

Klinički aspekti lijekova podrijetlom iz ljudske plazme

Safić, Jasna; Bačić Vrca, Vesna; Ćorić, Lejla; Jukić, Irena; Pepić, Ivan

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2016, 72, 299 - 324**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:759374>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Klinički aspekti lijekova podrijetlom iz ljudske plazme

JASNA SAFIĆ¹, VESNA BAČIĆ VRCA², LEJLA ĆORIĆ³, IRENA JUKIĆ¹, IVAN PEPIĆ⁴

¹Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb

²Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

³Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«, Zagreb

⁴Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

LJUDSKA PLAZMA – SLOŽEN BIOLOŠKI FLUID

Sustav zgrušavanja

Hemostaza je proces zaustavljanja krvarenja iz krvne žile koji se sastoji od vazokonstrikcije stijenke krvne žile, nastanka trombocitnog čepa (primarna hemostaza), aktivacije sustava zgrušavanja (sekundarna hemostaza) i fibrinolize, odnosno otapanja ugruška. Proces zgrušavanja krvi predstavlja niz kompleksnih reakcija u kojima sudjeluju plazmatski glikoproteini nazvani faktorima zgrušavanja. Većina faktora zgrušavanja nastaje u jetri i izlučuje se u cirkulaciju. Faktori zgrušavanja se označavaju rimskim brojevima prema redoslijedu otkrića i većina ih se u cirkulaciji nalazi u obliku neaktivnih prethodnika koji nemaju prokoagulantnu aktivnost. Tijekom aktivacije sustava zgrušavanja, slijed reakcija dovodi do prijelaza prethodnika u aktivni oblik ili oblik kofaktora. Oznaka za aktivni oblik faktora zgrušavanja ima malo slovo »a« uz rimsku brojku. Faktori zgrušavanja mogu se podijeliti prema karakteristikama u četiri grupe. Faktori proenzimi (protrombin, prekalikrein, faktor XII (FXII), faktor XI (FXI), faktor X (FX), faktor IX (FIX) i faktor VII (FVII)) prelaze u aktivne serinske proteaze tijekom procesa zgrušavanja. Kininogeni visoke molekularne mase, tkivni faktor (TF) i faktor V (FV) i faktor VIII (FVIII) su kofaktori. TF je fiziološki prisutan u ekstravaskularnom prostoru i mora doći u dodir s krvi da bi djelovao kao kofaktor (1).

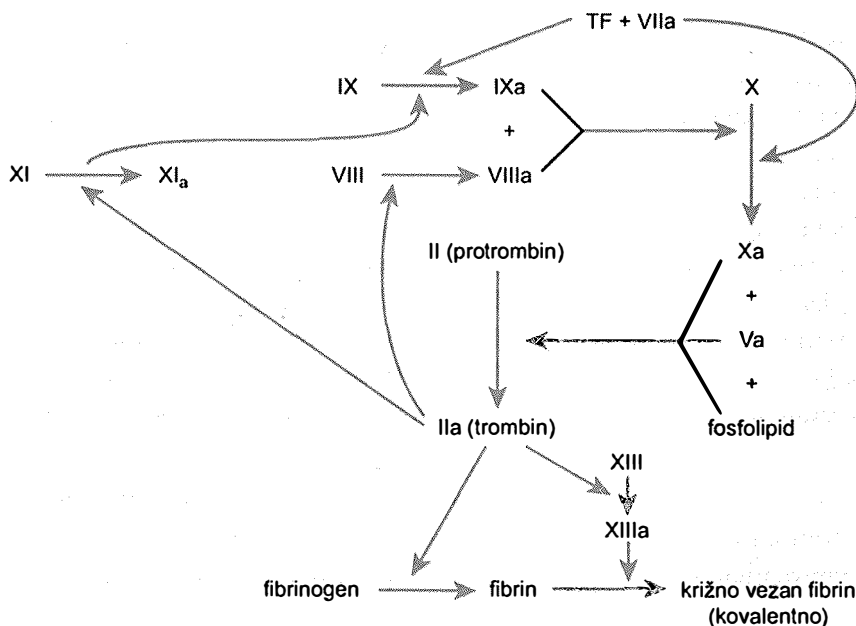
Prema karakteristikama razlikujemo sljedeće skupine faktora zgrušavanja:

1. Protrombinska skupina faktora zgrušavanja – to su faktori ovisni o vitaminu K: protrombin (faktor II (FII)), protein C, protein S, FVII, FIX i FX; svi su serinske proteaze osim proteina S,
2. Skupina faktora V i VIII – kofaktori serinskim proteazama,

3. Trombin – serinska proteaza koja nastaje iz protrombina u reakciji koju katalizira FXa; ima mnogobrojne fiziološke funkcije,
4. Faktori kontaktne aktivacije – to su prekalikrein, kininogen velike molekularne mase, FXII i FXI.

Glavna funkcija sustava zgrušavanja je stvaranje fibrina. Proces aktivacije tradicionalno se dijeli na vanjski i unutarnji put, iako *in vivo* ne postoje jasne podjele. Vanjski je put glavni put aktivacije zgrušavanja, gdje je ključna komponenta TF koji ima veliki afinitet za FVII. U slučaju ozljede TF ulazi u krv i uz prisutnost kalcija, FVII tvori kompleks s TF te se stvara FVIIa. Male količine FVIIa koje cirkuliraju, aktiviraju Xa i IXa koji povratno olakšavaju daljnu aktivaciju FVII vezanog za TF. Faktor IXa aktivira FXa, a FVIII je kofaktor koji povećava aktivnost FX. FXa je jedini enzim koji može pretvoriti protrombin u trombin. Jednom stvoreni trombin posreduje u pretvorbi fibrinogena u fibrin. Trombin katalizira pretvorbu FXIII u aktivni oblik koji tvori stabilni ugrušak (1).

Aktivacija FX s kompleksom FVIIa/TF kratkog je vijeka zbog prisutnosti inhibitora sustava zgrušavanja, inhibitora faktora tkivnog puta (tFPI). tFPI je inhibitor serinskih proteaza tipa Kunitz, regulira FVIIa/TF i katalitičku aktivnost FXa. Svoju inhibicijsku aktivnost iskazuje najprije vezanjem, a potom inhibicijom FXa i stvaranjem kompleksne inhibitorne strukture tFPI/Xa/VIIa/TF. Oslobađa se stimulacijom trombina (1).



Slika 1. Sustav zgrušavanja (2).

Drugi fiziološki inhibitor sustava zgrušavanja jest antitrombin III (ATIII), plazmatski glikoprotein koji neutralizira trombin, faktore IXa, Xa, XIa i XIIa. Oni se međusobno vežu i to na ATIII, a reaktivno mjesto je arginin (dok je na enzimu tj. faktorima zgrušavanja serin). Najvažnija je inhibicija trombina i FXa. Stvaranje kompleksa između ATIII i enzima je spora bez prisutnosti heparina. Trombin inhibira i protein, heparinski kofaktor II.

Treći tip fiziološke inhibicije sustava zgrušavanja jest putem proteina C. Protein C se aktivira nakon vezanja trombina na trombomedulin, koji se nalazi na površini endotelne stanice. Nastali kompleks aktivira protein C koji je sposoban razgraditi aktivirani FVIIIa i FVa, te tako spriječiti daljnje stvaranje trombina. Djelovanje proteina C pojačava drugi o vitaminu K ovisni protein S, koji veže protein C za površinu trombocita. Osim toga aktivirani protein C potiče fibrinolizu. Reakcija stvaranja fibrina u aktiviranom sustavu zgrušavanja shematski je prikazana slikom 1. (2).

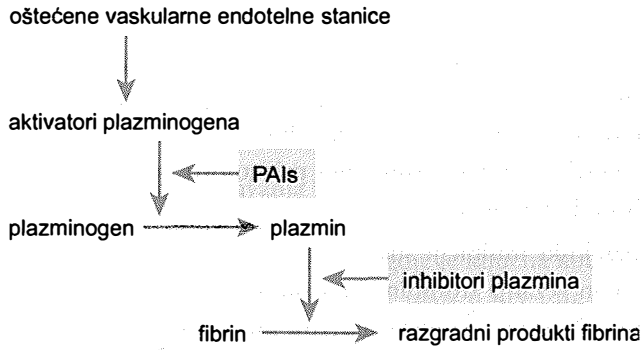
Sustav fibrinolize

Fibrinoliza je normalan hemostatski odgovor na oštećenje krvnih žila, odnosno fiziološki proces odstranjivanja neželjenih, netopljivih depozita fibrina enzimatskim cijepanjem, pri čemu nastaju topljivi fibrinski fragmenti.

Plazminogen je beta-globulin i proenzim u krvi i tkivnim tekućinama kojeg aktivatori pretvaraju u aktivni oblik plazmin. Aktivatori mogu biti unutarnji poput FXII, FXI i kalikrein, vanjski poput tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) ili streptokinaze, urokinaze itd. tPA je serinska proteaza koja nastaje u endotelnim stanicama i veže se za fibrin. To pospješuje sposobnost pretvaranja plazminogena vezanog za tromb u plazmin. tPA se oslobađa nakon stimulacije traumom, naporom ili emocionalnim stresom. tPA je najvažniji aktivator plazminogena i njegova je razina viša u starijoj dobi. Visoka razina tPA povezana je sa sklonošću krvarenju, a niža s razvojem tromboze.

Inhibitor tkivnog aktivatora plazminogena (PAI) brzo djeluje na tPA, a nalazi se u plazmi i u trombocitima otkuda se kontinuirano oslobađa u cirkulaciju. Plazmin ima širu aktivnost nego trombin. Cijepa argininske i lizinske peptidne veze u različitim supstratima pa tako cijepa fibrinogen, fibrin, FV i FVIII. Cijepanjem fibrinogena ili fibrina plazminom stvaraju se dva osnovna tipa produkata: mali fragmenti (A, B, C) i veliki fragmenti koji se dalje cijepaju. Najveći je fragment X i on se oslobađa pri ranom cijepanju fibrinogena ili fibrina. Zadržao je osjetljiva mjesta za trombin i stoga je kompetitivni inhibitor trombina. Daljnji manji fragmenti su Y, D i E. Fragment Y kompetitivni je inhibitor polimerizacije fibrina. Velike količine D i E fragmenata nalaze se u plazmi bolesnika s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK) i otporni su na daljnje djelovanje plazmina (1).

Sustav fibrinolize shematski je prikazan slikom 2. (2).



Slika 2. Sustav fibrinolize (2).

Sustav komplementa

Sustav komplementa je sustav međusobno funkcionalno povezanih proteina čija aktivnost pokreće niz precizno reguliranih međureakcija. Sastavljen je od najmanje 30 proteina plazme koji sudjeluju u obrani organizma kao i u imunološkim reakcijama. Svaka komponenta komplementa se razgrađuje u okviru svojih ograničenih proteolitičkih reakcija, koje mogu biti potaknute klasičnim, alternativnim ili u novije vrijeme opisanim lektinskim putem. Komponente klasičnog puta su obilježene velikim slovom C i brojem (primjerice C1, C3) redoslijedom kojim su otkrivene. Komponente alternativnog puta su obilježene slovima (faktor D) ili imaju vlastita imena (primjerice properdin).

Alternativni put je primitivniji i može biti potaknut različitim tvarima poput polisaharida (primjerice endotoksin) koji su smješteni u staničnoj stijenci ili pak mikroorganizmima. Aktivacija sustava komplementa klasičnim putem posredovana je imunim kompleksima i zahtijeva vezanje prve komponente komplementa C1 na Fc dio imunoglobulina za što su naročito prikladni IgG1, IgG3 i IgM izotipovi. Lektinski put je strukturno i funkcionalno sličan klasičnom putu, a potaknut je manozom vezujućim proteinom – lektinom, koji se veže za bakterijsku površinu koja sadrži manozne polisaharide. Nasljedni nedostatak ovog proteina u krvi utječe na imunološki sustav, te su osobe koje nose takav poremećaj sklone ponavljajućim infekcijama, među ostalim i ozbiljnih infekcijama kakve su pneumonija i meningitis (3).

PREGLED PATOLOŠKIH STANJA

Lijekovi koji se proizvode iz ljudske plazme primjenjuju su kod:

- nasljednih poremećaja zgrušavanja krvi (hemofilija A, von Willebrandova bolest (vWB), hemofilija B, različiti nasljedni defekti ostalih faktora zgrušavanja),
- stečenih poremećaja zgrušavanja krvi (poremećaj vitamina K, DIK, protutijela na faktore zgrušavanja),

- nasljednih i/ili stečenih poremećaji hemostaze koji predisponiraju razvoj tromboze – trombofilije ili hiperkoagulabilnost (nasljedni manjak proteina C, proteina S, antitrombina i drugi),
- imunodeficijencije,
- autoimune bolesti i
- ostalih poremećaja (primjerice imunoprofilaksa bjesnoće, hepatitisa B, tetenusa) (1).

Nasljedni poremećaji zgrušavanja krvi

Hemofilija A ili klasična hemofilija nasljedni je poremećaj zgrušavanja krvi koji je posljedica manjka ili stvaranja defektne molekula plazmatskog FVIII. To je najpoznatiji i najčešći teški, nasljedni poremećaj zgrušavanja. Hemofilija A se pojavljuje kod 1 na 5000 muške novorođenčadi i na nju otpada približno 80–85 % svih slučajeva hemofilije. Hemofilija A uzrokuje niz mutacija na velikom genu FVIII koje dovode do snižene razine plazmatskog FVIII. Nasljeđuje se spolno vezano, a trećina svih bolesnika nema podataka o bolesti u obitelji pa se smatra da je uzrok spontana mutacija (1, 4).

Bolest se klinički očituje prekomjernim krvarenjem u različite dijelove tijela i nema razlike u kliničkim obilježjima hemofilije A i B. U bolesnika s teškim oblikom bolesti prevladavaju opetovana bolna krvarenja u zglobove i hematomi u mišićima koji s vremenom progrediraju u tipične deformacije i invalidnost. Primarna hemostaza kod bolesnika s hemofilijom je uredna pa nema prekomjernih krvarenja kod površinskih ozljeda ili ogrebotina. Osim u zglobove krvarenje se može dogoditi i u visceralne organe, a najopasnije je u središnji živčani sustav. Klasifikacija težine bolesti temelji se na kliničkoj slici, simptomima krvarenja ili na razini nedostatnog FVIII u plazmi:

- teška hemofilija – razina FVIII < 1 % normalne; spontana krvarenja u zglobove i mišiće, krvarenja nakon ozljeda, operacija i nesreća;
- umjerena hemofilija – razina FVIII od 1 do 5 % normalne; krvarenja u zglobove i mišiće nakon minimalne traume, prekomjerno krvarenje nakon operacija ili vađenja zuba;
- blaga hemofilija – razina FVIII od 5 do 40 % normalne; nema spontanog krvarenja, samo nakon operacija, vađenja zubi i trauma.

Produžena se krvarenja pojavljuju i nakon ekstrakcije zuba. Hematurija je češća od gastrointestinalnog krvarenja. Perioperativna i postoperativna krvarenja u bolesnika s teškim i umjerenim oblikom hemofilije, vitalno ugrožavaju bolesnika. Spontano intracerebralno krvarenje pojavljuje se kod teškog oblika, češće nego u općoj populaciji. Iako se to rijetko događa, ubraja se u češće uzroke smrti oboljelih od hemofilije (1, 4).

Rizik od razvoja inhibitora u bolesnika s hemofilijom povezan je s tipom prisutne mutacije koja znatno cijepa ili sprječava produkciju FVIII. Također, rizik od pojave inhibitora najveći je unutar prvih 20 do 100 dana liječenja s FVIII, pa su stoga

najčešća u djece. Inhibitorna su protutijela uglavnom IgG imunoglobulini i vežu se na specifična mjesta unutar molekule FVIII.

Do nedavno su mnogi bolesnici s hemofilijom imali supkliničku sliku jetrene bolesti, a jedan od najčešćih uzroka smrti bio je AIDS. To su bile posljedice prijenosa virusa hepatitisa A, B i C, te HIV-a putem koncentrata FVIII podrijetlom iz ljudske plazme. Uvođenjem metoda virusne inaktivacije, rizik od ovih infekcija se smanjio.

Liječenje hemofilije A provodi se primjenom FVIII koji nedostaje u plazmi obojelih. Danas se smatra da je profilaktičko liječenje optimalan način liječenja bolesnika s teškim oblikom hemofilije, a primjenjuje se već od ranog djetinjstva. Cilj je održati razinu aktivnosti FVIII i/ili FIX na više od 1–2 % normalne aktivnosti i tako spriječiti pojavu spontanih krvarenja. Lijek izbora je koncentrat FVIII, dok je desmopresin alternativna mogućnost. Akutna krvarenja u bolesnika s inhibitorima na FVIII i/ili FIX liječe se primjenom aktiviranog koncentrata faktora protrombinskog kompleksa (engl. *Factor eight inhibitor bypass activity*, FEIBA) (1, 4).

Von Willebrandova bolest (vWB) najčešći je nasljedni poremećaj hemostaze u ljudi, koji nastaje zbog mutacije na genu za von Willebrandov faktor (vWF). vWB se većinom prenosi autosomno dominantno, no neki su bolesnici naslijedili dvostruko recesivni gen i oni uglavnom imaju teži oblik bolesti.

vWF je veliki protein koji se nalazi u plazmi i trombocitima, a njegova je osnovna funkcija u posredovanju između eritrocita i endotela krvnih žila, odnosno u poticanju stvaranja ugruška na mjestu ozljede krvne žile. Osim toga sudjeluje u međusobnom odnosu trombocita s trombocitom i nositelj je FVII kojeg stabilizira.

Prema težini bolesti razlikujemo šest tipova vWB: tip 1, tip 2A, tip 2B, tip 2M, tip 2N, i tip 3. Pri tome tip 1 ima djelomični kvantitativni manjak vWF, dok kod tipa 3 postoji potpuni manjak vWF. Klinička slika podsjeća na hemofiliju A. Prisutna je sklonost krvarenju u meka tkiva i zglobove, mokraćni trakt, te krvarenja nakon manjih medicinskih invazivnih zahvata. Menoragije mogu biti velik klinički problem.

Liječenje vWB ovisi o njenoj težini i tipu. U liječenju se primjenjuje desmopresin i koncentrat FVIII i vWF. Desmopresin, analog vazopresina djeluje tako da pspješuje oslobađanje vWF iz endotelinih stanica i povisuje razinu vWF i FVIII u cirkulaciji, te je lijek izbora kod tipa 1. Koncentrati vWF i FVIII se primjenjuju kod bolesnika koji ne reagiraju na desmopresin, što se obično događa u tipovima 2B i 3 (1).

Hemofilija B ili nasljedni manjak FIX nasljeđuje se spolno, X-vezano, recesivno i mnogo je rjeđi oblik od hemofilije A (oko 5 puta). Klinički se hemofilija B ne može razlikovati od hemofilije A. Klasifikacija bolesti provodi se prema težini kliničke slike koja odgovara razini FIX u serumu. Za teški oblik bolesti razina je FIX < 1 %, za umjereni je oblik od 1 do 5 %, dok je za blagi oblik > 5 % aktivnosti normale FIX.

Liječenje hemofilije B provodi se visoko pročišćenim koncentratima FIX porijeklom iz ljudske plazme ili rekombinantnim FIX. S obzirom na dulje poluvrijeme života primjena je rjeđa nego u hemofilije A, odnosno jednom na dan (1).

Ostali nasljedni poremećaji zgrušavanja krvi

Nasljedni poremećaji koagulacije, među ostalim FVII, FX, FXII, FV, FII i FXI su rjeđi u populaciji i čine oko 5 % svih nasljednih koagulopatija. Neki od njih ne uzrokuju krvarenja, a deficit FXII može dovesti do tromboze. Liječenje se provodi nadomjesno koncentratima deficitarnog faktora bilo iz ljudske plazme, bilo rekombinativnim faktorom ako je dostupan.

Stečeni poremećaji zgrušavanja krvi

Stečeni poremećaji koagulacije mnogo su češći od nasljednih i pojavljuju se u prethodno zdravih osoba uglavnom sekundarno uz osnovnu bolest. Obično je riječ o defektu više faktora zgrušavanja i nije ih teško razlikovati od nasljednih poremećaja (1).

Diseminirana intravaskularna koagulacija ili potrošna koagulopatija je patološko stanje aktivacije sustava zgrušavanja koje dovodi do tromboze i krvarenja. Proces započinje izlaganjem krvi prokoagulantnim tvarima, pri čemu se u krvnom optoku stvara fibrin. Zbog pojačane potrošnje i stvaranja fibrina pada razina faktora zgrušavanja, pa ih vrlo brzo u krvnom optoku ima manje no što je potrebno za održavanje hemostaze. Tada dolazi do prevage sustava fibrinolize pa nastupa krvarenje. Oba procesa tromboza i krvarenje obično dovode do teškog oštećenja organa. DIK se javlja kao komplikacija niza bolesti.

Liječenje se provodi na način da se liječi osnovna bolest, odnosno uzrok DIK-a, no isto je tako važno nadomjestiti faktore zgrušavanja i trombocite. Potporno liječenje provodi se primjenom koncentrata trombocita, eritrocita i koncentrata antitrombina, te antikoagulantnom terapijom. U teškom, fulminantnom obliku DIK-a primjenjuje se koncentrat antitrombina III, a rijetko i antifibrinolitici, osim ako istodobno ne postoji primarna fibrinoliza (1).

Protutijela na faktore sustava zgrušavanja ili inhibitori faktora zgrušavanja su abnormalne endogene komponente koje djeluju na bilo koju fazu zgrušavanja krvi. Najčešća su protutijela na FVIII i javljaju se u približno 20 % bolesnika s hemofilijom. Ponajviše se vide u težem obliku bolesti. Inhibitori se mogu pojaviti i kod osoba koje nemaju hemofiliju, kod kroničnih upalnih bolesti, starijih bolesnika, zatim kao reakcija na lijekove i tijekom trudnoće. Većina protutijela na FVIII su IgG imunoglobulini koji ne vežu komplement. Klinički se očituju teškim krvarenjima na minimalne traume koja mogu biti opasna za život. Ukoliko standardna nadomjesna terapija nije učinkovita, primjenjuje se FEIBA. Protutijela se mogu pojaviti i na druge faktore kao što su IX, V, XIII i vWF (1).

Trombofilija ili hiperkoagulabilnost

Trombofilija ili hiperkoagulabilnost nasljedni je i/ili stečeni poremećaj mehanizma hemostaze koji predisponira razvoj tromboze. Prirodni inhibitori faktora zgru-

šavanja koje nalazimo u plazmi su heparinski kofaktori (antitrombin i heparinski kofaktor II), protein C, protein S i tFPI. Stanje hiperkoagulabilnosti je najčešće stečeno, može biti posljedica ozljede, zloćudne bolesti, uznapredovale dobi, primjene različitih lijekova (primjerice kontraceptiva), te trudnoća.

Neke od nasljednih trombofilija su:

- mutacija faktora V Leiden – poremećaj kod kojeg postoji rezistencija na protein C odnosno nemogućnost aktiviranog proteina C da inaktivira FV, što povećava učestalost tromboze kod heterozigota 5 – 10 puta, a kod homozigota 50 – 100 puta u odnosu na zdravu populaciju;
- mutacija gena protrombina – poremećaj kod kojeg dolazi do povećanja razine protrombina (FII) koji je prethodnik trombina krajnjeg produkta kaskade zgrušavanja i ovisan je o vitaminu K; povećana razina trombina povećava rizik od tromboze;
- nasljedni manjak proteina C – poremećaj koji povećava rizik od tromboze za čak 7 puta, a manifestira se razvojem DIK-a, neonatalne purpure fulminans i opsežnim trombotskim epizodama; treba ga razlikovati od stečenog nedostatka proteina C, a liječi se koncentratima proteina C i antikoagulansima;
- nasljedni manjak proteina S – klinički sličan poremećaj kao i manjak proteina C, te se liječi na isti način;
- nasljedni manjak antitrombina – poremećaj kod kojeg zbog nedostatka antitrombina direktnog inhibitora trombina dolazi do povećanog rizika od tromboze, a liječi se koncentratom antitrombina iz ljudske plazme i/ili rekombinantnim i to u situacijama kada postoji visok rizik od tromboze kao što je primjerice trudnoća (1).

Imunodeficijencije

Imunodeficijencija je stanje ljudskog organizma u kojem je imunološki sustav (jedna ili više njegovih komponenata: stanična imunost, humoralna imunost, sustav komplementa, fagociti) nedostatan ili oslabljen u borbi protiv infekcija. Imunodeficijencije mogu biti primarne ili nasljedne, te sekundarne ili stečene (5).

Primarne imunodeficijencije

Primarne imunodeficijencije su genetski određeni poremećaji; mogu se javiti samostalno ili kao dio nekog sindroma. Opisano ih je više od 100, a raznovrsnost unutar svakog poremećaja može biti znatna. Poznata je molekularna osnova za više od polovine ovih poremećaja. Primarne imunodeficijencije se u pravilu javljaju u dojenačkoj dobi i djetinjstvu kao izrazito česte (ponavljajuće) ili neuobičajene infekcije. Oko 80 % bolesnika pri prvom pojavljivanju je mlađe od 20 godina; zbog toga što je prijenos često vezan za X kromosom, 70 % su muškarci. Sveukupna učestalost simptomatske bolesti je oko 1 bolesnik na 10 000 ljudi (5).

Primarne imunodefijencije su svrstane prema glavnoj komponenti imunološkog sustava koja je nedostatna, ne postoji ili je defektna: B stanice (ili Ig), T stanice, urođenoubilačke stanice, fagocitne stanice ili komplement. S obzirom da je sve više informacija dostupno, podjela imunodefijencija prema njihovim molekularnim defektima može biti korisnija (5).

Sekundarne imunodefijencije

Uzroci sekundarnim imunodefijencijama su neimunološke sistemske bolesti (primjerice šećerna bolest, pothranjenost, infekcija HIV-om) i imunosupresivna terapija (primjerice kemoterapija, radioterapija). Sekundarne imunodefijencije se također javljaju kod teško bolesnih, starijih osoba ili hospitaliziranih bolesnika. Dugotrajna i teška bolest može oslabiti imunološki odgovor; oštećenje je često reverzibilno, ako se bolest izliječi. Isto tako, imunitet slabi sa starenjem.

Imunodefijencija može biti posljedica gubitka serumskih proteina (osobito IgG i albumina) u bubrežima u sklopu nefrotskog sindroma, preko kože kod teških opekлина ili dermatitisa ili preko probavnog trakta kod enteropatija. Enteropatija također može voditi gubitku limfocita rezultirajući limfopenijom. Ovi poremećaji mogu nalikovati nedostatku B i T stanica. Liječenje treba usmjeriti na osnovni poremećaj, a dijeta bogata srednje-dugo lančanim masnim kiselinama može smanjiti gubitak imunoglobulina i limfocita preko probavnog sustava te biti od značajne koristi (5).

Autoimune bolesti

Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP) je bolest koja se očituje hemoragijskom dijatezom zbog trombocitopenije, a posljedica je prisutnosti trombocitnih protutijela razreda IgG uz normalan do povećan broj megakariocita u koštanoj srži. Razgradnja trombocita u slezeni najvažniji je mehanizam koji uzrokuje skraćeni život trombocita u ITP-u. ITP je kod djece obično benigna bolest, dok je kod odraslih češći tzv. kronični oblik koji se liječi glukokortikoidima i/ili azatioprinom, a ako se ne postigne povoljan učinak i splenektomijom. U bolesnika s refraktornom bolešću jedan od terapijskih pristupa je uporaba imunoglobulina (6).

Guillain-Barréov sindrom je akutna upalna demijelinizirajuća polineuropatija, autoimuna bolest perifernog živčanog sustava, najčešće potaknuta akutnim upalnim procesom. Spada u širu skupinu perifernih neuropatija, a postoji nekoliko varijanti sindroma. Razvoj bolesti dovodi do motorne slabosti koja najčešće počinje u donjim ekstremitetima (prvi stupanj je slabost u nogama), a širi se na gornje udove i lice te može rezultirati potpunim gubitkom svakog refleksa i potpunom paralizom cijelog tijela. Uobičajeno liječenje bolesti provodi se intravenskim imunoglobulinama ili plazmaferezom u kombinaciji s fizikalnom terapijom. Brzom primjenom terapije, većina se bolesnika oporavlja u potpunosti. No, smrt se može dogoditi u slučajevima u kojima su prisutne ozbiljne plućne komplikacije ili disautonomija (6).

Kawasakijev sindrom je bolest prvenstveno djece mlađe od 5 godina koja se očituje osipom, vrućicom, povećanjem limfnih čvorova i katkad upalom srca i zglobova. Uzrok bolesti je nepoznat, no određeni pokazatelji upućuju na virus ili drugi infektivni uzročnik. Rano liječenje značajno smanjuje rizik oštećenja koronarnih arterija i ubrzava nestanak vrućice, osipa i lošeg osjećanja. Tijekom prva četiri dana daju se visoke doze imunoglobulina i acetilsalicilne kiseline. Kada se temperatura normalizira, daju se niske doze acetilsalicilne kiseline još nekoliko mjeseci kako bi se smanjio rizik oštećenja koronarnih arterija i stvaranja ugrušaka (6).

Demijelinizacije središnjeg živčanog sustava (od kojih je najčešća multipla skleroza) su neurološke bolesti kod kojih autoimuni proces igra ključnu ulogu u procesu nastanka patoloških promjena, a koje u konačnici razultiraju pojavom prolaznih ili trajnih neuroloških ispada. Demijelinizacije karakterizira oštećenje mijelinske ovojnice zbog čega dolazi do ometanja prijenosa impulsa. Intravenski imunoglobulini se primjenjuju uglavnom nakon neuspjeha uobičajenog načina liječenja, a opisane su veoma različite sheme primjene (6).

Kronična inflamatorna demijelinizacijska polineuropatija (CIDP), polimiozitis, multifokalna motorna neuropatija, stiff person sindrom, neke su od rjeđih autoimunih neuroloških bolesti, ali također spadaju u skupinu onih kod kojih je intravenska primjena imunoglobulina pokazala svoje mjesto i učinkovitost u terapijskom pristupu (6).

Sistemska eritematski lupus je autoimuna bolest koja uzrokuje sporadične upale zglobova, tetiva i drugog vezivnog tkiva. Za liječenje se najčešće primjenjuju glukokortikoidi, po potrebi u kombinaciji s citotoksičnim lijekovima (ciklofosamid, azatioprin). Intravenski proizvodi imunoglobulina primjenjuju se kod bolesnika s raznim težim oblicima sistemskog eritemskog lupusa koji ne reagiraju na uobičajeno liječenje (6, 7).

PREGLEDNI PRIKAZ LIJEKOVA

Lijekove iz ljudske plazme svrstavamo u pet terapijskih skupina: antitrombotici (antitrombin, protein C), antihemoragici (alfa1-proteinaza inhibitor, fibrinsko lje-pilo, kombinacija fibrinogena i trombina, protrombinski kompleks, kombinacija faktora VIII i von Willebrandova faktora, faktor VII, faktor XIII, faktor IX, faktor X i drugi), zamjena za krv i perfuzijske otopine (albumin), ostali hematološki pripravci (inhibitor C1-esteraze) i imunoglobulini. U skupini potencijalno terapijskih proteina plazme uglavnom nalazimo lijekove kojima je dodijeljen status tzv. lijekova za liječenje rijetkih bolesti (engl. *orphan drugs*), te se njihovo odobrenje očekuje. Među njima treba spomenuti: (i) ljudski plazmin koji pokazuje pozitivne rezultate u liječenju akutne periferne okluzije arterija (8); (ii) ljudski plazminogen namijenjen liječenju

rijetkog kroničnog pseudomembranoznog konjuktivitisa (9), ali i sprječavanju posljedica nedostatka plasminogena kao što su upale i oštećenja različitih organa (10); (*iii*) ljudski apotransferin namijenjen liječenju kongenitalne hipotransferinemije (11), te drugi. U literaturi se također mogu naći dobri rezultati u pretkliničkim i ranim kliničkim ispitivanjima za inhibitor inter-alfa-tripsina, apolipoprotein A-I, lektin koji veže manozu, a osim toga neki od već odobrenih lijekova ispituju se u novim indikacijama (alfa1-proteinaza inhibitor).

Odobreni lijekovi iz ljudske plazme koji se mogu naći na stranicama EMA-e i HALMED-a pregledno su prikazani tablicom 1.

Antitrombotici

Antitrombin III je alfa 2-globulin koji u krvi neutralizira djelovanje serin proteaza i jedan je od najvažnijih prirodnih inhibitora zgrušavanja krvi. Inhibira djelovanje aktiviranih faktora Xa, VIIa, IXa, Xa, XIa i XIIa. Aktivnost ATIII se jako pojačava u prisutnosti heparina, a antikoagulacijski učinci heparina ovise o prisutnosti ATIII. Kod odraslih osoba koncentracija ATIII u krvi iznosi od 0,15 do 0,39 g/L, odnosno aktivnost od 80 do 120 %. Poluvijek života ATIII je od 1,5 do 2,5 dana.

Nedostatak ATIII može biti prirodan ili stečen pri različitim kliničkim poremećajima. Stečeni nedostatak AT može biti posljedica povećane potrošnje ili gubitka proteina ili poremećene sinteze ATIII. ATIII se primjenjuje kod bolesnika s plazmatском aktivnošću ATIII 70 % ispod normalne, za profilaksu i liječenje trombotskih i tromboembolijskih poremećaja.

Na tržištu su dostupni lijekovi u obliku praška i otopala za otopinu za infuziju od 500 i 1000 i.j. a indicirani su kod prirodnih ili stečenih stanja nedostatka antitrombina. Primjenjuje se intravenski kao polagana infuzija. Infuzija ATIII može biti posebno važna u situacijama kao što su: kirurški zahvati ili trudnoća i porod kod bolesnica s prirodnim nedostatkom ATIII, neadekvatan odgovor ili odsutnost odgovora na primjenu heparina, postojanje rizika od razvoja DIK-a, postojanje rizika od tromboze kod bolesnika s nefrotskim sindromom ili upalnom bolesti crijeva, kirurški zahvat ili krvarenje kod bolesnika s teškim zatajenjem jetre, osobito ako je bolesnik liječen koncentratima faktora zgrušavanja (6, 12).

Protein C je dostupan kao prašak i otopalo za otopinu za injekciju u dozi od 500 i.j. Primjenjuje se intravenskom injekcijom nakon rekonstitucije. Indiciran kod purpure fulminans i kumarinom inducirane nekroze kože u bolesnika s teškim prirodnim nedostatkom proteina C. Nadalje, lijek je indiciran za kratkotrajnu profilaksu kod bolesnika s teškim prirodnim nedostatkom proteina C, ako je zadovoljen jedan ili više od sljedećih uvjeta: predstojeća operacija ili invazivno liječenje, pri uvođenju liječenja kumarinom, kad liječenje samo kumarinom nije dovoljno, kad liječenje kumarinom nije moguće (13).

Tablica 1. Pregled odobrenih lijekova iz ljudske plazme (izvor: baze podataka EMA-e i HALMED-a)

Terapijska skupina	Uobičajeni naziv	Zaštićeni naziv	Način primjene	ATC	Indikacije
Antitrombotici	Antitrombin	Anithrombin III Atenativ Kybernin P	intravenski	B 01 AB 02	Profilaksa i liječenje tromboembolijskih komplikacija kod naslijeđenog i stečenog manjka antitrombina III.
	Protein C	Ceprotin	intravenski	B 01 AD 12	Za liječenje fulminantne purpore i nekroze kože izazvane kumarinskim lijekovima kod bolesnika s teškim kongenitalnim nedostatkom proteina C. Za kratkotrajnu profilaksu kod bolesnika s teškim kongenitalnim nedostatkom proteina C u slučajevima: neposredno prije kirurškog ili nekog drugog invazivnog liječenja, tijekom liječenja s kumarinima, kada terapija s kumarinima nije dovoljna ili nije moguća.
Antihemoragici	Alfa1- proteinaza inhibitor	Respreeza ▼	intravenski	B 02 AB 02	Liječenje emfizema pluća uslijed kongenitalnog nedostatka proteina alfa1-antitripsin.
	Fibrinsko ljepilo: fibrinogen, ljudski; koagulacijski faktor XIII, ljudski; aprotinin, sintetski; trombin, ljudski; kalcijev klorid	Tisseel Lyo	epilezijski	B 02 BC (V03AK - tkivni adheziv)	<p>Supportivno liječenje gdje su standardne kirurške tehnike nedostatne. Za poboljšanje hemostaze.</p> <p>Kao tkivno ljepilo za potporu cijeljenju rane ili kao potpora šavu u vaskularnoj kirurgiji, kod gastrointestinalnih anastomoza, u neurokirurgiji i ostalim kirurškim postupcima u kojima može doći do kontakta s cerebrospinalnom tekućinom ili tvrdom mozgovnicom (dura mater).</p> <p>Za lijepljenje tkiva, za poboljšanje adhezije odvojenog tkiva (primjerice tkiva zalistaka, presađaka (graftova), podijeljenih kožnih presađaka).</p>
	Fibrinogen, trombin	Raplixa ▼ Evarrest ▼ Evicel TachoSil	epilezijski	B 02 BC 30	Supportivna terapija radi poboljšanja hemostaze kod kirurških zahvata gdje standardne kirurške tehnike nisu dostatne.

Terapijska skupina	Uobičajeni naziv	Zaštićeni naziv	Način primjene	ATC	Indikacije
Antihemoragici	Protrombinski kompleks: koagulacijski faktori II, VII, IX i X, protein C i protein S	Octaplex Beriplex P/N	intravenski	B 02 BD 01	Liječenje krvarenja i perioperativna profilaksa krvarenja kod stečenog nedostatka koagulacijskih faktora protrombinskog kompleksa, kao što je nedostatak uzrokovan liječenjem antagonistima vitamina K ili u slučaju predoziranja antagonistima vitamina K, kada je potrebna brza korekcija nedostatka. Liječenje krvarenja i perioperativna profilaksa kod nasljednog nedostatka koagulacijskih faktora II i X ovisnih o vitaminu K, kada pročišćeni lijek sa specifičnim koagulacijskim faktorima nije dostupan.
	Faktor VIII	Beriate Emoclot Fanhdi Octanate	intravenski	B 02 BD 02	Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (prirođenim nedostatkom faktora VIII). Stečeni nedostatak faktora VIII.
	Proteini ljudske plazme koji djeluju protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII	Feiba	intravenski	B 02 BD 03	Liječenje bolesnika s hemofilijom A s inhibitorima koagulacijskog faktora VIII. Liječenje nehemofličnih bolesnika sa stečenim inhibitorima koagulacijskog faktora VIII. Liječenje bolesnika s hemofilijom A s inhibitorima koji su iskusili značajno krvarenje u mišićno-koštanom sustavu što je zahtijevalo primjenu lijeka s aktivnošću protiv inhibitora ili u bolesnika kojima je zbog krvarenja znatno smanjena kakvoća života i/ili koji su iskusili jedno po život opasno krvarenje (primjerice intrakranijalno, intraabdominalno ili intratorakalno).
	Faktor IX	Nonafact Immunine Octanine F	intravenski	B 02 BD 04	Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom B (prirodno pomanjkanje faktora IX).

Terapijska skupina	Uobičajeni naziv	Zaštićeni naziv	Način primjene	ATC	Indikacije
Antihemoragici	Faktor VIII, von Willebrandov faktor	Voncento ▼ Haemate P Immunate Wilate	intravenski	B 02 BD 06	Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s prirođenim (hemofilija A) ili stečenim nedostatkom faktora VIII. Liječenje krvarenja u bolesnika s von Willebrandovom bolešću s nedostatkom faktora VIII, kad učinkovit lijek protiv von Willebrandove bolesti nije dostupan i kad liječenje samo s dezmpresinom nije učinkovito ili je kontraindicirano.
	Faktor X	Coagadex ▼	intravenski	B 02 BD 13	Liječenje i profilaksa epizoda krvarenja te za perioperativno zbrinjavanje bolesnika s nasljednim nedostatkom faktora X.
Zamjena za krv i perfuzijske otopine	Albumin	Albumin Albumeon Albunorm Albutein Flexbumin Human albumin Kedrion Humani albumin 20% Behring	intravenski	B 05 AA 01	Nadoknada i održavanje cirkulirajućeg volumena krvi u stanjima u kojima je dokazan njegov manjak i kada je primjena koloida primjerena. Odluka da se primjeni albumin radije nego umjetni koloid ovisi o kliničkom stanju bolesnika, a temelji se na stručnim preporukama.
Ostali hematološki pripravci	Inhibitor CI-esteraze	Cinryze ▼	intravenski	B 06 AC 01	Liječenje i prevencija napadaja angioedema prije zahvata u odraslih i adolescenata s nasljednim angioedemom. Rutinska prevencija napadaja angioedema u odraslih i adolescenata s teškim i ponavljajućim napadajima nasljednog angioedema koji ne podnose preventivno peroralno liječenje ili im ono ne pruža dovoljnu zaštitu odnosno kod bolesnika koji se ne mogu primjereno zbrinuti ponavljanjem akutnog liječenja.

Terapijska skupina	Uobičajeni naziv	Zaštićeni naziv	Način primjene	ATC	Indikacije
Imunoglobulini	Normalni ljudski imunoglobulin	Hizentra ▼ HyQvia ▼ Gammanorm	supkutano	J 06 BA 01	Nadomjesna terapija u odraslih i djece (0–18 godina) s primarnim sindromima imunodeficijencije. Nadomjesna terapija kod mijeloma ili kronične limfocitne leukemije s teškom sekundarnom hipogamaglobulinemijom i ponavljajućim infekcijama.
		Imunoglobulin (Imunološki zavod) Flebogamma DIF Ig Vena Intratect Kiovig Octagam Privigen	intravenski/ intra- muskularno/ supkutano	J 06 BA 02	Nadomjesno liječenje u primarnim imunodeficijencijama poput: kongenitalne agamaglobulinemije i hipogamaglobulinemije, različitih uobičajenih imunodeficijencija, teške miješane imunodeficijencije, Wiskott Aldrich sindroma. Mijelomu ili kroničnoj limfocitnoj leukemiji s teškom sekundarnom hipogamaglobulinemijom i ponavljajućim infekcijama. Djece s prirođenim AIDS-om i ponavljajućim infekcijama. Imunomodulacija: idiopatska trombocitopenijska purpura (ITP) kod djece i odraslih s visokim rizikom krvarenja ili prije operativnog zahvata kako bi se korigirao broj trombocita, Guillain Barré-ov sindrom, Kawasakijska bolest. Alogenična transplantacija koštane srži.
	Specifični ljudski imunoglobulini	Imunoglobulin anti-D (Imunološki zavod) Rhesonativ	intra- muskularno / supkutano	J 06 BB 01	Prevenција Rh(D)-imunizacije u Rh(D)-negativnih žena. Liječenje Rh(D)-negativnih osoba nakon inkompatibilnih transfuzija Rh(D)-pozitivne krvi ili drugih lijekova koji sadrže eritrocite, primjerice koncentracije trombocita.
		Imunoglobulin protiv tetanusa (Imunološki zavod)	intra- muskularno / supkutano	J 06 BB 02	Prevenција nakon izlaganja infekciji tetanusom i terapija klinički manifestne infekcije tetanusom.

Terapijska skupina	Uobičajeni naziv	Zaštićeni naziv	Način primjene	ATC	Indikacije
Imunoglobulini	Specifični ljudski imunoglobulini	Imunoglobulin protiv hepatitisa B (Imunološki zavod), Hepatect Venbig, Zutectra	intravenski/supkutano	J 06 BB 04	Prevenција reinfekcije virusom hepatitisa B nakon transplantacije jetre zbog zatajenja jetre uzrokovanog hepatitisom B. Imunoprofilaksa hepatitisa B.
		Imunoglobulin protiv bjesnoće (Imunološki zavod)	intra-muskularno / supkutano	J 06 BB 05	Prevenција bjesnoće u osoba koje su zadobile ogrebotine, ugrize ili druge ozljede koje uključuju kontaminaciju mukozne membrane s inficiranim tkivom, kao što je slina životinje sumnjive na bjesnoću.
Ostali potencijalno terapijski proteini plazme	Plazmin*	/	/	/	Liječenje akutne periferne okluzije, odnosno iznenadne blokade u dostavi krvi ekstremitetima putem arterije uslijed krvnog ugruška što može biti životno-ugrožavajuće zbog ireverzibilno oštećenog tkiva.
	Plazminogen*	/	/	/	Liječenje rijetkog kroničnog pseudomembranoznog konjuktivitisa koji može dovesti do sljepoće te također biti životno-ugrožavajuće zbog posljedične plućne bolesti.
	Apotransferin*	/	/	/	Liječenje kongenitalne hipotransferinemije koja posljedično može dovesti do teške anemije i nagomilavanja željeza u tkivu što može dovesti do problema sa srcem i infekcija.
	Alfa 1-proteinaza inhibitor*	/	/	/	Liječenje reakcije protiv presatka koja nastaje nakon transplantacija hematopoetskih matičnih stanica tijekom liječenja leukemije.
	Imunoglobulin na specifični trombocitni antigen-1a*	/	/	/	Liječenje neonatalne aloimune trombocitopenije.

▼ – lijek pod dodatnim praćenjem; * – lijek sa liste Rare disease (orphan) designation

Antihemoragici

Alfa 1-proteinaza inhibitor (drugi naziv: alfa1-antitripsin) je liofilizirani lijek u dozi od 1000 mg koji je izrađen kao prašak i otapalo za otopinu za infuziju. Odobrilo ga je Povjerenstvo za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) pri Europskoj agenciji za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) u lipnju 2015. Primjenom ovog lijeka povećava se razina alfa1-antitripsina u plućima kod osoba koje imaju nedostatak tog proteina. Alfa 1-antitripsin djeluje na način da inaktivira određene tvari kao što je elastaza, koje organizam normalno proizvodi. Elastaza u plućima razgrađuje elastična vlakna i uzrokuje nastajanje plućne fibroze. Za razliku od pušenja i upala koji pojačavaju oslobađanje elastaza iz upalnih stanica i stvaranje plućne fibroze, alfa1-proteinaza inhibitor sprječava djelovanje elastaze u plućima što posljedično zaustavlja razgradnju alveola, stvaranje fibroze i emfizema. U dvostruko slijepom, randomiziranom i multicentričnom kontroliranom ispitivanju RAPID, dokazano je da alfa1-proteinaza inhibitor usporava opadanje gustoće pluća na godišnjoj razini za 34 % u odnosu na placebo tijekom dvije godine. Najčešće zamijećene nuspojave su preosjetljivost i alergijske reakcije. U najozbiljnijim slučajevima alergijske reakcije mogu progredirati do anafilaktičke reakcije, čak i kada bolesnik u prethodnoj primjeni nije pokazao preosjetljivost na lijek (14).

Fibrinsko ljepilo se sastoji od dviju komponenti: u prvoj se komponenti nalazi liofilizirani ljudski fibrinogen i ljudski faktor zgrušavanja XIII rekonstituiran sa sintetskim aprotininom, dok se u drugoj komponenti nalazi liofilizirani trombin rekonstituiran s otopinom kalcijevog klorida. Fibrinsko ljepilo je namijenjeno samo za epilezijsku primjenu, dok je intravaskularna primjena kontraindicirana. Lijek je indiciran kao potporno liječenje u situacijama kad su standardne kirurške tehnike nedovoljne, za poboljšanje hemostaze, kao tkivno ljepilo za potporu cijeljenju rane ili kao potpora šavu u vaskularnoj kirurgiji, kod gastrointestinalnih anastomoza, u neurokirurgiji i ostalim kirurškim postupcima u kojima može doći do kontakta s cerebrospinalnom tekućinom ili tvrdom mozgovnicom (*dura mater*) (primjerice kod otorinolaringologije, oftalmološke i spinalne kirurgije), za lijepljenje tkiva, za poboljšanje adhezije odvojenog tkiva (primjerice tkiva zalistaka, presađaka, podijeljenih kožnih presađaka). Dokazana je učinkovitost u potpuno hepariniziranih bolesnika (15).

Kombinacija fibrinogena i trombina se na tržištu nalazi u obliku matriksa, otopine ili praška tkivnog ljepila. Dostupno je više odobrenih lijekova, od kojih su neki trenutno pod dodatnim praćenjem. Lijek je indiciran za poboljšanje hemostaze kao potporno liječenje kada standardne kirurške tehnike nisu dostatne. Namijenjen je samo za epilezijsku primjenu i ne smije se primijeniti intravaskularno. Ako se lijek nehotice primijeni intravaskularno, mogu nastupiti po život opasne tromboembolijske komplikacije. Također, slučajna injekcija u krvnu žilu može uzrokovati DIK, a postoji i rizik od anafilaktičke reakcije (16).

Protrombinski kompleks je dostupan kao prašak i otapalo za otopinu za infuziju, a sadrži FII, FVII, FIX i FX te proteine C i S. Indiciran je za liječenje krvarenja i kao perioperativna profilaksa krvarenja kod stečenog nedostatka faktora zgrušavanja protrombinskog kompleksa, kao što je nedostatak uzrokovan liječenjem antagonistima vitamina K ili u slučaju predoziranja antagonistima vitamina K, kada je potrebna brza korekcija nedostatka. Nadalje, indiciran je i za liječenje krvarenja i kao perioperativna profilaksa kod nasljednog nedostatka FII i FX ovisnih o vitaminu K, kada pročišćeni lijek sa specifičnim faktorima zgrušavanja nije dostupan (17).

Faktor VIII dostupan je u obliku praška i otapala za otopinu za injekciju u dozama od 250, 500, 1000 i 2000 i.j. za intravensku primjenu. Indiciran je za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A, a zbog premale doze vWF nije primjeren za liječenje vWB. Pri liječenju, bolesnike treba nadzirati, zbog razvoja inhibitora FVIII zbog kojih može doći do neučinkovitosti primjene lijeka. Ako nisu postignute očekivane razine aktivnosti FVIII u plazmi ili se krvarenje ne može kontrolirati prikladnom dozom, potrebno je učiniti testove kojima bi se utvrdilo da li su se razvili inhibitori FVIII. Prisutnost inhibitora obavezno treba provjeriti, ako se pojave alergijske reakcije. Bolesnici s inhibitorima FVIII mogu imati povećan rizik od anafilaktičke reakcije (18).

Proteini ljudske plazme koji djeluju protiv inhibitora faktora zgrušavanja VIII (engl. *Factor eight inhibitor bypass activity*, FEIBA) liofilizirani je lijek dostupan na tržištu u obliku praška i otapala za otopinu za infuziju u dozi od 1000 j. Osim proteina koji djeluju protiv inhibitora sadrži i FII, FIX i FX koji su uglavnom u neaktiviranom obliku, te aktivirani FVIIa. U manjoj koncentraciji nalazi se i antigen FVIII, dok su faktori kalikrein-kinin sustava prisutni u tragovima. Lijek se primjenjuje intravenski kao polagana infuzija.

FEIBA je namijenjena za liječenje krvarenja u bolesnika s hemofilijom A s inhibitorima FVIII, liječenje krvarenja u nehemofilčnih bolesnika sa stečenim inhibitorima FVIII i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A s inhibitorima koji su iskusili značajno krvarenje u mišićno-koštanom sustavu što je zahtijevalo primjenu lijeka s aktivnošću protiv inhibitora ili u bolesnika kojima je zbog krvarenja znatno smanjena kakvoća života i/ili koji su iskusili jedno po život opasno krvarenje (primjerice intrakranijalno, intraabdominalno ili intratorakalno) (19).

Faktor IX dostupan je u obliku praška i otapala za otopinu za infuziju u dozi od 500 i 1000 i.j. i primjenjuje se intravenski. Indiciran je za liječenje i profilaksu krvarenja kod bolesnika s hemofilijom B. Primjena FIX je povezana s rizikom od razvoja tromboembolijskih komplikacija koji je veći kod primjene slabije pročišćenih proizvoda. Također, primjena lijekova FIX može potencijalno biti štetna kod bolesnika s fibrinolizom i DIK-om. Kao i kod FVIII, bolesnike treba promatrati na prisutnost inhibitora na FIX što se može očitovati alergijskom reakcijom (20).

Lijek koji sadrži faktor VIII i von Willebrandov faktor dostupan je u obliku praška i otapala za injekciju ili infuziju, a primjenjuje se intravenski. Koncentrat FVIII i vWF namijenjen je za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s urođenim (hemofilija A) ili stečenim nedostatkom FVIII, te za liječenje krvarenja u bolesnika s vWB s nedostatkom FVIII, kada učinkovit lijek protiv vWB nije dostupan i kada liječenje samo s dezmodipresinom nije učinkovito ili je kontraindicirano (21).

Faktor zgrušavanja X je dobio status lijeka za rijetke bolesti u rujnu 2007. godine, a namijenjen je za liječenje i profilaksu epizoda krvarenja, kao i za perioperativno zbrinjavanje bolesnika s nasljednim nedostatkom FX. Kod ovakvih poremećaja koji pogađaju podjednako i muškarce i žene, krvarenje je produženo, a zacjeljivanje rana usporeno. Krvarenja se mogu dogoditi u unutarnjim organima, a ako se dogode intrakranijalno mogu biti opasna po život. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) odobrila je prvi preparat s FX u listopadu 2015. godine (22), dok je za taj isti lijeka u sjećnju ove godine pozitivno mišljenje dalo i CHMP (23).

Zamjena za krv i perfuzijske otopine

Albumin. Preparati albuminskih infuzijskih otopina uglavnom sadrže samo albumine, dok se drugi plazmatski proteini nalaze u tragovima. Osim u infuzijskim otopinama, albumini se nalaze i u brojnim drugim lijekovima. Zbog svoje sposobnosti vezanja na različite površine, nalaze se u terapijskim pripravcima kao pomoćna tvar kada se vežu na površinu primarnog pakiranja, a čime sprječavaju vezanje terapijskog proteina na tu istu površinu uslijed koje bi posljedično moglo doći do hipodoziranja bolesnika. Najznačajnije fiziološke značajke albumina proizlaze iz njegovog doprinosa u održavanju onkotskog tlaka krvi i njegovih transportnih funkcija. Albumin stabilizira cirkulirajući volumen krvi i sudjeluje u transportu hormona, enzima, lijekova i toksina. Kao i druge koloidne otopine, albuminske otopine povećavaju intravaskularni onkotički tlak te povlače tekućinu iz intersticija u intravaskularni prostor i načelno se primjenjuju u volumenu koji je jednak volumenu izgubljene krvi. Na tržištu su dostupne hipoonkotska 5 %-tna i hiperonkotska 20 %-tna infuzijska otopina albumina.

Otopine albumina se primjenjuju kod potrebe za nadoknadom i održavanjem cirkulirajućeg volumena krvi u stanjima u kojima je dokazan njegov manjak i kada je primjena koloida primjerena. Obično se primjenjuju u stanjima u kojima se liječenjem kristaloidnim otopinama volumen plazme ne može održati dulje zbog niskog koloidno-osmotskog tlaka. No, zbog sposobnosti da izvlače tekućinu iz izvanstaničnog u intravaskularni prostor, u mnogim stanjima hipovolemije i dehidracije gdje je izvanstanični prostor već smanjen prvi izbor su kristaloidne otopine koje taj prostor šire (24, 25).

●stali hematološki pripravci

Inhibitor C1-esteraze je alfa 2-globulin čija je koncentracija u plazmi između 240 i 270 mg/L, a poluvrijeme života između 1,1 i 12,4 dana. To je inhibitor početne faze zgrušavanja, fibrinolize, aktivacije sustava komplementa i kalikrein-kininskog sustava. Na tržištu je dostupan u obliku praška i otapala za otopinu za injekciju i primjenjuje se intravenski. Lijek se trenutno nalazi pod dodatnim praćenjem. Odobrene indikacije za koncentrat inhibitora C1-esteraze su liječenje i prevencija napadaja angioedema prije zahvata u odraslih i adolescenata s hereditarnim angioedemom, te rutinska prevencija napadaja angioedema u odraslih i adolescenata s teškim i ponavljajućim napadajima hereditarnog angioedema koji ne podnose preventivno peroralno liječenje ili im ono ne pruža dovoljnu zaštitu odnosno u bolesnika koji se ne mogu primjereno zbrinuti ponovljenim akutnim liječenjem. No, u literaturi se mogu naći i podaci o primjeni ovog lijeka kod stečenog nedostatka inhibitora C1-esteraze, primjerice u limfoproliferativnim bolestima, zloćudnim tumorima i autoimunim bolestima (26, 27).

Imunoglobulini

Normalni ljudski imunoglobulin. Imunoglobulinski se preparati proizvode od pula plazme prikupljene od 10 000 do 15 000 ili čak i više davatelja. Zbog toga se u proizvodu nalaze protutijela protiv najčešćih uzročnika zaraznih bolesti s određenog geografskog područja, tj. područja u kojem žive davatelji krvi i uzročnika kojima je prokuženo stanovništvo toga područja. Njihovom su primjenom najbolje zaštićene osobe iz područja u kojem je prikupljena plazma za njihovu proizvodnju. Prvotna je nakana bila primjenjivati imunoglobuline za prevenciju nekih zaraznih bolesti i liječenje bolesnika s manjkom protutijela, a zatim se njihova uporaba proširila na liječenje bolesnika s autoimunim i drugim bolestima. To je postignuto povećanjem doze protutijela u liječenju, intravenskom primjenom i proizvodnjom specifičnih imunoglobulina (6, 28).

Imunoglobulinski preparati su vrlo sigurni lijekovi i vrlo rijetko izazivaju zarazu uzročnicima krvlju prenosivih bolesti. To posebno vrijedi za intramuskularne imunoglobuline. U njihovu je proizvodnju uveden postupak inaktivacije virusa nakon nekoliko epidemija hepatitisa C uzrokovanih intravenskim preparatima. Nakon uvođenja postupka inaktivacije virusa nije zabilježen niti jedan slučaj prijenosa uzročnika krvlju prenosivih bolesti. Između istovjetnih proizvoda raznih proizvođača postoje male, ali bitne razlike u odnosu koncentracija između raznih podgrupa IgG-e (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). Također se razlikuju i u čistoći te u indikacijama (29, 30).

Imunoglobuline dijelimo prema načinu primjene na intramuskularne imunoglobuline gdje je koncentracija protutijela obično 16 %, intravenske s koncentracijom protutijela 5 % te supkutane preparate kod kojih je koncentracija protutijela 20 %.

Prema specifičnosti protutijela, razlikujemo normalne standardne imunoglobulinske preparate u kojima se protutijela nalaze u onom odnosu u kojem su bila u plazmi od koje su proizvedeni. U preparatima specifičnih imunoglobulina koncentri-

rana su protutijela protiv jednog antigena ili uzročnika bolesti. Dobivaju se od plazme zdravih dobrovoljnih davatelja koji su imunizirani s određenom vrstom antigena – najčešće protiv infektivnih bolesti. Imunizacijom, organizam davatelja je potaknut na proizvodnju određene vrste antitijela, i u trenutku kada titar antitijela u njegovoj cirkulaciji postigne optimalnu koncentraciju, imunizirana osoba postaje davatelj. Davatelj u tom slučaju daje samo plazmu, dok se eritrociti, leukociti i trombociti vraćaju u cirkulaciju davatelja.

S upotrebom imunoglobulina povezuju se arterijski i venski tromboembolijski događaji uključujući infarkt miokarda, moždani udar, duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. Treba biti oprezan u bolesnika s prethodnim faktorima rizika za trombotske događaje (poput uznapredovale dobi, hipertenzije, šećerne bolesti i anamneze vaskularnih bolesti i slično). Od nuspojava povremeno se mogu pojaviti drhtavica, glavobolja, groznica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgija, nizak krvni tlak i umjerena bol u križima. U rijetkim slučajevima, normalni ljudski imunoglobulin može uzrokovati nagli pad krvnog tlaka i u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kada bolesnik nije pokazao preosjetljivost kod prethodne primjene lijeka. Lokalne reakcije na mjestima primjene uglavnom uključuju oteklinu, bolnost, crvenilo, otvrdnuće, lokalni osjećaj topline, svrbež, modrice i osip (31, 32).

U travnju 2010., sa tržišta EU i SAD-a povučeni su imunoglobulini tvrtke Octapharma uslijed povećanog broja prijavljenih tromboembolijskih događaja. Analizom i procjenom je utvrđeno da razlog leži u prisutnosti FXIa zaostalog tijekom proizvodnje imunoglobulina. Uspješno uklanjanje FXIa omogućilo je povratak lijeka na tržište već u travnju 2011. godine. Osim FXIa, i kalikrein se smatra jednim od glavnih kontaminanata u imunoglobulinskim preparatima odgovornih za tromboembolijske događaje (33).

Ostali potencijalno terapijski proteini plazme

Ljudski plazminogen je lijek kojemu je u kolovozu 2007. dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti. Namijenjen je liječenju kroničnog pseudomembranoznog konjuktivitisa, kronične upalne bolesti oka koja nastaje uslijed nedostatka plazminogena. Nedostatak plazminogena uzrokuje stvaranje slojeva različitih materijala na očima, odnosno pseudomembrana, a u konačnici može rezultirati sljepoćom. Ovaj poremećaj može biti opasan po život zbog povezanosti s bolestima pluća. Ljudski plazminogen nadomješta nedostatak plazminogena u organizmu i sprječava stvaranje konjuktivitisa. U kolovozu 2015. odobren mu je status lijeka za rijetke bolesti i kod ostalih posljedica nedostatka plasminogena koje mogu dovesti do upala i oštećenja različitih organa među ostalim i mozga (9, 10).

Ljudski plazmin je dobio status lijeka za liječenje rijetkih bolesti u veljači 2011., a namijenjen je liječenju akutne periferne okluzije arterija. Akutna periferna okluzija arterija je iznenadni zastoj u opskrbi ekstremiteta arterijskom krvi uslijed krvnog ugruška.

Krvni se ugrušak može stvoriti lokalno zbog suženja arterija ili može doći iz drugog dijela tijela, primjerice nakon operacije srca. Bolesnici obično osjete tešku bol u zahvaćenom ekstremitetu, koji postaje hladan i blijed. Lokalni živci se oštećuju što dovodi do gubitka osjeta i nemogućnosti pomicanja ekstremiteta. Nedostatak protoka krvi može dovesti do oštećenja tkiva ekstremiteta, a ako se radi o ireverzibilnom oštećenju, u konačnici i do amputacije. Ljudski plazmin se primjenjuje tako da se unese izravno u zahvaćenu arteriju pomoću katetera gdje djeluje na način da razbija krvni ugrušak (8).

Ljudski apotransferin je lijek kojemu je u srpnju 2012. dodijeljen status lijeka za rijetke bolesti, a namijenjen je za liječenje kongenitalne hipotransferinemije. Kongenitalna hipotransferinemija je genetska bolest koju karakterizira niska razina transferina. Transferin je transportni protein odgovoran za vezivanje željeza i njegovu dostavu u koštanu srž gdje se koristi za proizvodnju hemoglobina. Niske razine transferina dovode do teške anemije i srčanih problema. Također može doći do nagomilavanja željeza u tkivu i organima, što može imati za posljedicu veću pojavu infekcija. Ljudski apotransferin nadomješta protein koji nedostaje i poboljšava simptome bolesti (11).

Alfa 1-proteinaza inhibitor, ljudski je dobio status lijeka za rijetke bolesti u ožujku 2015. za dodatnu indikaciju – liječenje reakcije protiv presatka koja nastaje nakon transplantacija hematopoetskih matičnih stanica tijekom liječenja leukemije. Tijekom transplantacije tijelo bolesnika transplantirane stanice prepoznaje kao strane i napada bolesnikove organe kao što su probavni sustav, koža i jetra dovodeći do njihova oštećenja. Alfa 1-proteinaza inhibitor inaktivira serinske proteaze (među ostalim elastazu u neutrofilima, tripsin i proteinazu-3) koje igraju važnu ulogu u procesu stanične upale i oštećenja te poboljšava simptome bolesti. Alfa 1-proteinaza inhibitor također ima odobren status lijeka za rijetke bolesti, ako se inhalacijski primjenjuje kod cistične fibroze i plućnih bolesti kao posljedice kongenitalnog nedostatka ovog proteina (34).

Ljudski imunoglobulin na specifični trombocitni antigen-1a (engl. *human platelet antigen-1a immunoglobulin*) je dobio status lijeka za rijetke bolesti u listopadu 2011., a namijenjen je liječenju neonatalne aloimune trombocitopenije. Neonatalna aloimuna trombocitopenija nastaje aloimunizacijom majke fetalnim trombocitnim antigenima koji su naslijeđeni od oca, a ne nalaze se na majčinim trombocitima. Antitijela majke napadaju trombocite fetusa uzrokujući trombocitopeniju, što kod fetusa ili novorođenčeta povećava rizik od teškog krvarenja, a time i smrti. Lijek se dobiva iz krvi odgovarajućih žena koje sadrže antitijela na specifične trombocitne antigene-1a, koji kada se primjeni uništava specifične trombocitne antigene-1a fetusa prije nego oni djeluju na majčin imunološki sustav (35).

INDUSTRIJSKO – EKONOMSKA RAZMATRANJA

Lijekovi iz ljudske plazme imaju veliko medicinsko, socijalno i ekonomsko značenje. Ovi su lijekovi spasili i poboljšali kvalitetu života mnogih bolesnika, ali su

istodobno bili uzrok jatrogenih bolesti od kojih su najznačajnije epidemije transfuzijskog hepatitisa i AIDS-a.

Na lijekovima iz ljudske plazme se ostvaruje veliki profit. Između proizvodnje plazminih i naftnih derivata postoji velika sličnost: početni je materijal gotovo besplatan, proizvodi se dobivaju postupcima frakcioniranja, proizvodnja je ograničena na mali broj multinacionalnih tvrtki, prodajom naftnih i plazminih derivata ostvaruje se profit, promet derivatima plazme dio je međunarodne trgovine i ima veliko medicinsko i ekonomsko značenje. Davatelji besplatno daruju krv za liječenje nepoznatih sugrađana, no plazma za proizvodnju lijekova kupuje se čak i u nekim najrazvijenijih zemljama. Od početka 70-tih godine prošloga stoljeća lijekovi iz ljudske plazme su pravno izjednačeni s ostalim lijekovima te se na njih odnose svi zahtjevi regulatornih tijela koje je potrebno zadovoljiti i kod ostalih lijekova. U Republici Hrvatskoj promet lijekovima iz krvne plazme mora se provoditi u skladu sa Zakonom o lijekovima, a njihove karakteristike moraju odgovarati zahtjevima farmakopeje (36).

Kako je za proizvodnju lijekova iz ljudske plazme potrebna visoka tehnologija, a to ujedno znači i velika kapitalna ulaganja lokalnih pogona za proizvodnju lijekova iz plazme, sve se više prelazi na pragmatičniji način proizvodnje koji uključuje ugovorne proizvođače lijekova. U takvim slučajevima lokalni proizvođač ili institucija za prikupljanje plazme dostavlja plazmu ugovornom proizvođaču, da bi se gotovi lijek ponovo vratio zemlji od kuda plazma i dolazi. Takav ugovor mora uključivati nadzor nad plazmom namijenjenoj za frakcioniranje, ali i nadzor nad gotovim lijekom od regulatornih tijela. Proizvodi koji se trenutno dobivaju u ovakvim ugovornim proizvodnjama su albumini, imunoglobulini, protrombinski kompleks, FVIII i FIX (6, 37).

ZAKLJUČAK

Lijekovi iz ljudske plazme čine klinički nezamjenjivu skupinu lijekova. Nalaze se na Popisu esencijalnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije i često se primjenjuju kod bolesti opasnih po život (38). Prema ATC klasifikaciji svrstani su u pet terapijskih skupina: antitrombotici (antitrombin, protein C), antihemoragici (alfa1-proteinaza inhibitor, fibrinsko ljepilo, kombinacija fibrinogena i trombina, protrombinski kompleks, kombinacija faktora VIII i von Willebrandova faktora, faktor VII, faktor XIII, faktor IX, faktor X i drugi), zamjena za krv i perfuzijske otopine (albumin), ostali hematološki pripravci (inhibitor C1-esteraze) i imunoglobulini. Primjenjuju se kod niza patoloških stanja: hemofilije A i hemofilije B, von Willebrandove bolesti, za profilaksu i liječenje trombotskih i tromboembolijskih poremećaja, zatim kod različitih imunodeficijencija i autoimunih bolesti, za nadoknadu i održavanje cirkulirajućeg volumena krvi, kod hereditarnog angioedema te mnogih drugih. No, iako je način na koji oni djeluju dobro poznat, uz njihovu primjenu povezuju se određeni rizici, prvenstveno to su rizik od prijenosa uzročnika krvlju prenosivih bolesti te trombotski događaji koji su često posljedica neodgovarajuće kakvoće lijeka.

Clinical aspects of medicinal products derived from human plasma

J. Safić, V. Bačić-Vrca, L. Ćorić, I. Jukić, I. Pepić

Abstract

The process of blood coagulation is complex series of reactions involving plasma glycoproteins called clotting factors, which according to their characteristics can be divided into four groups. Medicinal products produced from human plasma are used for a variety of diseases such as hereditary coagulation disorders, acquired coagulation disorders, thrombophilia, immunodeficiency, autoimmune diseases and many others. According to ATC classification plasma-derived medicinal products are divided into five groups: antithrombotic agents, antihemorrhagics, blood substitutes and perfusion solutions, other hematological agents, immunoglobulins.

(Croatian Institute of Transfusion Medicine, Zagreb; University Hospital Dubrava, Zagreb; University Hospital Sestre milosrdnice, Zagreb; Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb)

Literatura – References

1. Labar B, Hauptmann E i sur. Hematologija. Školska knjiga. 2007; 67–72; 98–101; 310–25.
2. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/hemostaza>, datum pristupa: 6.1.2016.
3. Heitzeneder S, Seidel M, Förster-Waldl E, Heitger A. Mannan-binding lectin deficiency – Good news, bad news, doesn't matter? Clin Immunol. 2012; 143(1):22–38.
4. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP i sur. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013; 19(1):e1–47.
5. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/imunologija-i-alergije/imunodeficijencije>, datum pristupa: 30.6.2015.
6. Grgičević D, i sur. Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi. Medicinska naklada. 2006; 172–181; 182–190; 197–205
7. Koski CL, Patterson JV. Intravenous immunoglobulin use for neurologic diseases. J Infus Nurs. 2006; 29(3 Suppl):S21–8.
8. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/03/WC500102707.pdf, datum pristupa: 6.1.2016.
9. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006465.pdf, datum pristupa: 6.1.2016.
10. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2015/08/WC500192007.pdf, datum pristupa: 6.1.2016.
11. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/08/WC500131633.pdf, datum pristupa: 6.1.2016.
12. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-384.pdf>, datum pristupa: 6.1.2016.
13. http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000334/WC500023802.pdf, datum pristupa: 6.1.2016.

14. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002739/WC500188773.pdf, datum pristupa: 6.1.2016.
15. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-219.pdf>, datum pristupa: 6.1.2016.
16. http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002515/WC500151568.pdf, datum pristupa: 6.1.2016.
17. <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-01-295.pdf>, datum pristupa: 6.1.2016.
18. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-01-379.pdf>, datum pristupa: 6.1.2016.
19. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-02-279.pdf>, datum pristupa: 6.1.2016.
20. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-489.pdf>, datum pristupa: 6.1.2016.
21. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-350.pdf>, datum pristupa: 6.1.2016.
22. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm468038.htm>, datum pristupa: 6.1.2016.
23. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003855/WC500200621.pdf, datum pristupa: 22.2.2016.
24. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-430.pdf>, datum pristupa: 6.1.2016.
25. Banga AK. Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery Systems, Third Edition. CRC Press; Boca Raton, FL, USA: 2015; 113.
26. http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001207/WC500108895.pdf, datum pristupa: 6.1.2016.
27. Stipić Marković A, Rožmanić V, Anić B i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje heređiratnog angioedema. Liječ Vjesn. 2014; 136:117–29.
28. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-01-158.pdf>, datum pristupa: 6.1.2016.
29. Jolles S, Orange JS, Gardulf A i sur. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol. 2015; 179(2):146–60.
30. Späth PJ, Granata G, La Marra F i sur. On the dark side of therapies with immunoglobulin concentrates: the adverse events. Front Immunol. 2015; 6:11.
31. Ramírez E, Romero-Garrido JA, López-Granados E i sur. Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: Results from a retrospective cohort study. Thrombosis Res. 2014; 133: 1045–51.
32. Stiehm ER. Adverse Effects of Human Immunoglobulin Therapy. Transfus Med Rev. 2013; 27(3):171–78.
33. Etscheid M, Breitner-Ruddock S, Gross S, Hunfeld A, Seitz R, Dodt J. Identification of kallikrein and FXIa as impurities in therapeutic immunoglobulins: implications for the safety and control of intravenous blood products. Vox Sang. 2012; 102(1):40–6.
34. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002739/smops/Positive/human_smop_000840.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human, datum pristupa: 6.1.2016.

35. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/11/WC500117966.pdf, datum pristupa: 6.1.2016.
36. http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html, datum pristupa: 6.1.2016.
37. Burnouf T, Seghatchian J. »Go no Go« in plasma fractionation in the world's emerging economies: Still a question asked 70 years after the COHN process was developed! *Transfus Apher Sci.* 2014; 51(2):113–9.
38. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>, datum pristupa: 6.1.2016.

Primljeno 22. siječnja 2016.