjištěných nedostatků v činnosti ZTS při opakovaných inspekcích

5. SOUBOR A METODIKA

5.1. Soubor

Posuzovaným souborem je soubor Zařízení transfuzní služby (ZTS), která v rámci ČR disponují povolením k výrobě a vyrábějí transfuzní přípravky eventuálně plazmu pro další farmaceutické využití a také ZTS s rozsahem výroby odběr krve.

5.2. Metodika

ZTS procházejí pravidelnými inspekcemi prováděnými Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Výsledky inspekcí hodnotil globálně SÚKL z hlediska povolení další činnosti ZTS. Autorka analyzovala a testovala výsledky zjištěné SÚKL, ale i další prvky a detaily, které nebyly hodnoceny, aby bylo možno ověřit výše uvedené hypotézy. Detailní hodnocení bylo provedeno za tři roky, tj. od roku 2005 do roku 2007. Ve čtvrtém roce, tj. roku 2008 byly hodnoceny vybrané ukazatele, získané z dostupných materiálů SÚKL, ale autorka již nepokračovala ve sběru a vyhodnocování některých detailů z kontrol vzhledem k přechodu k jiné pracovní činnosti. Za rok 2008 tak byly zpracovány údaje o celkovém počtu provedených kontrol a výskytu kritických nedostatků ve vztahu k velikosti kontrolovaných zařízení a také ve vztahu k jednotlivým hodnoceným parametrům. (Do roku 2005 nebylo vhodné posuzovat situaci – šlo o stadium probíhajících změn jak v oblasti ZTS, tak kontrolní činnosti, situace nebyla plně standardní, takže obvyklé vědecké srovnávání by nebylo objektivní.)

Autorka analyzovala celkem 10 následujících parametrů: pracovníci, prostory a zařízení, dokumentace, vlastní výroba, příjem a výdej TP a KD, počítačové systémy, kontrola jakosti, smluvní výroba a kontrola jakosti, reklamace a stahování a zabezpečování jakosti.

Zjištěné nedostatky byly rozděleny do následujících kategorií: kritické, významné a ostatní. Klasifikace nedostatků SVP je v souladu s klasifikací doporučenou Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, 2007, citace č. 5):

a) Kritický nedostatek – vzniká v případě, že by mohlo být poškozeno či ohroženo zdraví člověka. U transfuzních přípravků se jedná o takový nedostatek, který vedl k výrobě transfuzního přípravku, který je škodlivý pro člověka, nebo nedostatek, který vede k významnému riziku výroby takového transfuzního přípravku. Pokud se vyskytuje taková kombinace významných nedostatků, která může naznačovat závažné selhání systému, mohou být tyto označeny jako jeden kritický nedostatek.

b) Nedostatek může být klasifikován jako významný z následujících důvodů:

- nedostatek jiný než kritický, který vedl nebo může vést k výrobě přípravku, který není v souladu se schválenou specifikací
- nedostatek jiný než kritický, který svědčí o významné odchylce od SVP (či EU GMP)
- nedostatek jiný než kritický, který svědčí o významné odchylce z hlediska povolení k výrobě
- nedostatek jiný než kritický, který svědčí o selhání při provádění postupu propouštění transfuzních přípravků
- nedostatek jiný než kritický, který svědčí o selhání kvalifikované osoby při výkonu zákonných povinností
- několik menších nedostatků týkajících se jedné věci, z nichž žádný by samostatně nebyl klasifikován jako významný, může dohromady znamenat významný nedostatek a jako takový by měl být zaznamenán.

c) Nedostatek, který nemůže být klasifikován jako kritický nebo významný, ale který svědčí o odchylce od požadavků správné výrobní praxe, byl klasifikován jako „ostatní“.

Poznámka: Tyto nedostatky nemohou být ovšem automaticky považovány za „malé“.

5.3. Statistické zpracování dat

Pro základní prezentaci a vizualizaci dat byly použity metody deskriptivní statistiky. Pro binární a kategoriální data byly vypočteny absolutní a relativní četnosti, pro vizualizaci dat byly použity kategorizované sloupcové a koláčové grafy, pro zobrazení spojitých hodnot potom box-whisker grafy. V hodnoceném souboru se nevyskytovala neúplná nebo chybějící

data, nebylo tedy nutné používat imputační techniky a relativní četnosti vždy představují podíl z celkového počtu hodnot.

Pro statistické testování vztahů mezi binárními a kategoriálními proměnnými byl použit chi-square test nebo M-V chi-square test. Pro hodnocení vztahů mezi spojitými proměnnými byla použita neparametrická korelační analýza (Spearmanův korelační koeficient). Analýza vztahů mezi spojitými a binárním nebo kategoriálními daty byla založena na neparametrickém Mann-Whitney U testu.

6. SOUHRNNÉ VÝSLEDKY DISERTAČNÍ PRÁCE

6.1. Detailní výsledky z roku 2005

V roce **2005** bylo kontrolováno celkem 35 zařízení. Tabulka 1 znázorňuje hodnocené parametry, počet odhalených nedostatků (jednotlivých druhů i celkem), vyjádření jejich zastoupení v % a v přepočtu na 1 inspekci.

Hodnocené parametry	Druh odhalených nedostatků			Celkem nedostatků	v %	Přepočet na 1 inspekci
	Kritický	Významný	Ostatní			
Pracovníci	2	26	9	37	12,8	1,06
Prostory a zařízení	0	39	18	57	19,7	1,63
Dokumentace	0	23	38	61	21,1	1,74
Vlastní výroba	0	30	20	50	17,3	1,43
Příjem a výdej TP a KD	0	3	5	8	2,8	0,23
Počítačové systémy	1	4	2	7	2,4	0,20
Kontrola jakosti	4	34	13	51	17,7	1,46
Smluvní výroba a kontrola jakosti	0	6	2	8	2,8	0,23
Reklamace a stahování	0	0	0	0	0	0,00
Zabezpečování jakosti	2	7	1	10	3,5	0,29
Celkem	9	172	108	289	100	8,26
%	3,1	59,5	37,4	100,0		
Průměrný výskyt (na 1 inspekci)	0,26	4,91	3,09	8,26		

Tabulka 1: Výsledky kontrol v roce 2005

6.2. Detailní výsledky z roku 2006

V roce 2006 bylo kontrolováno 50 zařízení. Tabulka 2 znázorňuje hodnocené parametry, počet odhalených nedostatků (jednotlivých druhů i celkem), vyjádření jejich zastoupení v % a v přepočtu na 1 inspekci.

Hodnocené parametry	Druh odhalených nedostatků			Celkem nedostatků	%	Přepočet na 1 inspekci
	Kritický	Významný	Ostatní			
Pracovníci	2	58	26	86	18,4	1,72
Prostory a zařízení	1	31	49	81	17,3	1,62
Dokumentace	5	57	68	130	27,8	2,60
Vlastní výroba	0	39	16	55	11,8	1,10
Příjem a výdej TP a KD	0	16	13	29	6,2	0,58
Počítačové systémy	2	5	1	8	1,7	0,16
Kontrola jakosti	0	32	19	51	10,9	1,02
Smluvní výroba a kontrola jakosti	0	16	5	21	4,5	0,42
Reklamace a stahování	0	1	3	4	0,9	0,08
Zabezpečování jakosti	0	3	0	3	0,6	0,06
Celkem	10	258	200	468	100,0	9,36
%	2,1%	55,1%	42,7%	100,0%		
Průměrný výskyt (na 1 inspekci)	0,20	5,16	4,00	9,36		

Tabulka 2: Výsledky kontrol v roce 2006

6.3. Detailní výsledky z roku 2007

V roce 2007 bylo kontrolováno 41 zařízení. Tabulka 3 znázorňuje výsledky kontrol v roce 2007 - hodnocené parametry, počet odhalených nedostatků (jednotlivých druhů i celkem), vyjádření jejich zastoupení v % a v přepočtu na 1 inspekci.

Hodnocené parametry	Druh odhalených nedostatků			Celkem nedostatků	%	Přepočet na 1 inspekci
	Kritický	Významný	Ostatní			
Pracovníci	1	55	8	64	21,4	1,56
Prostory a zařízení	1	29	19	49	16,4	1,20
Dokumentace	0	44	39	83	27,8	2,02
Vlastní výroba	0	16	12	28	9,4	0,68
Příjem a výdej TP a KD	0	10	6	16	5,4	0,39
Počítačové systémy	0	6	2	8	2,7	0,20
Kontrola jakosti	0	23	9	32	10,7	0,78
Smluvní výroba a kontrola jakosti	0	8	5	13	4,3	0,32
Reklamace a stahování	0	0	0	0	0,0	0,00
Zabezpečování jakosti	0	5	1	6	2,0	0,15
Celkem	2	196	101	299	100,0	7,29
%	0,7	65,6	33,8	100		
Průměrný výskyt (na 1 inspekci)	0,05	4,78	2,46	7,29		

Tabulka 3: Výsledky kontrol v roce 2007

6.4. Výskyt kritických nedostatků

Pro úspěšnou činnost ZTS je třeba zabránit především výskytu kritických nedostatků. Pro vytipování oblastí kritických pro zabezpečení kvality a bezpečnosti transfuzních přípravků byl proto dále souhrnně hodnocen výskyt kritických nedostatků u všech hodnocených parametrů v letech 2005 – 2008 (viz tab. č. 4).

Hodnocený parametr	Počet kritických nedostatků v rámci jednotlivých hodnocených parametrů				Celkem (168 inspekcí) 2005 - 2008	Přepočet na 1 inspekcí	%
	2005	2006	2007	2008			
Pracovníci	2	2	1	0	5	0,03	22,7
Prostory a zařízení	0	1	1	0	2	0,01	9,1
Dokumentace	0	5	0	0	5	0,03	22,7
Vlastní výroba	0	0	0	0	0	0	0
Příjem a výdej TP a KD	0	0	0	0	0	0	0
Počítačové systémy	1	2	0	1	4	0,02	18,2
Kontrola jakosti	4	0	0	0	4	0,02	18,2
Smluvní výroba a kontrola jakosti	0	0	0	0	0	0	0
Reklamace a stahování	0	0	0	0	0	0	0
Zabezpečování jakosti	2	0	0	0	2	0,01	9,1
Celkem	9	10	2	1	22	0,13	100,0

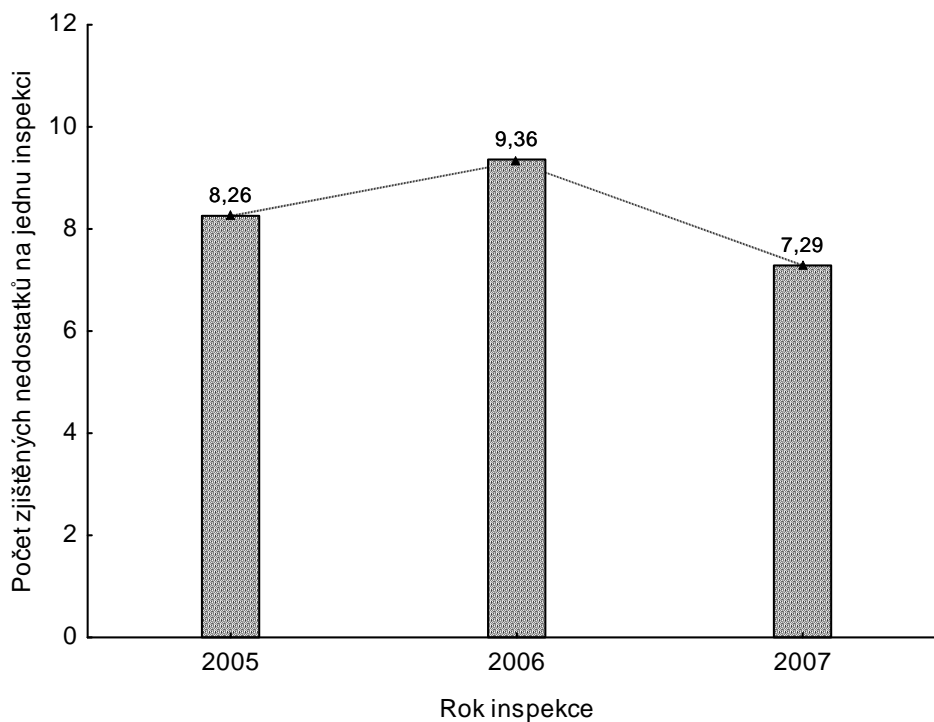
Tabulka 4: Výskyt kritických nedostatků u všech hodnocených parametrů v letech 2005 – 2008

6.5. Analýza nedostatků v časovém sledu

Autorka měla možnost analýzy údajů z tříletého období, u části údajů ze čtyř let (ještě rok 2008 – pokud jde o celkové počty provedených kontrol, výskyt kritických nedostatků a jejich vztah k velikosti kontrolovaných zařízení a také vztah k jednotlivým hodnoceným parametrům). Toto období (2005-2008) je relativně krátké pro exaktní určení vývoje parametrů činnosti českých ZTS. Jde však o období prvních let relativní stabilizace po implifikaci jednotných pravidel Evropské unie do činnosti ZTS a také již důsledné kontroly ze strany SÚKL. Z tříletého eventuálně čtyřletého období lze proto již odvodit alespoň některé základní trendy vývoje.

6.5.1. Analýza časového trendu celkového počtu zjištěných nedostatků

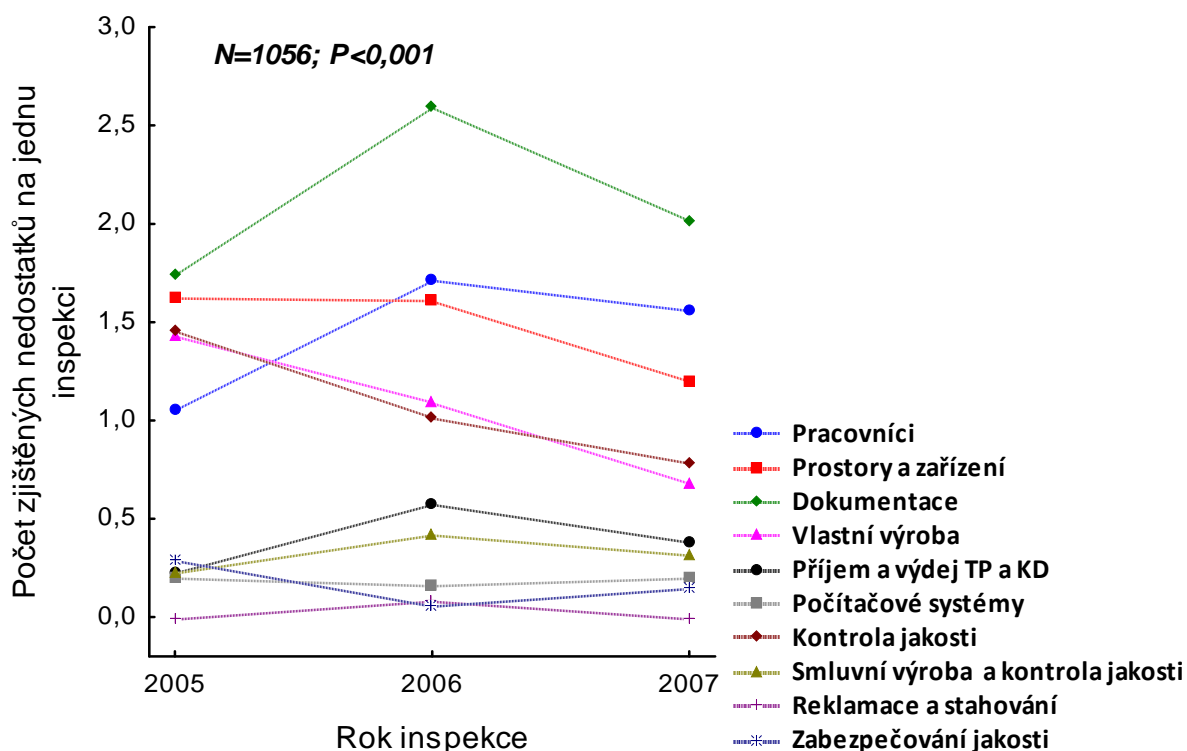
Analýza časového trendu celkového počtu všech zjištěných nedostatků v letech 2005-2007 ukázala tyto výsledky (graf 1):



Graf 1: Celkový počet zjištěných nedostatků v letech 2005 – 2007 (přepočteno na 1 inspekci)

6.5.2. Analýza časového trendu počtu všech zjištěných nedostatků v rámci jednotlivých hodnocených parametrů

Výsledky analýzy časového trendu počtu všech zjištěných nedostatků v rámci jednotlivých hodnocených parametrů v letech 2005-2007 jsou následující (graf 2):



Graf 2: Vývoj počtu zjištěných nedostatků dle hodnocených parametrů v letech 2005 až 2007

6.5.3. Analýza časového trendu v relativním zastoupení jednotlivých typů nedostatků v činnosti ZTS dle závažnosti

Cílem této analýzy bylo zjistit, zda se v jednotlivých letech změnilo zastoupení zjištěných nedostatků dle jejich závažnosti (kategorie *Kritický*, *Významný* a *Ostatní*). V tabulce 6 je zaznamenán počet zjištěných nedostatků na jednu inspekci podle kategorie závažnosti v jednotlivých letech. Z tabulky je vidět, že se výrazně snížil především počet kritických nedostatků ($p = 0.019$, M-L chi-square test), příznivý vývoj pokračoval i v roce 2008, kdy byl

zjištěn jen jeden kritický nedostatek. Počet významných a ostatních nedostatků kopíroval trend celkového počtu nedostatků zjištěných v jednotlivých letech.

Druh odhalených nedostatků	Průměrný výskyt (na 1 inspekci)		
	2005	2006	2007
Kritický	0,26	0,20	0,05
Významný	4,91	5,16	4,78
Ostatní	3,09	4,00	2,46
Celkem	8,26	9,36	7,29

Tabulka 5: Počet zjištěných nedostatků (v přepočtu na 1 inspekci) dle závažnosti

6.6. Analýza rozdílu v celkovém počtu zjištěných nedostatků v činnosti ZTS při opakovaných inspekcích

Cílem této analýzy bylo zjistit, zda opakované inspekce stejných zařízení v čase vedou ke změně zastoupení jednotlivých typů zjištěných nedostatků dle jejich závažnosti. Bylo možno hodnotit jen období tří let, kdy se v ZTS provádějí zpravidla dvě kontroly. V tabulce 8 je sumarizován počet jednotlivých kategorií zjištěných nedostatků (dle závažnosti) při první a druhé kontrole stejných pracovišť. Statistický test prokázal ($N=526$; $P=0,041$) rozdíl v zastoupení jednotlivých kategorií závažnosti nedostatků při opakovaných kontrolách. Evidentní je především výrazný pokles (eliminace) kritických nedostatků.

	1. kontrola	2. kontrola
Kritický	8	0
Významný	178	144
Ostatní	112	84

Tabulka 6: Počty zjištěných nedostatků při první a druhé kontrole

6.7. Analýza vztahu mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a velikostí zařízení

Cílem této analýzy bylo prokázat, zda existuje vztah mezi velikostí zařízení a kvalitou jeho práce. Velikost zařízení je možno posuzovat několika odlišnými parametry. *Počet zaměstnanců* byl dostupný jen za rok 2005 a nebylo jej tedy možno použít jako ukazatel velikosti pracoviště pro roky 2006 a 2007. Parametry *Počet odběrů* a *Produkce* spolu

vzájemně souvisejí a jsou v přímé úměře, proto byl pro analýzu použit pouze jeden z nich, parametr *Počet odběrů*.

Byl analyzován vztah mezi počtem odběrů daného zařízení a celkovým počtem zjištěných nedostatků v roce 2006, nebyl prokázán statisticky signifikantní vztah

6.8. Analýza vztahu mezi počtem a typem nedostatků v činnosti ZTS a typem zařízení (kompletní ZTS versus ZTS s rozsahem výroby odběr krve)

Cílem analýzy bylo zjistit, zda existuje rozdíl v kvalitě práce mezi *zařízeními transfuzní služby (ZTS)* a *ZTS s rozsahem výroby odběr krve (ZTS odběr)*.

a) Celkový počet nedostatků podle typu zařízení

Byl srovnáván výskyt všech zjištěných nedostatků u ZTS a ZTS s rozsahem výroby odběr krve. Data byla analyzována celkově (tj. v celém sledovaném období 2005-2007), i po jednotlivých letech. Ani v jednom případě nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma typy pracovišť.

b) Kritické nedostatky

Kritické nedostatky, které nejvíce ohrožují kvalitu výsledných výrobků, bylo možno hodnotit i za rok 2008.

Z celkového množství 22 kritických nedostatků v letech 2005-2008 se vyskytlo 5 kritických nedostatků u velkých ZTS, 10 jich bylo v malých ZTS a zbylých 7 kritických nedostatků bylo nalezeno u ZTS s rozsahem výroby odběr krve – viz tab. 7.

Typ zařízení	Počet critic. nedostatků v letech 2005-2008	V %	Celkový počet provedených kontrol	Přepočet na 1 inspekci
Velké ZTS	5	23%	51	0,10
Malé ZTS	10	45%	90	0,11
ZTS s rozsahem výroby odběr krve	7	32%	27	0,26
Celkem	22	100	168	0,13

Tabulka 7: Výskyt kritických nedostatků v letech 2005-2008 v závislosti na velikosti/typu zařízení

Srovnání počtů odhalených kritických nedostatků mezi jednotlivými typy zařízení bylo provedeno Kruskal-Wallis ANOVA testem. I když procentuálně se jeví zřetelný trend k hypotéze, že velká ZTS vykazují méně kritických nedostatků nežli ZTS s rozsahem výroby k odběru krve (což jsou rovněž menší ZTS) nebo malé ZTS - viz tabulka č. 7, je rozdíl statisticky nevýznamný ($p = 0,313$). Autorka v metodické části vysvětlila, proč bylo vhodné a možné hodnotit pouze omezený časový interval a tím také omezený počet členů souboru (hodnocených zařízení). Pravděpodobně by při hodnocení delšího časového období a většího počtu hodnot došlo k posunu nebo dosažení statistické významnosti.

7. DISKUZE

Rozbor výsledků kontrol ZTS ukazuje detaily, které dosud nebyly v ČR analyzovány a jsou významné pro výsledky práce ZTS.

7.1. Procentuální zastoupení hodnocených parametrů na všech odhalených nedostacích

Vzhledem k cílům této práce byly nejprve nálezy z jednotlivých let hodnoceny metodou deskriptivní statistiky.

Nejrizikovější oblastí, tedy oblastí, kde bylo v letech 2005-2007 (procentuálně) odhaleno nejvíce nedostatků (a to i závažných nebo kritických), je oblast Dokumentace. Dalšími parametry s procentuálně největším výskytem všech nedostatků jsou kategorie Pracovníci a Prostory a zařízení.

7.2. Výskyt nedostatků u jednotlivých parametrů v přepočtu na 1 inspekci

Absolutní počet odhalených jednotlivých typů nedostatků u každého z hodnocených parametrů v rámci jednotlivých let neumožňuje srovnání mezi jednotlivými roky, protože počet inspekcí nebyl vždy stejný. Proto byl proveden přepočet na jednu inspekci. Parametry, u kterých bylo odhaleno nejvíce nedostatků v přepočtu na jednu kontrolu, jsou následující – *Dokumentace, Pracovníci a Prostory a zařízení*. Jde o obdobný výsledek jako při procentuálním hodnocení.

Parametry Dokumentace, Pracovníci i Prostory a zařízení patří tedy v ČR mezi důležité a **kritické body**, kde se vyskytuje nejvíce nedostatků jak absolutně, tak při přepočtu na jednu inspekci nebo při hodnocení kritických nedostatků, jak je uvedeno v kapitole Výskyt kritických nedostatků. Na tyto oblasti je nutno soustředit pozornost a snížit frekvenci nedostatků i v budoucnu.

7.3. Výskyt kritických nedostatků

Vzhledem k výše uvedené skutečnosti, že úspěšný výsledek může ovlivnit především *výskyt kritických nedostatků*, bylo zkoumáno v rámci jakých hodnocených parametrů se objevilo nejvíce kritických nedostatků (jak během jednotlivých let, tak celkem). Výskyt kritických nedostatků byl hodnocen za čtyři roky, protože bylo možno využít zpráv SUKL z roku 2008 již umístěných na webových stránkách SUKL).

Nejvíce kritických nedostatků bylo objeveno v rámci hodnocených parametrů *Pracovníci a Dokumentace*, což jsou zároveň parametry, ve kterých byl současně i největší výskyt všech druhů nedostatků v přepočtu na jednu inspekci. Z výsledků jasně vyplývá, že těmto oblastem by měla být věnována vyšší pozornost, jak ze strany pracovníků (zaměstnanců ZTS), tak ze strany kontrolních orgánů. Jde o klíčové oblasti činnosti našich ZTS.

Druhý nejvyšší počet kritických nedostatků byl odhalen v rámci hodnoceného parametru *Kontrola jakosti a Počítačové systémy*.

Zajímavý je výskyt 4 kritických nedostatků u hodnoceného parametru *Počítačové systémy* a 2 kritických nedostatků u hodnoceného parametru *Zabezpečování jakosti*, což jsou hodnocené parametry s nízkým celkovým výskytem všech nedostatků, což představuje 10,7% (respektive 10,5%) z celkového množství nedostatků nalezených v průběhu let 2005 – 2007. Tato hodnota je podstatně vyšší ve srovnání s hodnotou procentuálního zastoupení kritických nedostatků v rámci všech hodnocených parametrů v jednotlivých letech. To vede k domněnce, že ačkoliv se v rámci těchto dvou parametrů nedostatky nevyskytují často, v případě, že se vyskytnou, jedná se i o závažné případy (například otázka validace počítačových systémů, přístupová práva nebo vedení záznamů o provedení a kontrole nápravných opatření). Jde tedy opět o výsledek, který upozorňuje na fakt, že ani nízký výskyt nedostatků nelze přehlížet, zejména když chyby v tomto směru mohou vést ke kritickým nedostatkům.

7.4. Analýza časového trendu jednotlivých typů nedostatků

Cílem analýzy časového trendu v relativním zastoupení jednotlivých typů nedostatků v činnosti ZTS dle závažnosti (tj. klasifikace kritický, významný a ostatní) bylo zjistit, jak se v jednotlivých letech změnilo zastoupení zjištěných nedostatků. Analýza odhalila výrazný

pokles počtu kritických nedostatků, zatímco počet významných a ostatních nedostatků kopíroval trend celkového počtu nedostatků zjištěných v jednotlivých letech (lehký nárůst v roce 2006 a pokles v roce 2007).

7.5. Vliv opakovaných inspekcí

Vzhledem k tomu, že jednou z testovaných hypotéz práce bylo zjistit, zda opakované inspekce stejných zařízení v čase vedou ke změnám (respektive snížení) zastoupení zjištěných nedostatků dle jejich závažnosti, byla provedena analýza rozdílu v celkovém počtu zjištěných nedostatků v činnosti ZTS při opakovaných inspekcích. M-V chi-square test prokázal ($N=526$; $P=0,041$) rozdíl v zastoupení jednotlivých kategorií závažnosti nedostatků při opakovaných kontrolách. Evidentní je především výrazný pokles (dokonce úplná eliminace) kritických nedostatků (z 8 kritických nedostatků při první kontrole na 0 při opakované kontrole). I u dalších dvou sledovaných kategorií nedostatků (významné a ostatní) patrný pokles počtu nedostatků při následné (opakované) kontrole (tabulka 8). Doba sledování však není příliš dlouhá.

7.6. Velikost ZTS

Byl analyzován vztah mezi velikostí kontrolovaného zařízení (definováno počtem odběrů) a počtem zjištěných nedostatků. Ani v jednom ze sledovaných případů (rok 2005 – 2007) se statisticky významný vztah nepodařilo potvrdit.

Závěr analýzy tedy celkem překvapivě nepotvrdil předpoklad, že čím větší zařízení, tím budou výsledky kontrol lepší a bude méně odhalených nedostatků. Předpokládá se velmi obecně, že při větším objemu produkce budou všechny postupy standardizovanější a také personál zkušenější, což vyústí v menší počet chyb. To je také jeden z argumentů, který hovoří ve prospěch centralizace transfuzní služby. Tento trend je patrný nejen v západní Evropě, ale i u některých nových členských států EU (Slovensko, Maďarsko). Je nutné přiznat, že se nejedná o jediný argument podporující myšlenku centralizace. Důležité jsou i finanční důvody, respektive snížení nákladů, zvýšení efektivity práce a také možnost lepšího vybavení (z hlediska personálu, přístrojů) i lepší využití prostor u větších zařízení (Triulzi D.

J. et al., 2002). Například v Maďarsku i díky centrálnímu řízení a koordinaci a používání speciálního softwaru došlo k poklesu množství prošlých transfuzních přípravků na méně než 3% (Barotina-Toth K. et al., 2006).

7.7. Rozdíl mezi typy zařízení transfuzní služby

Další analýza se zabývala hypotézou, že existuje rozdíl v kvalitě práce mezi kompletními zařízeními transfuzní služby (ZTS) a ZTS s rozsahem výroby odběr krve. Data byla analyzována celkově, i po jednotlivých letech. Ani v jednom případě nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma typy pracovišť a závěr této práce nesvědčí pro statisticky významný rozdíl mezi úrovní SVP u kompletních ZTS a ZTS s rozsahem výroby odběr krve.

7.8. Závěr diskuse

Lze tedy konstatovat, že výsledky kontrol SÚKL ukázaly, že úroveň SVP v jednotlivých ZTS je odlišná – od malé znalosti pravidel SVP a příslušných předpisů až po vysokou úroveň dodržování pravidel SVP. Příčin může být několik, jak bylo rozebráno výše. Absolutní většina však je na dobré úrovni (i pokud autorka hodnotí ve srovnání se zkušenostmi ze svých inspekcí v zahraničí).

8. ZÁVĚR

Byla provedena relativně podrobná analýza činnosti ZTS v České republice za 3 roky kontrolní činnosti (126 kontrol), v některých parametrech za čtyři roky (168 kontrol) a z nich vyplývajících 1056 odhalených ukazatelů (nedostatků) a to již při standardizovaném kontrolním systému. Cíl práce – analyzovat činnost a vytipovat věcné, personální a organizační faktory, jejichž význam je z hlediska zabezpečení jakosti a bezpečnosti transfuzních přípravků klíčový – byl splněn. Výsledky potvrzují nutnost a správnost nyní plně funkčního kontrolního systému. Sekundární cíle (analyzovat prospěšnost inspekcí a rozdíly mezi velkým i a ostatními ZTS) byly rovněž splněny.

Přehled zjištěných výsledků:

Nejčastější a nejdůležitější nedostatky (klíčové a kritické body) při výrobě transfuzních přípravků jsou parametry zahrnuté výše do oblasti:

- Dokumentace (25,9 % ze všech nedostatků odhalených v letech 2005-2007)
- Pracovníci (17,7 % ze všech nedostatků odhalených v letech 2005-2007)
- Prostory a zařízení (17,7 % ze všech nedostatků odhalených v letech 2005-2007)

Míra ohrožení kvality produktu je zde nejvýraznější, podrobnosti byly výše rozebrány

Nejnižší počet nedostatků byl v oblasti Reklamace a stahování, Zabezpečování jakosti a Počítačové systémy (0,4 %, 1,8 % a 2,2 % ze všech nedostatků odhalených v letech 2005-2007). Varující však je, že u parametrů s absolutně nejnižším výskytem nedostatků může být relativně vysoký počet kritických nedostatků, proto i tyto oblasti někdy mohou velmi nepříznivě ovlivnit výsledek, což bylo zjištěno v oblasti počítačových systémů (13,6 % z celkového počtu).

Výskyt nejvýznamnějších, tj. kritických nedostatků významně klesal během sledovaného období čtyř let – z 9 na 1 zjištěný kritický nedostatek. I když je hodnocené období relativně krátké pro definitivní závěry, ukazuje se pozitivní význam implementace přísných požadavků evropských direktiv do systému zabezpečení jakosti našich ZTS.

Systém kontrol, který byl během sledovaného období zaveden a prováděn, je účinný a vedl k poklesu zjištěných nedostatků, zejména kritických (z 0,26 na 0,05 na 1 inspekci). Výsledky jsou statisticky velmi významné, ale doba sledování je krátká pro definitivní závěry.

Nebyl potvrzen předpoklad, že větší ZTS vykazují menší počet nedostatků jak celkově nebo menší počet kritických nedostatků nežli menší ZTS. V procentuálním hodnocení byl sice číselný rozdíl značný ve prospěch velkých ZTS (23 oproti 45 %), ale rozdíl nedosahoval statistické významnosti.

Nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu nedostatků ani mezi kompletními ZTS a ZTS s rozsahem výroby odběr krve.

Analýza rozdílů v celkovém počtu nedostatků v ZTS při opakovaných kontrolách ukázala pokles v zastoupení jednotlivých kategorií závažnosti nedostatků po opakovaných kontrolách. Evidentní je zejména výrazný pokles (eliminace) kritických nedostatků – z 8 při první kontrole na 0 při druhé kontrole po dvou letech.

Lze předpokládat, že trend zvyšování kvality bude pokračovat a další nedostatky budou při následných kontrolách SÚKL odstraněny a že zapracování dalších požadavků nové legislativy bude probíhat pružněji a odpovědněji než doposud. Přesto, že závěr této práce neprokázal podstatně lepší výsledky velkých ZTS, tlak na personální a přístrojové vybavení ovlivňující ekonomiku provozu může vést k zániku některých ZTS s menším objemem výroby a k centralizaci jejich činností, jak je běžné v řadě vyspělých zemí.

Poznámka: autorka si uvědomuje, že doba sledování ZTS je relativně krátká pro definitivní tvrzení, některé skutečnosti lze hodnotit spíše jako trendy. Vzhledem k délce studia a skutečnosti, že standardizované kontrolní systémy i pravidla Evropské unie existují až v poslední dekádě, nebyla jiná možnost.

9. POUŽITÁ LITERATURA

1. ARAVINTHAN, A., SEN, S., MARCUS, N. Transfusion-related acute lung injury: a rare and life-threatening complication of a common procedure. *Clin. Med.*, 2009, roč. 9, č. 1, s. 87-89.
2. BAROTINE-TOTH, K., HOFFER, I. Hungarian national blood transfusion service. *Transfus. Med. Hemother.*, 2006, roč. 33, s. 415-419.
3. BUETER, M., THALHEIMER, A., SCHUSTER, F., BÖCK, M., VON ERFFA, C., MEYER, D., FEIN, M. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)-an important, severe transfusion-related complication. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2006, roč. 391, č. 5, s. 489-494.
4. ELENGA, N., MIALOU, V., KEBÄILI, K., GALAMBRUN, C., BERTRAND, Y., PONDARRE, C. Severe neurologic complication after delayed hemolytic transfusion reaction in 2 children with sickle cell anemia: significant diagnosis and therapeutic challenges. *J. Pediatr. Hematom. Oncol.*, 2008, roč. 30, č. 12, s. 928-930.
5. *European Medicines Agency* [online]. 2007-01-18 [cit. 2010-03-12]. Good Manufacturing Practice: An analysis of regulatory inspection findings in the centralised procedure. Dostupné z [www:
<http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/2302207en.pdf>](http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/2302207en.pdf).(PDF)
6. FABER, J.C. Work of the European Haemovigilance Network (EHN). *Transfus. Clin. Biol.*, 2004, roč. 11, č. 1, s. 2-10.
7. FÖLSCH, B., CASSENS, U. Risks and side effects of blood transfusion. *Orthopade*, 2009, Sep 6. [Epub ahead of print] German.
8. FRANCE, C.R., FRANCE, J.L., KOWALSKY, J.M., CORNETT, T.L. Education in donation coping strategies encourages individuals to give blood: further evaluation of a donor recruitment brochure. *Transfusion*, 2010, roč. 50, č. 1, s. 85-91.

9. GABRA, G. Challenges in achieving 100% voluntary blood donation. *ISBT Science Series*, 2009, roč. 4, č. 1, s. 56-59.
10. GASSNER, CH. Central European Transfusion Medicine – quality, guidelines, laws, selected topics of interest and future challenges. *Transfus. Med. Hemother.*, 2006, roč. 33, s. 361-362.
11. GLYNN, S.A., WILLIAMS, A.E., NASS, C.C., BETEL, J., KESSLER, D., SČOTY, E.P., FRIDEY, J., KLEINMAN, S.H., SCHREIBER, G.B. Attitudes toward blood donation incentives in the United States: implications for donor recruitment. Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*, 2003, roč. 43, č. 1, s. 7-16.
12. KALIBATAS, V. Payment for whole blood donations in Lithuania: the risk for infectious disease markers. *Vox Sang.*, 2007, roč. 94. č. 3, s. 209-215.
13. KAPLAN, H.S., CALLUM, J.L., RABIN VASRMAN, B., MERKLEY, L.L. The Medical Event Reporting System for Transfusion Medicine: will it help get the right blood to the right patient? *Transfus. Med. Rev.*, 2002, roč. 16, č. 2, s. 86-102.
14. MAYER, J. Transplantace krevetvorných buněk. In *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Druhé, aktualizované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2004, s. 649-659. ISBN 80-247-0896-5.
15. MIDDELBURG, R.A., LE CELSIE, S., BRIT., E., VANDENBROUCKE, J.P., VAN DER BOM, J.G. A solution to the problem of studying blood donor-related risk factors when patients have received multiple transfusions. *Transfusion*, 2010, May 4. [Epub ahead of print].
16. NEWMAN, B. Blood donor suitability and allogeneic whole blood donation. *Transfus. Med. Rev.*, 2001, roč. 15, č. 3, s. 234-244.
17. NEWMAN, B.H. Whole-blood donation: blood donor suitability and adverse events. *Curr. Hematol Rep.*, 2004, roč. 3, č. 6, s. 437-443.
18. NGUYEN, D.D., DEVITA, D.A., HIRSCHLER, N.V., MURPHY, E.L. Blood donor satisfaction and intention of future donation. *Transfusion*, 2008, roč. 48, č. 4, s. 742-748.

19. NILSSON SOJKA, B., SOJKA, P. The blood-donation experience: perceived physical, psychological and social impact of blood donation on the donor. *Vox Sang.*, 2003, roč. 84, č. 2, s. 120-128.
20. OLATUNJI, B.O., ETZEL, E.N., CIESIELSKI, B.G. Vasovagal syncope and blood donor return: examination of the role of experience and affective expectancies. *Behav. Modif.*, 2010, roč. 34, č. 2, s. 164-74.
21. SAPATNEKAR, S., SHARMA, G., DOWNES, K.A., WIERSMA, S., MCGRATH, C., YOMTOVIAN, R. Acute hemolytic transfusion reaction in a pediatric patient following transfusion of apheresis platelets. *J. Clin. Apher.*, 2005, roč. 20, č. 4, s. 225-229.
22. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 1990, částka 86, s. 1946-1951. Zákon č. 526/1990 Sb., o cenách v platném znění. Dostupný též z [www: > <http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/1990/sb086-90.pdf>](http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/1990/sb086-90.pdf).(PDF)
23. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 2007, částka 115, s. 5342-5428. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). Dostupný též z [www: > <http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2007/sb115-07.pdf>](http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2007/sb115-07.pdf).(PDF)
24. *Sbírka zákonů, Česká republika*. 2008, částka 45, s. 1803-1838. Vyhláška č. 143/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi). Dostupná též z [www: > <http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2008/sb045-08.pdf>](http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2008/sb045-08.pdf).(PDF)
25. *Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES*, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, zkoušení, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek.
26. *Směrnice Komise 2004/33/ES*, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o určité technické požadavky na krev a krevní složky.

27. *Směrnice Komise 2005/61/ES*, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost a oznamování závažných nežádoucích reakcí a událostí.
28. *Směrnice Komise 2005/62/ES*, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o standardy a specifikace Společenství vztahující se k systému jakosti pro transfuzní zařízení.
29. SORENSEN, B.S., JORGENSEN, J. Donor vigilance. *ISBT Science Series*, 2008, roč. 3, č. 1, s. 48-53.
30. *Sukl.cz* [online]. 2009-08-25 [cit. 2010-03-12]. Tisková zpráva Činnost SÚKL v roce 2008. Dostupné z [www: <http://www.sukl.cz/uploads/TIO/TK_28.5.2009/TZ_vyrocní_zprava_2008_final.pdf>](http://www.sukl.cz/uploads/TIO/TK_28.5.2009/TZ_vyrocní_zprava_2008_final.pdf).(PDF)
31. TRIULZI, D.J., HAHN, L. Impact of a centralized transfusion service on transfusion costs: The Hospital Transfusion Service versus the Blood Center Perspective. *Transfus. Altern. Transfus. Med.*, 2002, roč. 4, č. 5, s. 172-176.
32. TSALIS, K., GANIDOU, M., BLOUHOS, K., VASILIAKIS, K., BETSIS, D. Transfusion-related acute lung injury: a life-threatening transfusion reaction. *Med. Sci. Monit.*, 2005, roč. 11, č. 5, s. 9-22.
33. VAMVAKAS, E.C. Pneumonia as a complication of blood product transfusion in the critically ill: transfusion-related immunomodulation (TRIM). *Review. Crit. Care Med.*, 2006, roč. 34 (Suppl 5), s. S151-9.
34. VALERI, C.R., RAGNO, G. An approach to prevent the severe adverse events associated with transfusion of FDA-approved blood products. *Transfus. Apher. Sci.*, 2010, Apr 12. [Epub ahead of print]
35. DE VRIES, R. R. P. Haemovigilance: recent achievements and developments in the near future. *ISBT Science Series*, 2009, roč. 4, č. 1, s. 60-62.

10. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ AKTIVITY AUTORKY

10.1. Původní práce:

1. BLÁHA, M., CERMANOVÁ, M., BLÁHA, V., JAROLIM, P., ANDRÝS, C., BLAŽEK, M., MALÝ, J., SMOLEJ, L., ZAJÍC, J., MAŠÍN, V., ZIMOVÁ, R., ŘEHÁČEK, V. Elevated serum soluble endoglin (sCD105) decreased during extracorporeal elimination therapy for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2008, roč. 197, č. 1, s. 264 – 270. **IF 4,6.**
2. BLÁHA, M., RENCOVÁ, E., BLÁHA, V., MALÝ, R., BLAŽEK, M., STUDNÍČKA, J., ANDRÝS, C., FÁTOROVÁ, I., FILIP, S., KAŠPAROVÁ, M., PROCHÁZKOVÁ, R., MALÝ, J., ZIMOVÁ, R., LANGEROVÁ, H. The importance of rheological parameters in the therapy of microcirculatory disorders. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2009, roč. 42, č. 1, s. 37-46. ISSN 1386-0291. **IF 1.814.**
3. ZIMOVÁ, R., JANSOVÁ, S., MASOPUST, J. Kontroly správné výrobní praxe v krevních bankách. *Trans. Hemat. dnes*, 2008, roč. 14, s. 86-89.
4. ZIMOVÁ, R., TUREK, P. Blood transfusion service in the Czech Republic – organization, regulation and guidelines, quality and safety, perspectives and challenges. *Transfus. Med. Hemother.*, 2006, roč. 33, s. 407-414. Impact factor 0.598.

10.2. Přehledové práce:

1. ZIMOVÁ, R. a kol. Pokyn SÚKL VYR – 25: Správná výrobní praxe v zařízeních podílejících se na výrobě transfúzních přípravků. In *Věstník SÚKL*. Praha: leden 2003, s. 1-15.

10.3. Statě ve sbornících:

1. BLÁHA, M., RENCOVÁ, E., BLÁHA, V., MALÝ, R., BLAŽEK, M., STUDNÍČKA, J., ANDRÝS, C., FÁTOROVÁ, I., FILIP, S., KAŠPAROVÁ, M., PROCHÁZKOVÁ, R., MALÝ, J., ZIMOVÁ, R., LANGROVÁ, H. Changes of rheological and clinical parameters during the therapy of microcirculatory disorders. In *Sborník XXV. Kongresu SKVIMP na téma Moderní trendy v klinické výživě a metabolické péči*. Plzeň: Euroverlag s.r.o., 2009, s. 52-56. ISBN 978-80-7177-011-4.

10.4. Publikované souhrny:

1. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., BLÁHA, V., MALÝ, J., BLAŽEK, M., FILIP, S., ZIMOVÁ, R., ZAJÍC, J. Predikce optimální léčebné procedury při extrakorporální eliminaci LDL-cholesterolu vhodná pro klinickou praxi. *Vnitř. Lék.*, 2006, roč. 52, č. 11, s. 1102.
2. BLÁHA, M., CERMANOVÁ, M., BLÁHA, V., JAROLÍM, P., ANDRÝS, C., BLAŽEK, M., SMOLEJ, L., PROCHÁZKOVÁ, R., ZAJÍC, J., ZIMOVÁ, R. Endoglin – a promising laboratory marker for evaluation of decrease of atherosclerotic activity. In *Laboratorní hematologie 2006*. Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 102. ISBN 80-86780-29-5.
3. BLÁHA, M., MĚŘIČKA, P., MALÝ, J., JEBAVÝ, L., ŽÁK, P., CERMANOVÁ, M., FILIP, S., BLAŽEK, M., MALÝ, R., ZIMOVÁ, R. Danger of infection transmission during graft in stem cell transplantation – clinical experience with system of prevention. *Vnitř. Lék.*, 2006, roč. 52, č. 11, s. 1102.
4. BLÁHA, M., RENCOVÁ, E., BLÁHA, M., BLAŽEK, M., SOLICHOVÁ, D., MALÝ, J., ZIMOVÁ, R. Significance of changes in microcirculation during hemorheopheretic therapy of age related macular degeneration – our experience. *Vnitř. Lék.*, 2006, roč. 52, č. 11, s. 1102.

5. BLÁHA, M., CERMANOVÁ, M., BLÁHA, V., JAROLÍM, P., ANDRÝS, C., BLAŽEK, M., MALÝ, J., SMOLEJ, L., PROCHÁZKOVÁ, R., ZAJÍC, J., ZIMOVÁ, R. Elevated serum soluble endoglin (sCD105) decreased during extracorporeal elimination of LDL-cholesterol: assessing the efficacy of endothelial damage repair. *Acta Medica (Hradec Králové)*, 2007, roč. 50, č. 1, s. 62-63.
6. BLÁHA, M., RENCOVÁ, E., BLÁHA, V., MALÝ, R., BLAŽEK, M., ANDRÝS, C., FILIP, S., PROCHÁZKOVÁ, R., MALÝ, J., ZIMOVÁ, R., LANGROVÁ, H. Contribution of haemapheresis to the treatment of some microcirculatory disorders. Poster. In *Trombóza a hemostáza 2009. Sborník abstrakt*. Hradec Králové: Olga Čermáková, grafické a reklamní studio, vydavatelství, 2009, s. 96. ISBN 978-80-860703-32-9.
7. BLÁHA, M., RENCOVÁ, E., BLÁHA, V., MALÝ, R., BLAŽEK, M., STUDNIČKA, J., FÁTOROVÁ, I., FILIP, S., KAŠPAROVÁ, M., PROCHÁZKOVÁ, R., MALÝ, J., ZIMOVÁ, R., LANGROVÁ, H: Changes of rheological and clinical parameters during the therapy of microcirculatory disorders. *Nutrition*, 26, 2010, č. 3, s. 345. IF 2,28. Supported by the grant IGA MH CZ NR/9118-3.
8. MAŠÍN, V., BLÁHA, M., MALÝ, R., BLÁHA, V., ZAJÍC, J., ZIMOVÁ, R., MALÝ, J., ZADÁK, Z. The computer controlled model for optimization of the LDL-apheresis verified in clinical practice. In PECKA, M., MALÝ, J. *Laboratorní hematologie 2006*. Hradec Králové: HK CREDIT, 2006, s. 128. ISBN 80-86780-29-5.
9. MAŠÍN, V., BLÁHA, M., MALÝ, J., BLÁHA, B., ZIMOVÁ, R., MALÝ, J., ZADÁK, Z. Usage of computer controlled model to optimize LDL-apheresis in clinical practice. *Vnitř. Lék.*, 2006, roč. 52, č. 12, s. 1249.
10. RENCOVÁ, E., BLÁHA, M., BLÁHA, V., BLAŽEK, M., SOLICHOVÁ, D., MALÝ, J., ŘEHÁČEK, V., ZIMOVÁ, R., STUDNIČKA, J. Significance of lipoproteins in haemopheresis treatment of age related macular degeneration. *Acta Medica (Hradec Králové)*, 2007, roč. 50, č. 1, s. 82. ISSN 1211-4286. Supported by grant IGA MZ ČR NR/9118-3/06.
11. TUREK, P., ZIMOVÁ, R.: Blood transfusion services in countries that joined the EU in the last years: Czech Republic. *ISBT Science Series*, 2007, roč. 2, s. 128-133. IF 2.588.

10.5. Přednášková činnost

1. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., BLÁHA, V., MALÝ, J., BLAŽEK, M., FILIP, S., ZIMOVÁ, R., ZAJÍC, J. Predikce optimální léčebné procedury při extrakorporální eliminaci LDL-cholesterolu vhodná pro klinickou praxi. *XIII. Sjezd České internistické společnosti ČLS JEP*, Brno, 1. – 4. 11. 2006. Podporováno granty IGA MH CZ NR/8505-3, NR/8062-3, MZO 00179906, MSM 0021620820, NR/9103-4, NR9118-3.
2. BLÁHA, M., MĚŘIČKA, P., MALÝ, J., JEBAVÝ, L., ŽÁK, P., CERMANOVÁ, M., FILIP, S., BLAŽEK, M., MALÝ, R., ZIMOVÁ, R. Danger of infection transmission during graft in stem cell transplantation – clinical experience with system of prevention. *XIII. Sjezd České internistické společnosti ČLS JEP*, Brno, 1. – 4. 11. 2006. Supported by the grants IGA MH CZ NR/8505-3, NR/8062-3, MZO 00179906, MSM 0021620820, NR/9103-4, NR9118-3.
3. BLÁHA, M., RENCOVÁ, E., BLÁHA, M., BLAŽEK, M., SOLICHOVÁ, D., MALÝ, J., ZIMOVÁ, R. Significance of changes in microcirculation during hemorheopheretic therapy of age related macular degeneration – our experience. *XIII. Sjezd České internistické společnosti ČLS JEP*, Brno, 1. – 4. 11. 2006. Supported by the grants IGA MH CZ NR/8505-3, NR/8062-3, MZO 00179906, MSM 0021620820, NR/9103-4, NR9118-3.
4. BLÁHA, M., CERMANOVÁ, M., BLÁHA, V., JAROLÍM, P., ANDRÝS, C., BLAŽEK, M., SMOLEJ, L., PROCHÁZKOVÁ, R., ZAJÍC, J., ZIMOVÁ, R. Endoglin – a promising laboratory marker for evaluation of decrease of atherosclerotic activity. *VII. Česko-Slovenské dny laboratorní hematologie*, Hradec Králové, 23. – 24. 11. 2006. Supported by research tasks MH CZ NR/8505-3, NR/8062-3, NR/9103-4, MZO 00179906, MSM 0021620820.
5. BLÁHA, M., RENCOVÁ, E., BLÁHA, V., MALÝ, R., BLAŽEK, M., STUDNIČKA, J., FÁROTOVÁ, I., FILIP, S., KAŠPAROVÁ, M., PROCHÁZKOVÁ, R., MALÝ, J., ZIMOVÁ, R., LANGROVÁ, H. Changes of

- rheological and clinical parameters during the therapy of microcirculation disorders. *XV. Kongres SKVIMP*, Hradec Králové, 19. – 20. 2. 2009.
6. BLÁHA, M., RENCOVÁ, E., STUDNIČKA, J., BLÁHA, M., BLAŽEK, M., PROCHÁZKOVÁ, R., ZIMOVÁ, R., MALÝ, J., LANGROVÁ, H. Léčebné ovlivnění metabolických změn sítnice při věkem podmíněné makulární degeneraci. *XV. Kongres SKVIMP*, Hradec Králové, 19. – 20. 2. 2009.
 7. BLÁHA, M., RENCOVÁ, E., BLÁHA, V., MALÝ, R., BLAŽEK, M., ANDRÝS, C., FILIP, S., PROCHÁZKOVÁ, R., MALÝ, J., ZIMOVÁ, R., LANGROVÁ, H. Contribution of haemapheresis to the treatment of some microcirculatory disorders. *XVI. Česko-slovenská konference o hemostáze a trombóze*, Hradec Králové, 21. – 23. 5. 2009.
 8. MAŠÍN, V., BLÁHA, M., MALÝ, J., BLÁHA, B., ZIMOVÁ, R., MALÝ, J., ZADÁK, Z. Usage of computer controlled model to optimize LDL-apheresis in clinical practice. *X. Kongres o atheroskleróze*, Špindlerův Mlýn, 7. – 9. 12. 2006. Supported by the grants of IGA MH CZ NR/8062-3, NR/8505-3, NR/9103-4.
 9. VALCHÁŘ, M., ZIMOVÁ, R. System of the State Surveillance of Blood Centres in the Czech Republic. *Česko-německé transfuzní dny*, Praha, 24. 6. 2004.
 10. VALCHÁŘ, M., ZIMOVÁ, R. System of the State Surveillance of Blood Centres in the Czech Republic. *PIC/S Expert Circle on Blood and Tissues, Paul Ehrlich Institute*, Langen, Německo, 14. 11. 2004.
 11. ZIMOVÁ, R., JANSOVÁ, S. Správná výrobní praxe v krevních bankách. *Seminář SÚKL*, Praha, 28. 4. 2005.
 12. ZIMOVÁ, R. Zkušenosti z kontrol správné výrobní praxe v zařízeních transfuzní služby. *Seminář SÚKL*, Praha, 28. 4. 2005.
 13. ZIMOVÁ, R., CHUCHMA, F., HANZLÍČKOVÁ, O., STRÁNSKÝ, P. Legislativní minimum pro zaměstnance SÚKL. *Seminář SÚKL*, Praha, 15. 5. 2006.
 14. ZIMOVÁ, R. System of State Surveillance over Blood Products – setkání se zástupci australských regulačních autorit, *SÚKL*, Praha, 25. 5. 2006.
 15. ZIMOVÁ, R. Good manufacturing practice on investigational medicinal products. *Global ICON QA meeting*, Eastleigh, United Kingdom, 23. 1. 2009.

