

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav veřejného zdravotnictví

Ing. Jana Babulíková

Rizikové faktory v čistých prostorech

Diplomová práce

Vedoucí práce:

MUDr. Alena Boriková, Ph.D.

Olomouc 2022

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně, s využitím pouze citovaných zdrojů v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

Olomouc 25. března 2022

Poděkování

Děkuji MUDr. Aleně Borikové, Ph.D. za vedení a cenné rady při psaní mé diplomové práce. Dále děkuji vedoucímu oddělení Imunoterapie Ústavu hematologie a krevní transfúze v Praze, MUDr. Petru Lesnému, Ph.D. za poskytnutí dat zpracovaných v diplomové práci a svým spolupracovníkům za poskytnutí rozhovorů, i za to, že mi toto studium umožnili. Poděkování patří v neposlední řadě mému příteli a celé mé rodině za trpělivost a podporu při studiu.

OBSAH

| | |
|--|----|
| ÚVOD | 8 |
| 1. CÍL PRÁCE A REŠERŠNÍ STRATEGIE | 9 |
| 2. ČISTÉ PROSTORY | 10 |
| 2.1 Historie čistých prostor | 10 |
| 2.2 Oblasti využití čistých prostor | 11 |
| 2.3 Čisté prostory ve zdravotnictví | 12 |
| 2.4 Legislativa vztahující se k čistým prostorům | 13 |
| 2.5 Definice čistého prostoru a základní parametry | 15 |
| 2.5.1 Vlastní čistý prostor | 15 |
| 2.5.2 HVAC systém | 15 |
| 2.6 Třída čistoty | 16 |
| 2.6.1 Klasifikace dle ČSN EN ISO 14644 | 17 |
| 2.6.2 Klasifikace dle EU-GMP Annex 1 | 17 |
| 2.6.3 Rozdělení třídy čistoty | 18 |
| 3. MONITORING KVALITY PROSTŘEDÍ | 19 |
| 3.1 Částicový monitoring prostředí | 19 |
| 3.2 Mikrobiologický monitoring prostředí | 20 |
| 3.2.1 Mikrobiální kontaminace | 21 |
| 3.2.2 Mikrobiologické metody kontroly prostředí | 21 |
| 3.3 Monitoring tlaku vzduchu | 22 |
| 3.4 Teplota a relativní vlhkost | 23 |
| 4. PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ K ZAJIŠTĚNÍ KVALITY PRODUKTU | 24 |
| 4.1 Výrobní prostory a jejich provoz | 24 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.1.1 | Provozní a hygienický řád pracoviště | 25 |
| 4.1.2 | Dezinfekce čistých prostor..... | 25 |
| 4.1.3 | Konstrukce čistých prostor | 26 |
| 4.2 | Pracovníci | 27 |
| 4.2.1 | Vstup do čistých prostor | 27 |
| 4.2.2 | Školení pracovníků | 27 |
| 4.2.3 | Mytí a dezinfekce rukou | 28 |
| 4.2.4 | Zdravotní stav pracovníků | 29 |
| 4.2.5 | Chování v čistých prostorech..... | 30 |
| 4.3 | Osobní ochranné pracovní pomůcky | 30 |
| 4.3.1 | Ochranné oděvy | 31 |
| 4.3.2 | Rukavice | 32 |
| 5. | HODNOCENÍ PRACOVNÍCH RIZIK NA PRACOVIŠTI | 33 |
| 5.1 | Legislativa spojená s hodnocením rizik a kategorizací prací | 33 |
| 5.2 | Rizikové faktory pracovních podmínek | 34 |
| 5.3 | Kategorizace prací | 37 |
| 5.4 | Nemoci z povolání..... | 38 |
| 5.4.1 | Ohrožení nemocí z povolání a nemoc z povolání..... | 39 |
| 5.4.2 | Seznam nemocí z povolání | 39 |
| 6. | RIZIKOVÉ FAKTORY PRÁCE V ČISTÝCH PROSTORECH A JEJICH PREVENCE | 41 |
| 6.1 | Chemická rizika spojená s použitím dezinfekce..... | 41 |
| 6.1.1 | Ohrožení pracovníků inhalační cestou..... | 42 |
| 6.1.2 | Dezinfekce rukou | 42 |
| 6.2 | Nízká vzdušná vlhkost..... | 43 |
| 6.2.1 | Problémy spojené se zrakem..... | 43 |

| | | |
|-------|---|----|
| 6.2.2 | Kožní potíže | 44 |
| 6.3 | Tepelný stres | 45 |
| 6.4 | Dehydratace a infekce urogenitálního traktu | 47 |
| 6.5 | Rizika spojená s pohybovým aparátem | 48 |
| 6.6 | Neobvyklé pracovní prostředí | 49 |
| 6.7 | Biologická rizika..... | 49 |
| 6.7.1 | Virová hepatitida B | 50 |
| 6.7.2 | Virová hepatitida C | 51 |
| 6.7.3 | HIV/AIDS | 52 |
| 6.7.4 | Preventivní opatření | 54 |
| 6.7.5 | Represivní opatření | 56 |
| 7. | METODIKA | 57 |
| 7.1 | Monitoring kontroly prostředí čistých prostor..... | 57 |
| 7.1.1 | Mikrobiologický monitoring..... | 58 |
| 7.1.2 | Částicový monitoring..... | 60 |
| 7.2 | Výzkumný soubor pro nestandardizované rozhovory s pracovníky..... | 61 |
| 8. | VÝSLEDKY | 62 |
| 8.1 | Monitoring kvality prostředí čistých prostor | 62 |
| 8.1.1 | Mikrobiologický monitoring prostředí | 62 |
| 8.1.2 | Částicový monitoring..... | 72 |
| 8.2 | Kazuistika – Mikrobiální kontaminace ve třídě čistoty A | 73 |
| 8.3 | Zhodnocení pracoviště z hlediska rizikových faktorů a bezpečnosti práce.... | 73 |
| 8.3.1 | Pracovní podmínky na pracovišti | 74 |
| 8.3.2 | Zhodnocení osobních ochranných pracovních pomůcek..... | 75 |
| 8.4 | Nestandardizované rozhovory s pracovníky..... | 77 |
| 8.5 | SWOT analýza..... | 81 |

| | |
|--------------------------------------|-----|
| DISKUZE | 85 |
| ZÁVĚR | 90 |
| ANOTACE | 93 |
| SOUPIS BIBLIOGRAFICKÝCH CITACÍ | 94 |
| SEZNAM ZKRATEK | 104 |
| SEZNAM TABULEK | 106 |
| SEZNAM OBRÁZKŮ | 107 |
| SEZNAM PŘÍLOH | 108 |
| PŘÍLOHY | 109 |

ÚVOD

Čisté prostory jsou fenoménem moderní doby, který se prolíná skrz mnohá odvětví. Bez čistých prostor by nemohla vzniknout řada produktů běžného užívání, jako jsou například léky, potraviny, kosmetické přípravky či elektronika. Jednou ze specifických oblastí, kde jsou čisté prostory využívány je zdravotnictví a farmaceutická výroba, kde jsou na kvalitu prostředí kladeny nejvyšší nároky. V České republice dochází k neustálému vývoji a rozšiřování biotechnologického a biofarmaceutického průmyslu, kde jsou využívány čisté prostory zaručující nejvyšší možnou kvalitu prostředí, tento trend se rozšiřuje i do zdravotnických zařízení i na akademická pracoviště. S tím také vzrůstá počet pracovníků v čistých prostorech.

Práce v čistých prostorech je spojena s mnoha rizikovými faktory, na které lze nahlížet ze dvou hledisek. Z hlediska ochrany zdraví při práci se jedná o rizikové faktory, které mohou mít negativní vliv na zdraví zaměstnanců. Jedná se o náročnou práci, která souvisí se značným diskomfortem a zdravotními riziky pro pracovníky, ať už se jedná o nošení ochranných obleků způsobující zvýšení tělesné teploty, rizika spojená s nízkou vzdušnou vlhkostí či fakt, že se pracovníci nemohou napít, najíst nebo použít toaletu dle potřeby. Z hlediska ochrany produktu před kontaminací se jedná o rizikové faktory ovlivňující kvalitu produktu. Pokud by došlo k negativnímu ovlivnění kvality produktu, kdy v případě moderních biologických preparátů pro humánní použití je jejich výroba velmi drahá, znamenalo by to pro výrobce velké finanční ztráty.

Tato diplomová práce s názvem Rizikové faktory v čistých prostorech se podrobněji věnuje problematice čistých prostor pro výrobu sterilních léčivých přípravků moderní terapie, které se nachází ve zdravotnickém zařízení. Práce je zaměřena na zhodnocení úrovně prevence rizikových faktorů ohrožující pracovníky i kvalitu produktu a výstupem je soubor doporučení, které lze uplatnit v praxi v obdobných typech zařízení. Tato diplomová práce částečně vychází z mé vlastní praxe a zkušeností.

1. CÍL PRÁCE A REŠERŠNÍ STRATEGIE

Hlavním cílem diplomové práce je zjistit úroveň prevence rizik v čistých prostorech pro výrobu léčivých přípravků pro moderní terapie, a to jak s ohledem na kvalitu produktu, tak s ohledem na ochranu zdraví zaměstnanců.

Výzkumné otázky byly stanoveny následovně:

1. Jaká je úroveň zabezpečení kvality vyráběných produktů a meziproductů v čistých prostorech pro výrobu léčivých přípravků pro moderní terapie?
2. Jaká je úroveň prevence rizikových faktorů práce v čistých prostorech pro výrobu léčivých přípravků pro moderní terapie?

Rešeršní strategie vycházela z určení klíčových slov. Vyhledávání bylo provedeno v databázích Pubmed, ResearchGate, Medvik a Google Scholar. Dalším informačním zdrojem byl internetový server proLékaře.cz. Klíčová slova byla zadána v českém i anglickém jazyce a spojována pomocí Booleovských operátorů AND a OR za období 2000-2022. Celkem bylo vyhledáno 317 článků, z nichž bylo 64 použito.

Klíčová slova: čisté prostory, rizikové faktory, mikrobiální kontaminace, monitoring prostředí, správná výrobní praxe, preventivní opatření

Keywords: *clean rooms, risk factors, microbial contamination, environmental monitoring, good manufacturing practice, preventive measures*

2. ČISTÉ PROSTORY

Čistý prostor je uzavřený prostor, kde je řízená koncentrace částic ve vzduchu a kde lze kontrolovat další parametry prostředí. Podle požadované kvality vnitřního prostředí jsou klasifikovány na základě parametrů stanovených normou ČSN EN ISO 14644-1. Kvalita vnitřního prostředí je v provozu ovlivňována různými faktory, ať už se jedná o materiál vstupující do procesu výroby, používané přístroje či pracovníky. Problematika čistých prostor je spojena s širokou oblastí využití. Práce v čistých prostorech je ovšem spojena s diskomfortem a mnoha pracovními riziky pro pracovníky.

2.1 Historie čistých prostor

Koncept čistých prostor spadá již do doby 19. století, kdy bylo prokázáno, že bakterie jsou příčinou infekce ran. O prvních „čistých prostorech“ ve zdravotnickém zařízení lze hovořit v souvislosti s J. Listerem, který dekontaminoval vzduch na operačních sálech rozprašováním lyzolu (Holý, Matoušková, 2012). Také byly čisté prostory realizovány na infekčních odděleních v nemocnicích. Jejich provoz byl založen na principech antiseptiky, zásadách dodržování dezinfekce prostor a zařízení. Vznikly také první principy čistého prostoru, přívod čistého filtrovaného vzduchu a vytvoření přetlaku v čisté místnosti (Systémy jakosti, 2019). Historie čistých prostor je spojena s technologickým vývojem v oblastech medicíny a vojenské techniky (Sandle, 2021). Ke konci 30. let 20. století byl vyvinut HEPA (High Efficiency Particulate Air) filtr, původně zamýšlený pro použití v armádě (Holý, Matoušková, 2012). Pokroky v medicíně po 2. světové válce vedly ke snahám o vytvoření čistých prostor v nemocnicích, jednalo se zejména o operační sály či izolační jednotky. Po 2. světové válce došlo s důrazem na vyšší čistotu prostředí k nárůstu potřeby využití čistých prostor také v řadě průmyslových odvětví při výrobě citlivých komponentů, převážně v elektrotechnickém a jaderném průmyslu, při výrobě letadel (Systémy jakosti, 2019). K opravdu velkému rozvoji došlo až v šedesátých letech tohoto století v USA, především v souvislosti s vesmírným programem NASA, kdy cílem NASA bylo zabránit přenosu biologické kontaminace na jiné planety. V roce 1961 Dr. Willis

Whietfield vyvinul koncept jednosměrného laminárního proudění vzduchu, což vedlo k řádově vyšší čistotě vzduchu (Moninec, 2008). Tento koncept je základem všech laminárních boxů i částí čistých prostor, kde slouží jako nejvyšší stupeň ochrany produktu (Linha, 2013). Principy laminárního proudění byly převzaty farmaceutickým průmyslem pro výrobu sterilních přípravků a také v nemocnicích pro konstrukci a řešení operačních sálů a izolačních jednotek (Systémy jakosti, 2019). Během 70. let začala být technologie čistých prostor ve větší míře užívána ve farmaceutickém průmyslu, postupně začaly vznikat standardy a normy pro čisté prostory. V roce 1962 vydává americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA, *U.S. Food and Drug administration*) první dokument týkající se správné výrobní praxe. O rok později, v roce 1963 vydává první standard odkazující na mikrobiální monitoring prostředí (Sandle, 2021). Standard NASA s názvem *Clean rooms and work Stations for Microbiologicaly Controlled Enviroment* je základem pro FDA předpisy pro mikrobiologický monitoring čistých prostor (Moninec, 2008).

2.2 Oblasti využití čistých prostor

Používání čistých prostor se v současnosti rozšiřuje do mnoha oblastí, zahrnujících průmyslovou výrobu, zdravotnictví i potravinářství. Úlohou čistých prostor je bránit částicové a mikrobiální kontaminaci a tím ochránit pracovníka nebo produkt. Z pohledu technologických procesů lze čisté prostory rozdělit do dvou skupin. První skupinu tvoří čisté prostory, kde je důležitým parametrem počet neživých částic. Druhou skupinou jsou čisté prostory, kde je důležitým parametrem úroveň mikrobiální kontaminace (Systémy jakosti, 2019). Možné oblasti využití čistých prostor jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tab. 1 Rozdělení oblastí využití čistých prostor

| Skupina 1 | Skupina 2 |
|---|--|
| Elektronika <ul style="list-style-type: none">- integrované obvody, procesory, GPS- televizní obrazovky | Farmacie <ul style="list-style-type: none">- výroba sterilních léčiv, ochrana některých kritických kroků, příprava cytostatik |
| Optika <ul style="list-style-type: none">- čočky, laserové přístroje | Zdravotní prostředky <ul style="list-style-type: none">- kardiostimulátory, implantáty, infuzní sety |
| Mikromechanismy <ul style="list-style-type: none">- mikrohydraulika, gyroskopy | Biotechnologie <ul style="list-style-type: none">- fermentace, antibiotika, GMO |
| Automobilový průmysl <ul style="list-style-type: none">- lakovny | Nemocnice <ul style="list-style-type: none">- izolační jednotky, operační sály |
| | Potravinářský průmysl <ul style="list-style-type: none">- výroba nápojů (mléko, pivo) |
| | Kosmetický průmysl <ul style="list-style-type: none">- krémy, pasty, šampóny atd. |

Zdroj: upraveno dle Systémy jakosti, 2019

2.3 Čisté prostory ve zdravotnictví

Jednou ze specifických oblastí, kde jsou čisté prostory využívány je zdravotnictví. Čisté prostory hrají ve zdravotnictví důležitou roli a jsou zde kladeny vysoké nároky na čistotu prostředí. Lze je najít na lůžkových odděleních, na operačních sálech, jako izolační jednotky a využívají se také pro přípravu léků v lékárnách, ale také jako čisté laboratorní prostory pro přípravu léčivých přípravků nebo mikrobiologické laboratoře (Förster, 2015).

V závislosti na tlakových poměrech vnitřního prostředí dělíme čisté prostory do dvou skupin, čisté prostory s podtlakem, které mají zabránit rozšíření infekce do okolí a čisté prostory s přetlakem, které mají za cíl ochránit pacienta nebo produkt před infekčním agens z prostředí (Holý, Matoušková, 2012). Čisté prostory, které mají zabránit rozšíření infekce do okolí, jsou místnosti pro izolaci infekčních nemocí přenášených vzduchem.

Jsou určeny pro izolaci pacientů s nebezpečným infekčním onemocněním nebo s podezřením na něj. Jedná se o podtlakové prostory, kdy zvýšený tlak okolního vzduchu má za cíl zabránit rozšíření infekčního agens. Využívají se především při hospitalizaci pacientů s infekcemi MRSA, SARS nebo tuberkulózou (Holý, Matoušková, 2012). Ve zdravotnických zařízeních se častěji nachází čisté prostory chránící pacienta nebo produkt před infekčním agens z prostředí. V prostorech je vytvořen přetlak, aby se zabránilo průniku kontaminace z prostředí. Využívány jsou na transplantačních jednotkách, při přípravě cytostatik nebo při přípravě sterilních léčivých přípravků.

2.4 Legislativa vztahující se k čistým prostorům

Technické standardy pro čisté prostory jsou dány řadou ISO norem a jsou platné po celém světě. Jejich cílem je zajištění standardizovaných metod tak, aby čisté prostory byly správně navrhovány, monitorovány, užívány a aby byla zajištěna jejich pravidelná kontrola. Aktuálně platným mezinárodním standardem pro čisté prostory je norma ISO 14644 „*Cleanrooms and associated controlled environments*“, vydaná v roce 1999 (Sandle, 2001). V roce 2000 byla do převzata do systému Československé státní normy (dále ČSN) první část této normy, ČSN EN ISO 14644-1 a postupně byly doplňovány další části. (Förster, 2015).

V současné době jsou k dispozici tyto části (Förster, 2015; Systémy jakosti, 2019):

- ČSN EN ISO 14644-1 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 1: Klasifikace čistot vzduchu
- ČSN EN ISO 14644-2 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 2: Specifikace zkoušení a sledování pro průběžné ověřování shody s ISO 14644-1
- ČSN EN ISO 14644-3 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 3: Zkušební metody
- ČSN EN ISO 14644-4 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 4: Návrh, konstrukce a uvádění do provozu
- ČSN EN ISO 14644-5 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 5: Provozování

- ČSN EN ISO 14644-6 Čisté prostory a příslušná řízená prostředí – Část 6: Slovník
- ČSN EN ISO 14644-7 Čisté prostory a příslušné řízení prostředí – Část 7: Oddělovací zařízení (boxy s čistým vzduchem, rukávcové boxy, izolátory a zařízení pro miniprostředí)
- ČSN EN ISO 14644-8 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 8: Klasifikace molekulárního znečištění vzduchu
- ČSN EN ISO 14644-9 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 9: Klasifikace čistoty povrchu částicovou koncentrací
- ČSN EN ISO 14644-10 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 10: Klasifikace chemickou koncentrací

Specifické požadavky na čisté prostory a jejich provozování v oblasti přípravy a výroby léčivých přípravků pro evropské státy vycházejí z nařízení Eudralex, The Rules Governing Medicinal Product, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Český překlad vydává Státní ústav pro kontrolu léčiv. Legislativními předpisy pro Českou republiku jsou VYR-32 Pokyny pro správnou výrobní praxi a jeho jednotlivé kapitoly a doplňky. Dalším předpisem platným v České republice je VYR-36 Čisté prostory, který není legislativně závazný, ale lze jej chápat jako doporučení (Förster, 2015). Seznam kapitol a doplňků je uveden v seznamu příloh jako Příloha č. 1. V roce 2018 vešel v platnost předpis VYR-43 Pokyny pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků pro moderní terapie.

2.5 Definice čistého prostoru a základní parametry

Čistý prostor je technický termín, který je definován následovně: „Čistý prostor je prostor, v němž je řízena koncentrace částic ve vznosu a který je konstruován a využíván takovým způsobem, aby to minimalizovalo zanesení, generování a zadržování částic uvnitř prostoru/zóny a v němž jsou řízeny ostatní relevantní parametry, např. teplota, vlhkost a tlak“ (SÚKL, 2009, s. 10).

Čistý prostor je technologický celek, který je vždy složen ze dvou neoddělitelných, vzájemně propojených částí, a to vlastním prostorem odděleným stavebními prvky od vnějšího prostředí a vzduchotechnikou. Technologie čistých prostor musí být navržena tak, aby sloužila k zajištění ochrany produktu před vnějším prostředím, k ochraně osob nebo k ochraně vnějšího prostředí před škodlivinami, které vznikají v souvislosti s provozem zařízení (Holý, Matoušková, 2012). Obecně platí, že technologické požadavky mají přednost před pohodlím pracovního prostředí (Lina, 2013).

2.5.1 Vlastní čistý prostor

Vlastní čistý prostor musí být stavebně oddělený a izolovaný od vnějšího prostředí. Měl by být konstruován s ohledem na požadavky na proces a cílový produkt. Na vstupu a výstupu do čistých prostor vždy musí být propusti oddělující třídu čistoty, určené pro vstup a výstup personálu a materiálu. V čistých prostorech mají být všechny exponované povrchy hladké, neporušené a nepropustné, aby se minimalizovalo uvolňování nebo hromadění částic nebo mikroorganismů a aby umožňovaly opakované používání čisticích a dezinfekčních prostředků (SÚKL, 2009 B).

2.5.2 HVAC systém

HVAC systém (*Heating, Ventilation and Air condition system*) tvoří klíčovou část čistého prostoru. Zajišťuje klimatizaci a filtraci vzduchu, udržuje teplotu a vlhkost v požadovaných mezích a také zajišťuje dostatečný počet výměn vzduchu a přetlak vůči okolí. Největší důraz je kladen na čistotu přiváděného vzduchu. Přívod vzduchu

do čistých prostor zajišťuje centrální klimatizační jednotka s celkovou úpravou přiváděného vzduchu, jako je ohřev či chlazení. Celkový průtok přiváděného vzduchu je navržen s ohledem na požadovaný počet výměn vzduchu v místnosti (Systémy jakosti, 2019). Základním způsobem udržování požadované čistoty vnitřního prostředí je filtrace přiváděného vzduchu. Důležitý je způsob distribuce vzduchu uvnitř jednotlivých místností. Jeho návrh by měl zohledňovat ochranu produktu, personálu a co nejrychlejší odvod nečistot (Lina, 2013). Požadavky na vysokou čistotu vzduchu vyplývají z požadavků jednotlivých pracovních postupů a ochrany veřejného zdraví (Holý, Matoušková, 2012). Kvalita čistoty přiváděného vzduchu je zajišťována vícestupňovou filtrací s koncovým HEPA (*high-efficiency particulate air*) filtrem. Jedná se o papírový filtr ze skleněných vláken, který je uložen v pevném rámu (Systémy jakosti, 2019). Účinnost HEPA filtru je minimálně 99,97 % částic o velikosti $\geq 0,3\mu\text{m}$ (Holý, Matoušková, 2012; Systémy jakosti, 2019). Důležitým úkolem vzduchotechniky je také vytvoření tlakového spádu dle zón s rozdílnou třídou čistoty, což bude popsáno v kapitole 3.3 Monitoring tlaku vzduchu.

Čisté prostory lze také rozdělit podle typu proudění vzduchu v místnosti. V prostorech s vysokými nároky na čistotu prostředí se používá laminární proudění, kdy nedochází k mísení proudu vzduchu a proudění sráží částicovou kontaminaci ve vzduchu na podlahu (Systémy jakosti, 2019). Na tomto principu jsou vytvořené i laminární pole a laminární boxy. Laminární pole tvoří jednosměrný homogenní proud vzduchu o rychlosti $0,45 \text{ m/s} \pm 20\%$. Pole může být vytvořeno volně v místnosti se zástěnou po obvodu a je i v laminárních boxech. Laminární pole zajišťuje vysoký stupeň ochrany produktu. Nejvyšší stupeň ochrany produktu i pracovníka tvoří izolátory, což je uzavřený prostor třídy A, kde lze s produktem manipulovat pouze přes zabudované rukávce (Lina, 2013). Turbulentní proudění funguje na principu ředění koncentrace částic. V čistých prostorech smí být použito pro třídu čistoty ISO 6 a vyšší (Systémy jakosti, 2019).

2.6 Třída čistoty

Čisté prostory by měly být klasifikovány v souladu s ČSN EN ISO 14644-1 (SÚKL, 2009 B). Klasifikace čistých prostor je kritériem pro určení třídy čistoty. Jedná

se o třídění čistých prostor na základě maximálně statisticky přípustného počtu částic o definované velikosti ve vznosu. Měření musí být provedeno kalibrovaným čítačem částic (Systémy jakosti, 2019). Klasifikace se provádí ve stavu za klidu a za provozu. „Stav za klidu je takový stav, ve kterém jsou nainstalována výrobní zařízení a tato zařízení jsou v provozu bez přítomnosti zpracovávaného produktu a obalového materiálu, a nejsou zde přítomni žádní pracovníci. Stav za provozu je stav, kdy výrobní zařízení jsou v běžném provozu s předepsaným počtem pracovníků“ (SÚKL, 2009 A, s.10).

2.6.1 Klasifikace dle ČSN EN ISO 14644

Technickým standardem pro čisté prostory je norma ČSN EN ISO 14644. Maximálně přípustný počet částic pro každou třídu čistoty je uveden v Tabulce č. 2.

Tab. 2 Limity pro klasifikaci čistých prostor dle ČSN EN ISO 14644-1

| ISO klasifikace | Maximální přípustný počet částic/m ³ o velikosti rovné nebo větší | | | | | |
|-----------------|--|---------|---------|------------|-----------|---------|
| | 0,1 μm | 0,2 μm | 0,3 μm | 0,5 μm | 1 μm | 5 μm |
| ISO 1 | 10 | | | | | |
| ISO 2 | 100 | 24 | 10 | | | |
| ISO 3 | 1 000 | 237 | 102 | 35 | | |
| ISO 4 | 10 000 | 2 370 | 1 020 | 352 | 83 | |
| ISO 5 | 100 000 | 23 700 | 10 200 | 3 520 | 832 | |
| ISO 6 | 1 000 000 | 237 000 | 102 000 | 35 200 | 8 320 | 293 |
| ISO 7 | | | | 352 000 | 83 200 | 2 930 |
| ISO 8 | | | | 3 520 000 | 832 000 | 29 300 |
| ISO 9 | | | | 35 200 000 | 8 320 000 | 293 000 |

Zdroj: Förster, 2015

2.6.2 Klasifikace dle EU-GMP Annex 1

Klasifikace čistých prostor pro výrobu sterilních přípravků se dále řídí pokyny směrnice EU-GMP Annex 1, která je zohledněna v pokynech vydaných Státním ústavem pro kontrolu léčiv, VYR-32 (SÚKL, 2009 B) a VYR-36 (SÚKL, 2009 A). Klasifikuje

třídy čistoty v souladu s normou ČSN EN ISO 14644-1 a také stanovuje limity pro mikrobiální kontaminaci, a to ve stavu za klidu i za provozu (Systémy jakosti, 2019). Pro farmaceutické čisté prostory je hodnocen výskyt částic o velikosti 0,5 µm a 5,0 µm (Moninec, 2008). Maximálně přípustný počet částic pro každou třídu čistoty je uveden v Tabulce č. 3.

Tab. 3 Limity pro klasifikaci čistých prostor dle 36-VYR

| Třída čistoty | Maximální přípustný počet částic/m ³ o velikosti rovné nebo větší 0,5 µm a 5,0 µm | | | |
|---------------|--|--------|--------------|--------------|
| | Za klidu | | Za provozu | |
| | 0,5 µm | 5,0 µm | 0,5 µm | 5,0 µm |
| A | 3520 | 20 | 3520 | 20 |
| B | 3520 | 29 | 352000 | 2900 |
| C | 352000 | 2900 | 3520000 | 29000 |
| D | 3520000 | 29000 | nedefinováno | nedefinováno |

Zdroj: SÚKL, 2009 A

2.6.3 Rozdělení třídy čistoty

Čisté prostory pro výrobu sterilních léčivých přípravků jsou rozděleny do čtyř tříd čistoty A až D, které jsou vymezeny maximálním přístupným počtem částic. Třída A je pracovním prostorem pro vysoce rizikové činnosti. Probíhá tam veškerá manipulace. Ve třídě A je nutné zajistit laminární proudění s homogenní rychlostí proudění vzduchu, v pracovní zóně je doporučeno proudění o rychlosti 0,36 – 0,54 m/s. Výroba probíhá ve speciálních laminárních boxech nebo v podtlakových izolátorech. Třída B je pro aseptickou výrobu prostorem obklopující třídu A. Ve třídě C a D lze provádět méně rizikové činnosti. Každá třída čistoty má specifikované požadavky na kvalitu prostředí a četnost monitorování (SÚKL, 2009 B; Systémy jakosti, 2019).

3. MONITORING KVALITY PROSTŘEDÍ

Kontrola úrovně kvality prostředí je klíčovým aspektem provozu čistých prostor (Tršan, Seme, Srčič, 2019). Program rutinního monitorování prostředí je nezbytný při dlouhodobém sledování kvality prostředí, dále slouží pro posuzování efektivity opatření pro kontrolu kontaminace. Výkyvy v trendech mohou naznačovat konkrétní hrozby pro čistotu produktu.

Čisté prostory a zařízení by měly být pravidelně monitorovány za klidu i za provozu, a to s důrazem na kritická místa (SÚKL, 2009 B). Kritická místa jsou místa, která představují největší riziko pro kontaminace pro aseptický proces a jejich monitorování je vyžadováno po celou dobu provádění kritické operace. Vzorky povrchu a vzduchu se proto musí odebírat ve fázi, kdy je výrobek nejvíce vystaven riziku (Tršan, Seme, Srčič, 2019). Pro monitorování částic ve vznosu i mikrobiologický monitoring mají být na základě doporučení nebo dřívějších trendů stanoveny varovné a akční limity. Systém monitorování má zajistit, aby při překročení varovných limitů byla událost rychle identifikována. Při překročení akčních limitů prostředí mají být stanovena a zdokumentována nápravná opatření (SÚKL, 2018).

Kvalita prostředí čistých prostor je zjišťována pomocí částicového a mikrobiologického monitoringu. Mezi další sledované parametry prostředí patří rozdíly tlaku vzduchu, teplota a relativní vlhkost (SÚKL, 2018).

3.1 Částicový monitoring prostředí

Hlavním zdrojem částicové kontaminace je personál, který při každé činnosti emituje miliony částic (Hu, Shiue, 2016). Vznik částicové kontaminace je úměrný prováděné činnosti. Osoba pohybující hlavou, pažemi a tělem může generovat asi 1 000 000 částic $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{min}$. Osoba při chůzi může generovat asi 5 000 000 částic $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{min}$, člověk v nehybné poloze však může generovat pouze 100 000 částic $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{min}$.

Koncentrace částic v prostředí se zvyšuje s počtem pracovníků v čistém prostoru (Sandle, 2014 B).

Monitorování částic ve vznosu slouží k získání údajů pro posouzení potenciálních rizik kontaminace a zajištění aseptického prostředí. (SÚKL, 2018). Doporučené akční limity jsou uvedeny v Tabulce č. 4

Tab. 4 Doporučené akční limity pro částicový monitoring

| Třída čistoty | Doporučené maximální limity částic $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | | | |
|---------------|--|----------|---|----------|
| | $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | | $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | |
| | Za provozu | Za klidu | Za provozu | Za klidu |
| A | 3520 | 3520 | 20 | 20 |
| B | 352000 | 3520 | 2900 | 29 |
| C | 3520000 | 352000 | 29000 | 2900 |
| D | Stanoví se limit na základě posouzení rizik | 3520000 | Stanoví se limit na základě posouzení rizik | 29000 |

Zdroj: SÚKL, 2018

Četnost provádění monitorování závisí na třídě čistoty. V prostorech třídy A se má monitorování částic provádět po celou dobu zpracování. V prostorech třídy B má monitoring probíhat během kritických operací, ale není nutné, aby pokrýval celou dobu zpracování. Prostor třídy B se má monitorovat s odpovídající četností a vhodnou velikostí vzorku umožňující identifikaci změn v úrovních kontaminace. Pro monitoring třídy C a D se má stanovit strategie s ohledem na rizika, a především pak na povahu prováděných operací (SÚKL, 2018).

3.2 Mikrobiologický monitoring prostředí

Mikrobiální kontaminace je i v čistých prostorech pro výrobu sterilních léčivých přípravků reálným rizikem. Mikroorganismy se mohou do čistých prostor dostat společně se vstupním materiálem. Ovšem největším zdrojem mikroorganismů jsou pracovníci (Sandle, 2014 A). Úroveň mikrobiální kontaminace je statisticky přípustný

výskyt CFU (kolonie tvořící jednotku, angl. colony forming unit) v jednotce objemu vzduchu. Je to základní parametr čistých prostor při výrobě sterilních léčivých přípravků (Systémy jakosti, 2019). Mikrobiologický monitoring je ukazatelem účinnosti a spolehlivosti preventivních opatření proti kontaminaci, například spolehlivost dezinfekčního programu či žádoucího chování pracovníků.

3.2.1 Mikrobiální kontaminace

Lidské tělo je domovem pro miliardy mikroorganismů. Člověk může emitovat až $3,7 \times 10^7$ bakteriální a $7,3 \times 10^6$ plísňové flóry za hodinu (Fedor a kol., 2021). Vnější vrstva lidské kůže může obsahovat až jeden milion mikroorganismů na cm^2 (Sandle, 2014 A). Lidé mohou také kontaminaci zanechat do míst, která by mohla být pro kvalitu produktu riziková. To je do jisté míry doloženo tím, že izoláty z čistých prostor jsou mikroorganismy primárně osidlující lidskou kůži (Sandle, 2014 B). Tim Sandle (2011) provedl studii, kdy zanalyzoval data týkající se mikrobiální kontaminace získaná v čistých prostorech farmaceutických provozů třídy A-D ve Velké Británii v letech 2001 až 2009. Celkem bylo charakterizováno 6729 izolátů pocházejících z třídy čistoty A nebo B a 2500 izolátů z třídy C nebo D. Nejčastějšími izoláty byly gram-pozitivní bakterie. Mezi nejčastější izoláty patří *Micrococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Bacillus sp.* a *Corynebacterium sp.* ve všech třídách čistoty. V prostorech třídy A a B tvořily mikrokoky a stafylokoky více než 50 % všech izolátů. V prostorech třídy C a D, což je méně kontrolované prostředí, často se zdrojem vody, lze najít kromě výše uvedených také rod *Pseudomonas sp.*, a dále izoláty mikroskopických vláknitých hub, jako je *Aspergillus sp.* a *Penicillium sp.* (Sandle, 2011). Další studie, sledující mikrobiální kontaminaci uvádí, že z čistých prostor ve farmaceutickém provozu byly nejčastěji izolovány bakterie z rodů *Staphylococcus*, *Micrococcus* a *Acinetobacter* (Tršan, Seme, Srčič, 2019).

3.2.2 Mikrobiologické metody kontroly prostředí

V rámci mikrobiologického monitoringu se provádí kontrola ovzduší, povrchů a personálu. Pro kontrolu ovzduší lze použít dvě různé metody. První je aktivní objemové vzorkování vzduchu. To se nejčastěji provádí pomocí aeroskopu, kdy je

vzduch hnán přes otvory v nasávacím zařízení a vzduch naráží na povrch agarové misky. Objem vzorkovaného vzduchu je 1 m³. Další metodou jsou pasivní odběry spadovou metodou, kdy se mikroorganismy nechávají sedimentovat na agarovou plotnu o průměru 90 mm. Doba expozice je maximálně 4 hodiny, protože hrozí riziko vysychání agaru (Systémy jakosti, 2019). O vzduší má být monitorováno v průběhu výrobních kroků. Mikrobiologická kontrola čistoty povrchů se provádí buďto stěry pomocí stěrové soupravy, nebo pomocí kontaktních otiskových misek. Povrchy a pracovníci mají být monitorováni po ukončení kritických operací (SÚKL, 2009 B). Monitoring personálu spočívá v provedení otisku rukavic, kdy se jednotlivé prsty přitisknou na agarové plotny (Systémy jakosti, 2019). Při detekci mikroorganismů ve třídě čistoty A mají být mikroorganismy detekovány až na úroveň druhu. Doporučené limity pro mikrobiologickou kontaminaci čistých prostor je uveden v Tabulce č. 5.

Tab. 5 Doporučené limity pro mikrobiologickou kontaminaci za provozu

| Třída čistoty | Doporučené limity pro mikrobiologickou kontaminaci | | | |
|------------------|--|--|---|---|
| | Vzorkování vzduchu CFU/m ³ | Petriho miska (průměr 90 mm) CFU/4 hod | Kontaktní desky (průměr 55 mm) CFU/deska | Otisk rukavice 5 prstů CFU/rukavice |
| A | <1 | <1 | <1 | <1 |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | - |
| D | 200 | 100 | 50 | - |

Zdroj: SÚKL, 2009 A

3.3 Monitoring tlaku vzduchu

Zásadní prevencí proti zanesení kontaminace je adekvátní oddělení čistého prostoru od prostředí. V čistém prostoru musí být vytvořena a trvale udržována tlaková bariéra, která má za cíl ochránit čistý prostor proti průniku kontaminace z okolního prostředí. Diference tlaku tvoří ochrannou bariéru mezi čistým prostorem a vnějším okolím, i mezi jednotlivými zónami v čistých prostorech. Aby byla zachována požadovaná kvalita vzduchu, je důležité, aby nedocházelo k průniku vzduchu z nižší třídy čistoty do vyšší,

a proto má být v místnosti s vyšší třídou čistoty vytvořen přetlak. Kvůli riziku zanesení kontaminace je nutné, aby personál a materiál do čistých prostor vstupovaly přes personální nebo materiálové propusti, mezi kterými je vytvořena tlaková kaskáda (Systémy jakosti, 2019). Rozdíl tlaků mezi čistým prostorem a vnějším prostředím je obvykle 10-15 Pa. Přetlak v čistých prostorech stoupá s rostoucí třídou čistoty, mezi jednotlivými třídami čistoty obvykle 10 Pa (SÚKL, 2009 B). Tlaková diference je měřena na hranici všech zón s rozdílnou třídou čistoty a okolí (Förster, 2015).

3.4 Teplota a relativní vlhkost

Ostatní parametry, jako je teplota a relativní vlhkost závisí na produktu a typu prováděných operací. Tyto parametry nesmí negativně ovlivňovat definované standardy čistoty (SÚKL, VYR-32, 2009). Pokud nemá teplota a vlhkost nemá vliv na kvalitu produktu, jsou doporučeny limity shrnuté v Tabulce č. 6. Pokud ovšem teplota a vlhkost kvalitu výrobu ovlivňuje, musí být parametry přizpůsobené tak, aby byly vhodné pro produkt (Systémy jakosti, 2019).

Tab. 6 Doporučené teplotní a vlhkostní limity pro čisté prostory

| Roční období | Teplota | Relativní vlhkost |
|--------------|--------------|-------------------|
| Léto | 24 °C ± 2 °C | 50 % ± 10 % |
| Zima | 22 °C ± 2 °C | 50 % ± 10 % |

Zdroj: upraveno dle Systémy jakosti, 2019

4. PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ K ZAJIŠTĚNÍ KVALITY PRODUKTU

Výroba sterilních léčivých přípravků je podřízena speciálním požadavkům k minimalizaci rizik spojených s farmaceutickou výrobou. Tento soubor požadavků je označován jako správná výrobní praxe (česky SVP, angl. *Good Manufacturing Practice*, GMP), je zásadní součástí farmaceutického systému jakosti a ve farmaceutické výrobě představuje systém ochrany spotřebitele (WHO, 2014). SVP zaručuje, že vyráběný produkt bude vždy ve shodě se standardem kvality, který odpovídá jeho zamýšlenému použití (Systémy jakosti, 2019). Je to soubor příslušných doporučení a požadavků a preventivních opatření pro zajištění kvality produktu.

V České republice je problematika SVP řešena v rámci pokynů vydaných Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Následující doporučení a opatření vychází z pokynu VYR-32 (SÚKL, 2009 B) a VYR-43 (SÚKL, 2018). V pokynech jsou rozděleny na jednotlivé kapitoly, řešící komplexní problematiku výroby sterilních léčivých přípravků, například požadavky na personál a výrobní prostory a zařízení, výrobu, dokumentaci, kontrolu jakosti a propouštění přípravku atd. Tyto legislativní pokyny jsou velmi podrobné a obsáhlé.

Požadavky vycházející ze SVP na monitoring prostředí byly již zmíněny v kapitole 3, Monitoring kvality prostředí. Dále popsané vybrané kapitoly, vycházející z principů správné výrobní praxe, se zaměřují na pracovníky a samotné čisté prostory a jejich provoz, což jsou nejčastější příčiny možné kontaminace. Následující doporučení mohou být zároveň chápána jako preventivní opatření k ochraně produktu před mikrobiologickou nebo částicovou kontaminací.

4.1 Výrobní prostory a jejich provoz

Prostory musí být vhodné pro činnosti, které v nich mají probíhat. Mají být koncipovány tak, aby se minimalizovala možnost vnější kontaminace, křížové kontaminace a obecně

jakýkoliv negativní vliv na jakost přípravků. Je důležité udržovat prostory v požadované čistotě (SÚKL, 2018).

4.1.1 Provozní a hygienický řád pracoviště

Na každém pracovišti mají být vypracovány podrobné provozní a hygienické řády, které jsou přizpůsobeny různým potřebám celého pracoviště. Jsou popsány správné přístupy k otázkám zdravotního stavu, hygienických návyků a oblékání pracovníků. Je nezbytné, aby tyto přístupy byly chápány a striktně dodržovány všemi pracovníky, kteří se pohybují v prostorech výroby a kontroly jakosti. Vedení pracoviště má trvat na důsledném dodržování hygienických řádů prosazovat (SÚKL, 2009 B).

Ve výrobních a skladových prostorech a v oddělení kontroly kvality je zakázáno jíst, pít, žvýkat nebo kouřit a nesmí zde být uloženy potraviny, nápoje, kuřácké potřeby nebo léky k osobní potřebě. Ve výrobních prostorech nebo v kterékoliv další části závodu, kde by to mohlo dojít k negativnímu ovlivnění produktu je obecně zakázáno jakékoliv nehygienické chování (SÚKL, 2009 B).

4.1.2 Dezinfekce čistých prostor

Dezinfekční prostředky používané na úklid povrchů čistých prostor i na dezinfekci rukavic musí být kvalitní a vysoce účinné (Sandle, 2014 A). Dezinfekce je definována jako „*soubor opatření ke zneškodňování mikroorganismů pomocí fyzikálních, chemických nebo kombinovaných postupů s cílem přerušit cestu nákazy od zdroje ke vnímavému jedinci*“ (Boušová, Vaněčková, Krčmová, 2008, s.61). V čistých prostorech dezinfekce slouží k odstranění mikroorganismů, které by mohly potenciálně kontaminovat produkt a k udržení definované třídy čistoty.

Výběr dezinfekčních prostředků se řídí komplexem požadavků na jejich vlastnosti. Kromě samotné dezinfekční účinnosti jde především o dobu působení přípravku, vliv na dezinfikovaný materiál a prostředí a způsob použití a dávkování (Boušová, Vaněčková, Krčmová, 2008). Dezinfekční prostředky nesmí narušovat materiál, na který jsou aplikovány nebo způsobovat korozi (Sandle, 2014 A).

Dezinfekční přípravky lze rozdělit do dvou skupin, oxidační a neoxidační. Mezi neoxidační dezinfekce patří alkoholy, aldehydy, kationtové a aniontové amfoterní látky, fenoly a kvarterní amoniové sloučeniny, které patří mezi nejčastěji používané dezinfekce. Oxidační činidla mají širší spektrum působení a mají i sporicidní účinek. Zároveň však představují vyšší riziko pro lidské zdraví a agresivněji působí na dezinfikované povrchy. Do této skupiny patří halogeny, kyselina peroctová a oxid chloričitý. Dezinfekční prostředky se mají pravidelně střídat. Vybrané dezinfekční prostředky musí mít odlišné mechanismy účinku, aby se zabránilo vzniku bakteriální rezistence (Sandle, 2014 A).

4.1.3 Konstrukce čistých prostor

Čisté prostory mají být konstruovány tak, aby na sebe jednotlivé třídy čistoty logicky navazovaly. Rozvržení prostoru má být takové, aby bylo možné oddělit tok nesterilních a použitých materiálů od materiálů sterilních, aby se zabránilo kontaminaci. Pokud není možné prostorové oddělení, je nutné operace oddělit časově (SÚKL, 2009 A).

Veškeré exponované povrchy v čistých prostorech mají být hladké, nepropustné a neporušené, aby se minimalizovalo odlučování či hromadění částic nebo mikroorganismů a aby se umožnilo případné opakované používání čisticích a dezinfekčních prostředků. Pro snadnější sanitaci má být v čistých prostorech minimum vyčnívajících lišt, polic, skříní a zařízení. Neměly by existovat nečistitelné výklenky. Dveře jednotlivých místností mají být navrženy tak, aby byla vyloučena nečistitelná místa. Oboje dveře do propusti nemají být otevřeny současně, aby nedošlo k porušení tlakové diference. Z toho důvodu se má používat systém blokace dveří nebo zvukové či světelné varovné zařízení (SÚKL, 2009 B).

Personál má vstupovat skrz personální propusti, používané jako šatny, které se používají k fyzickému oddělení různých stupňů převlékání a k minimalizaci mikrobiální a částicové kontaminace ochranného oděvu. Poslední stupeň propusti má být stejné třídy čistoty jako prostor, do kterého ústí. Zařízení pro umývání rukou mají být používána pouze v prvním stupni propusti. V čistých prostorech třída A/B nesmí být instalovány výlevky ani odpadní potrubí (SÚKL, 2009 A).

4.2 Pracovníci

Jak již bylo zmíněno, nejčastějším zdrojem mikrobiální kontaminace čistých prostor jsou pracovníci (Sandle, 2014 A). Proto je nezbytné, aby byla ze strany pracovníků dodržována veškerá opatření, která mají za cíl udržet požadovanou kvalitu produktu a zabránit jeho znehodnocení. U pracovníků je nezbytné, aby dodržovali vysoký standard osobní hygieny. Monitoring zdravotního stavu pracovníků má být úměrný rizikům. Žádoucí jsou pravidelné lékařské prohlídky, které by odhalily případné nosičství bakteriálního agens (SÚKL, 2018). Důraz by měl být kladen také na správné používání ochranných pracovních pomůcek, důležité je také prohlubování znalostí zaměstnanců.

4.2.1 Vstup do čistých prostor

Počet osob vstupujících do čistých prostor je značně limitován. Do čistých prostor smí vstoupit co nejmenší počet nezbytně nutných pracovníků. Čím více osob je současně přítomno v čistém prostoru, tím vyšší je koncentrace částic ve vzduchu a zvyšuje se tak riziko kontaminace (Sandle, 2014 B). Do čistých prostor pro výrobu sterilních přípravků pak nemají vůbec vstupovat pracovníci, jejichž činnost je spojena se zpracováním živočišných tkání nebo se zacházením s kulturami mikroorganismů, pokud nejde o mikroorganismy používané v dané výrobní operaci (SÚKL, 2018).

4.2.2 Školení pracovníků

Školení zaměstnanců je nedílnou a důležitou součástí správné výrobní praxe a je na něj kladen důraz. Pracovníci mají být řádně a periodicky proškoleni. Pracovníci pravidelně absolvují školení o zásadách SVP, dále mají absolvovat školení v aseptické výrobě, včetně hygienických hledisek a základních znalostí z mikrobiologie. Důležitý je také trénink personálu v oblékání. Pracovníci mají absolvovat speciální výcvik odpovídající činností, které budou vykonávat. Z důvodu ochrany produktu i pracovníků samotných je nezbytné, aby všichni pracovníci jednoznačně chápali své úkoly a odpovědnosti, znali výrobní proces, a především pravidla chování v čistých prostorech. Pravidelné školení pracovníků má za cíl minimalizovat riziko zanesení

kontaminace způsobené lidským faktorem. Každé školení pracovníků má být zdokumentováno (SÚKL, 2018).

4.2.3 Mytí a dezinfekce rukou

Pracovníci vstupující do čistých prostor musí při každém vstupu absolvovat důsledné mytí a dezinfekci rukou. Personál na rukou nosí řadu mikroorganismů, které by při nedodržení dezinfekčního postupu mohly kontaminovat prostředí a produkt (Sandle, 2014 A). Běžné mytí rukou slouží k odstranění nečistot. Postup pro mytí vychází z normy ČSN EN 1499. Provádí se po dobu 30 sekund, pod tekoucí teplou a pitnou vodou, k mytí se používá tekuté mýdlo, ideálně dávkované z dávkovače. Dávkovače tekutých mýdel by měly být vybaveny bezdotykovým ovládáním. Poté jsou ruce osušeny jednorázovým ručníkem, odebraným ze zásobníku nebo teplým vzduchem z elektrického vysoušeče. Osušení rukou je důležitým krokem v hygieně rukou, protože dezinfekční prostředky je nutné aplikovat na suchou kůži (Kohoutová, 2012; Sedlatá Jurásková, Matoušková, 2014).

Postup pro dezinfekci rukou vychází z normy ČSN EN 1500 (Sedlatá Jurásková, Matoušková, 2014). Při dezinfekci rukou dochází k redukci kožní mikroflóry. Dezinfekce rukou se provádí po dobu určenou výrobcem, většinou se jedná o 30 sekund. Dezinfekční prostředek je dávkován z automatického dávkovače v požadovaném objemu a je nutné jej aplikovat na suché ruce. V případě potřeby lze dle velikosti rukou upravit dávkování dezinfekce tak, aby po celou dobu dezinfekce byly ruce vlhké. Poté je nutné nechat dezinfekci na rukou zaschnout a již neoplachovat vodou. Mytí a dezinfekce rukou se provádí i po ukončení práce, po sejmutí rukavic je důležité ihned provést hygienickou dezinfekci rukou (Kohoutová, 2012).

K dezinfekci rukou používají dezinfekční prostředky na bázi alkoholu. Antimikrobiální aktivita alkoholu spočívá v denaturaci proteinů (WHO, 2009). Tyto alkoholové dezinfekce obsahují etanol, isopropanol nebo n-propanol nebo kombinaci těchto látek (Saibertová a kol., 2017). Pro dosažení optimální antimikrobiální účinnosti se používají roztoky obsahující 60-80 % alkoholu, s vyšší koncentrací se snižuje jejich účinnost. Virus hepatitidy B a pravděpodobně i hepatitidy C je usmrcován 60-70% roztokem alkoholu. Alkoholy mají velmi dobrou aktivitu proti vegetativním bakteriím,

mykobakteriím, kvasinkám a obaleným virům. Etanol je více účinný proti neobaleným virům než izopropanol a n-propanol (Sedlatá Jurásková, Matoušková, 2014). Virus SARS-CoV-2 je možné úspěšně inaktivovat použitím dezinfekcí s obsahem etanolu ideálně 60-70 % v kombinaci s peroxidem vodíku nebo chlornanem sodným (Ryšavá, 2020).

4.2.4 Zdravotní stav pracovníků

Pokud by pracovník zaznamenal jakoukoliv okolnost, která může zapříčinit výskyt abnormálního množství nebo druhů kontaminantů, je povinen ji ohlásit (SÚKL, 2018). Fyziicky nemocný pracovník by měl být z výroby dočasně zcela vyloučen a neměl by do čistých prostor vůbec vstupovat až do doby svého uzdravení. Je zakázáno vstupovat pracovníkům s jakoukoliv infekční nemocí, s otevřenou ránou na exponované části těla a s výskytem kožních onemocnění, jako je ekzém nebo lupenka (Sandle, 2014 B). Při jakémkoliv infekčním onemocnění, ať už se jedná o průjmové onemocnění, žaludeční nevolnosti či onemocnění horních cest dýchacích, může dojít k vylučování infekčního agens, což může vést ke kontaminaci čistých prostor a k ohrožení kvality produktu (Sandle, 2014 B). Pracovníci čistých prostor by neměli být nosiči infekčního agens. Z tohoto důvodu je doporučeno, aby v rámci pravidelných pracovnílékařských prohlídek měly být zahrnuty výtěry z nosu a krku pro zjištění bacilonosičství.

Pracovník trpící akutní virovou respirační infekcí by se vůbec neměl podílet na výrobě. V průběhu chřipkové sezóny, kdy v České republice každý rok onemocní statisíce lidí, může být rapidně snížen stav práce schopných pracovníků, což může vést k nejen k negativnímu ovlivnění kapacity výroby s ekonomickými důsledky, ale i ke kontaminaci čistých prostor. Uvádí se, že infikovaný člověk vykašlává kapénky o velikosti 2- 10 μ m do svého okolí, uvádí se až do vzdálenosti dvou metrů. K přenosu může teoreticky dojít i přes sterilní ústenku kontaminovanou infekčním sekretem dýchacích cest. Virus chřipky při pokojové teplotě zůstává, na tvrdých neporézních předmětech jako je ocel a plast, infekční po dobu 24 až 48 hodin, na porézních suchých materiálech, jako je papír nebo plátno, po dobu 8 až 12 hodin, na porézních vlhkých materiálech až 72 hodin, na bavlněných tkaninách několik týdnů a na suchých rukou 15 minut až 3 hodiny (Vitouš, Stejskal, 2020). V rámci preventivních opatření je vhodné, zaměstnavatel podpořil očkování pracovníků proti chřipce a ochránil tak zdraví

zaměstnanců. Očkování proti chřipce je důležitou a účinnou formou prevence jejího vzniku a šíření, avšak proočkovanost české populace se pohybuje kolem 5–7 % (Ševčíková, Kollárová, Azeem, Nakládal, 2018). V České republice jsou používány tetravalentní vakcíny, které chrání před dvěma typy chřipky A a dvěma typy chřipky B (Pernicová, 2020). Antigenní složení chřipkových vakcín je každoročně upravováno dle doporučení Světové zdravotnické organizace a pro výrobce je závazné. Účinnost vakcíny závisí na podobnosti kmene viru ve vakcíně s aktuálně cirkulujícími kmeny v populaci (Ševčíková, Kollárová, Azeem, Nakládal, 2018).

4.2.5 Chování v čistých prostorech

Častou příčinou zvýšené koncentrace částic ve vznosu jsou nevhodné návyky a chování pracovníků (Hu, Shiue, 2016). Zaměstnanci pohybující se v čistých prostorech nesmí běhat nebo se rychle pohybovat, při práci jsou vyžadovány plynulé pomalé pohyby, aby se eliminovalo uvolňování částic. Je zakázáno sedět na pracovních plochách či opírat se o stěny (SÚKL, 2018). Personál by měl také omezit činnosti jako je mluvení, zpěv, pískání či kašláním a kýčání, a to zejména v blízkosti produktu (Sandle, 2014 B).

V čistých prostorech je zakázáno nošení šperků, jako jsou řetízky, náramky, prsteny, náušnice a náramkové hodinky, stejně jako není povoleno nosit viditelně umístěný piercing. Také nalíčení a make-up není v čistých prostorech povoleno, protože by mohlo dojít ke zvýšenému uvolňování částic (Sandle, 2014 B; SÚKL, 2009 B). Nehty mají být krátce upravené. V případě dlouhých nehtů by mohlo dojít k protržení rukavic, čímž se zvyšuje riziko kontaminace produktu.

4.3 Osobní ochranné pracovní pomůcky

Správné nošení osobních ochranných pracovních pomůcek (dále jen OOPP) podstatně minimalizuje riziko kontaminace produktu a zároveň je zásadní pro ochranu zdraví pracovníka, a to zakrytím exponované části těla a dýchacích cest. V případě činnosti v čistých prostorech pro aseptickou výrobu se často jedná o speciální celotělové kombinézy, včetně speciální obuvi nebo ochranných návleků. Na ruce mají pracovníci

sterilní rukavice, často ve dvou vrstvách, kvůli minimalizaci rizika kontaminace při protržení.

4.3.1 Ochranné oděvy

Personál pracující v čistých prostorech musí nosit speciální ochranné oděvy splňující specifická kritéria. Oděvy jsou navrženy tak, aby poskytovaly ochranu hlavy, těla, rukou a nohou (Sandle, 2014 B). Správně nošený oděv má za cíl ochránit pracovníka i produkt před rizikem kontaminace (SÚKL, 2018). Z oblečení se nesmí uvolňovat prakticky žádná vlákna nebo propouštět částice. Částice se při pohybu pracovníků uvolňují do ochranného obleku a migrují od hlavy směrem dolů (Hu, Shiue, 2016). Obleky mají být pohodlné a praktické. Oděv by měl být prodyšný, ale zároveň nepropustný, aby nedocházelo k uvolňování částic a mikroorganismů z personálu do prostředí. Lze používat jednorázové kombinézy nebo kombinézy určené k opětovnému praní. Jednorázové kombinézy se používají převážně tam, kde je vyžadována ochrana pracovníka před potenciálně nebezpečným produktem, například při manipulaci s infekčním agens. V čistých prostorech třídy B, pro aseptickou výrobu, je doporučeno obleky měnit po čtyřech hodinách (Sandle, 2014 B). Pro zachování sterility je důležité dodržet správnou techniku oblékání. Neméně důležitá je také technika svlékání již použitého obleku, obzvláště v provozech, kde může v průběhu výroby dojít k její kontaminaci.

Oděv a jeho kvalita mají odpovídat procesu, stupni ochrany personálu a třídě čistoty pracovních prostor. Ve třídě čistoty D se nosí běžný ochranný oblek a vhodné boty či návleky. Vlasy a případně vousy mají být zakryté. Oblečení určené pro třídu čistoty C tvoří krátký kabát s vysokým límcem a kalhoty, popřípadě kombinéza. Rukávy mají být na zápěstí staženy a na nohou mají být vhodné boty či návleky. Vlasy a případně vousy mají být zakryté. Z oblečení se nemají uvolňovat prakticky žádná vlákna nebo částice. Ve třídě čistoty A/B se nosí sterilní ochranný oblek či celotělová kombinéza, zakrývající hlavu, tělo, ruce i nohy. Oblek má zachycovat částice odloučené z povrchu těla. Na rukou mají mít pracovníci vysterilizované, nepráškové gumové nebo plastové rukavice, a na nohou vysterilizovanou nebo vydezinfikovanou obuv. Rukavice mají být během výrobního procesu pravidelně dezinfikovány postřikem. Nohavice mají být zasunuty do obuvi a rukávy kombinézy mají být zasunuty do rukavic. Sterilní pokrývka

hlavy má dokonale zakrývat vlasy. Vousy mají být zakryté sterilní obličejovou maskou, která má být zasunuta pod límec kombinézy. Pokud je to možné, nosí se sterilní oční kryty, aby se zabránilo uvolňování kapek a částic. Kryt očí se nepožaduje v případě, že narušuje schopnost pracovníka provádět přidělené úkoly, např. při práci s mikroskopem (SÚKL, 2018).

4.3.2 Rukavice

Rukavice zajišťují mechanickou bariéru, která významně snižuje riziko kontaminace produktu pracovníkem a zároveň chrání pracovníka před kontaktem s biologickým materiálem. Používání latexových rukavic často vede u zdravotníků k vyvolání alergické reakce na latex. Rukavice bezlatexové jsou vyrobeny ze syntetického materiálu, jako je vinil, nitril nebo neopren (Sedlatá Jurásková, Matoušková, 2014). Vinylové rukavice není doporučeno používat, protože vinyl je nejslabší z rukavicových materiálů a není vhodný k práci s biologickým materiálem. Může dojít ke snadnému porušení a propíchnutí ostrými předměty. Naopak nitrilové rukavice jsou pevnější než latexové a poskytují dobrou ochranu proti prosáknutí krve a jiných tekutin potenciálně ohrožujících zdraví (Saibertová a kol., 2017). V čistých prostorech je zakázáno používat pudrové rukavice.

5. HODNOCENÍ PRACOVNÍCH RIZIK NA PRACOVIŠTI

Kučera a Hlaváč (2018, s. 400) uvádějí: „*Ochrana zdraví při práci vychází v principu ze tří oblastí. Z pohledu bezpečnosti práce se jedná o identifikaci potenciálních nebezpečí a jejich prevenci, z pohledu působení škodlivých faktorů pracovního prostředí na zdraví o vyhodnocení zdravotního a z pohledu zdravotní způsobilosti daného pracovníka vykonávat danou práci.*“ Cílem ochrany zdraví při práci je prevence možného poškození zdraví pracovníků z důvodu vzniku pracovních úrazů a profesionálních onemocnění (Kučera, Hlaváč, 2018).

Pokud se na pracovišti vyskytují rizikové faktory pracovního prostředí, může být negativně ovlivněno zdraví zaměstnanců (Jánová, 2020). V České republice se pro hodnocení zdravotních rizik při práci používá kategorizace prací, která zajišťuje standardní způsob hodnocení míry působení rizikových faktorů pracovního prostředí (Hlaváč, Kučera, 2010). Kategorizace prací je základním nástrojem pro hodnocení vlivu práce na zdraví (Šamánek, 2007). Podle zařazení práce do kategorie se pak stanovují opatření k ochraně zdraví při práci, jako jsou technická a režimová opatření, nošení osobních ochranných pracovních prostředků nebo preventivní lékařské prohlídky (Kučera, Hlaváč, 2011). Při negativním působení rizikových faktorů může dojít k ohrožení nemocí z povolání nebo mohou nemoc z povolání způsobit (Jánová, 2020).

5.1 Legislativa spojená s hodnocením rizik a kategorizací prací

Povinnosti zaměstnavatelů v ochraně zdraví při práci, hodnocení rizika a kategorizace prací se jsou zakotveny v řadě legislativních předpisů:

- Zákon č. 262/2006 Sb., zákoník práce v platném znění, je základním zákonem, z něhož se odvozují povinnosti zaměstnavatele v prevenci rizik
- Zákon č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách, upravuje oblast poskytování pracovnělékařských služeb

- Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví, ukládá zaměstnavateli povinnost zařazovat práce do kategorií
- Zákon č. 309/2006 Sb., o zajištění dalších podmínek bezpečnosti a ochrany zdraví při práci
- Vyhláška č. 432/2003 Sb., kterou se stanoví podmínky pro zařazování prací do kategorií, limitní hodnoty ukazatelů biologických expozičních testů, podmínky odběru biologického materiálu pro provádění biologických expozičních testů a náležitosti hlášení prací s azbestem a biologickými činiteli upravuje kritéria, faktory a limity pro zařazování prací do kategorií
- Nařízení vlády č. 361/2007 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví při práci
- Vládní nařízení č.148/2006 Sb., o ochraně zdraví před nepříznivými účinky hluku a vibrací
- Vládní nařízení č.1/2008 Sb., o ochraně zdraví před neionizujícím zářením

5.2 Rizikové faktory pracovních podmínek

Rizikové faktory představují škodlivé vlivy, které se vyskytují na pracovišti a mohou působit na zaměstnance (Janáková, 2020). Při určování kategorie práce je nutné nejprve identifikovat, objektivizovat a vyhodnotit jednotlivé rizikové faktory, které se při výkonu dané práce vyskytují (Hlaváč, Kučera, 2010). Rizikové faktory pracovních podmínek, které mohou nebo mají vliv na zdraví pracovníků, jsou dány vyhláškou č. 432/2003 Sb., ve znění pozdějších předpisů. Kritéria, faktory a limity pro zařazování prací do kategorií upravuje příloha č. 1. této vyhlášky, příloha č. 2 této vyhlášky upravuje limitní hodnoty biologických expozičních testů a podmínky odběru biologického materiálu pro provádění biologických expozičních testů.

Posuzuje se výskyt a míra působení těchto 13 faktorů pracovních podmínek: prach, chemické látky, hluk, vibrace, neionizující záření a elektromagnetické pole, fyzická zátěž, pracovní poloha, zátěž teplem, zátěž chladem, psychická zátěž, zraková zátěž, práce s biologickými činiteli a práce ve zvýšeném tlaku vzduchu. Pro každou skupinu

jsou definována kritéria, která určují kategorii příslušného faktoru. Jednotlivé faktory, jejich zjednodušený popis a kategorie jsou shrnuty v Tabulce č. 7.

Tab. 7 Přehled rizikových faktorů na pracovišti a jejich hodnocení

| Faktor | Kat. | Popis faktoru/ hodnotící kritérium |
|---|-------------|--|
| Prach | II-IV | rozhodující je přípustný expoziční limit vyjádřený v mg/m ³ , nebo počtem vláken/cm ³ |
| Chemické látky a směsi | II-IV | kritériem je hodnocení expozice naměřených koncentrací látek v pracovním ovzduší |
| Hluk | II-IV | rozhodná je expozice ustálenému, proměnnému nebo impulsnímu hluku |
| Vibrace | II-IV | rozhodná expozice vibrací přenášeným na ruce, případně celkovým horizontálním nebo vertikálním vibracím |
| Neionizující záření a elektromagnetické pole | III | práce, při níž je používáno zařízení, které je zdrojem neionizujícího záření, včetně laserů, jemuž jsou osoby exponovány; hlavním parametrem je třída laseru |
| Fyzická zátěž | I-III | kritéria pro hodnocení: práce a) převážně dynamická, vykonávaná velkými svalovými skupinami b) vykonávaná malými svalovými skupinami při převaze dynamické složky c) vykonávána malými svalovými skupinami při převaze statické složky d) spojená s ruční manipulací s břemeny |
| Pracovní poloha | I-III | kritériem je doba práce v podmíněně přijatelných a nepřijatelných pracovních polohách |
| Zátěž teplem | II-IV | práce, při níž jsou osoby na nevenkovním nebo na venkovním pracovišti exponovány zátěží teplem |

| | | |
|--|--------|---|
| Zátěž chladem | II-III | práce na venkovním pracovišti, práce vykonávaná v prostorách s udržovanou teplotou jako technologickým požadavkem nebo práce spojená se střídáním pobytu v teple a chladu |
| Psychická zátěž | II-III | práce ve vnuceném pracovním tempu, spojenou s monotonií nebo konanou ve třísměnném a nepřetržitém pracovním režimu |
| Zraková zátěž | II-III | práce se zařízeními určenými k nepřetržitému monitorování činnosti strojů nebo zařízení, nebo kontrole výroby nebo výrobků prostřednictvím obrazovkových terminálů, její trvalost potřeba rozeznávání kritických detailů, její trvalost používání zvětšovacíh přístrojů a pomůcek technicky neodstranitelné oslňování, jeho trvalost |
| Práce s biologickými činiteli | II-IV | práce (vědomý záměr) spojené se zacházením s biologickými činiteli nebo jejich zdroji nebo přenašeči |
| Práce ve zvýšeném tlaku vzduchu | II-IV | práce ve zvýšeném tlaku vzduchu (hloubka práce pod hladinou) |

Zdroj: upraveno dle Dvořák, 2014

Základním nástrojem pro hodnocení stavu pracovních podmínek z hlediska působení rizikových faktorů na zdraví je stanovení hygienických limitů. Hygienické limity udávají maximální hodnotu expozice rizikovým faktorům, při níž by nemělo být zdraví zaměstnanců ohroženo. Porovnáním naměřených hodnot určitého rizikového faktoru s jeho hygienickým limitem lze získat představu o tom, nakolik daný faktor ohrožuje zdraví zaměstnance. Využívá se přitom dostupných informací o působení faktoru a vychází se z údajů získaných experimentálně za kontrolovaných podmínek a z poznatků praxe (Janáková, 2020).

5.3 Kategorizace prací

Při práci obvykle působí několik faktorů současně. Kategorie práce se pak stanovuje podle nejméně příznivě hodnoceného faktoru. Nejvyšší kategorie některého z faktorů tak určuje i výslednou kategorii práce. Je však nutné zohlednit i možné vzájemné ovlivňování účinků jednotlivých faktorů (Kučera, Hlaváč, 2018). Práce kategorie 2R, 3 a 4 jsou označovány jako rizikové práce, při níž je nebezpečí vzniku nemoci z povolání nebo jiné nemoci související s prací (Šamánek, Bečvářová, 2009).

System kategorizace prací je v České republice postavena na legislativním základě, provádí se na základě zákona č. 258/2000 Sb. a vyhlášky č. 432/2003 Sb. (Šplíchalová, Hrnčíř, 2011). „*Kategorizace prací umožňuje souhrnné hodnocení úrovně zátěže zaměstnanců faktorům pracovního prostředí, které ze zdravotního hlediska rozhodují o kvalitě pracovních podmínek.* (Šplíchalová, Hrnčíř, 2011, s. 132). Kategorizace prací se provádí z důvodu přehledné evidence prací podle úrovně rizika a druhu jednotlivých faktorů pracovního prostředí, má zásadní význam pro praktické provádění pracovnělékařských služeb a slouží jako nástroj pro ochranu zdraví zaměstnanců při práci (Šplíchalová, Hrnčíř, 2011). Kategorizace se týká všech prací a povinnost kategorizovat mají jak zaměstnavatelé, tak i osoby samostatně výdělečně činné, které zaměstnavateli nejsou (Šamánek, Bečvářová, 2009).

Cílem kategorizace je zařazení práce do konkrétní kategorie na základě výsledku hodnocení rizik. Jednotlivé kategorie odpovídají míře zátěže zaměstnanců faktory pracovních podmínek (Šplíchalová, Hrnčíř, 2011). Podle míry zátěže a výskytu faktorů, které mohou ovlivnit zdraví zaměstnanců, a jejich rizikovosti pro zdraví se práce zařazují do čtyř kategorií, jednotlivé kategorie odpovídají rizikovosti práce (Šamánek, Bečvářová, 2009).

Kategorie práce jsou definovány v § 3 vyhlášky č. 432/2003 Sb. následovně:

1. Práce **kategorie I** nepředstavují pro pracovníka podle současných znalostí pravděpodobně žádné riziko. Pokud je práce zařazena do kategorie 1, zaměstnavatel tuto skutečnost nikam neoznamuje (Šamánek, Bečvářová, 2009).
2. Práce **kategorie II** jsou práce, kde je pravděpodobné poškození zdraví vlivem pracovních podmínek, a nelze je zcela vyloučit, například u zvýšeně citlivých

osob. O zařazení do kategorie 2 rozhoduje zaměstnavatel a tuto skutečnost oznámí orgánu ochrany veřejného zdraví (dále OOVZ) (Šamánek, Bečvářová, 2009). Pokud však některé okolnosti vedou k opatrnosti při hodnocení rizika, může příslušná krajská hygienická stanice rozhodnout o tom, že i práce kategorie druhé je prací rizikovou. V takovém případě je práce zařazena do **kategorie 2R**. To může nastat například pokud výsledky měření dosahují hraničních hodnot nebo z důvodu vzájemného ovlivňování účinků jednotlivých vyskytujících se faktorů (Hlaváč, Kučera, 2010). Práce do kategorie 2R zařazuje OOVZ po projednání se zaměstnavatelem.

3. Práce **kategorie 3** je práce, při níž není expozice osob faktorům pracovního prostředí spolehlivě snížena technickými opatřeními na úroveň stanovenou hygienickými limity. Pro zajištění ochrany zdraví pracovníků je třeba využívat ochranné prostředky či jiná ochranná opatření. V případě kategorizace práce do kategorie 3 podá zaměstnavatel návrh na rozhodnutí o kategorizaci OOVZ (Šamánek, Bečvářová, 2009).
4. Práce **kategorie 4** jsou práce s vysokým rizikem poškození zdraví, které nelze vyloučit ani při používání dostupných a použitelných ochranných opatření. V případě kategorizace práce do kategorie 4 podá zaměstnavatel návrh na rozhodnutí o kategorizaci OOVZ (Šamánek, Bečvářová, 2009).

5.4 Nemoci z povolání

Nemoc z povolání neznamená pouze zdravotní problém, ale jedná se také o problém sociálně – ekonomický s výrazným dopadem na život zaměstnance (Fošum, 2019). Jako nemoc z povolání může být uznáno jen onemocnění, které je uvedeno v seznamu nemocí z povolání. Nemoci z povolání a ohrožení nemocemi z povolání mohou posuzovat a uznávat pouze poskytovatelé zdravotních služeb v oboru pracovní lékařství, kteří byli k tomuto pověření Ministerstvem zdravotnictví dle zákona 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách (Fošum, 2019).

5.4.1 Ohrožení nemocí z povolání a nemoc z povolání

Ohrožení nemocí z povolání definuje § 347 zákona č.262/2006 Sb., zákoníku práce. „*Ohrožením nemocí z povolání se rozumí takové změny zdravotního stavu, jež vznikly při výkonu povolání působením nepříznivých stejných podmínek, za nichž vznikají nemoci z povolání, avšak nedosahují takového stupně poškození zdravotního stavu, který lze posoudit jako nemoc z povolání, a další výkon práce za stejných podmínek by vedl ke vzniku nemoci z povolání.*“

Nemoci z povolání jsou, dle Nařízení vlády č. 290/1995 Sb., kterým se stanoví seznam nemocí z povolání, definovány v § 1 odst. 1 následovně: „*Nemoci z povolání jsou nemoci vznikající nepříznivým působením chemických, fyzikálních, biologických nebo jiných škodlivých vlivů, pokud vznikly za podmínek uvedených v seznamu nemocí z povolání. Nemoci z povolání se rozumí též akutní otrava vznikající nepříznivým působením chemických látek.*“ Podmínkou uznání nemoci z povolání je její zařazení do seznamu nemocí z povolání, který je přílohou tohoto nařízení a je pravidelně aktualizován a doplňován (Zatloukalová, Holý, Kollárová, 2017).

5.4.2 Seznam nemocí z povolání

Seznam nemocí z povolání je uveden v příloze nařízení vlády č. 290/1995 Sb. „*Jedná se o sumarizaci nemocí či jejich skupin a podmínek vzniku nemoci z povolání, který přímo koreluje s expozicí příslušnému rizikovému faktoru*“ (Fošum, 2019, s. 333). Za nemoc z povolání nebo ohrožení nemocí z povolání lze uznat pouze ty nemoci, které jsou uvedeny v platném seznamu nemocí z povolání. V České republice je seznam nemocí z povolání členěn do kapitol I – VI. Každá kapitola definuje skupinu nemocí z povolání, pro které je charakteristický buď stejný rizikový faktor nebo postižení orgánu, který je vystaven vlivům pracovního prostředí (Fošum, 2019).

Kapitoly jsou, dle nařízení vlády č. 290/1995 Sb., rozděleny následovně:

- Kapitola I: Nemoci z povolání způsobené chemickými látkami
- Kapitola II: Nemoci z povolání způsobené fyzikálními faktory
- Kapitola III: Nemoci z povolání týkající se dýchacích cest, plic, pohrudnice a pobřišnice
- Kapitola IV: Nemoci z povolání kožní
- Kapitola V: Nemoci z povolání přenosné a parazitární
- Kapitola VI: Nemoci z povolání způsobené ostatními faktory a činiteli

6. RIZIKOVÉ FAKTORY PRÁCE V ČISTÝCH PROSTORECH A JEJICH PREVENCE

Největší hrozbou pro zdraví pracovníků v čistých prostorech, které jsou navrženy tak, aby byla zajištěna kvalita produktů pro pacienta, představují neobvyklé pracovní podmínky. Na základě fyziologických, psychologických a ergonomických znalostí se předpokládá, že pracovní podmínky v čistých prostorech jsou pro pracovníky potenciálně rizikové a mohou vést ke zdravotním problémům (Jackson, Wilson, 2006). Určení rizikových faktorů práce a zavedení preventivních opatření je nezbytné pro udržení zdravých a produktivních pracovníků.

6.1 Chemická rizika spojená s použitím dezinfekce

Ačkoliv jsou čisté prostory vysoce kontrolovaný prostor, pracovníci mohou být ohroženi chemickými látkami, a to zejména ve spojitosti s častým používáním dezinfekcí (Jackson, Wilson, 2006). Jedná se o látky rozmanité chemické povahy. Nepříznivé zdravotní účinky jsou nejčastěji popisovány u glutaraldehydu, kvarterních amoniových sloučenin, formaldehydu, kyseliny peroctové a halogenovaných sloučenin (Boušková, Vaněčková, Krčmová, 2008). Sporicidní dezinfekční prostředky představují větší riziko pro lidské zdraví. Účinnost dezinfekcí a jejich správné užívání je však klíčové pro udržení sterilního prostředí v čistých prostorech (Sandle, 2014 A).

Prostředky sloužící k chemické dezinfekci kůže, nástrojů a ploch mohou způsobovat podráždění kůže i sliznice očí a dýchacích cest. Nežádoucí zdravotní účinky dezinfekcí závisí na jejich koncentraci a na velikosti expozice. Celosvětově je patrný nárůst počtu kožních alergických onemocnění z kontaktu s dezinfekcí. Stejně tak se zvyšuje počet onemocnění průduškovým astmatem, které je způsobeno aerosoly z dezinfekčních a sterilizačních prostředků (Boušková, Vaněčková, Krčmová, 2008).

6.1.1 Ohrožení pracovníků inhalační cestou

Materiál vstupující do čistých prostor přes materiálovou propust musí vždy projít důkladnou dezinfekcí, aby se zabránilo vniknutí mikroorganismů do čistých prostor. Dezinfekce materiálu se nejčastěji provádí postřikem obalu. Jackson a Wilson (2006, s. 69) zmiňují, že *“právě dekontaminace vstupního materiálu může zapříčinit vysokou hladinu alkoholu v prostředí”*. Postřiková dezinfekce se v čistých prostorech také využívá při sanitaci ploch a povrchu a také při dezinfekci rukavic v průběhu práce. Při postřiku je uvolňován aerosol, který se inhalační cestou dostává do dýchacích cest a také do očí. Inhalační cestou vzniká iritační či alergické průduškové astma, alergická rýma a zánět spojivek, vzácně syndrom reaktivní respirační dysfunkce, velmi vzácně iritační dysfunkce hlasivek (Boušková, Vaněčková, Krčmová, 2008).

Častá a důkladná sanitace je nedílná součást provozu čistých prostor. Kvůli zachování aseptického prostředí není možné snížit četnost používání dezinfekce. Jednou z možností je namísto postřiku materiál namáčet v dezinfekci nebo otírat sterilním ubrouskem namočeným v dezinfekci (Jackson, Wilson, 2006). Nedochází pak k rozprašování aerosolů dezinfekce do prostředí a snižuje se riziko poškození sliznic.

6.1.2 Dezinfekce rukou

Při častém mytí rukou a používání dezinfekčních přípravků na bázi alkoholu dochází k vysušování pokožky a k jejímu poškození, což je způsobeno denaturací proteinů a vyčerpáním lipidové bariéry pokožky (WHO, 2009). To může vést až ke vzniku a zvýšenému výskytu kontaktní dermatitidy. Ta se při práci ve zdravotnictví vyskytuje často. Kontaktní dermatitida může být iritační, ta je způsobena buď dráždivým účinkem dezinfekcí, nebo alergická, která je vyvolána alergenem. Iritační kontaktní dermatitida tvoří až 80 % všech případů (Tan, Oh, 2020).

Z tohoto důvodu se doporučuje používat ochranné a regenerační krémy, které snižují vysušování pokožky. Často obsahují zvlhčující látky, tuky a oleje, které zvyšují hydrataci pokožky a nahrazují poškozené kožní lipidy, čímž přispívají k obnově bariérové funkce kůže (WHO, 2009). Pravidelným používáním ochranných krémů lze vzniku kontaktní dermatitidy, vyvolané nadměrnou hygienou rukou, předejít

(WHO, 2009). Pro snížení rizika kontaktní dermatitidy se důrazně doporučuje používat hypoalergenní produkty bez parfemace (Tan, Oh, 2020).

6.2 Nízká vzdušná vlhkost

V čistých prostorech je řízená vzdušná vlhkost s ohledem na kvalitu produktu. Účinky prostředí čistých prostor s nízkou vlhkostí na lidský organismus byly podloženy v mnoha studiích. Nízká vzdušná vlhkost velmi často způsobuje suchost očí a vede k vysychání sliznic v nose a krku (Cho a kol., 2004; Su, Guo, 2007) a také může způsobovat kožní potíže včetně jejího svědění (Jackson, Wilson, 2006; Cheon a kol., 2016). V prostředí s nízkou vzdušnou vlhkostí může také docházet ke zhoršení zdravotního stavu u osob s kardiovaskulárním onemocněním a onemocněním močového ústrojí (Cheon a kol., 2016).

6.2.1 Problémy spojené se zrakem

Pracovníci v čistých prostorech trpí únavou očí. Publikované studie, zkoumající vliv nízké vzdušné vlhkosti v čistých prostorech na pracovníky uvádí, že práce v prostoru s nízkou vzdušnou vlhkostí nejčastěji vede k vysychání očních sliznic a způsobuje tzv. syndrom suchého oka (Cho a kol., 2004; Su, Guo, 2007). Syndrom suchého oka je dynamickým a komplexním onemocněním očního povrchu se známými rizikovými faktory (Zemanová, 2021). Je definován následovně: „*Syndrom suchého oka je multifaktoriální onemocnění očního povrchu charakterizované ztrátou homeostázy slzného filmu a doprovázené očními symptomy, při kterých hrají etiologickou roli nestabilita a hyperosmolarita slzného filmu, zánět a poškození očního povrchu a neurosenzorické abnormality*“ (Zemanová, 2021, s. 108). Jedná se o poruchu slzného filmu, ke které dochází v důsledku odpařování slz nebo nedostatečné tvorby slz. Tento jev je spojený s příznaky očního nepohodlí, jako je suchost očí, pocit cizího tělesa v oku a pocit pálení vedoucí k zarudnutí očí a diskomfortu (Almutairi a kol., 2021). Mezi rizikové faktory tohoto onemocnění patří, mimo fyziologické faktory, také faktory prostředí, jako suché prostředí či vliv klimatizace, dále práce na počítači a nošení kontaktních čoček (Zemanová, 2021; Cho a kol., 2014; Odehnal, Ferrová, Malec, 2010).

Prevalence syndromu suchého oka se zvyšuje s počtem hodin strávených v čistých prostorech (Cho a kol., 2014) a s délkou zaměstnání v čistých prostorech (Guo a kol., 2004).

Pracovníci v čistých prostorech, zejména ve třídě čistoty A/B, nosí namísto brýlí kontaktní čočky, protože brýle by při každém vstupu musely procházet sanitací, což by mohlo vést k jejich poškození. Při nasazování brýlí by mohlo dojít ke kontaktu s obličejem a přenesení kožní mikroflóry na rukavice pracovníka. Nošení kontaktních čoček vede k biofyzikálním změnám v oku, jako jsou ztenčení a nerovnoměrnost lipidové vrstvy, nestabilita slzného filmu, nižší bazální míra obratu slz a snížený slzný meniskus (Zemanová, 2021). Nošení kontaktních čoček je rizikovým faktorem pro vznik syndromu suchého oka, ale není jedinou příčinou (Almutairi a kol., 2021; Odehnal, Ferrová, Malec, 2010). Při práci v čistých prostorech, ve spojení s nízkou vzdušnou vlhkostí a další oční zátěží, jako je například práce s mikroskopem, však může vést k problémům (Guo a kol., 2004).

Léčba syndromu suchého oka je především symptomatická a spočívá v náhradě přirozených slz slzami umělými, ať už ve formě kapek, mastí nebo gelů. Umělé slzy mají za cíl vytvořit stejnoměrnou stabilní vrstvu slzného filmu a zabránit vysychání a dráždění oka. U uživatelů kontaktních čoček je doporučeno nosit je jen po dobu nezbytně nutnou (Odehnal, Ferrová, Malec, 2010). Další možností je zajištění regulace vlhkosti tak, aby s rámci provozních limitů, vedla ke zvýšení komfortu, což je ovšem možné pouze v případě, že se zvýšení vlhkosti neodrazí na kvalitě vyráběného produktu (Jackson, Wilson, 2006).

6.2.2 Kožní potíže

Nízká vlhkost udržovaná v čistých prostorech může být také spojena s problémy s dermatitidou obličejů a může také způsobovat únavu a bolesti hlavy (Jackson, Wilson, 2006; Cheon a kol., 2016). Su a Guo (2007) ve své studii hodnotili výskyt dermatologických problémů u více než 4000 pracovníků v čistých prostorech, kde se relativní vlhkost pohybovala pod hodnotu 55 ± 5 %. Bylo zjištěno, že syndromem suché kůže byly nejčastěji postiženy dlaně a horní končetiny, dále pak nohy a obličej.

Výskyt suché kůže souvisí s vystavením pokožky rizikovým faktorům prostředí, které narušují přirozenou obnovu kožní bariéry, nepříznivě ovlivňují rovnováhu v procesu její hydratace a způsobují nadměrné ztráty vody. Mezi časté fyzikální faktory, způsobující suchost kůže, patří právě suchý vzduch a nízká vlhkost vzduchu, pobyt v klimatizovaných prostorech nebo teplo. Všechny tyto faktory souvisejí s prací v čistých prostorech. Klinicky je suchá kůže charakteristická hrubým, drsným povrchem s různým stupněm zarudnutí a olupováním. Subjektivně se jedná o stav doprovázený svěděním, pocity pnutí a stahování, což vede k diskomfortu s negativním dopadem na kvalitu života (Obstová, Iličová, 2010).

K předcházení příznaků suché pokožky je vhodné zavést na pracovišti programy podpory příjmu tekutin a správné péče o pleť (Su, Guo, 2007). Jako prevence proti dermatitidě obličeje je vhodné pleť hydratovat, což lze podpořit poskytováním hydratačních přípravků pro péči o pleť. Další možností je zajištění regulace vlhkosti tak, aby s rámci provozních limitů, vedla ke zvýšení komfortu a snížení možných dermatologických problémů, což je ovšem možné pouze v případě, že se zvýšení vlhkosti neodrazí na kvalitě vyráběného produktu (Jackson, Wilson, 2006).

6.3 Tepelný stres

Tepelné podmínky na pracovišti ovlivňují nejen pracovní pohodu zaměstnanců, ale mají i zásadní vliv na produktivitu práce a bezpečnost zaměstnanců (Jiráček a kol., 2012). Souvislost mezi používáním ochranných pracovních pomůcek a tepelnou zátěží při práci je známým jevem. Lidské tělo neustále vytváří teplo prostřednictvím metabolismu, které se úměrně zvyšuje s fyzickou aktivitou. Primárně jsou tepelné ztráty odváděny prostřednictvím konvektivního pohybu, kdy dochází k proudění vzduchu po kůži a odpařováním potu z povrchu kůže. Pokud však kůže není vystavena proudění vzduchu, je konvektivní chlazení nebo odpařování omezeno, což má za následek zvýšení tělesné teploty (Foster a kol., 2020).

Ochranné pracovní pomůcky mohou zvyšovat tepelný stres, což může mít negativní dopad na pracovní výkon, bezpečnost a pracovní pohodu pracovníků (Davey a kol., 2021). Dokonce i mírný tepelný stres může snížit pracovní výkon (Jackson, Wilson,

2006). Pracovníci v čistých prostorech musí nosit ochranný oděv, rukavice, obličejové masky a návleky na boty, takže téměř veškerá kůže je zakryta, tudíž je izolována od vnějšího prostředí. Takový ochranný oděv ovlivňuje úroveň tepelného stresu jeho uživatele (Jackson, Wilson, 2006). Používání obličejových masek vede ke zvýšení teploty kůže na obličeji, což je jedna z nejvíce termosenzitivních oblastí na těle. Také používání rukavic snižuje odvod tepla a zhoršuje tepelnou nepohodu (Foster a kol., 2020).

Úroveň tepelného stresu byla aktuálně zkoumána ve spojitosti s pandemií COVID-19. Zdravotníci při ošetřování infekčních pacientů využívají celotělové kombinézy, včetně speciální obuvi nebo ochranných návleků a také respirátor, případně obličejový štít, aby se snížilo riziko přenosu nákazy. Celotělová ochranná kombinéza musí mít nohavice stažené do gumy, stažené rukávy s fixační gumičkou na prostředník a palec, stahovatelnou kapuci a pásku pro přelepení švů (Saibertová a kol., 2017). Pracovní podmínky ošetřujícího personálu jsou tak zcela srovnatelné s pracovními podmínkami personálu v čistých prostorech třídy čistoty A/B. Kombinézy propouští teplo jen v omezené míře, což v kombinaci s potenciálně vysokou mírou pocení může vést až k přehřátí, dehydrataci a únavě, a to i při pokojové teplotě okolo 22 °C (Foster a kol., 2020). V souvislosti s používáním ochranných kombinéz a dalších ochranných osobních prostředků bylo provedeno několik studií zaměřených na tepelný stres pracovníků. Foster a kol. (2020) uvádí, že zdravotničtí pracovníci hlásili nadměrné pocení a zvýšenou únavu. Davey a kol. (2021) zjistil, že nošení OOPP u zdravotníků vedlo ke zhoršení pracovní fyzické výkonnosti, což vede k prodloužení času potřebného k dokončení úkolu. Dále pracovníci uváděli pocity přehřátí a nepohody.

Riziko tepelné zátěže závisí především na teplotě prostředí (Foster a kol. 2020). Při práci v čistých prostorech se tepelné podmínky musí přizpůsobit produktu. Kromě tepelných účinků oděvů pro čisté prostory na pracovníky také působí teplo vyprodukované přístroji. Tepelný stres představuje pro pracovníky v čistých prostorách vážnou potenciální hrozbu (Jackson, Wilson, 2006).

Pro snížení účinků tepelného stresu a zvýšení pracovní pohody pracovníků by měly být používány nejlehčí a nejpohodlnější ochranné obleky, které jsou k dispozici. V případě, že teplota neovlivňuje kvalitu produktu, je vhodné, aby teplota byla, v rámci provozních limitů, přizpůsobena pracovnímu pohodlí pracovníků (Jackson, Wilson, 2006). Také

je vhodné, aby pracovníci dodržovali přestávky, během kterých dojde k svlečení ochranných obleků.

6.4 Dehydratace a infekce urogenitálního traktu

Dehydratace je běžný důsledek tepelného stresu (Foster a kol., 2020). Kvůli časově náročnému procesu převlékání při vstupu a odchodu z čistého prostoru má mnoho pracovníků tendenci během směny pít méně vody a chodit na toaletu méně často (Jackson, Wilson, 2006; Wang, Su, Guo, 2002). V souvislosti s faktem, že v čistých prostorech je zakázáno pít a v kombinaci s nošením obličejové masky se tak riziko dehydratace zvyšuje (Foster a kol., 2020). Omezení příjmu vody může zvyšovat riziko rozvoje infekce urogenitálního traktu (Wang, Su, Guo, 2002). Jedním z důležitých faktorů, zabraňujících rozvoji infekce je i pravidelné vylučování moči (Kohoutová, 2014). Jackson a Wilson (2006, s. 70) udávají, že *„důkazy z průmyslových čistých prostor ukazují, že u pracovníků v čistých prostorech, kteří pijí méně vody a následně méně močí, existuje výrazně větší výskyt infekcí močových cest.“* Také Wang, Su, Guo (2002) ve své studii zjistili, že pracovníci v čistých prostorech mají vyšší riziko rozvoje infekce urogenitálního traktu.

V rámci prevence dehydratace a rozvoje infekce urogenitálního traktu by měla být zajištěna, jak podpora příjmu tekutin, tak zajištění pravidelného vylučování moči. S tím souvisí zařazení pravidelných přestávek pro tyto potřeby (Jackson, Wilson, 2006). V případě pracovníků pracujících v osmi nebo dvanáctihodinových směnách je obzvlášť důležité, aby během pracovních přestávek opustili čistý prostor k návštěvě toalety a doplnění tekutin. Pracovníci čisté prostory často nechtějí opouštět z důvodu složitého a dlouhotrvajícího procesu vstupu a výstupu. Z tohoto důvodu je důležitou formou prevence také edukace pracovníků (Su, Wang, Lu, 2006).

6.5 Rizika spojená s pohybovým aparátem

Na laboratorní práci v čistých prostorech, obzvlášť při přípravě sterilních přípravků, jsou kladeny vysoké nároky na přesnost. Laboratorní úkony vyžadují opakující se, přesné a jemné pohyby spojené se statickým a nekomfortním držením těla, což může vést k diskomfortu až bolesti (Penkala, El-Debal, Coxon, 2018). Ke vzniku mikrotraumat pak může docházet při opakovaných rutinních úkolech, jako je pipetování, mikroskopie, mikromanipulace nebo práce v laminárních boxech (Penkala, El-Debal, Coxon, 2018). Při práci v izolátoru či v laminárním boxu nebo v digestoři dochází k polohování rukou tak, že je ruka zvednutá a nepodložená, což zvyšuje riziko potíží horních končetin, krku a zad (Jackson, Wilson, 2006; Sadeghian a kol., 2014). Právě tyto polohy mohou být spojeny se zvýšeným rizikem problémů s krční páteří a rameny (Jackson, Wilson, 2006). Mezi běžné potíže pohybového aparátu, projevující se hlavně bolestivostí nebo pocitem diskomfortu, patří onemocnění krční a bederní páteře (Penkala, El-Debal, Coxon, 2018).

Studie, zkoumající muskoskeletální rizika u laborantů potvrdila, že téměř 85 % laboratorních pracovníků vykazovalo určité potíže pohybového aparátu, nejčastěji v oblasti krku, ramen a zápěstí (López-González, González, González-Menéndez, 2021). Sadeghian a kol. (2014) ve studii uvádí, že mezi klinickými laboratorními pracovníky byla zjištěna prevalence potíží pohybového aparátu více než 70 %, nejčastějším problémem byly potíže v oblasti bederní páteře. U pracovníků používajících denně mikroskop, byly hlášeny nejčastěji potíže krční a bederní páteře. U pracovníků provádějících pipetování byla zaznamenána vyšší četnost bolesti lokte a rukou (Sadeghian a kol., 2014).

Četné studie potvrzují výskyt muskoskeletálních potíží u pracovníků laboratoří. Proto by měla být přijata nápravná opatření, která by snížila jejich výskyt. Jednou z možností je řešení ergonomického vybavení laboratoře, jako například používání židlí s nastavitelnými opěrkami nohou nebo zajištění laminárních boxů s opěrkami pro podložení rukou. Vhodné je také zařazení pravidelných přestávek k zajištění odpočinku od nepřírozené pracovní polohy. Určení a řešení rozsahu potíží pohybového aparátu i je nezbytné pro usnadnění udržitelné zdravé a produktivní pracovní síly (Jackson, Wilson, 2006).

6.6 Neobvyklé pracovní prostředí

Čisté prostory jsou neobvyklé pracovní prostředí s mnoha specifikami. Pracovníci v čistých prostorech často nemají přístup k rádiu ani mobilnímu telefonu, jednotky čistých prostor často nemají okna a tvoří izolované a neosobní pracovní prostředí. Studie zabývající se vlivem izolovaného pracovního prostředí prokázaly negativní vliv izolace na pracovníky, i když se jedná o krátkodobou a reverzibilní izolaci (Jackson, Wilson, 2006). Také absence přirozeného denního světla v pracovním prostředí má na pracovníky negativní psychické i fyzické dopady. Pracovníci často trpí bolestí hlavy, únavou, stresem či vizuálním nepohodlím (Jackson, Wilson, 2006).

Udržování dobrého psychického stavu pracovníka je důležitou, ale často opomíjenou prevencí, protože špatný psychický stav může být příčinou nepozornosti vedoucí k poranění nebo ohrožení výroby produktu (Šrámová, 2004). Umožnění personalizace prostředí čistých prostor, především s ohledem na dekorace, osvětlení a možnosti zvukové scény, například zavedení rádia, by vedlo ke zlepšení bdělosti pracovníků (Jackson, Wilson, 2006). Reálně ale toto řešení není vyhovující, zejména kvůli udržení požadované čistoty prostředí.

6.7 Biologická rizika

Mezi biologická rizika, se kterými se lze setkat v čistých prostorech, patří expozice biologickému materiálu jiné osoby, a to zejména při potřísnění kůže a sliznic nebo poranění ostrým předmětem. Při manipulaci s biologickým materiálem je nutné dbát zvýšené opatrnosti, protože každý biologický materiál představuje potenciální riziko infekce. Za nejvíce rizikový biologický materiál je považována krev a tělní tekutiny s viditelným obsahem krve (Vejvalková, 2013).

Poranění o jehlu nebo ostrý nástroj patří mezi nejčastější a nejrizikovější způsob přenosu infekce. Podle odhadů se pouze v Evropě přihodí více než milion těchto poranění ročně (Zatloukalová, Holý, Kollárová, 2017). K přenosu infekce tak může dojít jak při odběru krve nebo aplikaci injekce, tak při invazivních výkonech nebo při likvidaci ostrého

kontaminovaného odpadu. K přenosu infekce může dojít i při následném zpracování biologického materiálu v laboratoři (Šrámová, 2004).

Míra rizika nákazy při poranění ostrým předmětem závisí na hloubce poranění, množství kontaminované krve, či jiného biologického materiálu, a infekčnosti pacienta (Haliřová, 2004). Taková expozice biologickému materiálu představuje riziko infekcí přenášených krví, kdy může dojít k přenosu více než 20 různých patogenů, mezi nejvýznamnější infekce přenášené krví patří infekce viry hepatitidy B, C a HIV (Orságová a kol., 2014). Výskyt virové hepatitidy je u zdravotníků mnohonásobně vyšší než u běžné populace. Další infekce, se kterými se zdravotník v České republice může setkat, jsou infekční mononukleóza, cytomegalovirová infekce a syfilis (Šrámová, 2004).

6.7.1 Virová hepatitida B

Virové hepatitidy jsou zánětlivá onemocnění virového původu postihující játra. Představují globální problém a řadí se mezi závažná infekční onemocnění. Z dlouhodobého hlediska patří mezi nejčastější profesionální infekce ve zdravotnictví (Zatloukalová, Holý, Kollárová, 2017).

Virus hepatitidy typu B je malý obalený DNA virus z čeledi *Hepadnaviridae*. Je stabilní v biologickém materiálu i ve vnějším prostředí, teplotu 60 °C je virus schopen přežít až po dobu 10 hodin. Infekční dávka je extrémně nízká, pro přenos infekce je dostatečné množství 10^{-8} ml infikované krve (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015). Virová hepatitida B se přenáší krví či sexuálním přenosem. Riziko přenosu je přibližně 5–30 %, v závislosti na HBeAg negativitě či pozitivitě zdroje.

U virové hepatitidy B (dále VHB) je inkubační doba 30-180 dní. Zdrojem infekce jsou lidé s příznakovou či bezpříznakovou formou nákazy (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015). Virová hepatitida B patří mezi závažná onemocnění s poškozením jaterní tkáně. Akutní VHB je většinou benigní onemocnění končící ve většině případů spontánním uzdravením (Saibertová a kol., 2017). Kromě gastrointestinálních příznaků se často dostavují příznaky podobné chřipce, kloubní, kožní a neurologické potíže. V případě trvání nemoci delší než 6 měsíců může infekce přejít do chronicity s možným vznikem jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015). V dětství má

onemocnění zpravidla lehčí průběh, ale existuje vysoká pravděpodobnost přechodu do chronicity. V dospělosti končí asi třetina případů ikterem (žloutenkou), třetina probíhá s nespecifickými chřipkovými příznaky a třetina asymptomaticky (Husa, 2013).

Léčba akutních virových hepatitid probíhá za hospitalizace na infekčních odděleních a klinikách, kde dochází k izolaci pacientů a neliší se podle typů virových hepatitid (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015). Podávají se infuze glukózy s vitaminy B, C, eventuálně i K, a roztoky aminokyselin. V České republice se kromě podávání antivirotik často přistupuje k podávání různých hepatoprotektivních látek v rámci léčby akutních i chronických virových hepatitid (Husa, 2013).

Trend výskytu u virové hepatitidy B je v České republice dlouhodobě příznivý, což je výsledkem zavedení povinného očkování, jak u nově narozených dětí, tak u zdravotnických pracovníků (Brhel, Petrovová, 2009; Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015).

6.7.2 Virová hepatitida C

Virová hepatitida C se v posledních letech stala nejčastější hepatitidou hlášenou v ČR, přičemž se předpokládá, že hlášené údaje jsou výrazně podhodnoceny (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015).

Virus hepatitidy typu C je malý obalený RNA virus z čeledi *Flaviviridae* (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015). Virová hepatitida C se přenáší krví či sexuálním přenosem. Riziko profesionálního přenosu při poranění zdravotníka kontaminovanou krví asi jen 4 % (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015).

U hepatitidy C (dále VHC) je inkubační doba 14-180 dní. Probíhá v akutní formě v 50-80 % případů asymptomaticky, kdy jediným příznakem může být jen mírné zvýšená hodnota ALT (alaninaminotransferáza), u zbývajících převládají horečka, únava a gastrointestinální příznaky, ikterus nastává jen výjimečně. U 80 % infikovaných dochází po mnoholeté latenci k přechodu do chronicity a většinou ke vzniku chronické aktivní hepatitidy. Nebezpečný je hrozící rozvoj jaterní cirhózy a následně hepatocelulárního karcinomu (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015). Virová hepatitida C je nejzávažnější virovou hepatitidou, protože u ní stále není

dostupné očkování, léčba je náročná, a ne vždy úspěšná (Zatloukalová, Holý, Kollárová, 2017).

6.7.3 HIV/AIDS

Infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) je celosvětově rozšířené chronické, zatím nevyléčitelné onemocnění, které má za následek postupný rozvrat a vyčerpání imunitního systému. Toto onemocnění je celosvětově rozšířeno a odhaduje se, že aktuálně je infikováno přibližně 37 milionů osob. Srovnatelný počet osob této infekci již podlehl. V České republice bylo sledování HIV zahájeno v roce 1985 a od té doby bylo s infekcí HIV diagnostikováno již více než 3500 osob (Jilich, 2019).

Původcem onemocnění je retrovirus HIV (Human Immunodeficiency Virus), který se řadí do čeledi Retroviridae, rod Lentivirus (Šrámová, 2004). V současnosti jsou rozpoznány dva typy, HIV1 a HIV2, lišící se povrchovou strukturou, patogenitou, geografickým rozložením a některými epidemiologickými charakteristikami. Virus HIV je citlivý na teplo a je inaktivován běžnými dezinfekčními prostředky (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015). Je obsažen zejména v krvi, spermatu, poševním sekretu a mateřském mléce. V ostatních tělních tekutinách, jako je lymfa, cerebrospinální mok, sliny, moč, kloubní tekutina apod., je virus přítomen ve velmi nízké koncentraci (Jilich, 2019).

Zdrojem nákazy je infikovaný člověk s klinickými příznaky i bez příznaků v období latence. Nakažlivost začíná ještě v inkubační době, trvá do konce života. Největší množství viru bývá vylučováno hned v počátečním období, bezprostředně po nákaze a potom naopak později ke konci onemocnění (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015).

K přenosu viru dochází třemi způsoby, sexuálním stykem, krevní cestou a vertikálním přenosem z matky na dítě (Šrámová, 2004). K přenosu krevní cestou nejčastěji dochází k přenosu společným používáním jehel a stříkaček u injekčních uživatelů drog. Přenos HIV kontaminovanou krví při poranění hrozí také pracovníkům ve zdravotnictví. Riziko přenosu HIV při poranění ostrým předmětem je 0,3 % (Kulířová, 2018). Doposud nebyl prokázán přenosu viru HIV nepřímým kontaktem, ani prostřednictvím slz, bronchiálního sekretu, slin, moči styku, ale je možné uvažovat o přenosu předměty

osobní potřeby kontaminovanými krví infikované osoby, jako jsou zubní kartáček či žiletka (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015).

Infekce HIV se projevuje pestrým klinickým obrazem. Od nakažení do vzniku plně rozvinutého obrazu onemocnění AIDS obvykle uplyne zhruba 10 let i více (Šrámová, 2004). Inkubační doba od okamžiku vniku viru do buňky do prvních příznaků primoinfekce, je 2–6 týdnů, někdy i několik měsíců. V tomto období dochází u 50–90 % infikovaných osob k rozvinutí akutního retrovirového syndromu, který trvá asi dva týdny. Projevuje se jako chřipkové onemocnění, doprovázené mizící vyrážkou, nebo zduřením lymfatických uzlin. Pozitivita protilátek anti-HIV nastává se zpožděním, vyšetření je možné 8 týdnů po riziku (Kulířová, 2018). Po odeznění akutní fáze nastupuje asymptomatické období. Jedná se o bezpříznakové stadium HIV infekce, které trvá asi 3–5 let (Kulířová, 2018). Bývá označováno jako klinická kategorie A (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015). Symptomatické stádium bývá označované jako klinická kategorie B nebo stadium oportunních infekcí (Kulířová, 2018). Postupně dochází k rozvratu buněčné imunity, objevují trávící obtíže, poškození centrálního nervového systému, rozvrat buněčné imunity. V důsledku toho se organismus infikovaného stává méně odolným a objevují se tzv. malé oportunní infekce, např. pásový opar, kandidóza. Objevuje se horečka, průjmy, hubnutí (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015). Poslední, klinická kategorie C, nastává s nástupem závažných oportunních infekcí virového, parazitárního i bakteriálního původu a nádorů (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015). Již se jedná o stádium AIDS (acquired immune deficiency syndrome), syndrom získaného selhání imunity. Imunitní stav pacienta již nedokáže reagovat na patogeny a dochází k selhávání mnoha orgánů, které vede až k úplnému vyčerpání organismu (Kulířová, 2018).

Onemocnění HIV je nevyléčitelné, ale lze jej léčit. Léčená infekce HIV je v současné době v zemích s dostupnou kvalitní zdravotní péčí považována za chronické onemocnění vyvíjející se několik desítek let (Kulířová, 2018). Jedinou prokazatelně účinnou léčbou infekce HIV je použití antiretrovirotik, které různým způsobem blokují virové množení nejčastěji vlivem na virové enzymy a pomáhají zvrátit nepříznivou prognózu přirozeného průběhu infekce HIV (Jilich, 2019). Díky této terapii je dnes možné dosáhnout dlouholetého přežití infikovaných osob, které se může dosahovat až 30 až 40 let. Příčinou úmrtí u dobře léčeného pacienta nemusí být infekce HIV (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015).

Virus HIV představuje nebezpečí pro zdravotníky na celém světě (Šrámová, 2004). Většina pacientů se známou infekcí HIV je efektivně léčena a jejich virová nálož je velmi nízká, proto je u takových osob riziko přenosu nákazy na zdravotnického pracovníka velmi nízké (Jilich, 2019). Pro prevenci nákazy HIV ve zdravotnickém zařízení je třeba dodržovat obecná pravidla platná také pro ostatní infekce přenosné krví. Problém nastává v případě infekčních pacientů, kteří o své nákaze zatím neví nebo se neléčí.

6.7.4 Preventivní opatření

Základem prevence přenosu infekčních nákaz přenášených krví je provádění kontrolního **vyšetření krve** odebírané ve zdravotnických zařízeních. Všechny osoby, kterým je odebírána krev či její složky, musí absolvovat kontrolní vyšetření, aby se minimalizovalo riziko přenosu infekce. Základem laboratorního screeningu dárců krve na krví přenosné infekce jsou sérologická vyšetření stanovená ve vyhlášce 143/2008 Sb., o lidské krvi. Při každém odběru se provádí vyšetření diagnostických vzorků získaných od dárce, které zahrnují vyšetření k průkazu známek infekce následujících onemocnění: virem lidského imunodeficitu HIV 1 a 2, virem hepatitidy typu B a C a syfilis. Tato vyšetření jsou ze zákona povinná, jsou ale zatížena rizikem diagnostického okna, proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost jakékoliv manipulaci s biologickým materiálem.

Další významnou prevencí je **bezpečnost při zacházení s ostrým předmětem**. K poranění ostrým předmětem velmi často dochází při chybné manipulaci s jehlou. Pracovníci by měli při práci s jehlou či ostrým předmětem dodržovat zásady bezpečnosti práce. Zcela chybný a nepřipustný postup je opětovné nasazení krytu na použitou jehlu (Vejvalková, 2013). Použitou jehlu již nelze oddělovat od stříkačky, použitá stříkačka i s nasazenou jehlou se odkládá do kontejneru nebo do silnostěnné plastové nádoby (Saibertová a kol. 2017). V tomto případě je zásadní prevencí pravidelné školení pracovníků a znalost a dodržování bezpečnosti práce.

Jednou z nejefektivnějších a nejrozšířenějších metod prevence přenosu infekčních onemocnění je **očkování**. Úspěšné očkování zajistí dlouhodobou nevnímavost očkované osoby k dané infekci. U osob vystavených profesnímu riziku infekce se provádí

tzv. zvláštní očkování (Petrovová, 2010). V České republice je zvláštní očkování zdravotníků dáno Vyhláškou ministerstva zdravotnictví č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů. Do zvláštního očkování zdravotníků spadá očkování proti virové hepatitidě B a dále očkování proti spalničkám. U vybraných profesí, kde hrozí vyšší riziko vzniku vztekliny, se provádí i zvláštní očkování proti vzteklině.

Očkování představuje jedinou spolehlivou ochranu proti hepatitidě B (Rausová, Fialová, Kolářová, Kubenová, 2015). Od roku 1986 bylo v České republice zavedeno povinné očkování zdravotnických a sociálních pracovníků proti virové hepatitidě B (Brhel, Petrovová, 2009; Petrovová, 2010). Základní očkovací schéma sestává ze tří dávek neživé rekombinantní vakcíny podané v měsíci 0, 1 a 6.

Dle Vyhlášky ministerstva zdravotnictví č. 537/2006 Sb., je očkování proti virové hepatitidě B prováděno u osob pracujících na pracovištích s vyšším rizikem vzniku tohoto onemocnění, pokud jsou činné při vyšetřování a ošetřování pacientů, o něž mají pečovat. Mezi takto riziková pracoviště patří pracoviště chirurgických oborů, oddělení hemodialyzační a infekční, lůžková interní oddělení včetně léčen dlohodobě nemocných a interní pracoviště provádějící invazivní výkony, oddělení anesteziologicko-resuscitační, jednotky intenzivní péče, laboratoře pracující s lidským biologickým materiálem, zařízení transfuzní služby, pracoviště stomatologická, patologicko-anatomická, soudního lékařství, psychiatrická a pracoviště zdravotnické záchranné služby a dále domovy pro seniory, domovy pro osoby se zdravotním postižením, domovy se zvláštním režimem a azylové domy. Dále se zvláštní očkování proti virové hepatitidě B vztahuje na osoby činné v nízkoprahových programech pro uživatele drog a příslušníky vězeňské a justiční stráže. Stejně tak jsou očkováni studenti lékařských fakult, středních a vyšších odborných zdravotnických škol a škol připravujících pro činnosti v sociálních ústavech. Nástup na rizikové pracoviště je možný nejdříve po aplikaci druhé dávky vakcíny. (Göpfertová, Pazdiora, Petroušová, Dáňová, 2015).

U zaměstnanců a příslušníků složek integrovaného záchranného systému, u kterých je pravděpodobná vyšší expozice těmto virům při výkonu profese, se společně s očkováním proti virové hepatitidě B provádí i očkování proti virové hepatitidě A (Vyhláška č. 537/2006 Sb.).

V současné době existují vakcíny pouze proti virovým hepatitidám A a B. Očkovací látky proti těmto dvěma typům jsou dlouhodobě běžně dostupné v podobě monovakcín i kombinovaných vakcín. Imunizace proti těmto onemocněním je účinná a bezpečná. Zároveň chrání i proti virové hepatitidě D. Vakcína proti virové hepatitidě C nebyla zatím vyrobena. Stejně tak neexistuje vakcína proti hepatitidě E (Husa, 2013).

6.7.5 Represivní opatření

Pokud dojde k poranění pracovníka ostrým předmětem kontaminovaným krví, je doporučeno nejprve v místě poranění omýt kůži mýdlem a tekoucí vodou a následně ránu dezinfikovat dezinfekcí s virucidním účinkem. Poté nechat ránu několik minut spontánně krváčet, opětovně provést dezinfekci a nahlásit úraz vedoucímu pracovníkovi a zaznamenat do knihy úrazů. Do 72 hodin od poranění pak musí být proveden odběr krve na vyšetření protilátek proti hepatitidě B, C a onemocnění HIV. Podle potřeby je pak zajištěna imunoprofylaxe (Saibertová a kol., 2017).

Nasazení včasné postexpoziční profylaxe se může riziko přenosu infekce výrazně snížit. Postexpoziční očkování se v případě VHB realizuje podáním anti-HBs ze séra imunizovaných dárců (Saibertová a kol., 2017). Postexpoziční profylaxe je zdravotníkům hrazena zdravotní pojišťovnou (Kulířová, 2018). Závazné předpisy pro postexpoziční profylaxi byly v ČR opakovaně novelizovány. Současná profylaktická opatření po expozici biologickému materiálu při poranění ostrým předmětem v České republice lze považovat za dostatečná v prevenci přenosu VHB a HIV. Přenos VHC při absenci očkování představuje určité riziko především pro zdravotníky (Orságová a kol., 2014).

7. METODIKA

Výzkumná část diplomová práce v sobě kombinuje přístupy kvalitativního i kvantitativního výzkumu, jedná se tedy o smíšený výzkum. Pro zjištění úrovně zabezpečení kvality produktu byl proveden primární kvantitativní výzkum, kdy byly hodnoceny ukazatele kvality prostředí. Pro zjištění úrovně prevence rizikových faktorů práce, které mohou ovlivňovat zdravotní stav pracovníků byl použit výzkum kvalitativní.

Cílem práce je deskripce a analýza problému a návrh doporučení, které lze implementovat do praxe.

Metody sběru dat zahrnovaly:

- Rešeršní činnost a studium literatury dané problematiky dle tématu práce
- Obsahovou analýzu dokumentace
- Nestandardizované rozhovory s pracovníky

Metody analýzy dat zahrnovaly:

- Deskriptivní statistiku při zpracování získaných dat pro vyhodnocení kvality prostředí čistých prostor
- Obsahovou analýzu při zpracování rozhovorů s pracovníky a při zpracování kazuistiky
- SWOT analýzu

7.1 Monitoring kontroly prostředí čistých prostor

Analyzovaná data byla poskytnuta Ústavem hematologie a krevní transfúze v Praze. Data byla naměřena v období leden 2020 až leden 2022 v čistých prostorech spadajících pod oddělení Imunoterapie, kde probíhá výroba léčivých přípravků pro moderní terapie. Mikrobiologický i částicový monitoring byl prováděn dle standardních operačních postupů (dále jen SOP) pracoviště.

7.1.1 Mikrobiologický monitoring

Mikrobiologický monitoring byl hodnocen ve dvou stavebně oddělených prostorech:

- místnost s označením „B356“ je místnost s laminárním boxem třídy čistoty A, který obklopuje třída čistoty B;
- místnost s označením „B479“ je místnost s podtlakovým izolátorem třídy čistoty A, který obklopuje třída čistoty C.

Mikrobiologický monitoring za provozu byl prováděn třemi způsoby.

- a) Monitoring vzduchu je prováděn pasivní spadovou metodou. Označené misky jsou umístěny na testované místo tak, aby otevřená miska ležela agarem vzhůru. Takto jsou misky ponechány po celou dobu výrobního procesu, nejdéle však 4 hodiny, aby se zamezilo jejich vysychání. Pokud je odhadovaná doba operačního kroku kratší než 2 hodiny, nemusí být misky rozmístěny.
- b) Monitorování pracovních ploch, stěn, podlah, zařízení a přístrojů v čistých prostorech se provádí pomocí otisků. Otisková miska se otevře agarem ke kontrolované ploše a provede se otisk. Poté se otisková miska zavře a místo otisku se dezinfikuje otřením vhodnou bezúletovou tkaninou s dezinfekčním prostředkem.
- c) Monitorování rukavic je provedeno bezprostředně po ukončení výroby (např.: před přenesením vzorků do inkubátoru) ve třídě čistoty A. Rukavice nesmí být před monitoringem dezinfikovány. Testovaný pracovník provede otištění prstů pravé i levé ruky na agarovou misku. Poté pracovník provede dezinfekci rukavic postříkovou dezinfekcí.

K mikrobiologickému monitoringu byl použit tento materiál:

- sedimentační misky (průměr 90 mm) obsahující trypton-sojový agar s neutralizačními činidly, pro pasivní spady a pro otisk rukou pracovníků;
- otiskové misky (průměr 55 mm) obsahující trypton-sójový otiskový agar s neutralizačními činidly.

Kultivace spadových a otiskových misek probíhala v inkubátoru při teplotě 33 °C po dobu 3-4 dnů, poté jsou misky přemístěny do inkubátoru o teplotě 22 °C na dobu 5-7 dní. Pokud jsou na miskách při inkubaci ve 33 °C nalezeny kolonie, mohou být odeslány na identifikaci mikroorganismů bez další kultivace. Jsou-li v prostorech třídy A identifikovány mikroorganismy, mají být tyto izoláty zasílány na identifikaci a identifikovány až na úroveň druhu (SÚKL, 2018).

Odběrová místa obou místností vychází ze SOP pracoviště. Přehled odběrových míst a zvolená metoda monitoringu jsou uvedeny v tabulce č. 8 pro místnost B356 a v tabulce č. 9 pro místnost B479.

Tab. 8 Odběrová místa mikrobiologického monitoringu v B356

| Označení | Popis | Třída | Metoda |
|---|--|-------|----------------|
| Místnost B356 (třída čistoty A/B) – za provozu | | | |
| 356/A/O/SP/LB | Laminární box | A | Pasivní spad |
| 356/B/O/SP/MPBC | Materiálová propust B→C ^{Pozn.} | B | Pasivní spad |
| 356/B/O/SP/MPCB | Materiálová propust C→B ^{Pozn.} | B | Pasivní spad |
| 356/B/O/SP/INK | Inkubátor | B | Pasivní spad |
| 356/B/O/SP/VOZ | Vozík | B | Otisk |
| 356/B/O/OT/LED | Chladicí box | B | Otisk |
| 356/B/O/OT/VYS | Vysílačka | B | Otisk |
| 356/B/O/OT/MPBC | Materiálová propust B→C ^{Pozn.} | B | Otisk |
| 356/B/O/OT/INK | Inkubátor | B | Otisk |
| 356/B/O/OT/POD | Podlaha | B | Otisk |
| 356/A/O/OT/LB | Laminární box – střed | A | Otisk |
| 356/A/O/OT/LR-PR-1 | Pracovník 1 – levá a pravá ruka | A | Otisk rukavice |
| 356/A/O/OT/LR-PR-2 | Pracovník 2 – levá a pravá ruka | A | Otisk rukavice |

Pozn: Materiálová propust B→C slouží pro vstup materiálu, Materiálová propust C → B pro výstup materiálu z čistých prostor

Tab. 9 Odběrová místa mikrobiologického monitoringu v B479

| Označení | Popis | Třída | Metoda |
|---|--|-------|----------------|
| Místnost B479 (třída čistoty A/C) – za provozu | | | |
| 479/A/O/SP/IZO-L | Izolátor plocha – vlevo | A | Pasivní spad |
| 479/A/O/SP/IZO-P | Izolátor plocha – vpravo | A | Pasivní spad |
| 479/A/O/SP/MP | Materiálová propust v izolátoru | A | Pasivní spad |
| 479/C/O/SP/MP | Materiálová propust na izolátoru | C | Pasivní spad |
| 479/C/O/SP/VOZ | Vozík | C | Pasivní spad |
| 479/C/O/SP/MP-DC | Materiálová propust D→C ^{Pozn.} | C | Pasivní spad |
| 479/A/O/OT/IZO | Izolátor – střed | A | Otisk |
| 479/A/O/OT/INK | Inkubátor | A | Otisk |
| 479/A/O/OT/ELE | Elektroporátor | A | Otisk |
| 479/A/O/OT/MP | Materiálová propust v izolátoru | A | Otisk |
| 479/A/O/OT/CEN | Centrifuga | A | Otisk |
| 479/A/O/OT/LR-PR-1 | Pracovník 1 – levá a pravá ruka | A | Otisk rukavice |
| 479/A/O/OT/LR-PR-2 | Pracovník 2 – levá a pravá ruka | A | Otisk rukavice |

Pozn: Materiálová propust D → C slouží pro vstup i výstup materiálu, toky jsou od sebe časově odděleny.

7.1.2 Částicový monitoring

Při každém výrobním kroku je ve třídě čistoty A a B prováděn kontinuální monitoring částic ve vznosu. Vyhodnocování dat kontinuálního monitoringu se provádí v souladu s VYR-36 (SÚKL, 2009 A), kde je uvedena klasifikace pro jednotlivé třídy ve sloupci „Za provozu“ podle počtu částic na m³. Při měření se vyhodnocuje počet vyhovujících a nevyhovujících vzorků. Odběrová místa, varovné a akční limity jsou stanovené dle SOP pracoviště.

Částicový monitoring byl hodnocen ve dvou stavebně oddělených prostorech:

- místnost s označením „B356“ je místnost s laminárním boxem třídy čistoty A, který obklopuje třída čistoty B – monitoring hodnocen ve třídě A a B;
- místnost s označením „B479“ je místnost s izolátorem třídy čistoty A, který obklopuje třída čistoty C, monitoring hodnocen pouze ve třídě A.

Pro částicový monitoring v místnosti B356 v laminárním boxu ve třídě A je primárně používán čítač částic s velkým průtokem. Čítač částic je v režimu kontinuálního monitoringu přednastaven tak, aby odebíraný objem byl 500L/ 5 min.

Pro kontinuální monitoring částic v místnosti B356 ve třídě B je používán čítač částic s malým průtokem. Čítač částic použitý ve třídě B má průtok 2,83 L/min. Pro monitoring je použito nastavení, kdy je zaznamenáván kumulativní vzorek po 10 L.

V místnosti B479 se pro kontinuální monitoring v místnost v izolátoru třídy čistoty A používá čítač částic s průtokem 2,83 L/min. Pro monitoring je použito nastavení, kdy je ukládán kumulativní vzorek po 5 minutách (0,014 m³).

Ve třídě čistoty C se kontinuální monitoring částic neprovádí.

7.2 Výzkumný soubor pro nestandardizované rozhovory s pracovníky

Jako metoda kvalitativního výzkumu byla zvolena metoda nestandardizovaného rozhovoru s pracovníky, a to na základě nízkého počtu respondentů. Na základě nepraviděpodobnostního účelového výběru bylo jako výzkumný soubor vybráno pět zaměstnanců oddělení Imunoterapie Ústavu hematologie a krevní transfúze v Praze, kteří jsou kvalifikováni pro práci v čistých prostorech, přičemž podmínkou zařazení do výzkumného souboru bylo to, že práci v čistých prostorech reálně vykonávají. Popis výzkumného souboru je uveden v tabulce č. 10.

Tab. 10 Charakteristika výzkumného souboru

| | Věk | Pohlaví | Délka praxe v ČP ¹ v letech | Vzdělání | Úsek |
|--------------------|-----|---------|---|----------|------------------|
| Pracovník 1 | 35 | žena | 11 | VŠ | Výroba |
| Pracovník 2 | 41 | žena | 7 | VŠ | Výroba |
| Pracovník 3 | 22 | žena | 3 | SŠ | Výroba |
| Pracovník 4 | 25 | žena | 4 | SŠ | Výroba |
| Pracovník 5 | 33 | žena | 4 | SŠ | Kontrola kvality |

¹ ČP – čisté prostory pro přípravu sterilních léčivých přípravků, dobou trvání se rozumí i pracovní poměr na jiných pracovištích

8. VÝSLEDKY

8.1 Monitoring kvality prostředí čistých prostor

V rámci hodnocení kvality prostředí byla provedena analýza dat mikrobiologického a částicového monitoringu v místnostech s označením B356 a B479. U každého výrobního kroku byl prováděn mikrobiologický a částicový monitoring dle platných SOP pracoviště.

Data mikrobiologického monitoringu jsou přiloženy v Příloze č. 2 pro místnost B356 a v Příloze č. 3 pro místnost B479.

Data částicového monitoringu jsou přiloženy v Příloze č. 4 pro místnost B356 a v Příloze č. 5 pro místnost B479.

8.1.1 Mikrobiologický monitoring prostředí

Výstupem mikrobiologického monitorování je počet nalezených kolonií na misce, označovaný jako CFU (z angl. colony forming units). U výrobních kroků, kde je předpokládána doba trvání kratší než 2 hodiny, nebyly ve třídě čistoty B a C rozmístěny spadové misky. U výrobních kroků, kdy nebyly využívány některá zařízení, nebyly tato zařízení součástí monitorování. Počet měření se tak u jednotlivých odběrových míst liší.

Následně byly provedeny tyto analýzy:

- porovnání počtu vybraných operací a hodnocení nárůstu CFU;
- vyhodnocení monitoringu jednotlivých odběrových míst;
- porovnání počtu izolátů nalezených v různých třídách čistoty;
- porovnání identifikovaných izolátů nalezených ve třídě čistoty A;
- porovnání výsledků monitoringů s doporučenými limity dle VYR-36.

a. Porovnání počtu výrobních operací a hodnocení nárůstů CFU

Ve sledovaném období bylo celkově provedeno a zmonitorováno 219 výrobních operací v obou místnostech, z toho 136 operací (62,1 %) bylo provedeno v místnosti B365

(laminární box třídy čistoty A, na pozadí B) a 83 operací (37,9 %) v místnosti B479 (izolátor třídy čistoty A, na pozadí C).

V místnosti B356 bylo za sledované období celkově provedeno 136 výrobních operací, přičemž ve 110 případech (80,9 %) nebyl při mikrobiologickém monitoringu zaznamenán nárůst CFU a ve 26 případech (19,1 %) nárůst CFU zaznamenán byl.

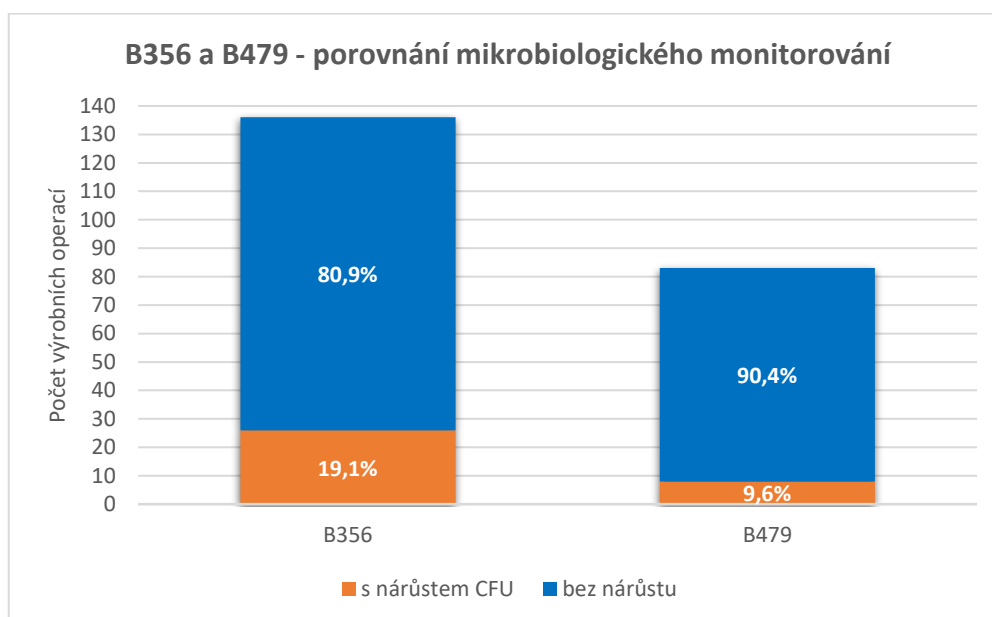
V místnosti B479 bylo za sledované období celkově provedeno 83 výrobních kroků, přičemž v 75 případech (90,4 %) nebyl při mikrobiologickém monitoringu zaznamenán nárůst CFU a v 8 případech (9,6 %) nárůst CFU zaznamenán byl.

Porovnání počtu výrobních kroků v jednotlivých místnostech zobrazuje tabulka č. 11. Vyhodnocení počtu monitoringů s nárůstem CFU a bez nárůstu a znázorňuje obrázek č. 1.

Tab. 11 Porovnání počtu provedených monitoringů pro místnosti B365 a B479

| Místnost | Počet monitoringů s nárůstem CFU ≥ 1 | Počet monitoringů bez nárůstu | Počet monitoringů celkem |
|-------------|---|-------------------------------|--------------------------|
| B356 | 26 | 110 | 136 |
| B479 | 8 | 75 | 83 |

Obr. 1 Počty mikrobiologických monitoringů v B356 a B479



b. Vyhodnocení monitoringu jednotlivých odběrových míst

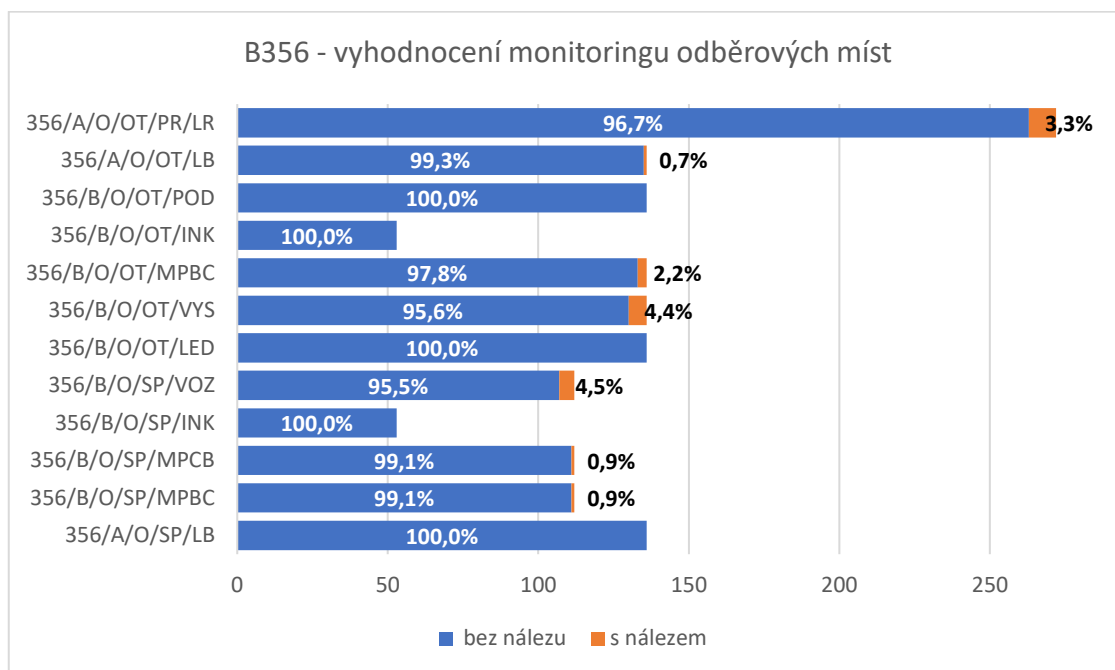
Pro každé odběrové místo byl proveden poměr počtu nárůstu CFU ≥ 1 (sečteno pro 22 °C i 33 °C) ku celkovému počtu provedených měření na daném odběrovém místě, vyjádřený procentuálně. Ve výsledcích je nutno zohlednit, že monitoring rukou je vždy prováděn u dvou pracovníků, počet odebraných vzorků je dvojnásobě vyšší.

Výsledky vyhodnocení mikrobiologického monitoringu pro jednotlivá odběrová místa v místnosti B356 shrnuje tabulka č. 12 a obrázek č. 2. Porovnání celkového počtu nalezených CFU na jednotlivých odběrových místech shrnuje obrázek č. 3.

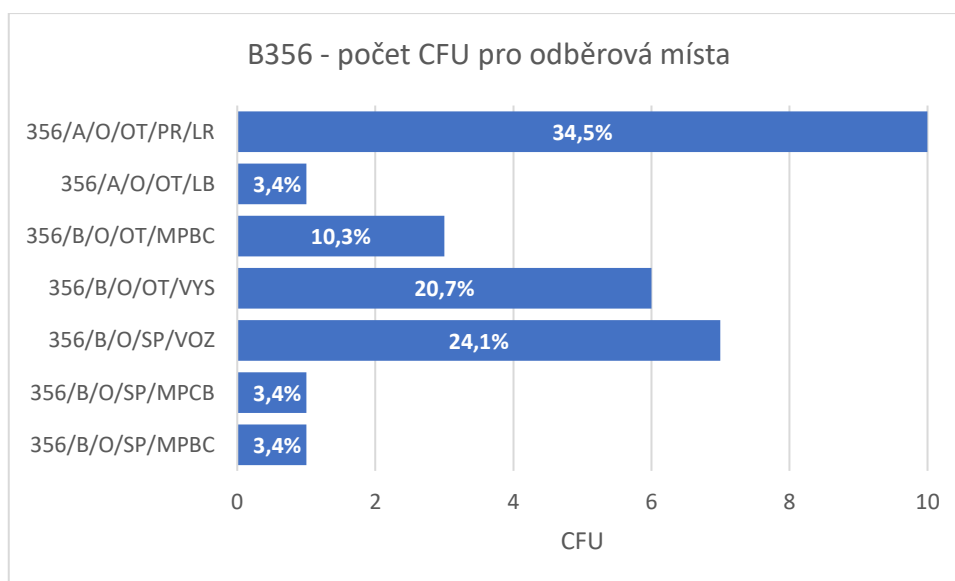
Tab. 12 Vyhodnocení monitoringu odběrových míst v místnosti B356

| Místnost B356 | Počet monitoringů | | | Nalezeno CFU | |
|-------------------------|--------------------------|-------------------|----------|---------------------|--------------|
| | celkem | s nárůstem | % | celkem | % CFU |
| 356/A/O/SP/LB | 136 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 356/B/O/SP/MPBC | 112 | 1 | 0,9 % | 1 | 3,4 % |
| 356/B/O/SP/MPCB | 112 | 1 | 0,9 % | 1 | 3,4 % |
| 356/B/O/SP/INK | 53 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 356/B/O/SP/VOZ | 112 | 5 | 4,5 % | 7 | 24,1 % |
| 356/B/O/OT/LED | 136 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 356/B/O/OT/VYS | 136 | 6 | 4,4 % | 6 | 20,7 % |
| 356/B/O/OT/MPBC | 136 | 3 | 2,2 % | 3 | 10,3 % |
| 356/B/O/OT/INK | 53 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 356/B/O/OT/POD | 136 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 356/A/O/OT/LB | 136 | 1 | 0,7 % | 1 | 3,4 % |
| 356/A/O/OT/PR-LR | 272 | 9 | 3,3 % | 10 | 34,5 % |

Obr. 2 Porovnání vyhodnocení monitoringu odběrových míst v B356



Obr. 3 Porovnání celkového počtu CFU na odběrových místech v B356

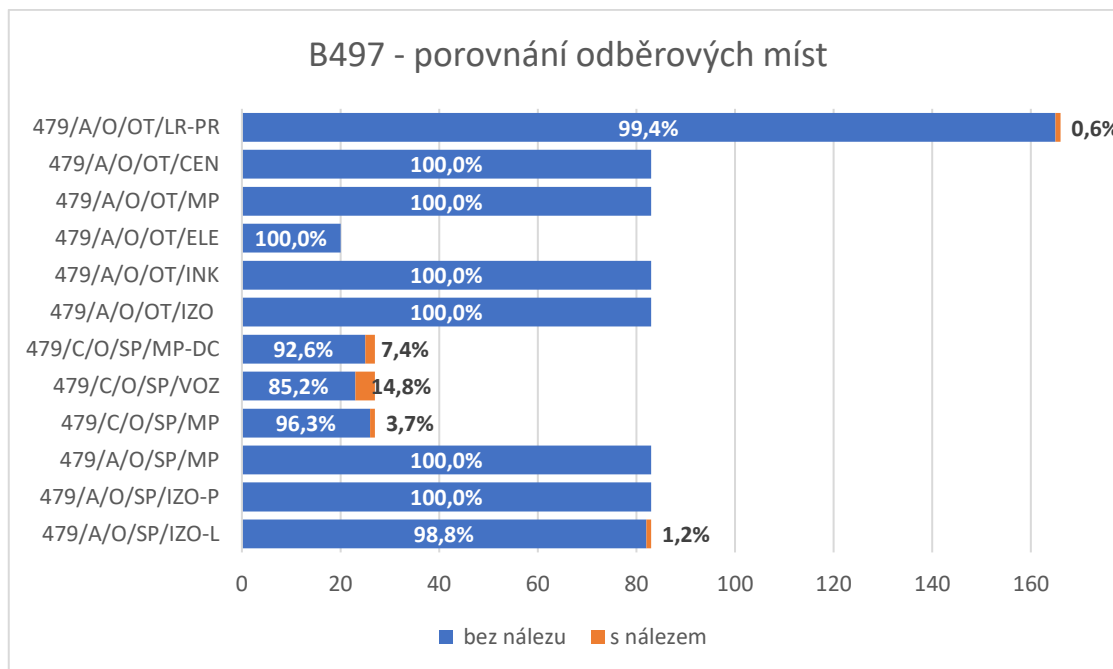


Výsledky vyhodnocení mikrobiologického monitoringu pro jednotlivá odběrová místa v místnosti B479 a porovnání celkového počtu nalezených CFU na jednotlivých odběrových místech shrnuje tabulka č. 13 a obrázek č. 4. č. a obrázek č. 5.

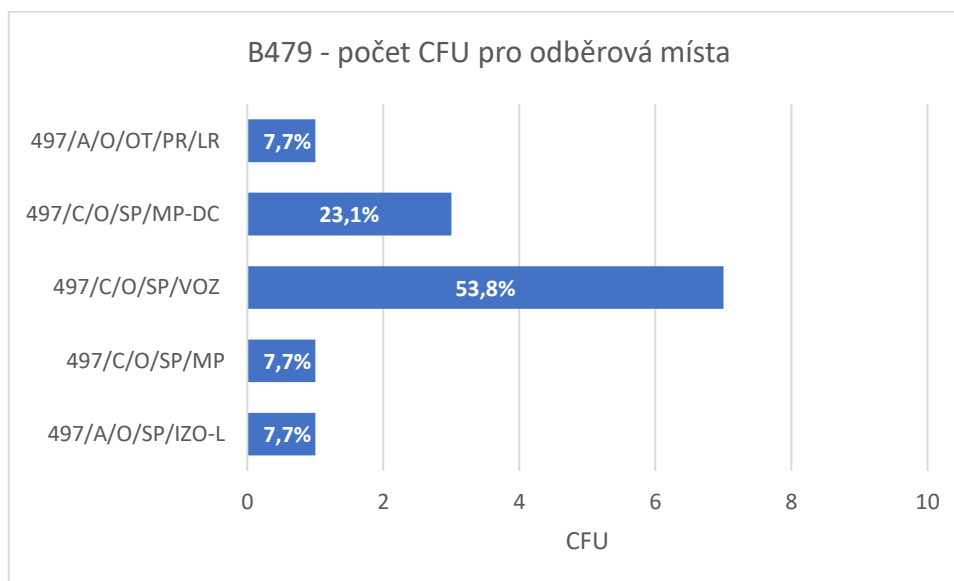
Tab. 13 Vyhodnocení monitoringu odběrových míst v B479

| Místnost B479 | Počet monitoringů | | | Nalezeno CFU | |
|-------------------------|-------------------|--------|--------|--------------|--------|
| Kód odběru | celkem | nárůst | % | celkem | % |
| 479/A/O/SP/IZO-L | 83 | 1 | 1,2 % | 1 | 7,7 % |
| 479/A/O/SP/IZO-P | 83 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 479/A/O/SP/MP | 83 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 479/C/O/SP/MP | 27 | 1 | 3,7 % | 1 | 7,7 % |
| 479/C/O/SP/VOZ | 27 | 4 | 14,8 % | 7 | 53,8 % |
| 479/C/O/SP/MP-DC | 27 | 2 | 7,4 % | 3 | 23,1 % |
| 479/A/O/OT/IZO | 83 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 479/A/O/OT/INK | 83 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 479/A/O/OT/ELE | 20 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 479/A/O/OT/MP | 83 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 479/A/O/OT/CEN | 83 | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 479/A/O/OT/LR-PR | 166 | 1 | 0,6 % | 1 | 7,7 % |

Obr. 4 Porovnání vyhodnocení monitoringu odběrových míst v B479



Obr. 5 Porovnání celkového počtu CFU na odběrových místech v B479



c. Porovnání počtu izolátů nalezených v různých třídách čistoty

V místnosti B356 bylo za sledované období zaznamenáno celkem 26 monitoringů s nálezem, kdy celkový počet nalezených CFU byl 29, z toho 18 izolátů (62 %) bylo ve třídě čistoty B a 11 izolátů (38 %) ve třídě čistoty A.

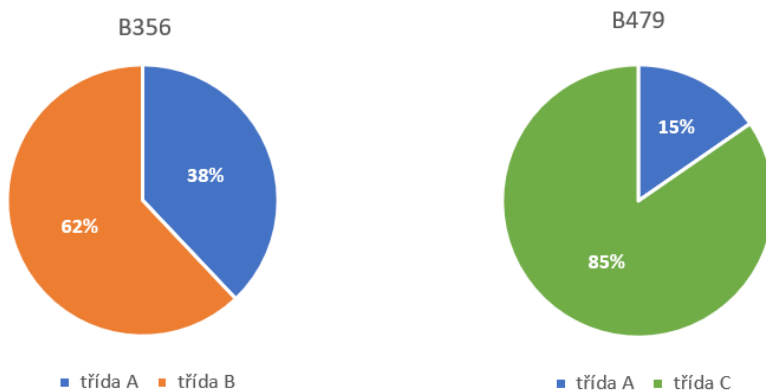
V místnosti B479 bylo za sledované období zaznamenáno celkem 8 monitoringů s nálezem, kdy celkový počet nalezených CFU byl 13, z toho 11 izolátů (85 %) bylo ve třídě čistoty C a 2 izoláty (15 %) ve třídě čistoty A.

Počet CFU nalezených v místnostech B356 a B479, rozdělený dle jednotlivých tříd čistoty je uveden v tabulce č. 14 a znázorněn na obrázku č. 6.

Tab. 14 Rozdělení počtu izolátů dle třídy čistoty

| Místnost | Počet CFU | | |
|-------------|-----------|---------|---------|
| | Třída A | Třída B | Třída C |
| B356 | 11 | 18 | N/A |
| B479 | 2 | N/A | 11 |

Obr. 6 Rozdělení nalezených izolátů dle třídy čistoty

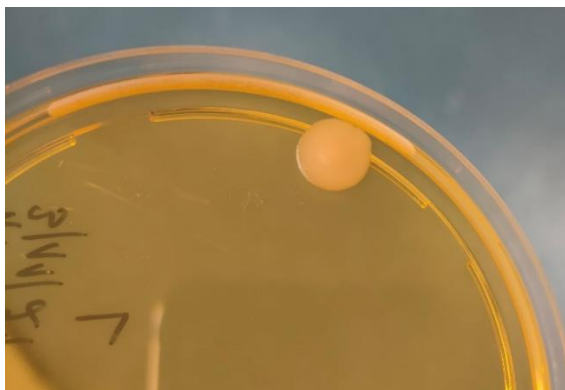


d. Porovnání identifikovaných izolátů nalezených ve třídě čistoty A

Ve sledovaném období bylo ve třídě A celkem nalezeno 13 izolátů, z toho 11 izolátů (84 %) pocházelo z otisků rukavic pracovníka, 1 izolát (8 %) byl nalezen při otisku pracovní plochy a 1 izolát (8 %) byl nalezen ve spadu při monitorování ovzduší.

Izoláty nalezené ve třídě A byly identifikovány pomocí metody MALDI-TOF. Bylo zjištěno, že 46 % CFU, nalezených ve třídě čistoty A, spadá do rodu *Paenibacillus sp.*, 23 % do rodu *Bacillus sp.*, 15 % do rodu *Staphylococcus sp.*, a 8 % do rodu *Micrococcus sp.*, 8 % nárůstů tvořilo sterilní mycelium. Pro představu je přiložen obrázek č. 7, na kterém je zobrazen izolát získaný otiskem rukavic pracovníka, identifikovaný jako *Bacillus simplex*. Identifikace izolátů a jejich zastoupení je uvedeno v tabulce č. 15 a na obrázku č. 8. Z důvodu nízkého počtu izolátů ve třídě čistoty A v místnosti B479 bylo zastoupení veškerých identifikovaných izolátů zobrazeno v jednom grafu.

Obr. 7 Nárůst *Bacillus simplex* na agarové misce

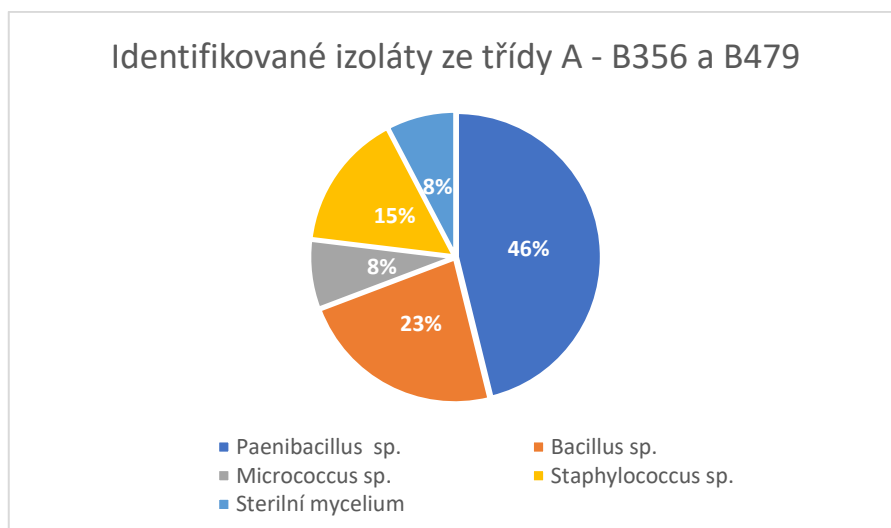


Zdroj: Oddělení Imunoterapie, ÚHKT

Tab. 15 Identifikace izolátů izolovaných ve třídě čistoty A

| Datum | Označení | Odběrové místo | Identifikace |
|--|------------------|------------------|-----------------------------------|
| Místnost B356 – třída čistoty A/B | | | |
| 24.6.2020 | 356/A/O/OT/ LR | Ruce pracovník 1 | <i>Paenibacillus favisporus</i> |
| 29.6.2020 | 356/A/O/OT/ LR | Ruce pracovník 1 | <i>Paenibacillus favisporus</i> |
| 8.9.2020 | 356/A/O/OT/ LR | Ruce pracovník 2 | <i>Paenibacillus amylolyticus</i> |
| 12.4.2021 | 356/A/O/OT/ PR | Ruce pracovník 1 | <i>Paenibacillus pabuli</i> |
| 24.5.2021 | 356/A/O/OT/ LR | Ruce pracovník 3 | <i>Bacillus cereus</i> |
| 16.6.2021 | 356/A/O/OT/ PR | Ruce pracovník 1 | <i>Paenibacillus polymyxa</i> |
| 20.7.2021 | 356/A/O/OT/ PR | Ruce pracovník 3 | <i>Micrococcus luteus</i> |
| 20.7.2021 | 356/A/O/OT/ PR | Ruce pracovník 3 | <i>Staphylococcus auricularis</i> |
| 21.7.2021 | 356/A/O/OT/ LR | Ruce pracovník 3 | sterilní mycelium |
| 27.7.2021 | 356/A/O/OT/ LB | Laminární box | <i>Paenibacillus lautus</i> |
| 18.1.2022 | 356/A/O/OT/ LR | Ruce pracovník 2 | <i>Bacillus infantis</i> |
| Místnost B479 – třída čistoty A/C | | | |
| 05.07.2021 | 497/A/O/SP/IZO-L | Izolátor pravá | <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| 03.11.2021 | 479/A/O/OT/ LR | Ruce pracovník 1 | <i>Bacillus simplex</i> |

Obr. 8 Identifikované izoláty ze třídy A v B356 a B479



e. Porovnání výsledků monitoringů s doporučenými limity dle VYR-36

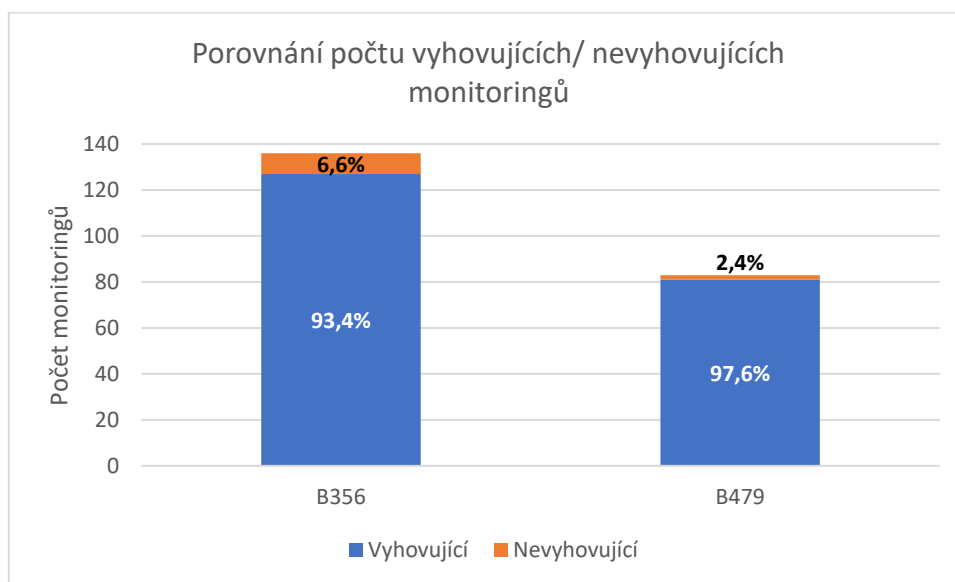
U monitoringů, kde byl zaznamenán nárůst CFU, bylo provedeno srovnání počtu CFU s doporučenými limity mikrobiální kontaminace za provozu, uvedenými v pokynu 36- VYR, viz tabulka č. 5, str. 20 (SÚKL, 2009 A). Porovnání počtu nalezených CFU s doporučenými limity zobrazuje tabulka č. 16. Monitoringy s překročeným limitem jsou v tabulce zvýrazněny. Obrázek č.9 znázorňuje porovnání počtu vyhovujících a nevyhovujících monitoringů pro místnost B356 a B479.

Tab. 16 Porovnání počtu nalezených CFU s limity ve 36-VYR (SÚKL, 2009 A)

| Datum | Kód odběru | Metoda | Třída čistoty | CFU | Limit CFU | Vyhovuje |
|------------|------------------|--------|---------------|-----|-----------|----------|
| 05.03.2020 | 356/B/O/OT/VYS | otisk | B | 1 | 5 | ANO |
| 13.05.2020 | 356/B/O/SP/MPBC | spad | B | 1 | 5 | ANO |
| 22.05.2020 | 356/B/O/OT/VYS | otisk | B | 1 | 5 | ANO |
| 02.06.2020 | 356/B/O/OT/MPBC | otisk | B | 1 | 5 | ANO |
| 04.06.2020 | 479/C/O/SP/VOZ | spad | C | 1 | 50 | ANO |
| 08.06.2020 | 356/B/O/SP/VOZ | spad | B | 1 | 5 | ANO |
| 08.06.2020 | 479/C/O/SP/MP-DC | spad | C | 2 | 50 | ANO |
| 10.06.2020 | 356/O/SP/MPBC | spad | B | 1 | 5 | ANO |
| 18.06.2020 | 479/C/O/SP/MP-DC | spad | C | 1 | 50 | ANO |
| 19.06.2020 | 356/B/O/OT/VYS | otisk | B | 1 | 5 | ANO |
| 24.06.2020 | 356/A/O/OT/LR | otisk | A | 1 | < 1 | NE |
| 29.06.2020 | 356/A/O/OT/LR | otisk | A | 1 | < 1 | NE |
| 30.06.2020 | 356/B/O/OT/MPBC | otisk | B | 1 | 5 | ANO |
| 03.08.2020 | 356/B/O/OT/VYS | otisk | B | 1 | 5 | ANO |
| 08.09.2020 | 356/A/O/OT/LR | otisk | A | 1 | < 1 | NE |
| 10.09.2021 | 356/B/O/SP/VOZ | spad | B | 1 | 5 | ANO |
| 14.10.2020 | 356/B/O/OT/VYS | otisk | B | 1 | 5 | ANO |
| 21.10.2020 | 356/B/O/OT/VYS | otisk | B | 1 | 5 | ANO |
| 21.10.2020 | 479/C/O/SP/VOZ | spad | C | 1 | 50 | ANO |
| 12.04.2021 | 356/A/O/OT/PR | otisk | A | 1 | < 1 | NE |
| 24.05.2021 | 356/B/O/OT/MPBC | otisk | B | 1 | 5 | NE |
| | 356/A/O/OT/PR | otisk | A | 1 | < 1 | |

| Datum | Kód odběru | Metoda | Třída čistoty | CFU | Limit CFU | Vyhovuje |
|------------|------------------|--------|---------------|-----|-----------|----------|
| 26.05.2021 | 479/C/O/SP/VOZ | spad | C | 1 | 50 | ANO |
| 16.06.2021 | 356/A/O/OT/PR | otisk | A | 1 | 5 | ANO |
| 26.06.2021 | 356/B/O/SP/VOZ | spad | B | 1 | 5 | ANO |
| 05.07.2021 | 479/A/O/SP/IZO-L | spad | A | 1 | < 1 | NE |
| 21.07.2021 | 356/A/O/OT/PR | otisk | A | 2 | < 1 | NE |
| 27.07.2021 | 356/A/O/OT/LR | otisk | A | 1 | < 1 | NE |
| 28.07.2021 | 356/A/O/OT/LB | otisk | A | 1 | < 1 | NE |
| 08.02.2021 | 356/B/O/SP/VOZ | spad | B | 2 | 5 | ANO |
| 02.09.2021 | 356/B/O/SP/VOZ | spad | B | 2 | 5 | ANO |
| 30.09.2021 | 479/C/O/SP/MP | spad | C | 1 | 50 | ANO |
| | 479/C/O/SP/VOZ | spad | C | 4 | 50 | |
| 03.11.2021 | 479/A/O/OT/LR | otisk | A | 1 | < 1 | NE |
| 18.01.2022 | 356/A/O/OT/LR | otisk | A | 1 | < 1 | NE |

Obr. 9 Porovnání počtu vyhovujících a nevyhovujících monitoringů



8.1.2 Částicový monitoring

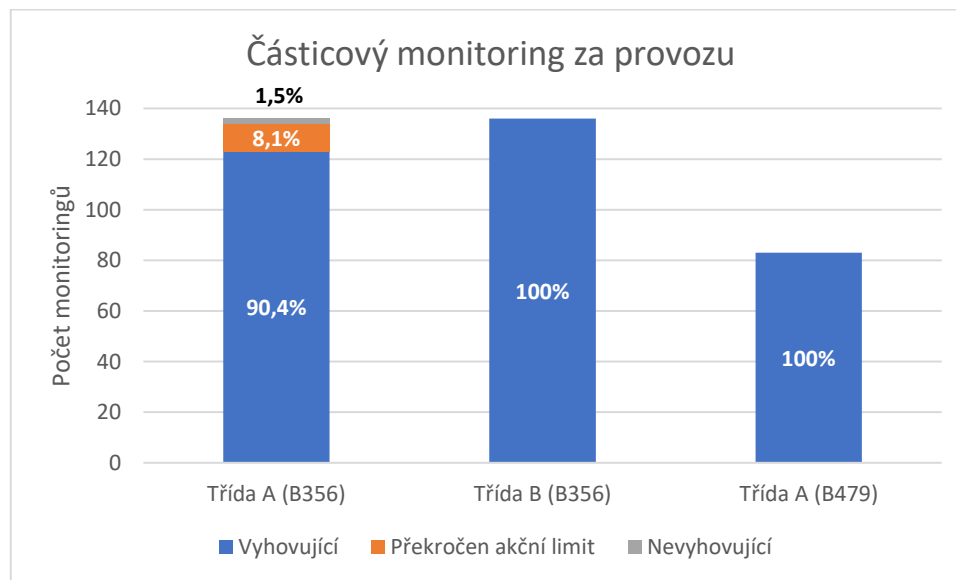
V rámci kontroly kvality prostředí čistých prostor byl hodnocen částicový monitoring za provozu, jehož výstupem je počet částic ve vznosu při probíhajících výrobních operacích.

Celkový počet provedených částicových monitoringů, počet monitoringů, kdy byl překročen akční limit a počet nevyhovujících monitoringů je uveden v tabulce č. 17 a na obrázku č. 10.

Tab. 17 Částicové monitoringy pro jednotlivé místnosti a třídy čistoty

| | Třída A (B356) | Třída B (B356) | Třída A (B479) |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Celkem monitoringů | 136 | 136 | 83 |
| Vyhovující monitoringy | 123 | 136 | 83 |
| Překročen akční limit | 11 | 0 | 0 |
| Nevyhovující | 2 | 0 | 0 |

Obr. 10 Částicový monitoring pro jednotlivé místnosti a třídy čistoty



8.2 Kazuistika – Mikrobiální kontaminace ve třídě čistoty A

V období od 04/2021 do 07/2021, byl v místnosti B356, ve třídě čistoty A, obklopené třídou čistoty B, zaznamenán zvýšený nárůst CFU při vyhodnocování otisků rukou pracovníků. V tomto období bylo vyhodnoceno pět monitoringů jako nevyhovující, z důvodu překročení limitu mikrobiální kontaminace ve třídě čistoty A. Bylo provedeno šetření, kdy byly zjištěny následující okolnosti. V tomto období došlo k navýšení počtu prováděných výrobních operací s dobou trvání delší než 2 hodiny, s čím souvisí také navýšení množství spotřebního materiálu prokládaného materiálovou propustí. Kontaminace rukavic pracovníků byla pravděpodobně způsobena dvěma faktory. Prvním faktorem mohla být nedostatečná sanitace prokládaného materiálu vstupujícího do čistých prostor. Obalové materiály se sanitují postřikem dezinfekcí a dále otřením sterilní bezúletovou utěrkou navlhčenou dezinfekčním prostředkem. Je nutné sanitovat veškeré záhyby obalů. Pokud toto není prováděno, hrozí zanesení mikroorganismů do čistých prostor, kde při manipulaci s materiálem, například při vybalování, může dojít k přenosu na rukavice pracovníka. Jako druhý faktor se jeví nedostatečná sanitace rukavic pracovníka v průběhu výrobní operace, kdy dojde k přenosu kontaminace z obalu na ruce pracovníka a poté není provedena dostatečná sanitace rukavic pracovníka postřikovou dezinfekcí. V rámci nápravných opatření bylo provedeno opakované proškolení pracovníků z předepsaných postupů dezinfekce materiálu a dále pracovníci byli upozorněni na důležitost častějšího provádění dezinfekce rukou, a to zejména po manipulaci s materiálem. Poté již problém s opakovanou kontaminací rukou neobjevil.

8.3 Zhodnocení pracoviště z hlediska rizikových faktorů a bezpečnosti práce

Na pracovišti se nachází šest pracovníků, kteří jsou kvalifikováni k práci v čistých prostorech, z nichž dva pracovníci vykonávají práci v úseku kontroly kvality a čtyři pracovníci spadají do výrobního úseku. Každý z těchto pracovníků každoročně absolvuje školení o práci v systému správné výrobní praxe a pracovníci výroby jsou každých šest měsíců validováni pro aseptickou práci.

8.3.1 Pracovní podmínky na pracovišti

Pracovníci v čistých prostorech jsou zaměstnáni na pozici odborný pracovník v laboratorních metodách nebo zdravotní laborant. Na oddělení Imunoterapie pracují v jednosměnném provozu. Pracovní doba je stanovena na 40 hodin týdně a je rozvržena rovnoměrně do pětidenního pracovního týdne, kdy pracovními dny jsou pondělí až pátek. Pracovníci nevykonávají práci v noci. Pracoviště má uzavřenou smlouvu s poskytovatelem pracovně lékařských služeb. Pracovníci absolvují periodickou lékařskou prohlídku jednou za 2 roky, jejichž součástí je i vyšetření pracovníků na bacilonosičství. V rámci kategorizace prací jsou všichni pracovníci vykonávající práci v čistých prostorech zařazeni do kategorie 2R.

Součástí pracoviště oddělení Imunoterapie jsou prostory kanceláří, čisté prostory a skladové prostory. Všechny místnosti jsou od sebe stavebně oddělené. Každý pracovník má v prostoru kanceláří k dispozici vlastní stůl s počítačem a šatní skříňku. Na pracovišti jsou zaměstnancům k dispozici sprchy a je zajištěn pitný režim ve formě barelů s pitnou vodou.

Čisté prostory slouží k výrobě imunoterapeutických léčivých přípravků pro moderní terapie. Jsou rozděleny na prostory pro genovou a negenovou terapii. Nacházejí se na dvou podlažích. Základní parametry vzduchotechnického systému čistých prostor jsou shrnuty v tabulce č. 18.

Tab. 18 Základní parametry čistých prostor

| Parametr | Hodnota |
|---|------------|
| Teplota vzduchu v čistých prostorech třída B, C | 22 ± 2 °C |
| Relativní vlhkost čistých prostorů třídy B, C | Max. 65 % |
| Přetlak vůči okolí za provozu | 10–55 Pa |
| Přetlak mezi třídami čistoty | Min. 10 Pa |

Zdroj: Oddělení Imunoterapie, ÚHKT

Teplota ani relativní vlhkost nemají vliv na kvalitu vyráběného produktu.

Čisté prostory pro negenovou terapii jsou tvořeny místnostmi třídy čistoty B s laminárním boxem třídy A, kde probíhají výrobní operace, pomocnou místností třídy C, kde je realizován tok materiálu, dále personální propustí B/C, personální propustí C/D,

umývárnu a vstupní předsíň. Čisté prostory pro genovou terapii tvoří místnost třídy čistoty C s podtlakovým izolátorem, personální propust C/D s umývárnu, místnost třídy D a vstupní předsíň. Z provozních důvodů je nutné udržovat tlakovou kaskádu mezi jednotlivými třídami čistoty, kdy přetlak mezi jednotlivými třídami je minimálně 10 Pa. Ve třídě čistoty B, kde probíhají výrobní operace je přetlak vůči okolí 55 Pa a ve třídě čistoty C je přetlak 40 Pa.

8.3.2 Zhodnocení osobních ochranných pracovních pomůcek

Pro vstup do čistých prostor třídy čistoty B i C jsou využívány ochranné kombinézy s kapucí a vysokými návleky na nohy, určené do čistých prostor. Kombinézy jsou navrženy tak, aby poskytovaly uživateli pohodlí, ale zároveň tak, aby byla zajištěna kontrola kontaminace. Výrobce udává následující technické parametry materiálu: 98 % polyester, 2 % uhlík; kepr 3/2, 114 g/m². Kombinézy jsou vhodné pro prostředí třídy ISO 5 až ISO 8 (třída A až D). Součástí kombinézy je také všitá obličejová maska.

Pro vstup do třídy čistoty B je navíc vyžadován spodní oděv pod kombinézu, který se skládá ze sterilní haleny a kalhot. Jedná se o nízkogramážní doplňkové oděvy pro pracovníky. Výrobce udává následující technické parametry materiálu: 98 % polyester, 2 % uhlík; kepr 1/1, 100 g/m². Kombinézy jsou vhodné pro prostředí třídy ISO 7 a ISO 8 (třída C, D). Vytvořením dvojité vrstvy oděvu má cíl zabránit omezit šíření částic odlučovaných z povrchu těla pracovníka, což představuje vyšší ochranu produktu před kontaminací, ale také zvýšení tepelné zátěže pro pracovníka.

Při vstupu do čistých prostor si pracovníci převlékají i ponožky, snižuje se tak riziko zanesení kontaminace do kontrolovaných prostor. Výrobce udává následující technické parametry materiálu: 98 % polyester, 2 % uhlík; kepr 3/2, 114 g/m². Ponožky jsou vhodné pro prostředí třídy ISO 5 až ISO 8 (třída A až D).

Ochranné kombinézy, spodní oděv pro kombinézy i ponožky do čistých prostor jsou oděvy určené k opakovatelnému praní, které probíhá v externí prádelně. Tam jsou oděvy čištěny, je provedena částicová dekontaminace, sterilizace a kombinézy jsou finálně baleny. Oděvy určené ke vstupu do čistých prostor jsou znázorněny na Obrázku č. 11.

Dalšími používanými OOPP jsou sterilní rukavice. Jedná se o speciální chirurgické rukavice z jemného světlého latexu s patentovanou syntetickou vnitřní vrstvou, která umožňuje jejich snadné a rychlé nasazení. Rukavice jsou bez obsahu pudru, jsou hypoalergenní a nepropouští vzduch. Jedná se o plně anatomické rukavice s rolovaným lemem s dobrými hmatovými vlastnostmi. Pro zvýšení ochrany produktu nosí pracovníci rukavice ve dvou vrstvách. Snadné nasazování rukavic je jedním z klíčových aspektů pro dodržení aseptické práce. U žádného pracovníka nebyla zaznamenána alergie na latex.

Obr. 11 Oděvy určené pro vstup do čistých prostor



Oděv pro vstup do čistých prostor

Spodní oděv pod kombinézu

Zdroj: Oddělení Imunoterapie, ÚHKT

8.4 Nestandardizované rozhovory s pracovníky

S pracovníky, kteří byli zařazeni do výzkumného souboru, byly s jejich svolením jednotlivě provedeny otevřené nestandardizované rozhovory, které probíhaly na pracovišti. Pracovníkům byly položeny následující otázky, na které mohli volně odpovídat.

Otázka č. 1 Co je podle Vás nejčastějším zdrojem kontaminace v čistých prostorech:

P1: *„Lidé a materiál vstupující do čistých prostor.“*

P2: *„Já si myslím, že jsou to pracovníci a taky materiál, pokud se dostatečně neostříká dezinfekcí.“*

P3: *„Určitě člověk a myslím si, že hodně záleží na dezinfekci pronášeného materiálu.“*

P4: *„Nejčastějším kontaminantem v čistých prostorech je člověk sám. I přes to tu je plno dalších faktorů, které mohou mít neblahý vliv pro vyráběný produkt. Od mikroorganismů, které se k produktu mohou dostat nedbale ošetřeným a očištěným materiálem přes chybný chod vzduchotechniky.“*

P5: *„Jsou to lidé a materiál.“*

Otázka č. 2 Co považujete při práci v čistých prostorech za nejvíce diskomfortní?

P1: *„U delších výrobních kroků určitě to, že si člověk během práce nemůže odskočit na toaletu a nemůže se napít. Dále pak práce s dezinfekcemi, hlavně při měsíčních úklidech, kdy se vše ostříkává dezinfekcí a trvá to dlouho, to pak hodně dráždí oči.“*

P2: *„Pro mě je nepříjemné především to, že si nemůžu zajít na toaletu. Kvůli tomu pak člověk moc nepije, ale ve výsledku se při delší práci stane to, že stejně potřebuji na WC, a ještě k tomu mám žízeň a sucho v krku. Pak mi taky vadí, když je mi v kombinéze teplo a vylezu celá zpocená. Co mi opravdu hodně vadí, je používání dezinfekce při úklidech.“*

P3: *„Já mám hlavně problém s tím, že si nemůžu kdykoliv odejít na WC. Nebo jako člověk by mohl, když by to bylo hodně akutní, ale když si představím se vysvlékat a zase oblékat, tak to raději vydržím. Znamenalo by to zdržení celého výrobního*

kroku a čím rychleji jsem venku, tím lépe. Nedávno se mi taky stalo, že mě strašně svědíl obličej a nemohla jsem se poškrábat, to bylo dost nepříjemné. Ještě bych dodala, že mám ploché nohy, proto mi moc nevyhovují ty návleky na nohy s gumovou podrážkou, ale chápu, že je to nutnost.“

P4: *„Dokud si člověk nezvykne, může být pro něj obtížné i oblékání do čistých prostor. Já zprvu měla velké problémy s udržení rovnováhy, abych se ničím nedotkla okolních věcí nebo stěn. Já mám problém hlavně s tím, že se hodně potím a v kombinéze, ještě když mám pod ní spodní oblek, je to o to horší. Po práci bych si nejraději dala sprchu. Mám provlhlé vlasy, zpocené tělo, zvlhlé prsty a dlaně z práce ve dvojích rukavicích. Mě osobně vadí i hluk způsobený vzduchotechnikou, pravidelný nepříjemný zvuk mi způsobuje bolest hlavy.“*

P5: *„Diskomfortní je pro mě to, že si nemůžu zajít na WC, když potřebuji. Jinak asi nic, já jako kontrola kvality neuklízím, takže dezinfekce moc neřeším.“*

Otázka č. 3 Má práce v čistých prostorech nějaké dopady na Váš zdravotní stav, pokud ano, uveďte prosím jaké?

P1: *„Minulý rok jsem měla jeden čas stále zarudlé oči, neustále mě pálily a bolely, měla jsme pocit, že začínám hůř vidět. Což mě nakonec dohnalo k tomu, že jsem šla k oční lékařce. Po vyšetření mi řekla, že mám zrak v pořádku, když jsem jí řekla, že pracuji v čistých prostorech, řekla mi, že to je běžný problém při práci v klimatizovaném prostředí v suchém prostředí, navíc při práci s mikroskopem. Doporučila mi používat umělé slzy, jejich používání mi dost pomohlo. Mám také problémy se suchou kůží, na dlaních a na obličejí, to řeším pomocí hydratačních krémů. Pokud jsem v čistých prostorech delší dobu, jsem pak hodně unavená a občas mě bolí hlava, to je z toho, že nepiju. Na minulém pracovišti jsem z pipetování měla zánět šlach.“*

P2: *„Mám problémy s bolestí krční páteře, takže to hodně cítím v průběhu práce i po jejím skončení. Když pracujeme v laminárním boxu, nemůžeme se podepřít ruce, abychom tam nezanесли případnou kontaminaci, takže je máme skoro pořád ve vzduchu, pak mě z toho bolí rameno a jsem celá ztuhlá. Mám suché ruce, pokaždé když vyjdu ven z laboratoře, musím si je namazat. A vždy po úklidech mě hrozně pálí oči a mám je zarudlé, to je z té postřikové dezinfekce,*

jsem toho nadýchaná, bolí mě hlava. Ty oči mi vadí asi nejvíc, ale když si dám ty brýle, co máme, tak jsou hned zamlžené a nic nevidím, tak už si je ani neberu.“

- P3: *„Mě fakt hodně vadí ty úklidy, kvůli dezinfekcím mě strašně pálí oči a cítím to v nose a v krku. Po práci jsem často unavená, nejhorší to bylo na začátku, když jsem po škole nově nastoupila a nebyla na to prostředí vůbec zvyklá. To bylo pro mě fakt náročné. Pak při určitých úkonech, kdy musím mít ruku delší dobu zvednutou, tak začínám cítit strnulost svalů. Nemůžu se během práce ani pořádně protáhnout, protože se to v čistých prostorech nesmí. Pro mě je práce v čistých prostorech i hodně psychicky náročná, musím se celou dobu soustředit na práci, abych neudělala chybu, která by mohla ohrozit produkt.“*
- P4: *„Dopad na zdraví práce v čistých prostorech určitě má. Mě se jednou stalo, že se mi při úklidu vlivem dezinfekce dostavila mírná otupělost čichu, když jsem byla v tom prostředí delší dobu. Pak mívám červené oči a občas mě pálí. Neustálý zvuk vzduchotechniky mi často způsobuje bolesti hlavy. Ono ty čisté prostory jsou takové neobvyklé prostředí, my máme alespoň výhodu, že máme okno a alespoň trochu výhled, tak si nepřipadám tak izolovaná od světa.“*
- P5: *„Mám kožní problémy, na rukou, kůže je vysušená a podrážděná. Je to způsobené tím, jak si často dezinfikuji ruce a hned na ně nasazuji rukavice.“*

Otázka č. 4 Máte nějaké návrhy na zlepšení? Co by se dalo udělat proto, aby byla pro vás práce komfortnější?

- P1: *“Myslím si, že se toho moc udělat nedá. Ty méně příjemné věci k tomu prostě patří. Kdyby nás tady bylo víc, tak by se dalo střídat ve více lidech, ale to je tak jediné. Pracovní podmínky měnit nejde, to je dané. Osobně bych třeba ocenila mít možnost pustit si při práci hudbu.“*
- P2: *„Já bych řekla, že co se dalo v rámci možností vylepšit, tak už se vylepšilo. Zavedlo se třeba naskladnění materiálu a příprava laboratoře před výrobou. Tím se celý den začátku výroby zkrátil minimálně o hodinu. Nebo se do laboratoří nakoupila ergonomická křesla, to je fakt výrazný rozdíl, oproti židlím, co tam byly předtím.“*
- P3: *„Za mě je to psychicky i fyzicky náročná práce, která rozhodně není jednoduchá. Ale je to o zvyku. Ale naše pracoviště je moderní s novým vybavením a vedení*

k nám přistupuje velmi vstřícně. Věci, které nám nejvíc vadí, třeba ty dezinfekce, změnit stejně nemůžeme.“

P4: *„Když nad tím přemýšlím, nejde ani říct, že bych něco změnila. Postupy jsou jasně dané a musíme je dodržovat. Možná by bylo nejlepší vymyslet co nejdokonalejší způsob robotické práce, ale bez lidí stejně nešlo.“*

P5: *„Tahle práce nikdy nebude komfortní. To v čistých prostorech ani nejde. Důležité je to, aby se nekontaminoval produkt a tomu se musíme přizpůsobit. Není v podstatě co měnit, možná bych uvítala hydratační krémy na ruce proti vysoušení pokožky, ale každému zas vyhovuje něco jiného.“*

8.5 SWOT analýza

Byla provedena SWOT analýza úrovně zabezpečení kvality vyráběných produktů (Tab. 19) a úrovně prevence rizikových faktorů práce z hlediska ochrany zdraví pracovníků (Tab. 20) v čistých prostorech pro výrobu léčivých přípravků pro moderní terapie.

Tab. 19 SWOT analýza úrovně zabezpečení kvality produktu

| | S – STRENGTHS (silné stránky) | W – WEAKNESSES (slabé stránky) |
|------------------------|---|---|
| Interní faktory | Vyšetření pracovníků na bacilonosičství | Pracovníci jako zdroj mikroorganismů |
| | Pravidelné školení pracovníků v oblasti SVP a aseptické výroby, zkušenosti pracovníků | Neznalost a negativní pracovní návyky pracovníků |
| | Podpora zaměstnavatele při zvyšování kvalifikace pracovníků absolvováním kurzů a vzdělávacích akcí | Nestabilní tým pracovníků, dlouhá doba zaškolení nového zaměstnance |
| | Finální zkoušky léčivého přípravku a propouštění kvalifikovanou osobou | Vysoké finanční náklady na zaškolení nových pracovníků |
| | O – OPPORTUNITIES (příležitosti) | T – THREATS (hrozby) |
| Externí faktory | Předávání zkušeností s problematikou čistých prostor a kvality prostředí se spřátelenými pracovišti | Nedostatek kvalifikovaného personálu |
| | Optimalizace procesů výroby | Vstup pracovníka s infekčním onemocněním (akutní respirační infekce, průjmové onemocnění, atd.) |
| | Moderní technologické vybavení čistých prostor | Chybně navržený design čistých prostor |
| | Možnosti financování – zájem investorů | Vysoké náklady na provoz čistých prostor |

Provedená SWOT analýza (Tab. 19) by měla vést ke zlepšení a zvýšení kvality procesů nezbytných pro zajištění zabezpečení kvality vyráběného produktu. Protože nejčastějším zdrojem mikroorganismů v čistých prostorech jsou pracovníci (Sandle, 2011), je nezbytné, aby byli řádně a pravidelně opakovaně proškoleni a dodržovali správné pracovní návyky, čímž lze podstatně snížit riziko zanesení kontaminace do čistých prostor. Součástí pracovnělékařských prohlídek by mělo být také vyšetření na bacionosičství a vyloučení pozitivních zaměstnanců z výroby. V rámci zvyšování kvalifikace a dalšího vzdělávání je důležitá podpora zaměstnavatele. Cílem zaměstnavatele by mělo být vytvoření stabilního pracovního týmu, a to ze dvou důvodů. Kvalifikovaný personál, jeho znalosti a zkušenosti jsou základním předpokladem pro výrobu přípravku v požadované kvalitě. Dalším důvodem je finanční náročnost při zaškolování nových pracovníků.

Právě nedostatek kvalifikovaného personálu může být hrozbou, která v případě velmi malého provozu může ohrozit plánované výrobní operace. Nadměrné ohrožení kvality produktu nastává v případě, že se na výrobě podílí pracovník s akutním infekčním onemocněním, například respiračním či průjmovým, což může zapříčinit kontaminaci výrobních prostor a finálního produktu. Pokud však není dostatek personálu na pracovišti, je tato situace nevyhnutelná.

Čisté prostory by měly být designovány a konstruovány „na míru“ připravovanému produktu. Udržování čistých prostor v chodu a udržení prostředí v požadované kvalitě je velice finančně náročné.

Tab. 20 SWOT analýza úrovně prevence rizikových faktorů práce na zdraví pracovníků

| | S – STRENGTHS (silné stránky) | W – WEAKNESSES (slabé stránky) |
|------------------------|--|--|
| Interní faktory | Dostupnost a používání kvalitních OOPP | Neodpovídající kategorizace práce |
| | Rozdělení délky výrobních kroků mezi více pracovníků | Zvýšené náklady na provoz čistých prostor |
| | Zajištění odpovídajícího zázemí pracovníků mimo laboratoř | Ergonomické vybavení laboratoře |
| | Vstup do čistých prostor vždy ve dvojici kvůli bezpečnosti | Neznalost či nedodržování pracovních postupů a postupů BOZP |
| | O – OPPORTUNITIES (příležitosti) | T – THREATS (hrozby) |
| Externí faktory | Podpora zdravého životního stylu zaměstnanců – program pro odvykání kouření, podpora pohybové aktivity formou benefitů | Nezájem zaměstnanců o zdravý životní styl – kouření, obezita aj. |
| | Očkování hrazená zaměstnavatelem | Dlouhodobý nedostatek kvalifikovaného personálu |
| | Prevence syndromu vyhoření a psychologická podpora zaměstnanců | Nedostatečné zajištění pracovnělékařských služeb zaměstnavatelem |
| | Prolnutí rodinného a pracovního života zaměstnanců, např. sportovní rodinné akce | Rizikové faktory práce, které jsou ochrannými faktory pro vyráběný produkt |

Další provedená SWOT analýza (Tab. 20) by měla být vést ke zlepšení a zkvalitnění procesů vedoucích k omezení působení rizikových faktorů na zdravotní stav pracovníků v čistých prostorech. Jak již bylo zmíněno u předchozí analýzy, zdravý pracovník je výrazně menším rizikovým faktorem pro kvalitu produktu než například pracovník trpící infekčním či kožním onemocněním. Pokud již pracovník nemůže činnost dál vykonávat v důsledku ohrožení nemocí z povolání či kvůli nemoci z povolání, musí být nahrazen novým pracovníkem, často bez zkušeností, což také znamená zvýšení rizika ohrožení kvality produktu. Proto by mělo být cílem zaměstnavatele podporovat zdravotní životní styl a zdraví zaměstnanců.

V rámci ochrany zdraví pracovníků by mělo být prioritou pořízení ergonomického vybavení čistých prostor, zejména židlí. To ale může být značně problematické a finančně náročné, protože v čistých prostorech musí být veškeré vybavení snadno omyvatelné, s hladkým neporézním povrchem a rezistentní vůči dezinfekčním prostředkům, což značně limituje výběr vybavení.

Hrozbou s možnými dopady na zdraví pracovníků je především dlouhodobý nedostatek kvalifikovaného personálu pro práci v čistých prostorech. Tato situace může vyústit v to, že namísto dvou pracovníků vstupuje do čistých prostor jen jeden, což je z hlediska bezpečnosti pracovníka nevyhovující. Pokud je na pracovišti dostatek personálu, je možné také zajistit střídání pracovníků a rozdělit tak déletrvající výrobní operaci na kratší časové úseky. To je ovšem spojeno s navýšením nákladů na provoz. Při chybném zařazení pracovníka do kategorie práce a nedostatečném zajištění pracovnílékařských služeb nemusí být v čas rozpoznáno ohrožení nemocní z povolání nebo nemoc z povolání.

Rizikové faktory z hlediska zdraví pracovníků jsou zároveň protektivními faktory pro zajištění kvality produktu, ať už se jedná o chemická rizika spojená s používáním dezinfekce nebo rizika spojená s parametry prostředí, ať už tepelný stres nebo nízká vzdušná vlhkost. Z toho důvodu by se mělo dbát na používání kvalitních OOPP, které musí být zvoleny tak, aby poskytovaly ochranu produktu před kontaminací a zároveň byly pohodlné pro pracovníky. Pokud teplota a vzdušná vlhkost v místnosti nemají vliv na kvalitu produktu, je vhodné parametry upravit tak, aby se co nejvíce snížil možný negativní dopad na zdraví pracovníků.

DISKUZE

Hlavním cílem diplomové práce je zjistit úroveň prevence rizik v čistých prostorech pro výrobu léčivých přípravků pro moderní terapie, a to jak s ohledem na kvalitu produktu, tak s ohledem na ochranu zdraví zaměstnanců.

Pro zjištění úrovně zabezpečení kvality produktu byla provedena analýza monitoringu kvality vnějšího prostředí čistých prostor pro výrobu léčivých přípravků moderní terapie. Kvalita prostředí byla sledována v období leden 2020 až leden 2022 ve dvou místnostech s rozlišnou třídou čistoty. Místnost s označením B356 je třídy čistoty B, která obklopuje laminární box třídy čistoty A. Místnost s označením B479 je třída čistoty C, která obklopuje podtlakový izolátor třídy čistoty A. Byla provedena analýza dat získaných monitorování mikrobiální kontaminace a měřením počtu částic ve vznosu. Doporučené limity mikrobiální a částicové kontaminace pro jednotlivé třídy čistoty vycházejí z pokynu VYR-36 (SÚKL, 2009 A).

Za sledované období leden 2020 až leden 2022 bylo v místnosti B356 nalezeno 19,1 % monitoringů s nárůstem CFU ≥ 1 . Při analýze jednotlivých odběrových míst bylo zjištěno následující. Odběrová místa v místnosti B356, kde byl nejčastěji zaznamenán nárůst CFU jsou tato: vozík na odkládání materiálu (356/B/O/SP/VOZ, třída B, nárůst CFU ve 4,5 % případech), dále vysílačka používaná pro komunikaci s vnějším okolím (B356/B/O/OT/VYS, třída B, nárůst CFU ve 4,4 % případech) a ruce pracovníků (356/A/O/OT/LR-PR, třída A, nárůst CFU ve 3,3 % případech). Z hlediska počtu nalezených CFU bylo 34,5 % kolonií nalezeno při otisku rukou pracovníků, 24,1 % na spadové misce umístěné na vozíku a 20,7 % otisky vysílačky.

Za sledované období leden 2020 až leden 2022 bylo v místnosti B479 nalezeno 9,6 % monitoringů s nárůstem CFU ≥ 1 . Odběrová místa v místnosti B479, kde byl nejčastěji zaznamenán nárůst CFU jsou tato: vozík na odkládání materiálu (479/C/O/SP/VOZ, třída C, nárůst CFU ve 14,8 % případech), materiálová propust mezi třídou čistoty C a D (479/C/O/SP/MP-DC, třída C, nárůst CFU v 7,4 % případech) a prostor nad materiálovou propustí izolátoru (479/C/O/SP/MP, třída C, nárůst CFU ve 3,7 % případech). Z hlediska počtu nalezených CFU bylo 53,8 % kolonií nalezeno na spadové misce umístěné na vozíku, 23,1 % spadové misce umístěné na vozíku.

Mezi identifikovanými izoláty pocházející ze třídy čistoty A byly nalezeny gram – pozitivní bakterie rodu *Paenibacillus sp.* (46 %), *Bacillus sp.* (23 %), *Staphylococcus sp.* (15 %) a *Micrococcus sp.* (8 %). Všechny tyto izoláty lze zařadit mezi fyziologickou flóru lidského těla (Sandle, 2011). 8 % nárůstů tvořilo sterilní mycelium vláknitých hub. Mikroorganismy nalezené ve třídě čistoty B a C nejsou odesílány na identifikaci. Sandle (2011) ve své práci provedl identifikaci izolátů pocházejících ze třídy čistoty A, kdy nejčastěji zachycenými mikroorganismy byly bakteriální rody *Micrococcus sp.*, *Staphylococcus sp.* a *Bacillus sp.* Sáez-Nito a kol. (2017) ve své práci uvádí, že bakterie rodu *Paenibacillus sp.* byly v nemocničním prostředí nalezeny na povrchích, rukavicích pracovníků i při monitorování ovzduší, ale zdrojem může být i člověk.

Dle limitů uvedených v pokynu 36-VYR (SÚKL, 2009 A) byl zhodnocen počet monitoringů, které splňovaly limity na mikrobiální kontaminaci. V místnosti B356 bylo ve sledovaném období provedeno 136 výrobních operací, z čehož 93,4 % monitoringů splňovalo limity pro třídu čistoty A i B a bylo vyhodnoceno jako vyhovující a 6,6 % bylo vyhodnoceno jako nevyhovující, z důvodu překročení limitu stanoveného pro třídu čistoty A. V místnosti B479 bylo ve sledovaném období provedeno 83 výrobních operací, z čehož 97,6 % monitoringů splňovalo limity pro třídu čistoty A i C a bylo vyhodnoceno jako vyhovující a 2,4 % bylo vyhodnoceno jako nevyhovující, z důvodu překročení limitu stanoveného pro třídu čistoty A.

Nižší procento monitoringů s nárůstem CFU ≥ 1 v izolátoru třídy A, obklopeného třídou C může být způsobeno několika faktory. Prvním z nich je nižší počet prováděných kroků, dále se jedná o uzavřený systém, kde pracovníci pracují skrz rukávce, takže nehrozí takové riziko kontaminace, jako v otevřeném laminárním boxu. Bylo zjištěno, že třída čistoty C je parametry prostředí srovnatelná s třídou čistoty B, což je dáno zejména naučeným chováním pracovníků, stejným postupem sanitace a používáním totožných ochranných osobních pracovních prostředků.

Ve sledovaném období bylo pro jednotlivé místnosti a třídy čistoty provedeno vyhodnocení počtu částic ve vznosu. V místnosti B356 byla monitorována třída čistoty A i B. Ve třídě čistoty A (B356) bylo 90,4 % monitoringů vyhovujících, 8,1 % vyhovujících s překročeným akčním limitem, 1,5 % monitoringů bylo vyhodnoceno jako nevyhovující, protože došlo k překročení limitů pro požadovanou třídu čistoty. Tato situace byla pravděpodobně způsobena nevyhovující hadicí kontinuálního čítače částic,

kdy docházelo k jejímu uvolňování. Po zakoupení nového modelu čítače částic již nebyl problém se zvýšeným počtem částic ve vznosu zaznamenán. Ve třídě čistoty B bylo 100 % vyhovujících monitoringů. V místnosti B479 byla monitorována pouze třída čistoty A, kde bylo 100 % monitoringů vyhovujících.

Veškeré produkty a meziprodukty připravené a vyrobené v čistých prostorech pro přípravu léčivých přípravků pro moderní terapie finálně musí projít lékopisnou zkouškou na sterilitu a přítomnost endotoxinu. Pokud by tedy došlo ke kontaminaci produktů či meziproduktů, bylo by toto odhaleno a v takovém případě by se přistoupilo k likvidaci celé šarže. Proces likvidace je, vzhledem k vysokým provozním a výrobním nákladům, spojen s významnou finanční ztrátou. Kvalita zabezpečení připravovaného produktu je hodnocena jako vysoká. Nehrozí žádné riziko ohrožení pacienta podáním nesterilního léčivého přípravku.

Z kazuistiky vyplynulo, že úroveň kvality prostředí může být ovlivněna několika rizikovými faktory. Velmi významným rizikovým faktorem je chování a negativní pracovní návyky pracovníků, což ve své práci potvrzuje i Fedor a kol. (2021). Dále se jedná o množství spotřebního materiálu vstupujícího do čistých prostor a důsledné provádění sanitace tohoto materiálu.

Další výzkumnou otázkou bylo zjištění úrovně prevence rizikových faktorů práce z hlediska ochrany zdraví pracovníků. Na základě nestandardizovaných rozhovorů s pěti pracovníky kvalifikovanými pro práci v čistých prostorech bylo zjištěno, že každý z pracovníků uvedl, že trpí zdravotními problémy spojenými s prací v čistých prostorech. Nejčastěji pracovníci uváděli podráždění očí způsobené nejen vlivem postřikové dezinfekce, ale i vlivem pracovního prostředí. Boušková, Vaněčková a Krčmová (2008) uvádí, že dezinfekce mohou být příčinou vzniku zánětu spojivek. Cho a kol. (2004) i Su a Guo (2007) ve svých studiích potvrzují, že právě práce v prostředí s nízkou vzdušnou vlhkostí má vést ke vzniku syndromu suchého oka a vysychání sliznic. Pracovníci uvedli také časté kožní problémy jako je suchá a podrážděná kůže především na ruce, což opět potvrzují Su a Guo (2007). Dále byly uvedeny problémy spojené s pohybovým aparátem, konkrétně bolesti v oblasti krční páteře a stnulost svalů, způsobené pipetováním, kdy je ruka v nepřirozené poloze, protože z důvodu zanesení kontaminace nemůže být opřena o plochu. Rizika u laboratorních pracovníků i mimo čisté prostory, spojená s pohybovým aparátem jsou doložena. Ve svých pracích

je potvrzují Penkala, El-Debal a Coxon (2018), Jackson a Wilson (2006) a Sadeghian a kol. (2014).

Z hlediska diskomfortu při práci je pro pracovníky nejvíce zatěžující fakt, že nelze v případě potřeby odejít na toaletu, protože by to znamenalo opustit čisté prostory a znovu absolvovat celý postup oblékání. Tento jev ve své práci popisují i Su, Wang a Lu (2006), kdy zjistili, že právě zdlouhavý proces vstupu a výstupu z čistých prostor včetně převlékání je příčinou toho, že pracovníci raději setrvávají v čistých dále a potlačí nutkání jít na toaletu. Přerušování výrobního kroku a opuštění čistých prostor by vedlo k prodloužení celkové doby výrobního kroku, což by vzhledem k tomu, že se jedná o práci s buňkami, mohlo mít vliv i na kvalitu produktu. Právě z toho důvodu se pracovníci před odchodem do čistých prostor příliš nepijí, což v kombinaci s nízkou vzdušnou vlhkostí může vést k dehydrataci organismu a dalším zdravotním problémům, jako jsou bolesti hlavy nebo únava či urogenitální potíže (Jackson, Wilson, 2006; Wang, Su, Guo, 2002). Právě pocit únavy po práci pracovníci zmiňovali. Pracovníci také uváděli, že práce v ochranných kombinézách je značně diskomfortní, a to kvůli tepelné zátěži. Vliv působení zvýšené teplotní zátěže na výkonnost a pozornost pracovníků doložili ve svých studiích Foster a kol. (2020) a Davey a kol. (2021).

Při hodnocení rizikových faktorů pracoviště byly zkoumány reálné parametry čistého prostoru, a to teplota a relativní vlhkost. Ani jeden z parametrů nemá vliv na kvalitu vyráběného produktu, proto je možné nastavit jejich limity tak, aby byly co nejvíce přizpůsobena pracovnímu pohodlí pracovníků. Oba parametry se mohou měnit v závislosti na venkovní teplotě, zejména v letním období. Teplotní požadavky na výrobu v čistých prostorech jsou stanoveny na 22 ± 2 °C. Tato teplota se zdá být z teplotního hlediska optimální a není považována za tepelnou zátěž pro pracovníka, je však třeba brát v potaz, že nošení ochranných kombinéz pro vstup do čistých prostor má za následek zvýšení tělesné teploty. Foster a kol. (2020) uvádí, že omezená propustnost kombinéz, v kombinaci s relativně vysokou mírou pocení, může zapříčinit únavu, přehřátí a dehydrataci, a to i při teplotě 22 °C. Spodní hranice relativní vlhkosti není stanovena, maximálně však může dosahovat hodnoty 65 %. Dle reálných dat z monitorovacího systému se relativní vlhkost pohybuje v rozmezí 30–65 %, což ovšem nijak neovlivňuje kvalitu produktu. Su a Guo (2007) ve své studii uvádí, že u pracovníků v čistých prostorech (relativní vlhkost 55 ± 5 %) se byl zaznamenán výskyt syndromu

suché kůže, kdy nejčastěji byly postiženy dlaně a horní končetiny, dále pak nohy a obličej. Obě tato zjištění jsou shodná s názory a zkušenostmi pracovníků.

Z provedené dvojité SWOT analýzy vyplynuly následující doporučení. Je nutné dbát na kvalitu a zároveň pohodlnost používaných osobních ochranných pracovních prostředků pro pracovníky. Ty musí být zvoleny tak, aby poskytovaly ochranu produktu před kontaminací a zároveň byly pohodlné. Stabilní a kvalifikovaný personál je, díky svým zkušenostem, jedním ze základních předpokladů pro výrobu přípravku v požadované kvalitě. Nutností je propracovaný plán školení nových i stávajících zaměstnanců a podpora zaměstnavatele při jejich dalším vzdělávání. Po personální stránce je důležité zabezpečit chod oddělení tak, aby mohlo pravidelně docházet ke střídání pracovníků, a to i v případě náhlého personálního výpadku. Dostatečná personální kapacita také umožňuje regulovat čas strávený v čistých prostorech. Pokud je to možné, u déle trvajících výrobních operací je vhodné umožnit střídání personálu při výrobě tak, aby pracovníci nepřesáhli dobu pobytu v čistých prostorech nad 3 hodiny, a to včetně převlékání, přípravy a úklidu. Pokud to situace a povaha práce umožňuje, lze také časově oddělit jednotlivé úkony, kdy například třeba naskladnění materiálu před zahájením výroby může být provedeno předcházející den, než je výroba započata. Z hlediska bezpečnosti je vhodné, aby pracovníci do čistých prostor vždy vstupovali ve dvojici, protože prostory jsou stavebně oddělené a v případě jakéhokoliv úrazu či stavu neumožňujícího opustit prostory tak druhý pracovník může zasáhnout.

ZÁVĚR

Diplomová práce se zaměřuje na zmapování rizikových faktorů v čistých prostorech pro výrobu léčivých přípravků pro moderní terapie, a to jak z pohledu ochrany zdraví zaměstnanců při práci, tak z pohledu zajištění kvality produktu. Teoretická část diplomové práce shrnuje problematiku čistých prostorů s důrazem na monitorování kvality vnějšího prostředí. Dále je předkládán přehled preventivních opatření k zajištění kvality vyráběného produktu. Z hlediska ochrany zdraví při práci jsou v teoretické části diplomové práce shrnuty informace o vyhodnocování zdravotních rizik při práci a dále rizikové faktory, kterými mohou být pracovníci v čistých prostorech ohroženi.

Pro zjišťování úrovně zabezpečení kvality produktu byla provedena deskriptivní analýza výstupů monitorování mikrobiální kontaminace a počtu částic ve vznosu. Vyhodnocovaná data byla poskytnuta Ústavem hematologie a krevní transfúze v Praze. Monitorování těchto dat probíhalo v období leden 2020 až leden 2022 v čistých prostorech oddělení Imunoterapie, které disponuje dvěma stavebně oddělenými jednotkami čistých prostor odlišné třídy čistoty. Deskriptivní analýzou dat bylo zjištěno, že v místnosti B356, kvalifikované jako třída čistoty B s laminárním boxem třídy čistoty A, splňuje 93,4 % všech monitorovaných kroků mikrobiologické parametry kvality prostředí pro předepsanou třídu čistoty. V místnosti B479 se jedná o 97,6 % všech monitorovaných kroků. Z hlediska monitorování počtu částic ve vznosu bylo zjištěno, že v místnosti B479, kvalifikované jako třída čistoty C s podtlakovým izolátorem třídy čistoty A, splňovalo parametry počtu částic ve vznosu 100 % monitorovaných kroků ve třídě A, pro třídu C se monitorování neprovádí. V místnosti B356 ve třídě čistoty B splňovalo parametry počtu částic ve vznosu 100 % monitorovaných kroků a ve třídě čistoty A to bylo 90,4 % monitorovaných kroků. Úroveň zabezpečení kvality vyráběného produktu byla vyhodnocena jako vysoká, protože minimálně 90 % všech výrobních operací mělo vyhovující výsledky mikrobiálního a částicového monitoringu. U nevyhovujících monitoringů byla zjištěna příčina a učiněna nápravná opatření. Všechny vyráběné produkty a meziprodukty jsou po skončení výroby odesílány na lékopisný test sterility a v případě kontaminace by se přistoupilo k jejich likvidaci, nehrozí tedy žádné riziko podání nesterilního přípravku pacientovi. Nejčastějšími rizikovými faktory, ohrožující kvalitu produktu, jsou pracovníci jako zdroj

mikroorganismů, s čímž souvisí nevhodné chování na pracovišti a dále množství materiálu pronášeného do čistých prostor. Všechny jmenované faktory lze ovlivnit převážně pravidelným školením pracovníků a důsledným dodržováním pravidel správné výrobní praxe a správných pracovních návyků.

Z nestandardizovaných rozhovorů s pěti pracovníky vyplynulo, že pracovníci uváděli nejčastěji následující zdravotní obtíže – podráždění a vysušování očí a sliznic, suchost kůže, problémy pohybového aparátu, bolest hlavy a únava a dehydratace. Za nejvíce diskomfortní pracovníci považují skutečnost, že v případě potřeby nelze použít toaletu a dále práci v ochranných kombinézách, zejména z důvodu zvyšování tělesné teploty. Zároveň se pracovníci shodují na tom, že není příliš možností, co z hlediska pracovní pohody vylepšit a že opatření mající vliv na zdraví pracovníků jsou nezbytná pro zajištění kvality produktu. Všichni pracovníci jsou si vědomi toho, že člověk jako zdroj mikroorganismů, jeho chování a pronášený spotřební materiál jsou největším rizikem pro kvalitu produktu.

I přes zaznamenané zdravotní obtíže u pracovníků, je úroveň prevence rizikových faktorů práce vysoká, což dokládá i fakt, že na oddělení nebyl hlášen žádný pracovní úraz ani nebyla zjištěna žádná nemoc z povolání. Pracovníci pravidelně každé dva roky podstupují pracovnílékařské prohlídky. Ovlivnitelné parametry prostředí, jako je teplota a vzdušná vlhkost jsou přizpůsobeny tak, aby byl snížen dopad na zdravotní stav pracovníků. Osobní ochranné pracovní prostředky jsou voleny tak, aby byly pro pracovníky co nejvíce pohodlné.

V rámci diplomové práce byla provedena SWOT analýza, z níž vyplynuly návrhy na doporučená preventivní opatření pro zvýšení ochrany produktu před kontaminací i pro ochranu zdraví pracovníků, které by mohly být aplikovány i v zařízeních podobného typu. První oblast doporučení se týká používání osobních ochranných pracovních prostředků, které by měly být pořízeny v co nejvyšší možné kvalitě, ať už kvůli zajištění ochrany produktu tak z hlediska zvýšení pracovní pohody pracovníků, zejména z důvodu tepelného stresu či kožních potíží. Dalšími doporučeními jsou zajištění dostatečné personální kapacity a pokud lze, tak časové oddělení jednotlivých výrobních operací. Obojím lze regulovat čas pracovníka strávený v čistých prostorech a tím i míru působení rizikových faktorů na zdraví pracovníka. Kvalita vyráběného produktu je do jisté míry ovlivněna i zkušenostmi pracovníků s výrobou v systému

správné výrobní praxe, proto je dalším doporučením snaha o udržení stabilního týmu zkušených pracovníků. Z hlediska zvýšení bezpečnosti doporučuji, aby pracovníci vždy vstupovali do čistých prostor ve dvojici.

Rizikové faktory, které mohou mít negativní vliv na zdraví pracovníků jsou nezbytnou součástí ochrany produktu před kontaminací. Při práci v čistých prostorech pro výrobu přípravků pro moderní terapie má přednost ochrana vyráběného produktu před kontaminací. S ohledem na udržení dobrého zdravotního stavu pracovníků je nutné hledat taková řešení, aby byla zachována kvalita produktu a zároveň, aby pracovníci byli co nejméně ohrožováni rizikovými faktory a byla zachována jejich pracovní pohoda, a to i za cenu vyšších provozních nákladů. Práce v čistých prostorech je náročná a značně nekomfortní. Primárním cílem zaměstnavatele by měla být stabilizace týmu a omezení fluktuace zkušených zaměstnanců, což úzce souvisí i s udržováním jejich optimálního zdravotního stavu a se zajištěním pracovní pohody zaměstnanců. Udržení zkušených zaměstnanců na pracovišti po co nejdelší možnou dobu je důležité jak kvůli finanční i časové náročnosti při zaškolení nového pracovníka, tak kvůli zkušenostem s prací v čistých prostorech, které do jisté míry mohou ovlivňovat kvalitu vyráběného produktu.

ANOTACE

| | |
|-------------------------|-------------------------------|
| Jméno a přímení: | Ing. Jana Babulíková |
| Pracoviště: | Ústav veřejného zdravotnictví |
| Vedoucí práce: | MUDr. Alena Boriková, Ph.D. |
| Rok obhajoby: | 2022 |

| | |
|--|---|
| Název diplomové práce: | Rizikové faktory v čistých prostorech |
| Název diplomové práce v anglickém jazyce: | Risk factors in cleanrooms |
| Anotace diplomové práce: | Diplomová práce je zaměřena na rizikové faktory v čistých prostorech pro výrobu léčivých přípravků pro moderní terapie ve zdravotnickém zařízení. V práci se zabývám zjištěním úrovně zabezpečení kvality produktu, a dále zjištěním úrovně prevence rizikových faktorů práce. Byly vyhodnoceny ukazatele kvality prostředí a vypracována doporučení, které lze implementovat na pracoviště obdobného typu. |
| Klíčová slova: | čisté prostory, rizikové faktory, mikrobiální kontaminace, monitoring prostředí, správná výrobní praxe, preventivní opatření |
| Přílohy vázané v práci: | Příl. 1 Pokyn VYR-32 – jednotlivé kapitoly a doplňky Příl. 2 Data z mikrobiologického monitoringu B356 Příl. 3 Data z mikrobiologického monitoringu B479 Příl. 4 Data z částicového monitoringu B356 Příl. 5 Data z částicového monitoringu B479 |
| Rozsah práce: | 123 stran |
| Jazyk práce: | Český |

SOUPIS BIBLIOGRAFICKÝCH CITACÍ

ALMUTAIRI, Abeer Habeeb, Bayan Sulaiman ALALAWI1, Ghadir Hamzah BADR, Razan Ahmed ALAWAZ, Maan ALBARRY a Hossein M. ELBADAWY. 2021. Prevalence of dry eye syndrome in association with the use of contact lenses in Saudi Arabia. [online]. *BMC Ophthalmology*. **21**(147): 1-7. [cit.2022-01-30].

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33757466/>

BOUŠOVÁ, Kristýna, Jaroslava VANĚČKOVÁ a Irena KRČMOVÁ. 2008. Profesionální alergie na dezinfekční prostředky. [online]. *Pracovní lékařství*. **60**(2):61-67. [cit.2022-01-23]. Dostupné z:

<https://www.prolekare.cz/casopisy/pracovni-lekarstvi/2008-2/profesionalni-alergie-na-dezinfekcni-prostredky-768>

BRHEL, Petr a Markéta PETROVOVÁ. 2009. K problematice profesionálních přenosných a parazitárních nemocí. [online]. *Pracovní lékařství*. **61**(2):63-68.

[cit.2021-11-15]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/pracovni-lekarstvi/2009-2/k-problematice-profesionalnich-prenosnych-a-parazitarnich-nemoci-5779>

ČESKO. Nařízení vlády č. 290/1995 Sb., kterým se stanoví seznam nemocí z povolání. [online]. *Zákony pro lidi*. [cit.2022-01-17]. Dostupné z:

<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1995-290/zneni-20150101>

ČESKO. Vyhláška č. 432/2003 Sb., kterou se stanoví podmínky pro zařazování prací do kategorií, limitní hodnoty ukazatelů biologických expozičních testů, podmínky odběru biologického materiálu pro provádění biologických expozičních testů a náležitosti hlášení prací s azbestem a biologickými činiteli upravuje kritéria, faktory a limity pro zařazování prací do kategorií. [online]. *Zákony pro lidi*.

[cit.2022-01-17]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2003-432>

ČESKO. Vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem. [online]. *Zákony pro lidi*. [cit.2022-01-17]. Dostupné z:

<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2006-537>

ČESKO. Zákon 262/2006 Sb., zákoník práce. [online]. *Zákony pro lidi*. [cit.2022-01-17]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2006-262>

DAVEY, S. L., B. J. LEE, T. ROBBINS, H. RANDEVA a C. D. THAKE. 2021. Heat stress and PPE during COVID-19: impact on healthcare workers' performance, safety and well-being in NHS settings. [online]. *Journal of Hospital Infection*. **108**:185-188. [cit.2022-01-29]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7720696/>

DOSTÁL, Filip a Lenka SCHEU. 2021. COVID-19 nemoc z povolání. [online]. Výzkumný ústav bezpečnosti práce. [cit.2022-02-16]. ISBN: 978-80-87676-41. Dostupné z: <https://www.mpsv.cz/documents/20142/1443715/A4-Covid-19-web.pdf/18fc2aaa-27f6-c60d-2e67-775b3d9ba6cc>

FEDOR, Lukáš, Ondřej HOLÝ, Marie NAKLÁDALOVÁ, Ivanka MATOUŠKOVÁ, Ladislav ŠTĚPÁNEK. 2021. Monitoring vnitřního ovzduší operačních sálů v praxi ve zdravotnickém zařízení terciárního typu. [online]. *Pracovní lékařství*. **73**(3-4): 61-65. [cit.2022-01-27].

FENCLOVÁ, Zdenka, Pavel URBAN, Daniela PELCLOVÁ, a Natalja ŠUVARINOVÁ. 2009. Zdravotníci a nemoci z povolání v České republice. [online]. *Medicína pro praxi*. **6**(2): 69-71. [cit.2021-11-15]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2009/02/04.pdf>

FÖRSTER, Vladimír. 2015. Čisté prostory pro farmacii a zdravotnictví. [online]. *Vytápění, větrání, instalace*. **3**:124-127. [cit.2022-01-27]. Dostupné z: https://www.stpcr.cz/?download=articles/vvi-2015-03_s124.pdf

FOSTER, Josh, Simon G. HODDER, James GOODWIN a George HAVENITH. 2020. Occupational Heat Stress and Practical Cooling Solutions for Healthcare and Industry Workers During the COVID-19 Pandemic. [online]. *Annals of Work Exposures and Health*. **64**(9) 915-922. [cit.2022-01-29]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/annweh/article/64/9/915/5909438>

FOŠUM, Pavel. 2019. Princip posuzování a uznávání nemocí z povolání v České republice. [online]. *Časopis lékařů českých*. **158**: 332-336. [cit.2022-02-05].

Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2019-7-8-2/princip-posuzovani-a-uznavani-nemoci-z-povolani-v-ceske-republice-121075>

GÖPFERTO VÁ, Dana, Petr PAZDIORA, Lenka PETROUŠOVÁ, a Jana DÁŇOVÁ. 2015. 100 infekcí (epidemiologie pro praxi). Praha: Triton. ISBN 978-80-7387-846-7.

GUO, How-Ran, Shih-Bin SU, Shu-Chun KUO a Jiunn-Woei SHEEN. 2004. Tear secretion dysfunction among clean room workers. [online]. *Epidemiology*. **15**(4): 165. [cit.2022-01-31]. Dostupné z:

https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2004/07000/TEAR_SECRETION_DYSFUNCTION_AMONG_CLEAN_ROOM.437.aspx

HALIŘOVÁ, Růžena. 2004. Rizika poranění zdravotníků ostrým předmětem. [online]. *Medicína pro praxi*. **1**:53-54. [cit.2022-02-10]. Dostupné z:

https://www.solen.cz/artkey/med-200401-0015_Rizika_poraneni_zdravotniku_ostrym_predmetem.php

HLAVÁČ, Pavel a Ivan KUČERA. 2010. Hodnocení rizikových faktorů pracovního prostředí a nemocí z povolání. [online]. *Pracovní lékařství*. **90**(5): 302-307. [cit.2022-02-02]. Dostupné z:

<https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2010-5/hodnoceni-rizikovych-faktoru-pracovniho-prostredi-a-nemoci-z-povolani-32152>

HOLÝ, Ondřej a Ivanka MATOUŠKOVÁ. 2012. The importance of cleanrooms for the treatment of haemato-oncological patients. [online]. *Contemporary oncology*. 2012; **16**(3): 266–272. [cit.2022-01-19]. Dostupné z:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3687407/>

HU, Shih-Cheng a Angus SHIUE. 2016. Validation and application of the personnel factor for the garment used in cleanrooms. [online]. *Data in Brief*. **6**:750-757. [cit.2022-01-29]. Dostupné z:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26870761/>

HUSA, Petr. 2013. Virové hepatitidy B, C a D. [online]. *Medicína pro praxi*. **10**(3): 123-125 [cit.2021-11-13]. Dostupné z:

<https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/03/09.pdf>

CHEON, Jae Jung, Jun Young UHM, Gu Hyeok KANG, Eun Gye KANG, Soo Young KIM, a Seong Sil CHANG. 2016. Evaluation of the dermatologic life quality among cleanroom workers in a secondary battery factory. [online]. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. **28**(39): 1-7. [cit.2022-01-19].

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5010708/>

CHO A Hyun, Jae Jung CHEON, Jong Seok LEE, Soo Young KIM a Seong Sil CHANG. 2014. Prevalence of Dry Eye Syndrome after a Three-Year Exposure to a Clean Room. [online]. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. **26**: 1 - 6. [cit.2022-01-20]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40557-014-0026-z>

JACKSON, C A, D A WILSON, 2006. World at work: Hospital pharmacy clean-rooms. [online]. *Occupational and environmental medicine*. **63**(1): 68–70. [cit.2022-01-19]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2078028/>

JANÁKOVÁ, Anna. 2020. Rizikové faktory pracovního prostředí. [online]. Verlag Dashöfer: Praha. [cit.2022-02-04]. Dostupné z:

https://www.bozpprofi.cz/oncbpmin/onb/33/rizikove-factory-pracovniho-prostredi-uniqueidmRRWSbk196FNf8-jVUh4ElMDzFIZz2x2Q2lnHZDx_nCawS6zDzpOig/

JILICH, David. 2019. Specifika infekce HIV v primární praxi. [online]. *Medicína pro praxi*. **16**(5): 305-308. [cit.2022-02-09]. Dostupné z:

https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201905-0005_specifika_infekce_hiv_v_primarni_peci.php

JIRÁK, Zdeněk, Miroslav JOKL, Hana TOMÁŠKOVÁ, Zuzana OLEKSIÁKOVÁ, Šárka BERNATÍKOVÁ, Stanislav MALÝ a Josef TVRDÍK. 2012. Nový přístup k hodnocení tepelně vlhkostních podmínek na pracovištích. [online]. *Pracovní lékařství*. **64**(1):23-31. [cit.2022-01-25]. Dostupné z:

<https://www.prolekare.cz/casopisy/pracovni-lekarstvi/2012-1/novy-pristup-k-hodnoceni-tepelne-vlhkostnich-podminek-na-pracovistich-38362>

- KOHOUTOVÁ, Jarmila. 2014. Uroinfekce spojené se zdravotní péčí – epidemiologie, prevence. [online]. *Urologie pro praxi*. **15**(1): 30–31. [cit.2022-01-29]. Dostupné z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2014/01/07.pdf>
- KUČERA, Ivan a Pavel HLAVÁČ. 2011. Hodnocení rizikových faktorů pracovního prostředí a nemoci z povolání. [online]. *Pracovní lékařství*. **91**(5): 288-292. [cit.2022-02-04]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2011-5/hodnoceni-rizikovych-faktoru-pracovniho-prostredi-a-nemoci-z-povolani-35232>
- KULÍŘOVÁ, Veronika. 2018. Ošetřování HIV pozitivního pacienta v domácím prostředí. *Medicína pro praxi*. **15**(4): 231–234. [cit.2022-02-07]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2018/04/11.pdf>
- LINHA, Jan. 2013. Čisté prostory. [online]. Bilfinger HSG Technologies and Facility Management s.r.o. [cit.2022-01-16]. Dostupné z: <https://vetrani.tzb-info.cz/vnitri-prostredi/10582-ciste-prostory>
- LÓPEZ-GONZÁLEZ, Jesús M., Silvia GONZÁLEZ, Eva GONZÁLEZ-MENÉNDEZ. 2021. Prevalence of musculoskeletal problems in laboratory technicians. [online]. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*, **27**:3, 840-851. [cit.2022-01-25]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31343392/>
- MONINEC, Jiří. 2008. Úvod do čistých prostorů. [online]. GMProject s.r.o. [cit.2022-01-16]. Dostupné z: <https://slideplayer.cz/slide/2273825/>
- OBSTOVÁ, Iva a Sladjana ILIČOVÁ. 2010. Každodenní péče o suchou a citlivou pokožku. [online]. *Medicína pro praxi*. **7**:68-75. [cit.2022-01-31]. Dostupné z: https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201088-0008_Kazdodenni_pece_o_suchou_a_citlivou_pokozku.php

ORSÁGOVÁ, Irena, Luděk ROŽNOVSKÝ, Lenka PETROUŠOVÁ, Alena ZJEVÍKOVÁ, Martina KONEČNÁ, Alena KLOUDOVÁ, Jakub MRÁZEK, Hana ZELENÁ. 2014. Hodnocení profylaktických opatření po expozici biologického materiálu. [online]. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. **63**(1):50-55.

[cit.2022-02-06]. Dostupné z:

<https://www.prolekare.cz/casopisy/epidemiologie/2014-1-5/hodnoceni-profylaktickyh-opatreni-po-expozici-biologicckemu-materialu-48390>

PENKALA, Stefania, Hannah EL-DEBAL a Kristy COXON. 2018. Work-related musculoskeletal problems related to laboratory training in university medical science students: a cross sectional survey. [online]. *BMC Public Health*. **18**(1):1-9.[cit.2022-02-01]. Dostupné z:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30373542/>

PERNICOVÁ, Eva. 2020. Chřipka a její komplikace. Co nás čeká? [online]. *Svět praktické medicíny*. **3-4**:76-80. [cit.2022-02-01]. Dostupné z:

<https://www.prolekare.cz/casopisy/svet-prakticke-mediciny/2020-3-4-2/chripka-a-jeji-komplikace-co-nas-ceka-125399/download?hl=cs>

SADEGHIAN, Farideh, Amir KASAEIAN, Pirasteh NOROOZI, Javad VATANI a Seiyed Hassan TAIEBI. 2014. Psychosocial and Individual Characteristics and Musculoskeletal Complaints Among Clinical Laboratory Workers. [online].

International Journal of Occupational Safety and Ergonomics. **20**(2):355-361.

[cit.2022-02-01]. Dostupné z:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10803548.2014.11077049>

SÁEZ-NIETO, Juan-Antonio, Maria Jose MEDINA-PASCUAL, Gabriel CARRASCO, Nicolas GARRIDO, Miguel Ángel FERNANDEZ-TORRES, Pedro VILLALÓN a Sylvia VALDEZATE. 2017. *Paenibacillus* spp. isolated from human and environmental samples in Spain: detection of 11 new species. [online]. *New Microbes and New Infections*. **19**:19-27.[cit.2022-02-23]. Dostupné z:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5484988/pdf/main.pdf>

SAIBERTOVÁ, Simona, Petra JUŘENÍKOVÁ, Libor SOBEK a Petr JAŠŠO. 2017. Specifická bariérová péče a preventivní opatření u pacientů s infekčním onemocněním. [online]. Masarykova univerzita: Brno. [cit.2022-01-27]. Dostupné z: <https://portal.med.muni.cz/download.php?fid=1071>

SANDLE, Tim. 2011. A Review of Cleanroom Microflora: Types, Trends, and Patterns. [online]. *PDA Journals of Pharmaceutical Science and Technology*. **65**(4):392-403. [cit.2022-01-28]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/221794774_A_Review_of_Cleanroom_Microflora_Types_Trends_and_Patterns

SANDLE, Tim. 2014 A. A Practical Approach to the Selection of Cleanroom Disinfectants. [online]. *Pharma Focus Asia*. **21**:27-30. [cit.2022-01-20]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/303262816_A_Practical_Approach_to_the_Selection_of_Cleanroom_Disinfectants Chartered Biologist Tim Sandle A Practical Approach to the Selection of Cleanroom Disinfectants

SANDLE, Tim. 2014 B. People in Cleanrooms: Understanding and Monitoring the Personnel Factor. [online]. IVT Network. [cit.2022-01-26]. Dostupné z: <https://www.ivtnetwork.com/article/people-cleanrooms-understanding-and-monitoring-personnel-factor>

SANDLE, Tim. 2021. History and development of cleanrooms: An updated review. [online]. *Pharmig*. **84**:21-30. [cit.2022-01-28]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/353765090_History_and_development_of_cleanrooms_An_updated_review

SEDLATÁ JURÁSKOVÁ, Eva a Ivanka MATOUŠKOVÁ. 2014. Hygiena rukou v zubním lékařství. [online]. *Hygiena*. **59**(13): 41-46. [cit.2022-02-07]. Dostupné z: <https://hygiena.szu.cz/pdfs/hyg/2014/01/14.pdf>

SU, Shi-Bin a How-Ran GUO. 2007. The Association Between Low-Humidity Environment and Skin Dry Symptoms Among Clean Room Workers. [online]. *Epidemiology*. **18**(5): 1-6. [cit.2022-01-20]. Dostupné z: https://journals.lww.com/epidem/fulltext/2007/09001/The_Association_Between_Low_Humidity_Environment.70.aspx

SU, Shih-Bing, Jiang-Nan WANG a Chih-Wei LU. 2006. Reducing Urinary Tract Infections among Female Clean Room Workers. [online]. *Journal of Women's Health*. **15**(7):870-876. [cit.2022-01-29]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/6794314_Reducing_Urinary_Tract_Infections_among_Female_Clean_Room_Workers

SÚKL. 2009 A. VYR-36 Čisté prostory. [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit.2022-01-19]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/vyr-36>

SÚKL. 2009 B. VYR-32 Doplněk 1, verze 1- Výroba sterilních léčivých přípravků. [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit.2022-01-19]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/vyr-32-dopl-1-verze-1>

SÚKL. 2018. VYR-43 Pokyny pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků pro moderní terapie. [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit.2022-01-19]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/vyr-43>

SYSTEMY JAKOSTI s.r.o. 2019. Čisté prostory, pracovní materiál k tréninku. Praha: Systémy jakosti s.r.o.

ŠAMÁNEK, Jaromír a Ludmila BEČVÁŘOVÁ. 2009. Kategorizace prací. [online]. Státní zdravotní ústav: Praha. 1. vydání. [cit.2022-02-04]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/czyp/edice/plne_znani/letaky/kategorizace.pdf

ŠEVČÍKOVÁ, Jarmila, Helena KOLLÁROVÁ, Kateřina AZEEM a Zdeněk NAKLÁDAL. 2018. Chřipka pohledem praktického lékaře. [online]. *Praktický lékař*. **98**(5): 217-222. [cit.2022-02-03]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2018-5-10/chripka-pohledem-praktickeho-lekare-107218/download?hl=cs>

- ŠPLÍCHALOVÁ, Anna a Karel HRNČÍŘ. 2011. Systém kategorizace prací ve vztahu k ochraně zdraví oři práci. [online]. *Pracovní lékařství*. **63**(3-4): 131-136. [cit.2022-02-02]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/pracovni-lekarstvi/2011-3-4/system-kategorizace-praci-ve-vztahu-k-ochrane-zdravi-pri-praci-37168>
- ŠRÁMOVÁ, Helena. 2004. Rizika a prevence poranění pracovníků ve zdravotnictví. [online]. *Interní medicína pro praxi*. **5**:257-261. [cit.2021-10-06]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2004/05/07.pdf>
- TAN, See Wei a Choon Chait OH. 2020. Contact Dermatitis from Hand Hygiene Practices in the COVID-19 Pandemic. [online]. *Annals of Academy of Medicine Singapor*. **49**(9):674-676. [cit.2022-01-22]. Dostupné z: <https://annals.edu.sg/pdf/49VolNo9Sept2020/V49N9p674.pdf>
- TRŠAN, Mateja, Katja SEME a Stanko SRČIČ. 2019. The environmental monitoring in hospital pharmacy cleanroom and microbiota catalogue preparation. [online]. *Saudi Pharmaceutical Journal*. **27**(4): 455–462. [cit.2022-01-20]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6488850/>
- VÁŇOVÁ, Alena. 2010. Nemoci z povolání – jejich význam a dopady. [online]. *Revizní a posudkové lékařství*. **13**(3): 93-96. [cit.2022-02-08]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/revizni-posudkove-lekarstvi/2010-3/nemoci-z-povolani-jejich-vyznam-a-dopady-34463>
- VEJVALKOVÁ, Pavla. 2013. Profesionální poranění zdravotníků. [online]. *Pracovní lékařství*. **65**(1-2):42-47. [cit.2021-11-15]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/pracovni-lekarstvi/2013-1-2/profesionalni-poraneni-zdravotniku-41196>
- VITOUŠ, Adam, a František STEJSKAL. 2020. Chřipka a její komplikace. [online]. *Vnitřní lékařství*. **66**(8): 360-362. [cit.2022-02-10]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2020-6-7/chripka-a-jeji-komplikace-125152/download?hl=cs>
- WANG, Jian Nan, Shih Bin SU a How Ran Guo. 2002. Urinary tract infection among clean-room workers. [online]. *Journal of Occupational Health*. **44**(5):329-

333. [cit.2022-01-29]. Dostupné z:

https://www.researchgate.net/publication/242118971_Urinary_Tract_Infection_among_Clean-Room_Workers

World Health Organization (WHO). 2014. WHO Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. [online]. WHO Technical Report Series, Annex 2. 986. 48 vydání. Ženeva: WHO. [cit.2022-02-01]. Dostupné z:

https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf

World Health Organization (WHO). 2009. WHO Guidelines on hand hygiene in health care. [online]. Ženeva: WHO. [cit.2022-01-30]. Dostupné z:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf;jsessionid=3D5B6AF129FA5FA0F98F7D80DF80EC2D?sequence=1

ZATLOUKALOVÁ, Simona, Ondřej HOLÝ a Helena KOLLÁROVÁ. 2017.

Profesionální infekce u zdravotníků v České republice v letech 2008-2015. [online].

Pracovní lékařství. **69**(1-2): 27-36. [cit.2022-01-18]. Dostupné z:

https://www.researchgate.net/publication/320946044_Professionalni_infekce_u_zdravotniku_v_Ceske_republice_v letech_2008_-_2015

ZEMANOVÁ, Markéta. 2021. Syndrom suchého oka. Přehled. [online]. *Česká a slovenská oftalmologie*. **77**(3): 107-119. [cit.2022-01-19]. Dostupné z:

<https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-ofthalmologie/2021-3-2/syndrom-sucheho-oka-prehled-126986>

SEZNAM ZKRATEK

| | |
|-------------|--|
| AIDS | Syndrom získaného imunodeficitu (z angl. Acquired immune deficiency syndrome) |
| aj. | A jiné |
| ALT | Alanin transaminázy |
| Angl. | anglicky |
| atd. | A tak dále |
| BOZP | Bezpečnost a ochrana zdraví při práci |
| CFU | Kolonie tvořící jednotka (z angl. Colony forming units) |
| ČP | Čisté prostory |
| ČR | Česká republika |
| ČSN EN ISO | Česká verze mezinárodní normy |
| DNA | Deoxyribonukleová kyselina |
| FDA | Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (z angl. Food and Drug administration) |
| GMO | Geneticky modifikované organismy |
| GMP | Good manufacturing practice |
| GPS | Globální polohový systém (z angl. Global Positioning System) |
| HBeAg | E antigen hepatitidy B |
| HEPA | High-efficiency particulate airs |
| HIV | Virus lidského imunodeficitu (z angl. Human Immunodeficiency Virus) |
| HVAC systém | Heating, Ventilation and Air condition system |
| Kat. | Kategorie |
| Kol. | Kolektiv |
| MALDI-TOG | Matrix-Assisted Laser Desorption/ Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry |
| MRSA | Meticilin rezistentní Staphylococcus aureus |
| MZ | Ministerstvo zdravotnictví |
| NASA | Národní úřad pro letectví a vesmír (National Aeronautics and Space Administration) |

| | |
|------------|---|
| Obr. | Obrázek |
| OOPP | Osobní ochranné pracovní pomůcky |
| OOVZ | Orgán ochrany veřejného zdraví |
| Příl. | Příloha |
| SARS | Severe Acute Respiratory Syndrome |
| SARS-CoV-2 | Severe acute Respiratory syndrome-related coronavirus 2019 |
| SOP | Standardní operační postup |
| sp. | species |
| SÚKL | Státní ústav pro kontrolu léčiv |
| SVP | Správná výrobní praxe |
| SWOT | Strenght Weaknesses Opportunities Threats |
| Tab. | Tabulka |
| ÚHKT | Ústav hematologie a krevní transfúze |
| USA | Spojené státy americké (United States of America) |
| VHA | Virus hepatitidy A |
| VHB | Virus hepatitidy B |
| VHC | Virus hepatitidy C |
| WHO | Světová zdravotnická organizace (World Health Organization) |

SEZNAM TABULEK

| | |
|---|----|
| Tab. 1 Rozdělení oblastí využití čistých prostor..... | 12 |
| Tab. 2 Limity pro klasifikaci čistých prostor dle ČSN EN ISO 1464-1 | 17 |
| Tab. 3 Limity pro klasifikaci čistých prostor dle 36-VYR | 18 |
| Tab. 4 Doporučené akční limity pro částicový monitoring | 20 |
| Tab. 5 Doporučené limity pro mikrobiologickou kontaminaci za provozu..... | 22 |
| Tab. 6 Doporučené teplotní a vlhkostní limity pro čisté prostory | 23 |
| Tab. 7 Přehled rizikových faktorů na pracovišti a jejich hodnocení | 35 |
| Tab. 8 Odběrová místa mikrobiologického monitoringu v B356..... | 59 |
| Tab. 9 Odběrová místa mikrobiologického monitoringu v B479..... | 60 |
| Tab. 10 Charakteristika výzkumného souboru | 61 |
| Tab. 11 Porovnání počtu provedených monitoringuů pro místnosti B365 a B479 | 63 |
| Tab. 12 Vyhodnocení monitoringu odběrových míst v místnosti B356..... | 64 |
| Tab. 13 Vyhodnocení monitoringu odběrových míst v B479 | 66 |
| Tab. 14 Rozdělení počtu izolátů dle třídy čistoty | 67 |
| Tab. 15 Identifikace izolátů izolovaných ve třídě čistoty A..... | 69 |
| Tab. 16 Porovnání počtu nalezených CFU s limity ve 36-VYR (SÚKL, 2009 A) | 70 |
| Tab. 17 Částicové monitoringy pro jednotlivé místnosti a třídy čistoty..... | 72 |
| Tab. 18 Základní parametry čistých prostor | 74 |
| Tab. 19 SWOT analýza úrovně zabezpečení kvality produktu | 81 |
| Tab. 20 SWOT analýza úrovně prevence rizikových faktorů práce na zdraví pracovníků | 83 |

SEZNAM OBRÁZKŮ

| | |
|---|----|
| Obr. 1 Počty mikrobiologických monitoringů v B356 a B479..... | 63 |
| Obr. 2 Porovnání vyhodnocení monitoringů odběrových míst v B356..... | 65 |
| Obr. 3 Porovnání celkového počtu CFU na odběrových místech v B356..... | 65 |
| Obr. 4 Porovnání vyhodnocení monitoringů odběrových míst v B479..... | 66 |
| Obr. 5 Porovnání celkového počtu CFU na odběrových místech v B479..... | 67 |
| Obr. 6 Rozdělení nalezených izolátů dle třídy čistoty | 68 |
| Obr. 7 Nárůst <i>Bacillus simplex</i> na agarové misce | 68 |
| Obr. 8 Identifikované izoláty ze třídy A v B356 a B479 | 69 |
| Obr. 9 Porovnání počtu vyhovujících a nevyhovujících monitoringů..... | 71 |
| Obr. 10 Částicový monitoring pro jednotlivé místnosti a třídy čistoty | 72 |
| Obr. 11 Oděvy určené pro vstup do čistých prostor | 76 |

SEZNAM PŘÍLOH

| | |
|---|-----|
| Příl. 1 Pokyn VYR-32 – jednotlivé kapitoly a doplňky..... | 109 |
| Příl. 2 Data z mikrobiologického monitoringu B356 | 112 |
| Příl. 3 Data z mikrobiologického monitoringu B479 | 116 |
| Příl. 4 Data z částicového monitoringu B356..... | 118 |
| Příl. 5 Data z částicového monitoringu B479..... | 122 |

PŘÍLOHY

Příloha č. 1 Pokyn VYR-32 – jednotlivé kapitoly a doplňky

| Pokyn | Název | Platnost od |
|--|---|--------------------|
| VYR-32 verze 3 | Úvod k pokynům pro správnou výrobní praxi | 1.12.2011 |
| VYR-32 kapitola 1 verze 4 | Farmaceutický systém jakosti | 31.01.2013 |
| VYR-32 kapitola 2 verze 4 | Pracovníci | 16.2.2014 |
| VYR-32 kapitola 3 verze 4 | Prostory a zařízení | 1.3.2015 |
| VYR-32 kapitola 4 | Dokumentace | 30.06.2011 |
| VYR-32 kapitola 5 verze 4 | Výroba | 1.3.2015 |
| VYR-32 kapitola 6 verze 4 | Kontrola jakosti | 1.10.2014 |
| VYR-32 kapitola 7 verze 4 | Externě zajišťované činnosti | 31.01.2013 |
| VYR-32 kapitola 8 verze 4 | Reklamace a stahování přípravků | 1.3.2015 |
| VYR-32 kapitola 9 | Vnitřní inspekce | 01.09.2008 |

| Pokyn | Název | Platnost od |
|--|---|--------------------|
| VYR-32 Doplněk 1 verze 1 | Výroba sterilních léčivých přípravků | 01.03.2009 |
| VYR-32 doplněk 2 verze 2 | Výroba humánních biologických léčivých látek a léčivých přípravků | 26.06.2018 |
| VYR-32 Doplněk 3 verze 1 | Výroba radiofarmak | 01.03.2009 |
| VYR-32 Doplněk 4 | Výroba veterinárních léčiv (jiných než imunologických) – pokyn Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv) | neuveďeno |
| VYR-32 Doplněk 5 | Výroba imunologických veterinárních léčiv-pokyn Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv | neuveďeno |
| VYR-32 Doplněk 6 verze 1 | Výroba medicínálních plynů | 31.07.2010 |
| VYR-32 Doplněk 7 verze 1 | Výroba rostlinných léčivých přípravků platný | 01.09.2009 |
| VYR-32 Doplněk 8 | Vzorkování výchozích látek a obalových materiálů | 01.01.2004 |
| VYR-32 Doplněk 9 | Výroba tekutých lékových forem, krémů a mastí | 01.01.2004 |
| VYR-32 Doplněk 10 | Výroba aerosolových přípravků pro inhalační použití | 01.01.2004 |
| VYR-32 Doplněk 11 verze 1 | Systemy řízené počítačem | 30.06.2011 |

| Pokyn | Název | Platnost od |
|--|--|--------------------|
| VYR-32 Doplněk 12 | Používání ionizujícího záření ve výrobě léčivých přípravků | 01.01.2004 |
| VYR-32 Doplněk 13 verze 1 | Výroba hodnocených léčivých přípravků | 31.07.2010 |
| VYR-32 Doplněk 14 verze 1 | Výroba léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy | 30.11.2011 |
| VYR-32 Doplněk 15 verze 1 | Kvalifikace a validace | 1.10.2015 |
| VYR-32 Doplněk 16 verze 2 | Certifikace kvalifikovanou osobou a propouštění šarží | 15.04.2016 |
| VYR-32 Doplněk 17 | Parametrické propouštění | 01.01.2004 |
| VYR-32 Doplněk 19 | Referenční a retenční vzorky | 01.06.2006 |
| VYR-32 Doplněk 20 | Řízení rizik pro jakost | 01.03.2008 |

Zdroj: Státní ústav pro kontrolu léčiv, <https://www.sukl.cz/leciva/vyroba-leciv> (platné k 13.2.2022)

Příloha č. 2 Data z mikrobiologického monitoringu B356

| rok | měsíc | den | 356/A/O/SP/LB | 356/B/O/SP/MPBC | 356/B/O/SP/MPCB | 356/B/O/SP/VOZ | 356/B/O/OT/LED | 356/B/O/OT/VYS | 356/B/O/SP/INK | 356/B/O/SP/INK | 356/B/O/OT/POD | 356/B/O/OT/MPBC | 356/A/O/OT/LB | 356/A/O/OT/PR1 | 356/A/O/OT/LR1 | 356/A/O/OT/PR2 | 356/A/O/OT/LR2 |
|------|-------|-----|---------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 2020 | 2 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 18 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 24 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 28 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 5 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 6 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 10 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 11 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 3 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 4 | 29 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 1 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 6 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 13 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 13 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|----|----|---|-----|-----|-----|---|---|-----|-----|---|---|---|---|---|---|---|
| 2020 | 5 | 19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 29 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 8 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 10 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 15 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 16 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 29 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 7 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 8 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 8 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 8 | 28 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 8 | 28 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 8 | 31 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 9 | 3 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 9 | 7 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 9 | 8 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 9 | 8 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 2020 | 9 | 9 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 9 | 10 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 9 | 10 | 0 | N/A | N/A | 1 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 9 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 9 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 9 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 10 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 10 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|----|----|---|-----|-----|-----|---|---|-----|-----|---|---|---|---|---|---|---|
| 2020 | 10 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 10 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 10 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 10 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 3 | 23 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 3 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 4 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 2021 | 4 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 4 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 5 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 2021 | 5 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 5 | 26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 29 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 7 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 7 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 7 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 2021 | 7 | 28 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 8 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 8 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 8 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 7 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 7 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 8 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 10 | 8 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 2 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 3 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 4 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 12 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 12 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 12 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 12 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 12 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 12 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|----|----|---|---|---|---|---|---|-----|-----|---|---|---|---|---|---|---|
| 2020 | 10 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Příloha č. 3 Data z mikrobiologického monitoringu B479

| rok | měsíc | den | 497/A/O/SP/IZO-L | 497/A/O/SP/IZO-P | 497/A/SP/MP | 497/C/O/SP/MP | 497/C/O/SP/VOZ | 497/C/O/SP/MP-DC 33 | 497/A/O/OT/IZO | 497/A/O/OT/INK | 497/A/O/OT/ELE | 497/A/O/OT/MP | 497/A/O/OT/CEN | 497/A/O/OT/PR1 | 497/A/O/OT/LR1 | 497/A/O/OT/PR2 | 497/A/O/OT/LR2 |
|------|-------|-----|------------------|------------------|-------------|---------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 2020 | 2 | 26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 2 | 28 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 15 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 15 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 18 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 21 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 22 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 22 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 25 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 25 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 28 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 5 | 28 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 19 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 19 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 22 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 25 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 6 | 29 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 7 | 6 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 7 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 10 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 10 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 10 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 5 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 5 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 5 | 26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 18 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 18 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 21 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|----|----|---|---|---|-----|-----|-----|---|---|-----|---|---|---|---|---|---|
| 2021 | 6 | 24 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 6 | 28 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 7 | 5 | 0 | 0 | 1 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 7 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 3 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 3 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 6 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 9 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 13 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 16 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 20 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 23 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 9 | 30 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 10 | 1 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 10 | 1 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 10 | 4 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 10 | 7 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 10 | 11 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 10 | 14 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 10 | 18 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 10 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 12 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 12 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 15 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 18 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 22 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 25 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 11 | 29 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 12 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 6 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 7 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 7 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 10 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 13 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 17 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 20 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 24 | 0 | 0 | 0 | N/A | N/A | N/A | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2022 | 1 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Příloha č. 4 Data z částicového monitoringu B356

| Rok | Měsíc | Den | Počet záznamů - třída A | | | Počet záznamů - třída B | | |
|------|-------|-----|-------------------------|------------|-----------------|-------------------------|------------|-----------------|
| | | | Celkem | Nevyhovuje | Překročen limit | Celkem | Nevyhovuje | Překročen limit |
| 2020 | 2 | 11 | 20 | 2 | NE | 29 | 0 | NE |
| 2020 | 2 | 12 | 17 | 1 | NE | 26 | 0 | NE |
| 2020 | 2 | 13 | 22 | 1 | NE | 32 | 0 | NE |
| 2020 | 2 | 18 | 4 | 0 | NE | 7 | 0 | NE |
| 2020 | 2 | 20 | 30 | 1 | NE | 45 | 0 | NE |
| 2020 | 2 | 20 | 2 | 0 | NE | 2 | 0 | NE |
| 2020 | 2 | 24 | 7 | 0 | NE | 7 | 0 | NE |
| 2020 | 2 | 25 | 6 | 0 | NE | 11 | 0 | NE |
| 2020 | 2 | 26 | 7 | 6 | ANO | 15 | 0 | NE |
| 2020 | 2 | 27 | 9 | 0 | NE | 11 | 0 | NE |
| 2020 | 2 | 28 | 8 | 0 | NE | 12 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 2 | 16 | 1 | NE | 22 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 5 | 36 | 0 | NE | 54 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 5 | 36 | 4 | VL | 49 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 6 | 3 | 0 | NE | 3 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 6 | 36 | 0 | NE | 50 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 9 | 15 | 1 | NE | 23 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 10 | 6 | 0 | NE | 9 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 10 | 6 | 0 | NE | 9 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 11 | 8 | 1 | NE | 12 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 12 | 10 | 0 | NE | 18 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 12 | 11 | 0 | NE | 14 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 13 | 17 | 0 | NE | 25 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 13 | 11 | 0 | NE | 17 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 16 | 14 | 1 | NE | 19 | 0 | NE |
| 2020 | 3 | 17 | 14 | 0 | NE | 21 | 0 | NE |
| 2020 | 4 | 29 | 9 | 3 | VL | 14 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 1 | 1 | 0 | NE | 2 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 4 | 7 | 2 | VL | 10 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 6 | 11 | 1 | NE | 17 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 6 | 13 | 0 | NE | 16 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 8 | 8 | 1 | NE | 11 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 11 | 20 | 2 | NE | 30 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 13 | 3 | 0 | NE | 4 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 13 | 12 | 3 | VL | 19 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 14 | 25 | 2 | NE | 38 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 15 | 23 | 0 | NE | 35 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 19 | 9 | 0 | NE | 14 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 20 | 10 | 2 | NE | 17 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 20 | 12 | 0 | NE | 18 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 20 | 14 | 2 | VL | 23 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 21 | 24 | 2 | NE | 34 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 22 | 10 | 1 | NE | 16 | 0 | NE |

| | | | | | | | | |
|------|----|----|----|---|-----|----|---|----|
| 2020 | 5 | 25 | 10 | 1 | NE | 14 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 27 | 9 | 0 | NE | 13 | 0 | NE |
| 2020 | 5 | 29 | 25 | 1 | NE | 36 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 2 | 15 | 2 | NE | 22 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 5 | 8 | 3 | NE | 11 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 8 | 14 | 0 | NE | 20 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 10 | 11 | 2 | VL | 15 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 11 | 8 | 0 | NE | 12 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 11 | 14 | 0 | NE | 21 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 12 | 24 | 1 | NE | 27 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 15 | 8 | 0 | NE | 12 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 15 | 8 | 2 | VL | 12 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 16 | 15 | 0 | NE | 18 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 17 | 8 | 0 | NE | 12 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 18 | 22 | 2 | ANO | 33 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 19 | 16 | 1 | NE | 24 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 22 | 9 | 0 | NE | 13 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 24 | 16 | 1 | NE | 25 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 29 | 12 | 1 | NE | 17 | 0 | NE |
| 2020 | 6 | 30 | 24 | 2 | NE | 36 | 0 | NE |
| 2020 | 7 | 1 | 9 | 0 | NE | 13 | 0 | NE |
| 2020 | 7 | 2 | 13 | 2 | VL | 17 | 0 | NE |
| 2020 | 7 | 21 | 16 | 5 | VL | 27 | 0 | NE |
| 2020 | 8 | 3 | 15 | 2 | VL | 23 | 0 | NE |
| 2020 | 8 | 20 | 6 | 1 | NE | 12 | 0 | NE |
| 2020 | 8 | 28 | 13 | 0 | NE | 18 | 0 | NE |
| 2020 | 8 | 28 | 15 | 0 | NE | 34 | 0 | NE |
| 2020 | 8 | 31 | 8 | 1 | NE | 11 | 0 | NE |
| 2020 | 9 | 3 | 18 | 2 | NE | 30 | 8 | NE |
| 2020 | 9 | 7 | 8 | 1 | NE | 11 | 0 | NE |
| 2020 | 9 | 8 | 17 | 1 | NE | 24 | 0 | NE |
| 2020 | 9 | 8 | 13 | 0 | NE | 17 | 0 | NE |
| 2020 | 9 | 9 | 23 | 2 | NE | 37 | 0 | NE |
| 2020 | 9 | 10 | 10 | 1 | NE | 13 | 0 | NE |
| 2020 | 9 | 10 | 13 | 0 | NE | 18 | 0 | NE |
| 2020 | 9 | 11 | 9 | 0 | NE | 13 | 0 | NE |
| 2020 | 9 | 14 | 30 | 4 | VL | 47 | 0 | NE |
| 2020 | 9 | 18 | 19 | 1 | NE | 27 | 0 | NE |
| 2020 | 10 | 1 | 17 | 1 | NE | 23 | 0 | NE |
| 2020 | 10 | 14 | 15 | 0 | NE | 39 | 0 | NE |
| 2020 | 10 | 20 | 10 | 0 | NE | 14 | 0 | NE |
| 2020 | 10 | 21 | 9 | 2 | NE | 11 | 0 | NE |
| 2020 | 10 | 22 | 7 | 2 | NE | 10 | 0 | NE |
| 2020 | 10 | 30 | 13 | 0 | NE | 16 | 0 | NE |

| | | | | | | | | |
|------|----|----|----|---|----|----|---|----|
| 2021 | 3 | 23 | 13 | 0 | NE | 17 | 0 | NE |
| 2021 | 3 | 25 | 6 | 0 | NE | 9 | 0 | NE |
| 2021 | 4 | 12 | 13 | 0 | NE | 20 | 0 | NE |
| 2021 | 4 | 13 | 13 | 0 | NE | 20 | 0 | NE |
| 2021 | 4 | 14 | 16 | 0 | NE | 19 | 0 | NE |
| 2021 | 5 | 24 | 6 | 0 | NE | 8 | 0 | NE |
| 2021 | 5 | 25 | 8 | 0 | NE | 13 | 0 | NE |
| 2021 | 5 | 26 | 10 | 0 | NE | 19 | 0 | NE |
| 2021 | 6 | 1 | 36 | 0 | NE | 51 | 0 | NE |
| 2021 | 6 | 2 | 32 | 0 | NE | 49 | 0 | NE |
| 2021 | 6 | 8 | 29 | 0 | NE | 41 | 0 | NE |
| 2021 | 6 | 9 | 29 | 0 | NE | 44 | 0 | NE |
| 2021 | 6 | 15 | 33 | 0 | NE | 47 | 0 | NE |
| 2021 | 6 | 16 | 25 | 0 | NE | 37 | 0 | NE |
| 2021 | 6 | 17 | 30 | 0 | NE | 34 | 0 | NE |
| 2021 | 6 | 29 | 27 | 0 | NE | 51 | 0 | NE |
| 2021 | 6 | 30 | 29 | 0 | NE | 40 | 0 | NE |
| 2021 | 7 | 20 | 38 | 0 | NE | 49 | 0 | NE |
| 2021 | 7 | 21 | 44 | 0 | NE | 51 | 0 | NE |
| 2021 | 7 | 27 | 29 | 0 | NE | 30 | 0 | NE |
| 2021 | 7 | 28 | 31 | 0 | NE | 46 | 0 | NE |
| 2021 | 8 | 2 | 14 | 0 | NE | 25 | 0 | NE |
| 2021 | 8 | 3 | 30 | 0 | NE | 42 | 0 | NE |
| 2021 | 8 | 4 | 39 | 0 | NE | 58 | 0 | NE |
| 2021 | 8 | 5 | 25 | 0 | NE | 37 | 0 | NE |
| 2021 | 9 | 2 | 31 | 0 | NE | 44 | 0 | NE |
| 2021 | 9 | 7 | 10 | 0 | NE | 15 | 0 | NE |
| 2021 | 9 | 7 | 11 | 0 | NE | 19 | 0 | NE |
| 2021 | 9 | 8 | 9 | 0 | NE | 13 | 0 | NE |
| 2021 | 9 | 30 | 23 | 0 | NE | 35 | 0 | NE |
| 2021 | 10 | 8 | 4 | 0 | NE | 8 | 0 | NE |
| 2021 | 11 | 2 | 8 | 0 | NE | 13 | 0 | NE |
| 2021 | 11 | 3 | 10 | 0 | NE | 24 | 0 | NE |
| 2021 | 11 | 4 | 11 | 0 | NE | 21 | 0 | NE |
| 2021 | 11 | 11 | 29 | 0 | NE | 40 | 0 | NE |
| 2021 | 12 | 7 | 27 | 0 | NE | 38 | 0 | NE |
| 2021 | 12 | 8 | 22 | 1 | NE | 31 | 0 | NE |
| 2021 | 12 | 9 | 32 | 0 | NE | 45 | 0 | NE |
| 2021 | 12 | 14 | 27 | 0 | NE | 39 | 0 | NE |
| 2021 | 12 | 15 | 33 | 0 | NE | 44 | 0 | NE |
| 2021 | 12 | 16 | 29 | 0 | NE | 40 | 0 | NE |
| 2022 | 1 | 6 | 18 | 0 | NE | 25 | 0 | NE |
| 2022 | 1 | 11 | 30 | 0 | NE | 45 | 0 | NE |
| 2022 | 1 | 12 | 22 | 0 | NE | 33 | 0 | NE |

| | | | | | | | | |
|------|---|----|----|---|----|----|---|----|
| 2022 | 1 | 18 | 26 | 0 | NE | 27 | 0 | NE |
| 2022 | 1 | 19 | 30 | 0 | NE | 43 | 0 | NE |
| 2022 | 1 | 25 | 27 | 0 | NE | 39 | 0 | NE |
| 2022 | 1 | 26 | 16 | 0 | NE | 28 | 0 | NE |
| 2022 | 1 | 26 | 5 | 0 | NE | 11 | 0 | NE |

Pozn: VL – překročen varovný limit

Příloha č. 5 Data z částicového monitoringu B479

| Rok | Měsíc | Den | Počet záznamů - třída A | | |
|------|-------|-----|-------------------------|------------|-----------------|
| | | | Celkem | Nevyhovuje | Překročen limit |
| 2020 | 2 | 26 | 17 | 0 | ANO |
| 2020 | 2 | 27 | 19 | 0 | ANO |
| 2020 | 2 | 28 | 21 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 14 | 25 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 15 | 3 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 15 | 4 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 18 | 4 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 21 | 20 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 21 | 7 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 22 | 2 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 22 | 3 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 25 | 3 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 25 | 4 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 28 | 6 | 0 | ANO |
| 2020 | 5 | 28 | 8 | 0 | ANO |
| 2020 | 6 | 1 | 7 | 0 | ANO |
| 2020 | 6 | 1 | 9 | 0 | ANO |
| 2020 | 6 | 1 | 10 | 0 | ANO |
| 2020 | 6 | 4 | 19 | 0 | ANO |
| 2020 | 6 | 8 | 25 | 0 | ANO |
| 2020 | 6 | 18 | 20 | 0 | ANO |
| 2020 | 6 | 19 | 4 | 0 | ANO |
| 2020 | 6 | 19 | 6 | 0 | ANO |
| 2020 | 6 | 22 | 5 | 0 | ANO |
| 2020 | 6 | 25 | 3 | 0 | ANO |
| 2020 | 6 | 29 | 7 | 0 | ANO |
| 2020 | 7 | 1 | 6 | 0 | ANO |
| 2020 | 7 | 6 | 8 | 0 | ANO |
| 2020 | 7 | 9 | 22 | 0 | ANO |
| 2020 | 10 | 20 | 20 | 0 | ANO |
| 2020 | 10 | 21 | 18 | 0 | ANO |
| 2020 | 10 | 22 | 19 | 0 | ANO |
| 2021 | 5 | 24 | 16 | 0 | ANO |
| 2021 | 5 | 25 | 19 | 0 | ANO |
| 2021 | 5 | 26 | 25 | 0 | ANO |
| 2021 | 5 | 26 | 25 | 0 | ANO |
| 2021 | 6 | 17 | 20 | 0 | ANO |
| 2021 | 6 | 18 | 5 | 0 | ANO |
| 2021 | 6 | 18 | 6 | 0 | ANO |
| 2021 | 6 | 21 | 3 | 0 | ANO |
| 2021 | 6 | 24 | 8 | 0 | ANO |
| 2021 | 6 | 28 | 7 | 0 | ANO |
| 2021 | 7 | 1 | 8 | 0 | ANO |

| | | | | | |
|------|----|----|----|---|-----|
| 2021 | 7 | 5 | 9 | 0 | ANO |
| 2021 | 7 | 7 | 30 | 0 | ANO |
| 2021 | 9 | 2 | 30 | 0 | ANO |
| 2021 | 9 | 3 | 4 | 0 | ANO |
| 2021 | 9 | 3 | 5 | 0 | ANO |
| 2021 | 9 | 6 | 4 | 0 | ANO |
| 2021 | 9 | 9 | 9 | 0 | ANO |
| 2021 | 9 | 13 | 7 | 0 | ANO |
| 2021 | 9 | 16 | 6 | 0 | ANO |
| 2021 | 9 | 20 | 7 | 0 | ANO |
| 2021 | 9 | 23 | 29 | 0 | ANO |
| 2021 | 9 | 30 | 18 | 0 | ANO |
| 2021 | 10 | 1 | 2 | 0 | ANO |
| 2021 | 10 | 1 | 7 | 0 | ANO |
| 2021 | 10 | 4 | 1 | 0 | ANO |
| 2021 | 10 | 7 | 8 | 0 | ANO |
| 2021 | 10 | 11 | 6 | 0 | ANO |
| 2021 | 10 | 14 | 5 | 0 | ANO |
| 2021 | 10 | 18 | 6 | 0 | ANO |
| 2021 | 10 | 21 | 19 | 0 | ANO |
| 2021 | 11 | 2 | 21 | 0 | ANO |
| 2021 | 11 | 3 | 18 | 0 | ANO |
| 2021 | 11 | 4 | 17 | 0 | ANO |
| 2021 | 11 | 11 | 30 | 0 | ANO |
| 2021 | 11 | 12 | 4 | 0 | ANO |
| 2021 | 11 | 12 | 5 | 0 | ANO |
| 2021 | 11 | 15 | 4 | 0 | ANO |
| 2021 | 11 | 18 | 9 | 0 | ANO |
| 2021 | 11 | 22 | 7 | 0 | ANO |
| 2021 | 11 | 25 | 6 | 0 | ANO |
| 2021 | 11 | 29 | 7 | 0 | ANO |
| 2021 | 12 | 2 | 29 | 0 | ANO |
| 2022 | 1 | 6 | 24 | 1 | ANO |
| 2022 | 1 | 7 | 5 | 0 | ANO |
| 2022 | 1 | 7 | 7 | 0 | ANO |
| 2022 | 1 | 10 | 3 | 0 | ANO |
| 2022 | 1 | 13 | 7 | 0 | ANO |
| 2022 | 1 | 17 | 6 | 0 | ANO |
| 2022 | 1 | 20 | 8 | 0 | ANO |
| 2022 | 1 | 24 | 10 | 0 | ANO |
| 2022 | 1 | 27 | 23 | 0 | ANO |