

РЕГИСТРОВАНИ ЛЕКОВИ ДОБИЈЕНИ ИЗ ХУМАНЕ ПЛАЗМЕ ИНСТИТУТА ЗА ТРАНСФУЗИЈУ КРВИ СРБИЈЕ ПЕРИОД 1953 ДО 2011. ГОДИНЕ

Марија Ромић

Институт за трансфузију крви Републике Србије

Проучавање протеина плазме постало је интересантно у деветнаестом веку када им је Берзелиус (Berzelius), 1838. године, увидевши њихов значај у организму, дао назив „proteus“ (грчки – први по рангу). У двадесетом веку учињени су и најкрупнији кораци њиховог добијања у чистом стању. Методом фракционисања плазме, коју је увео Едвин Џ. Кон (Edvin J. Cohn) [1], дошло се до електрофоретски чистих протеина, албумина и имуноглобулина.

Хумана плазма садржи више од 700 различитих врста протеина [2]. Сваки од њих има своју дефинисану улогу у организму, садржај у плазми и карактеристике. Код одређених патолошких стања, повреда или дисфункције организма, долази до губитка или повећане потрошње неких од ових протеина, па је неопходно извршити њихову надокнаду.

Добијање протеина плазме

Добијања протеина из хумане плазме обавља се поступком фракционисања. Задатак произвођача је да из мешавине издвоји само једну групу протеина у што већем садржају и са што бољом елетрофоретском чистоћом и са сачуваним свим нативним карактеристикама да би у облику стерилних готових препарата могли да се примене у терапијске сврхе [3].

У Институту за трансфузију крви Србије се скоро 60 година производе лекови који се добијају из хумане плазме. Темеље за ову производњу поставила је магистар фармације Наталија Скенцић Радовановић.

У Институту за трансфузију крви Србије је за добијање лекова из хумане плазме коришћена хладно етанолска метода по Кону модификација Мастенбуку (Maastebrook). Први регистрован производ био је 5%

Албумин од 350 мл, потом 16% Гамаглобулин од 5 мл. Потом су извршене регистрације:

1961. године Атебулин – Хумани тетанус имуноглобулин (и. м) од 250 и.ј.

1982. године Беоглобин Д – Хумани анти Д имуноглобулин (и. м) од 250 микрограма (mcg).

1984. године Беоглобин Д – Хумани анти Д имуноглобулин (и. м) од 100 (mcg).

Модификација Кистлер Ничман (Kistler Nitchmann) је заменила претходну 1982. године. Ова модификација је дала бољу електрофоретску чистоћу протеина при фракционисању плазме и добијања протеина, а процес је био краћи.

Захваљујући позитивном искуству рада овом модификацијом и добрим резултатима у вези са приносом, количином издвојених протеина при фракционисању, 1987. године Центар за фракционисање плазме је проширен и реновиран захваљујући средствима која су добијена од СИЗ-а здравства. То је омогућило да се сам погон за фракционисање плазме опреми најсавременијом опремом и прилагоди прописима добре произвођачке праксе (ДПП).

Поред постојеће методе лоифилизације уводи се метод ултрафилтрације, што је омогућило бржи развој производног програма и регистрацију следећих лекова:

1989. године 20% Људски албумин (и. в) од 20, 50 и 100 мл

1990. године Хумани рабиес имуноглобулин (и. м) од 1мл, 2мл и 50 мл

1993. године 20% Људски албумин са сниженим садржајем соли (и. в) од 20, 50 и 100 мл

1995. године Хумани 5% имуноглоблин за интравенску употребу (и. в) од 10, 20, 50 и 100 мл

2000. године Хумани Цитомеглавирус имуноглобулин (и. м) од 5 мл

Ова, 2012, година је термин за обнову регистрације неких од лекова који се производе у Институту за трансфузију крви Републике Србије

Тестирање плазме

Да би уопште започео процес фракционисања потребно је прво извршити тестирање плазме давалаца крви, ради сигурности лекова који ће бити примењени у року од две или три године од датума производње.

Све појединачне јединице плазме и пул плазме (енг: pool = мешавина) морају се контролисати на вирусну и бактериолошку контаминацију, биохемијску и имунохемијску исправност, а такође и на отрансфузијски трансмисивне инфективне болести [4].

Пулирана плазма и финални продукти морају се тестирати и морају бити негативни на: Хептитис Б површински антиген, хептитис Ц вирус (HCV), сифилис, антитела на ХИВ-1 и ХИВ-2. Поред ових редовних анализа „пул“ плазме се тестира и на присуство генског материјала, ХЦВ користећи технику детекције нуклеинских аминокиселина (NAT – Nucleic Acid Testing) нпр. PCR (Polymerase Chain Reaction) – ланчаном реакцијом полимеризације [6,7]. Ово је за сада изузетно осетљив тест који обезбеђује сигурност коришћења плазме у односу на трансфузијски трансмисивне болести. Ова метода се користи и за детекцију вируса парво Б 19 код добијања анти Д имуноглобулина (тест мора бити негативан). Истраживање и препознавање карактеристика нових вируса ради се у континуитету, пошто критеријуми за селекцију метода обавезног испитивања расту, па је тако и детекција vCJD, варијанта Кројцфилд-Јакобсове (Creutzfeldt-Jakobs) болести, уведена регионално нпр. у Великој Британији као маркер за проверу плазме давалаца [8,9,10].

Фракционисање плазме

Плазма се затим подвргава процесу фракционисања. Фракционисање представља сложен процес издвајања протеина у чистом стању, који се потом могу чувати две или три године а да при томе задрже све своје карактеристике. Препарати који се добијају овим поступком називају се: „стабилни препарати плазме“, „деривати плазме“ или „лекови добијени из хумане крви“ [10,11].

Фракционисање плазме може се обавити на више начина, а најприкладнија је хладно-етанолска метода по Кону, уз примену хроматографских и различитих биотехнолошких техника. Хладно-етанолска метода одвија се у неколико фаза: грубо фракционисање уз издвајање протеина у чистом стању уз присуство етанола, потом пурификација што представља додатно пречишћавање одређене групе протеина, подешавање концентрације финалних препарата уз стабилизацију финалних раствора, стерилну филтрацију и дозирањем у финално паковање [5,13].

Фракционисање представља каскадни поступак при чему долази до преципитирања одређене групе протеина. За сваку врсту протеина потребно је постићи услове за постизање изоелектричне тачке. За ову тачку (најмање релативне растворљивости протеина тј. највећег таложења) потребно је подесити следеће параметре: рН вредност раствора, концентрацију етанола, концентрацију протеина, јонску јачину и температуру [14,15].

После фракционисања и издвајања циљне групе протеина, примењују се методе за уклањање резидуалног етанола, лиофилизацијом или ултрафилтрацијом. Препаратима се додају стабилизатори према појединачним карактеристикама протеина.

Производња ових препарата у складу је са прописима Европске фармакопеје, препорукама Светске Здравствене Организације (СЗО) и Смерницама Савета Европе уз примену Добре произвођачке праксе (ДПП) [16].

Хумани албумин

Сматра се да је годишња потрошња албумина у свету око 500 тона [19]. Албумин је доступан у препаратима најчешће као раствор албумина 5% и 20%. Препарати албумина су у клиничкој употреби преко 50 година и имају задивљујуће безбедоносне податке. Код правилно произведених нема података о трансмисији познатих вируса [12,16].

Садржај албумина у крви код здраве особе је 30-50 г/Л, што је неопходно за одржавање константног волумена плазме. Молекул албумина је негативно наелектрисан молекулу са масом од 66 кДа и садржи 585 аминокиселина чију тродимензионалну структуру одржава 17 дисулфидних мостова. Изоелектрична тачка је рН између 5.12 и 4.8, што зависи од лиганада који су везани за протеин. Ови молекули су изразито хидрофилни, па је зато албумин главни чинилац у одржавању онкотског притиска плазме. Синтеза албумина врши се у јетри (0.2 г/кг телесне масе дневно), а полуживот албумина је 17-20 дана [17]. Између интраваскуларног и екстраваскуларног албумина (40% је екстраваскуларно у кожи, мишићима и плућима) постоји равнотежа. Албумин везује катјоне, анјоне и учествује у транспорту протеина, ензима, метала, витамина и лекова. Везивање билирубина албумином је повезано са третманом хемолитичке болести новорођенчади. Места разградње албумина су ретикулоендотелни-систем (РЕС), гастроинтестинални тракт и бубрези.

Препарати људског албумина представљају растворе нормалног хомологог протеина, који су погодни за одржавање волумена плазме и осмотског притиска. Имају високу стабилност, а њиховом применом не постоји опасност од стварања антитела нити изазивања целуларног имуног одговора. Особина молекуле албумина је термостабилност чиме је омогућена пастеризација на 60°C током 10 часова што обезбеђује додатну инактивацију евентуално присутних вируса [18].

Терапијске индикације

Албумин се примењује код хипоалбуминемије са поремећајем волумена и онкотског притиска. Узрок настанка је смањена синтеза услед малнутриције, малабсорпције и дисфункције јетре. Индикације за примену су и велики губитак албумина због болести бубрега, болести гастроинтестиналног тракта, услед опекотина и трауме ткива, прекомерне

редистрибуције (стварање трансудата и ексудата). Прекомерна редистрибуција индикација је за примену хуманог албумина услед стварања трансудата и ексудата. У случајевима повећаног катаболизма услед инфекције, малигних болести, хиперметаболизма и стреса [21].

Примена албумина у стањима:

1. Тешке хипопротеинемије
 - хиповолемија са вишком екстрацелуларне течности
 - хронична ексудативна упала црева
 - обољења „калем против домаћина“ (graft versus host disease)
 - рефрактерни асцитес код цирозе јетре, нарочито пре трансплантације
2. Превенција неонаталне жутице
3. Хиповолемија
4. Секундарно лечење после давања максималних доза синтетских колоида

Дозирање и начин примене

Дозирање је индивидуално и одређује се на бази конвенционалних клиничких, хемодинамских параметара (крвни притисак, централни венски притисак, сатна диуреза), и биохемизма (укупни протеини или албумински нивои).

Да би се албумин применио и достигао одговарајући ниво какав је у плазми, доза у грамима прерачунава се на следећи начин [20]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{жељена} \\ \text{количина} \\ \text{укупних} \\ \text{протеина} \\ \text{(g/L)} \end{array} \right. - \left\{ \begin{array}{l} \text{актуелна} \\ \text{количина} \\ \text{укупних} \\ \text{протеина} \\ \text{(g/L)} \end{array} \right. \left. \right\} \times \text{волумен} \\ \text{плазме}^1 \times 2 \\ \text{(L)}$$

Индикације

- Постхеморагијски шок
- Хиповолемијски шок
- Опекотине великих површина
- Акутни перитонитиси, панкреатитиси, медиастинитиси због екстраваскуларног губитка албумина
- Велике хируршке интервенције

¹ као физиолошки волумен плазме оријентационо се може прихватити 40 mL/kg телесне масе

- Гладовање и подхрањивање беланчевинама због смањене синтезе албумина у јетри
 - Цироза јетре
 - Нефротски синдром са израженом хипоалбуменијом и едемима
 - Тешке хипоалбуминемије у ентеропатијама
 - Синдроми који доводе до акутног едема мозга
 - Хипербилирубинемиије код новорођенчади
 - Припрема болесника за велике кардиохируршке операције
 - Акутна инсуфицијенција јетре и акутна нефроза
- Раствори албумина дају се интравенски најчешће кап по кап кроз прибор за трансфузију са филтром, а могу се давати помешано са раствором електролита, глукозе и Na-лактата [22,23,34,25]

Нежељена дејства

Нежељена дејства после давања хуманог албумина су ретка. Слабе реакције као што су црвенило, уртикарија, дрхтање или хипертермија и мучнина обично брзо нестају смањењем или прекидом инфузије. У веома ретким случајевима, могу се јавити тешке реакције као што је шок. Инфузија се тада мора прекинути и применити одговарајућа терапија.

Контраиндикације

Хиперсензитивност на албуминске препарате, или било коју компоненту препарата [23,21,26].

Анафилактичке реакције на албуминске препарате или њихове компоненте у анамнези. Давање људских албумина не препоручује се особама које болују од артеријске хипертензије, од срчаних и плућних болести, као и цирозе јетре са великим повећањем портног притиска.

Дефицијенција имуноглобулина А.

Интеракције: Ниједна интеракција неког лека са албумином није до сада пријављена. У сваком случају, претходно мешање са другим производима и/или лековима се не препоручује.

Трудноћа и дојење: Сигурност примене албумина у трудноћи и у току дојења није установљена контролисаним клиничким испитивањима. Међутим, албумин је нормални конституент крви и стога се може користити за време трудноће и дојења, али само ако је то апсолутно неопходно.

Хумани имуноглобулин Г за интравенску употребу

Хумани имуноглобулин Г за интравенску употребу надокнађује недостајући и повећава патолошки снижен ниво имуноглобулина Г (IgG)

код болесника са примарним или секундарним имуним дефицитом до нормалног нивоа. Обезбеђује пасивни имунитет код многих инфекција повећавајући титар антитела и реакционог потенцијала антиген-анти-тело. Извор је антитела против бактерија, вируса, паразита и антигена микоплазме. Та антитела задржала су потпуну биолошку функцију у односу на превенцију и атенуацију широког спектра инфективних обољења, укључујући и њихову способност да потпомогну опсонизацију, фиксацију комплемента и инактивацију бактерија и њихових токсина [27].

Имуноглобулин Г је комплекс гликопротеина са основном четворочланом структуром, коју чине два идентична дупла ланца међусобно повезана дисулфидним везама. Сваки се састоји из тешког (H) (енгл: heavy = тежак) и лаког (L) (енгл: light = лак) ланца, састављених од аминокиселинских остатака. Сваки од ланаца има променљив-варијабилни (VH и VL) домен, и непроменљив – константни (CH и CL) домен.

Шематски изглед имуноглобулина може се представити као слово Y. Рачvasti део ове конфигурације означава се као Fab фрагмент (Fragment antigen binding), фрагмент антигенског везивања. Спој рачvastог и равног дела формира регион зглоба. Доњи део тешких ланаца формира Fc фрагмент (Fragment crystallisable) са местима за фиксацију комплемента, реактивност са реуматоидним факторима, мембранску трансмисију, фиксацију за кожу, фиксацију макрофага и катаболичку регулацију.

Антигени су велики молекули или њихови делови, најчешће протеини или полисахариди који под одређеним условима могу да изазову специфични имуни одговор организма и реагују са продуктом одговора, специфичним антителима или специфично сензибилисаним лимфоцитима.

Улога имуноглобулина Г у организму

Имуноглобулини у организму имају две основне функције:

- препознавање антигена, и
- покретање ефекторног механизма за уништење антигена

Дејства имуноглобулина у организму су:

- антивирусна
- антибактеријска
- антитоксична
- имуномодулаторна

Код аутоимунних обољења код којих долази до застоја контролних механизма и појаве патолошких процеса, IgG за интравенску употребу (IVIg), доводи до поновног успостављања физиолошке регулације имунитета и сузбијања тих обољења. Његово заштитно дејство је моментално и траје неколико недеља. Повољно терапијско дејство IVIg делом се

одвија и преко индукције цитокина и антагониста њихових рецептора у организму, чиме он додатно делује антиинфламаторно [27].

Надаље, један од механизма терапијског дејства IVIG код идиопатске тромбоцитопенијске пурпуре (ITP) састоји се у блокади Fc рецептора на моноклеарним фагоцитима, преко којих они прво везују а затим разарају тромбоците за које су везана антитела. То је високо пречишћени препарат интактног, хемијски и ензиматски немодификованог IgG добијеног из великог пула плазме. Активност антитела присутних у популацији давалаца сачувана је, а заступљеност поткласа IgG одговара њиховој заступљености код нормалне људске плазме [28,29,30,31].

Терапијске индикације:

- Код пацијента са IgG дефицитом, профилактична и супституциона терапија (хипо- и агамаглобулинемија)
- Идиопатска тромбоцитопенијска пурпура
- Кавасаки (Kawasaki) синдром
- Трансплантација костне сржи
- Хронична лимфоцитна леукемија
- HIV-инфекција удружена са AIDS-ом
- Цитомегаловирусне инфекције
- Гиљан-Бареов (Guillain-Barre) синдром
- Myasthenia gravis
- Мултипли мијелом
- Системски васкулитис
- Инфламаторне миопатије (дерматомиозитис, полиомиозитис и друге)
- Мултифокална моторна неуропатија
- Интраабдоминалне инфекције и сепса
- Системски лупус еритематосус
- Мултипла склероза
- Бактеријске инфекције код недоношчади
- а) непосредни ефекти
- Неутрализација циркулишућих аутоантитела
- Неутрализација суперантигена
- Функционална блокада FcR на макрофагима слезине
- Инхибиција комплементом посредованих оштећења
- Мењање солубилности и распона клиренса имуних комплекса
- Модулација продукције проинфламаторних цитокина и њихових инхибитора и антагониста
- б) одложени (дуготрајни) ефекти
- Супресија IVIG-реактивних клонова лимфоцита Б и синтезе антитела
- Утицај на спонтане промене концентрације аутоантитела у серуму

- Модулација активности лимфоцита Т и Б
- Супресија болести
- Калем против домаћина

Нежељена дејства

Ретка су, а ако се појаве, испољавају се у виду дрхтавице, повишене телесне температуре, бола у зглобовима, уртикарије, диспнеје и хипертензије.

Нежељена дејства се много чешће јављају код пацијената са изразитом хипогамаглобулинемијом, а посебно за време иницијалне инфузије.

У случају акутне анафилактоидне реакције имати припремљен адреналин.

Контраиндикације

Хумани имуноглобулин за интравенску употребу обазриво примењивати код пацијената са дефицитом IgA јер исти садржи мале количине IgA, па такве особе имају способност стварања антитела на њега, што код следеће примене препарата може изазвати анафилактичку реакцију.

Специфични имуноглобулини

Специфични, хиперимуни или хиперимуноглобулини представљају препарате имуноглобулина Г (IgG) који у себи садрже одређена, специфична антитела. Добијају се од плазме здравих давалаца који су имунизовани одређеном врстом антигена, најчешће против инфективних болести. Имунизацијом даваочев организам бива подстакнут да продукује одређену врсту антитела, и у тренутку када титар антитела у његовој циркулацији достигне оптималну концентрацију, имунизована особа постаје давалац. Овога пута, међутим, он не даје пуну крв, већ се из његове циркулишуће крви, помоћу апарата, издваја само плазма, док му се ћелијски елементи враћају у циркулацију.

Овим начином давалац је у могућности да много чешће даје своју плазму, обично на три недеље, наравно уз редовну контролу концентрације укупних протеина.

Удруживањем овакве плазме, добијене од различитих давалаца имунизованих на исти антиген, ствара се „pool“ – мешавина специфичне плазме која се фракционише, у овом случају специфичних имуноглобулина. После додатне фазе пречишћавања добија се производ, тј. препарат са специфичним имуноглобулинима и са врло високим степеном електрофоретске чистоће (98-100%).

Специфични имуноглобулини представљају пасивну заштиту за примаоца, пацијента, тј. антитела која му се уносе служе за везивање са антигенима против којих се бори. Потребно је истовремено подстаћи и његов организам да сам продукује антитела ради те исте, али сада активне заштите, и у ту сврху користи се вакцина која се примењује у други екстремитет другим шприцем (осим анти-Д имуноглобулина).

Уобичајено, специфични имуноглобулини Г примењују се у случају сумње на могућност инфекције (код тетануса, беснила, хепатитиса Б, варичеле Зостер) и код анти-Д сензибилизације.

Атебулин® Хумани тетанус имуноглобулин

Хумани тетанус имуноглобулин добија се фракционисањем пула плазме особа претходно имунизованих на тетанус. Примењен профилактички или терапијски, делује тако да директно неутралише тетанус токсин у циркулацији пре него што он доспе у централни нервни систем [20,21,32].

Индикације

Профилактика у особа са недавним повредама чије ране могу бити контаминирани спорама тетануса, а нису вакцинисане у претходних 10 година или код којих је претходни режим вакцинације био непотпун или непознат:

- тешких и дубоких повреда загађених земљом или страним телима,
- у случајевима рањавања – при хируршкој обради ране и
- рана после опекотина и смрзотина.
- Терапија клинички манифестованог тетануса.

Трудноћа и дојење: Безбедност примене лека у току трудноће није установљена у контролисаним клиничким студијама. У трудноћи га користити само ако је неопходно. Имуноглобулини прелазе у млеко и могу да допринесу преносу заштитних антитела на новорођенче.

Интеракције: Примена имуноглобулина може да поремети ефикасност живих, атенуираних вирусних вакцина, као што су нпр. оне против малих богиња, рубеоле, заушки и варичела, и то у току најмање 6 недеља, па све до 3 месеца.

Београбин Д Хумани анти-Д имуноглобулин

Хумани анти-Д Имуноглобулин служи за имунолошку заштиту Rh (D) негативних жена од појаве хемолитичке болести новорођенчета (HBN) због фетоматерналне Rh (D) инкомпатибилности [20,21,33].

Терапијске индикације

Хумани анти-Д Имуноглобулин индикован је у следећим околностима (Scotish National Blood):

1. Након сваког порођаја Rh(D) негативне жене која је родила Rh(D) позитивно дете.

2. Експозиција Rh(D) негативне жене феталним еритроцитима укључујући:

2.1 порођај Rh(D) позитивног детета

2.2 абортус

2.2.1 превремен завршетак трудноће из медицинских разлога

2.2.2 спонтани абортус уз коришћење инструмената

2.2.3 спонтанни потпун или непотпун абортус после 12 недеља гестације

2.2.4 примењен абортус пре 12 недеље

– када је крварење јако или се понавља и удружено је абдоминалним болом, или се ови догађаји приближавају 12 недељи

2.2.5 третирање абортуса после 12 недеље гестације

– све жене су обухваћене; у додатаку:

– када се крварење наставља и после 12 недеље гестације, anti -D Ig треба давати отприлике на 6. недељним интервалима, да би се проценио обим трансплацентарне хеморагије(ТРН).

2. 3. инвазивна пренатална доијагностика

2.3.1 амниоцентеза

2.3.2 узимање узорка

2. 4. друге интраутерине процедуре

3. Пренатална примена током трудноће Rh(D) негативној жени

4. Rh(D) инкопатибилна трансфузија крви

Након акциденталне трансфузије са Rh(D) позитивном крви, одговарајуће дозирање одређује се према волумену еритроцита који су трансфундовани.

Примењује се одмах после порођаја или абортуса, најкасније у првих 72 часа.

Трудноћа и дојење: Нема података било ког ризика или нежељене реакције која је повезана са употребом хуманог анти-Д имуноглобулина током трудноће. Може се претпоставити да ће IgG примењен интрамускуларно проћи кроз плаценту. Као резултат, фетални еритроцити могу да дају транзиторни позитивни директни антиглобулински тест.

Контраиндикације: Хумани анти-Д Имуноглобулин се не даје Rh D позитивним женама, такође Rh (D) негативним женама које већ имају у свом серуму анти Д антитела. Код урођеног дефицита IgАса присутним анти IgА антителима не примењивати га.

Хумани рабиес имуноглобулин

Хумани рабиес имуноглобулин врши специфичну неутрализацију вируса беснила у инкубацији, што пружа моменталну пасивну заштиту до стварања активног имунитета после извршене вакцинације против беснила.

Терапијске индикације

Пасивна постекспозициона профилакса беснила, увек у комбинацији с активном имунизацијом, у случају озледа од беснила или на беснило сумњивих животиња, као и у случају контакта слузокоже или повређене коже (екскоријације, ране) са саливом ових животиња. За пасивну профилаксу долазе у обзир само особе које претходно нису имунизоване вакцином против беснила са културе ткива. Препарат треба апликовати што раније после могуће инфекције вирусом беснила, истовремено с првом дозом антирабијске вакцине. Уколико је вакцинација већ започета без апликације антирабијског имуноглобулина, његова накнадна апликација се може извршити најкасније до осмог дана од почетка вакцинације, не одступајући притом од оригиналног упутства за начин и време апликације вакцине [20,21,34].

Хумани цитомегаловирус имуноглобулин

Механизам терапијског и превентивног дејства хуманог цитомегаловирусног (CMV) имуноглобулина је двострук: директни и индиректни. Директно дејство заснива се на инактивацији вируса. Тиме се смањује његов ниво и инхибира или значајно ублажава патолошки процес у организму. Индиректно, лек делује имуномодулаторно, чиме се појачава његово цитотоксично дејство посредовано целуларним механизмима зависним од антитела, што доводи до превенције инфекције или до побољшања клиничког стања болесника [20,21,35,36].

Индикације

Обезбеђење пасивног имунитета на CMV код:

- трансплантације бубрега, панкреаса, јетре, плућа, срца
- алогене трансплантације матичних ћелија хематопоезе

Код особа са ризиком од примарне CMV инфекције (оних без специфичних антитела пре трансплантације, прималац серонегативан а донор органа CMV серопозитиван), и код CMV обољења (реактивација или реинфекција CMV), када се даје у комбинацији са антивирусним лековима.

Литература

1. Cohn EJ. The separation of blood into fractions of therapeutic value. *Ann Int Med* 1947;26: 341-352
2. Hillyer D.C, et al. *Handbook of Transfusion Medicine*. Academic Press 2001: 11-70
3. Anonymous. *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components (10th edition)*. Council of Europe Publishing, Strasbourg, 2004.
4. Ph Eur. *Human Plasma for Fractionation*. U: *European Pharmacopoeia (Sixth Edition)*. Council of Europe. Strasbourg 2007: 2073-2075.
5. CHMP. *Guideline on the scientific data requirements for a plasma master file (PMF)*. EMEA/CPMP/BWP/3794/03. Available online at <http://www.emea.eu.int>. European Medicine Evaluation Agency 2004.
6. Alavantić D, Glišić S, Radovanović N, Romić M. A simple PCR with different 3' ends of the primer for detection of different point mutations: HCV genotyping as an example. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(8): 587-588.
7. Alavantić D, Glišić S, Radovanović N, Romić M., et al. Hepatitis C virus RNA testing by nested PCR in Blood preparations in Yugoslavia. *Transfus Sci* 1998; 19: 115-117.
8. Anonimus. *Guidelines for Production and Quality Control of Blood Products. Risk of transmitting Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and variant CJD (vCJD) by human blood and blood products*. Saudi Food & Drug Authority 2010: 174.
9. Peterson RP et al. New developments in blood transfusion research. *Nova science*, 2006: 77-13.
10. Jones M, et al. In vitro amplification and detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease PrPSc. *J. Pathol.* 2007; 213(1): 21-6.
11. Burnouf T, Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventative strategies. *Blood Rev* 2000; 14(2): 94-110
12. Prowse C. *Plasma and Recombinant Blood Products in Medical Therapy* - John Wiley & Sons, Chichester, 1992.
13. Ромић М. Стабилни лекови добијени из хумане плазме у Институту за трансфузију крви Србије. *Билтен за трансфузиологију* 2004; 50(1-2):134-140
14. Laub R et al. Specific protein content of pools of plasma for fractionation from different sources: impact of frequency of donations. *Vox Sanguinis* 2010; 99: 220-226
15. Burnouf T. Modern Plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007;21(2):101-17.
16. *European Pharmacopoeia (Sixth Edition)*. Council of Europe. Strasbourg 2007: 1992-2079
17. Simon E L et al. *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*, 4th Edition, Blackwell