

Lijekovi za rijetke bolesti

Barbarić, Monika; Meštrović, Martina

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2010, 66, 325 - 334**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:588967>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-06**



Repository / Repozitorij:

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



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

Lijekovi za rijetke bolesti

MONIKA BARBARIĆ i MARTINA MEŠTROVIĆ

Farmaceutsko-biokemijski fakultet, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Uvod

Lijekovi za rijetke bolesti (*orphan drugs*) namijenjeni su postavljanju dijagnoze, preventiji i terapiji rijetkih bolesti. Neke se bolesti smatra rijetkima ako pogadaju malo osoba u odnosu na cijelu populaciju u zemlji. U Hrvatskoj i Europskoj uniji (EU) rijetkim se bolestima smatra one od kojih oboljeva manje od pet osoba na 10 000 stanovnika. U svijetu postoji pet do sedam tisuća poznatih rijetkih bolesti. Medicinski gledano, rijetke su bolesti najčešće kronične, degenerativne i smrtonosne, a čak ih 80% ima otkriveno genetsko podrijetlo. Odlikuju se velikom raznovrsnošću simptoma i poremećaja koji se ne razlikuju samo po vrsti bolesti, već i unutar same bolesti, jer ista vrsta bolesti može imati različitu kliničku sliku za oboljele. Međunarodni dan rijetkih bolesti obilježava se posljednjega dana veljače i ove je godine u Hrvatskoj obilježen treći put (1).

O rijetkim bolestima

U svijetu postoji između pet do sedam tisuća poznatih rijetkih bolesti, od kojih oboljeva malo osoba, ali kada se promatra njihov zajednički utjecaj, pogadaju oko 20 milijuna Euroljana. Ipak, teško je reći koliko je točno oboljelih, budući da se mnoge rijetke bolesti stavljuju pod zajedničku grupu »metaboličkih i endokrinih bolesti«, a s druge strane, epidemiološki su podaci za mnoge rijetke bolesti neadekvatni. Ipak, procjenjuje se da je 6–8% stanovnika EU oboljelo od rijetkih bolesti. Također, unutar grupe rijetkih bolesti, postoje i vrlo rijetke, koje pogadaju jednu osobu na 100000 stanovnika ili čak i manje. Takvi su pacijenti posebno izolirani i ranjivi (1).

Kriteriji za definiranje termina *rijetkih bolesti* mijenjaju se ovisno o promatranoj području. Godinama se AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) smatralo iznimno rijetkom bolesti, potom rijetkom, a sada je to česta bolest u nekim populacijama. Isto tako, neka genetska ili virusna bolest može biti rijetka u određenom području, dok je u drugom česta. Postoje mnoge bolesti koje u cijelosti gledano nisu rijetke, ali su to neke njihove podvrste. Jedna je od takvih bolesti i leukemia (2).

S medicinskoga stajališta, rijetke se bolesti odlikuju velikom raznovrsnošću simptoma i poremećaja koji ne variraju samo od bolesti do bolesti, već i unutar same bolesti, jer ista vrsta bolesti može imati različitu kliničku sliku za oboljele. Utjecaj bolesti na trajanje života je različit; neke su bolesti smrtonosne i degenerativne, dok se s drugima može normalno živjeti, ako se dijagnosticiraju na vrijeme i prikladno liječe. Od svih rijetkih bolesti 75% njih pogadaju djecu, a 30% ih umire prije pete godine života (1).

Prvi simptomi rijetkih bolesti pogađaju oboljele u različitoj životnoj dobi. Češće se javljaju od rođenja i u djetinjstvu, no postoje i specifične za odraslu dob. Treća je mogućnost da se prvi simptomi pojave u djetinjstvu, ali se bolest pogorša tek u kasnijoj dobi.

Kvaliteta života osoba oboljelih od rijetkih bolesti često je smanjena nedostatkom ili gubitkom samostalnosti, a time i uzrokovanim psihološkim očajem te izostankom nade u učinkovitost terapije i nedostatkom praktične podrške u svakodnevnom životu. Oboljeli i članovi njihovih obitelji suočeni su s jednakim tegobama koje proizlaze upravo iz rijetkosti njihove bolesti (1).

Podjela rijetkih bolesti

Vrlo je teško podijeliti rijetke bolesti u skupine, budući da neke bolesti unutar određenoga kriterija mogu spadati u više skupina. Jedna je podjela napravljena prema bolescu zahvaćenim organskim sustavima (3):

- autoimune bolesti: multipla sklerozra, Gravesova bolest, Guillain-Barre sindrom, miastenia gravis, Kawasaki jeva bolest itd.,
- poremećaji u krvi i bolesti krvotvornih organa: aplastična anemija, talasemija, Falco nijeva anemija itd.,
- bolesti živčanog sustava i mozga: distonije različitog podrijetla, ortostatski i esencijalni tremor, Wilsonova bolest, Creutzfeldt-Jacobova bolest itd.,
- kromosomski poremećaji: Turnerov sindrom, Downov sindrom, Edwardsov sindrom, Patauov sindrom itd.,
- bolesti imunološkog sustava: DiGeorgeov sindrom, Wiskott-Aldrich sindrom, sindrom hiperimmunglobulina E, teška kombinirana imunodeficijencija,
- infektivne bolesti: encefalitis, legioneloza, listerioza, Hansenova bolest itd.,
- poremećaji pohrane lipida, proteina, pigmenta i drugih tvari: Hurlerov sindrom (mukopolisaharidoza I), Hunterov sindrom (mukopolisaharidoza II), Fabrijeva bolest itd.,
- metabolički poremećaji: cistinurija, fenilketonurija, Zellwegerov sindrom, Wilsonova bolest itd.,
- mitohondrijske bolesti: Leighova bolest, Kearns Sayreov sindrom, MELAS sindrom itd.,
- bolesti mišića, kostiju i hrskavice: akromegalija, artrogripozra, osteopetroza itd.,
- kožne bolesti: albinizam, kongenitalna diskleratoza, porfirija itd.,
- tumori: melanom, tumor gušterače, Wilmsov tumor, neke vrste leukemija itd.

Lijekovi za lijeчењe rijetkih bolesti

Lijekovi za liječeњe rijetkih bolesti zovu se i *lijekovi siročadi* zato što u normalnim tržišnim uvjetima za farmaceutsku industriju nije profitabilno razvijati i prodavati lijekove namijenjene za liječeњe malog broja osoba, jer se trošak stavljanja takvog lijeka na tržište ne može nadoknaditi prodajom. Zbog toga vlade i neprofitne organizacije za prava pacijenata oboljelih od rijetkih bolesti naglašavaju potrebu gospodarskih poticaja koji bi ohrabrili farmaceutske tvrtke za razvoj i prodaju lijekova za rijetke bolesti (4).

Zakoni o lijekovima za rijetke bolesti donijeti su radi poticanja farmaceutskih tvrtki na proizvodnju i prodaju takvih lijekova. Prvi takav zakon donijet je u Sjedinjenim Američkim Državama 1983. godine, a u Europskom parlamentu tek 1999. Nakon donošenja toga zakona, utemeljena je europska komisija nazvana COMP (The Committee for Orphan Medicinal Products), čija je zadaća preispitati zahtjeve za lijekove koje bi se htjelo uvrstiti u lijekove za rijetke bolesti na području EU.

Lijek može biti označen kao lijek za rijetke bolesti u bilo kojoj fazi razvoja ukoliko je prikupljeno dovoljno znanstvenih podataka o lijeku. Ispitivanja mogu biti pretklinička (testiranja samo na pokušnim životinjama) ili klinička, koja uključuju ispitivanja na ljudima. Lijek mora biti namijenjen bolesti s indikacijom koja se pojavljuje u najviše pet pacijenata na 10000 stanovnika. Bolest koju se liječi tim lijekom smrtonosna je, jako iscrpljujuća ili kronična i dotad ne bi smjela postojati zadovoljavajuća metoda za postavljanje dijagnoze, prevenciju ili liječenje te bolesti, ili ako takav lijek već postoji, on bi trebao imati značajno veću dobrobit za bolesnika (5).

Danas je u EU registrirano više od 500 lijekova, od toga je oko 150 lijekova indicirano samo za jednu bolest. Najviše je lijekova registrirano za: leukemiju, cističnu fibrozu, gliom, pulmonarnu hipertenziju te tumor jajnika. Neki se lijekovi primjenjuju za liječenje više vrsta bolesti, a od ukupnog broja lijekova za rijetke bolesti, za njih oko 20 leukemija je glavna indikacija (6).

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje od 2007. donosi popis posebno skupih lijekova utvrđenih odlukom o utvrđivanju Osnovne liste lijekova. Zadnji popis utvrdilo je Upravno vijeće Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u svibnju 2009. godine (tablica 1.) (7). Društva koja okupljaju pacijente oboljele od rijetkih bolesti i njihove obitelji predlažu da se dodatno načini i lista lijekova za rijetke bolesti, jer ti lijekovi imaju neke osobitosti u odnosu na ostale, posebno skupe lijekove (8).

Tablica 1. Popis posebno skupih lijekova (7, 9)

Grupe lijekova	Nezaštićeno ime
Lijekovi za liječenje nasljednog nedostatka enzima	agalzidaza alfa, aglukozidaza alfa, galsulfaza, idursulfaza, imigluceraza, laronidaza, pegademaza
Lijekovi za hemofiliju – samo za kućno liječenje	aktivirani koncentrat čimbenika protrombinskog kompleksa, aktivirani rekombinantni čimbenik VII A, čimbenik IX, čimbenik VIII, konc. čimbenik VIII s von Willebrand. čimb. oktokog alfa, rekombinantni čimbenik VIII,

Tablica 1. – nastavak

Grupe lijekova	Nezaštićeno ime
Hormoni – samo za djecu do 18. godine života	somatropin
Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti	bortezomib, erlotinib gemcitabin, imatinib mesilat, irinotekan, paklitaksel, rituksimab, sunitinib, temozolomid, trastuzumab
Lijekovi za liječenje multiple skleroze	interferon-beta-1a, interferon-beta-1b
Lijekovi za liječenje kroničnog hepatitisa C	peginterferon alfa-2a

Lijekovi za liječenje nasljednog nedostatka enzima

Agalzidaza alfa oblik je ljudskog enzima alfa-galaktozidaze. Enzim se proizvodi genetskim inženjeringom uključivanjem gena za alfagalaktozidazu u stanicama. Upotrebljava se kao nadomjesna terapija kada je razina enzima u tijelu niža od normalne, kao što je u Anderson-Fabryjevoj bolesti.

Alglukozidaza alfa oblik je ljudskog enzima kisele alfa-glukozidaze, proizveden rekombinantnom DNK (deoksiribonukleinska kiselina) tehnologijom. Upotrebljava se u liječenju Pompeove bolesti, kod koje nema nikakve enzimske aktivnosti alfa-glukozidaze ili je razina te aktivnosti niža od normalne zbog čega se glikogen ne uklanja iz stanica organizma te se počinje taložiti u njima (10).

Galsufaza je oblik ljudskog enzima N-acetilgalaktozamin 4-sulfataze i proizvodi se pomoću rekombinantne DNK tehnologije. Upotrebljava se za terapiju nadoknade enzima kod mukopolisaharidoze VI (MPS VI), bolesti u kojoj nivo aktivnosti enzima N-acetilgalaktozamin 4-sulfataze ne postoji ili je manji od normalnoga, što dovodi do nakupljanja supstrata u stanicama i tkivu (11) (slika 1.).

Imigluceraza je rekombinirani oblik enzima glukocerebrozidaze. Lijek učinkovito sprječava progresiju simptoma i omogućava normalan život bolesnicima s Gaucherovom bolešću. Gaucherova je bolest najčešća bolest u skupini bolesti koju karakterizira nakupljanje lipida u lisosomima. Uzrok bolesti je autosomni recessivni nasljedni defekt u sintezi enzima glukocerebrozidaze, što uzrokuje smanjenje ili nedostatak aktivnosti enzima u razgradnji sfingolipida. Bolest je u uznapredovalom stadiju izrazito teška i može dovesti



Slika 1. Pacijenti oboljeli od mukopolisaharidoze (12).

do nastanka invalidnosti, a u nekim slučajevima je i smrtonosna, ako ne počne pravodobno liječenje (13).

Idursulfaza se primjenjuje kao nadomjesna enzimska terapija za liječenje Hunterovog sindroma (mukopolisaharidoze II) kada je razina iduronat-2-sulfataze u tijelu manja od normalne (14).

Laronidaza je umjetni enzim namijenjen liječenju bolesnika s mukopolisaharidozom I (MPS I), odnosno neneuroloških simptoma te bolesti. Može nadomjestiti prirodni enzim alfa-L-iduronidazu koja razgrađuje glukozaminoglikane u organizmu (15).

Pegademaza se primjenjuje u enzimskoj nadomjesnoj terapiji u bolesnika s nedostatkom enzima adenozin deaminaze. Nedostatak enzima uzrokuje poremećaj u metabolizmu purina, deponiranje toksičnih metabolita, oštećenje stanica što dovodi i do oštećenja imunološkoga sustava. Liječiti se može i presađivanjem matičnih homatopoetskih stanica, a u zadnje vrijeme i genskom terapijom (16).

Lijekovi za hemofiliju – samo za kućno liječenje

Hemofilija je sklonost krvarenju koja se najčešće recesivno nasljeđuje. Od klasične hemofilije obolijevaju gotovo isključivo muškarci, dok žene prenose bolest na svoje sinove. Samo iznimno mogu oboljeti i žene ukoliko je otac hemofiličar, a majka prenosilac. Najčešći je oblik hemofilija A (80% svih oboljenja) ili klasična hemofilija, koja nastaje zbog nedostatka/defekta čimbenika VIII, poznatog i pod nazivom antihemofilni čimbenik ili antihemofilni globulin. Drugi je po učestalosti oblik hemofilija B, koja nastaje zbog nedostatka drugoga protecina potrebnoga za zgrušavanje, čimbenika IX (15). Von Willebrandovu bolest uzrokuje poremećena adhezija i agregacija trombocita zbog reduciranih i ili disfunkcionalnih von Willebrandovog faktora (vWF) te poremećaj sekundarne koagulacije zbog nestabilnog faktora VIII.

Lijekovi za liječenje hemofilije uglavnom se proizvode genetskim inženjeringom. Rekombinantni faktor zgrušavanja krvi VII A (eptakog alfa) proizvodi se genetskim inženjeringom u stanicama bubrega novorođenoga hrčka (BHK-stanicama) (17).

Oktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII) pročišćeni je protein koji se sastoji od 2332 aminokiseline i proizvodi se genetskom tehnologijom na jajnim stanica-ma kineskog hrčka (18).

Hormoni – samo za djecu do 18. godine života

Somatropin (slika 2.) biosintetski je ljudski hormon rasta, metabolički aktivna tvar u djece i odraslih. Budući da potiče rast, u djece se upotrebljava za liječenje poremećaja rasta uzrokovana-ga nedostatkom ili vrlo niskom proizvodnjom hormona rasta, Turnerovim sindrom (genetski poremećaj koji može utjecati na rast) te smanjenom funkcijom bubrega. Primjenjuje se i kod niske djece koja su rođena premala za gestacijsku dob (small for gestational age, SGA) (19).

Lijekovi za liječenje zločudnih bolesti

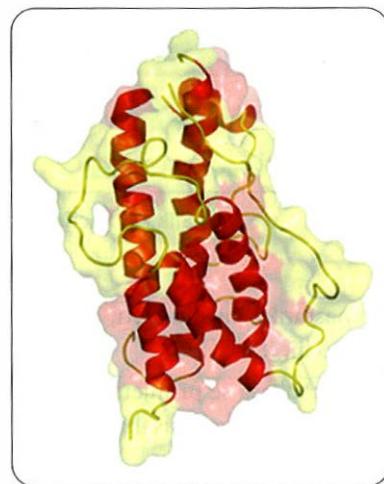
Bortezomib (slika 3.) je inhibitor proteasoma i ima jedinstven mehanizam djelovanja u farmakoterapijskoj skupini citostatika. Primjenjuje se u liječenju bolesnika s multiplim mijelomom, koji su prethodno liječeni najmanje jednom linijom terapije, bilo transplantacijom matičnih krvotornih stanica ili nekom drugom terapijom, a u kojih je došlo do relapsa ili progresije bolesti nakon te terapije (21a).

Erlotinib (slika 3.) je inhibitor tirozin kinaze epidermalnog faktora rasta (EGFR, znan kao HER1). Indiciran je u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica nakon neuspjelog liječenja najmanje jednim kemoterapijskim protokolom. U kombinaciji s gemcitabinom erlotinib se primjenjuje i za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom gušterača (21b).

Gemcitabin (slika 3.) je nukleozidni analog u kojem su atomi vodika na 2' atomu ugljika deoksicitidina zamijenjeni atomima fluora. Tijekom replikacije DNK gemcitabin zamjenjuje jedan od građevnih blokova nukleinskih kiselina, u ovom slučaju citidin. Drugi je cilj gemcitabina enzim (RNR) kojeg inaktivira. Rezultat djelovanja je nemogućnost proizvodnje DNK te dolazi do apoptoze stanica tumora. Gemcitabin se primjenjuje za liječenje raznih karcinoma: tumora pluća ne-malih stanica, karcinoma gušterače, mokračnog mjeđura i dojke. Istražuje se i u liječenju drugih vrsta tumora, poput tumora jednjaka i limfoma (22).

Imatinib (slika 3.) je citostatik koji djeluje kao specifični inhibitor enzima tirozin kinaze koja prenosi fosfatnu skupinu iz ATP-a (adenozin trifosfat) na tirozni ostatak proteina. Upotrebljava se u obliku soli mesilata u liječenju kronične mijeloične leukemije (CML), stroma tumora gastrointestinalnog trakta te drugih vrsta tumora (21c).

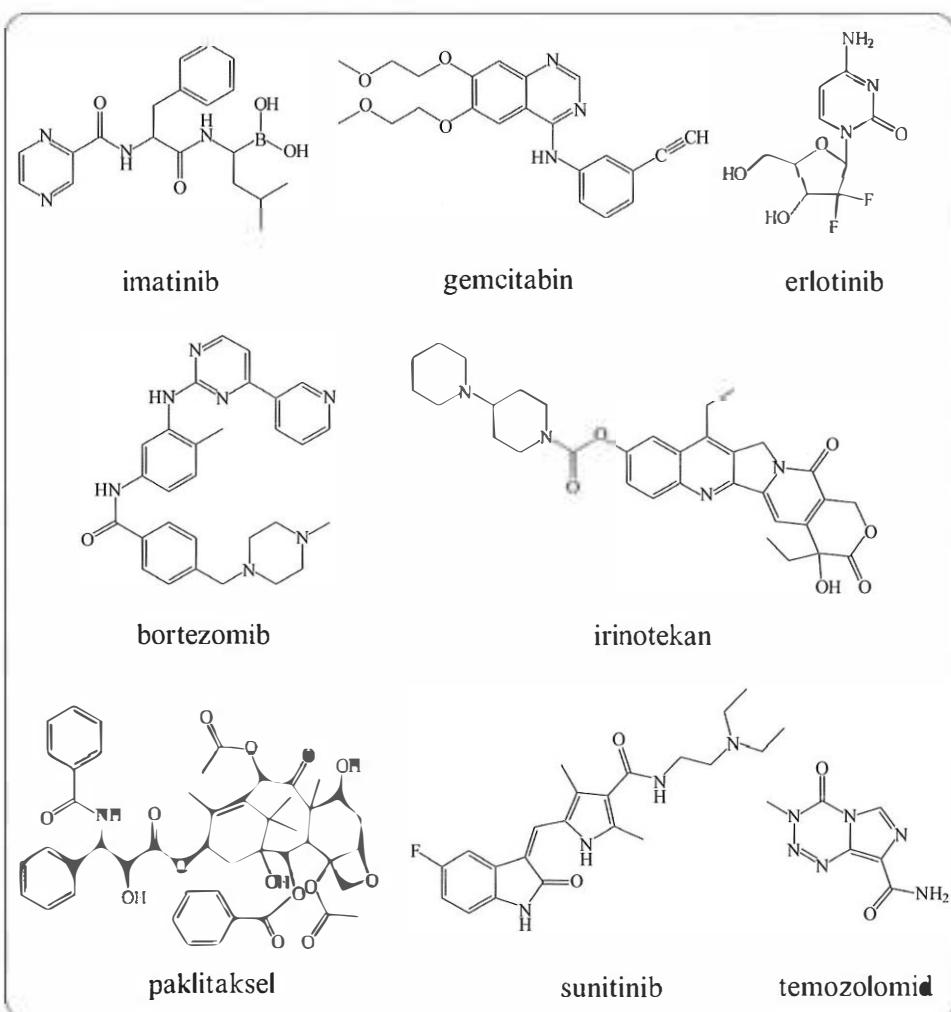
Irinotecan (slika 3.) je inhibitor enzima topoizomeraze I, koji sudjeluje u replikaciji DNK. Primjenjuje se u liječenju tumora debelog crijeva (21d).



Slika 2. Somatropin (20).

Paklitaksel (slika 3.) je citostatik koji potiče stvaranje mikrotubula iz tubulinskih dimerova i stabilizira mikrotubule sprječavajući depolimerizaciju. Usljed te stabilizacije inhibirana je normalna dinamika reorganizacije mreže mikrotubula, koja je neophodna za održavanje vitalnih funkcija stanice u interfazi i mitozi. Uporabljava se u liječenju tumora: pluća, jajnika, dojke, glave i vrata te kod uznapredovalog oblika Kaposijevog sarkoma (23).

Rituksimab je monoklonsko protutijelo usmjereni protiv molekule CD20 koja se nalazi na površini limfocita B. Ubraja se u skupinu bioloških lijekova koji se primjenjuju u liječenju Ne-Hodgkinovog limfoma (bolest limfnog sustava) i reumatoidnog artritisa gdje se obično primjenjuje zajedno s metotreksatom (21e).



Slika 3. Lijekovi za liječenje zločudnih bolesti.

Sunitinib (slika 3.) djeluje kao inhibitor receptora tirozin kinaze. Primjenjuje se u liječenju karcinoma bubrežnih stanica (RCC) i tumora strome gastrointestinalnoga trakta otpornoga na liječenje imatinibom (21f).

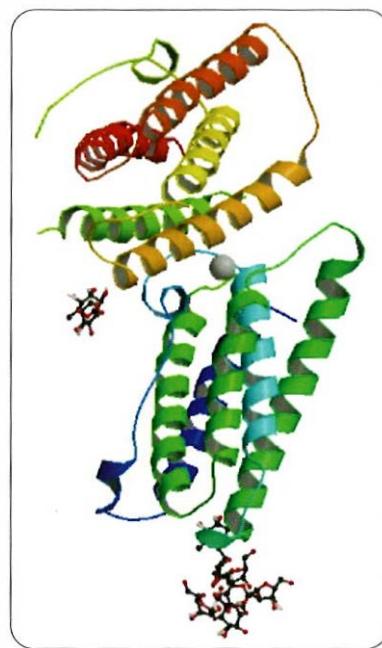
Temozolomid (slika 3.) je alkilirajući agens koji se upotrebljava za liječenje nekih vrsta tumora na mozgu. Nakon primjene u fiziološkom pH temozolomid se spontano hidrolizira u aktivni oblik 5-(3-metiltriazen-1-il)imidazol-4-karboksiamid (MTIC). Lijek dovodi do prekida jednog ili oba lanca DNK tumorske stanice (21g).

Trastuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže za HER2 receptore. Proteini HER reguliraju rast stanica, njihov opstanak, adheziju, migraciju i diferencijaciju, u funkcijama koje su pojačane ili oslabljene u tumoroznim stanicama. Primjenjuje se u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke (21e).

Lijekovi za liječenje multiple skleroze

Multipla sklerozna demijelinizacijska je bolest koja nastaje zbog oštećenja mijelinske ovojnica (omotača koji obavija živčana vlakna). Smatra se da je pojava multiple skleroze rezultat međudjelovanja genetskih i čimbenika okolice. U kasnijim stadijima bolesti dolazi do teških neuroloških ispada i motoričke slabosti u donjim udovima.

Od 1993. se u sprječavanju napredovanja bolesti primjenjuju interferoni beta kao jedna od najboljih vrsta imunomodulacijskog liječenja koje mijenja prirodnji tijek bolesti. Njihov mehanizam djelovanja nije u potpunosti poznat, ali se zna da imaju antivirusni, imunomodulacijski i antiproliferativni učinak. Interferon beta 1a (slika 4.) glikolizirani je oblik interferona koji se proizvodi iz stanica sisavaca, zbog čega je po svojoj strukturi sličniji prirodnom humanom beta interferonu. Interferon beta 1b neglikolizirani je oblik koji se proizvodi iz kultura bakterije *Escherichia coli* (24, 25).



Slika 4. Interferon beta 1a (26).

Lijekovi za liječenje kroničnog hepatitisa C

Peginterferon alfa-2a humani je alfa 2a interferon kovalentno konjugiran s jednim razgranatim bis-monometoksi polietilen glikolnim lancem (PEG). Interferon alfa-2a proizведен je pomoću rekombinantne DNK tehnologije u bakteriji *Escherichie coli*. Peginterferon alfa-2a primjenjuje se za liječenje kroničnog hepatitisa B ili C (27).

Kada se govori o rijetkim bolestima, danas su možda najzanimljivije rijetke metaboličke bolesti, jer za neke od njih, zahvaljujući velikom napretku u istraživanjima, danas imamo lijekove. Kod nas se tri centra sustavno bave rijetkim metaboličkim bolestima,

od čega se dva bave bolestima u djeci. Osnovana su i brojna društva oboljelih radi međusobnoga povezivanja i organiziranja pomoći i podrške oboljelima i njihovim obiteljima.

Sažetak

Neke se bolesti smatra rijetkim ako pogadaju malo osoba u odnosu na cijelu populaciju u zemlji. U Hrvatskoj i Europskoj uniji (EU) rijetkim se bolestima smatra one od kojih oboljeva manje od pet osoba na 10 000 stanovnika. Danas u svijetu postoji 5 do 7 tisuća poznatih rijetkih bolesti.

Lijekovi za rijetke bolesti (*orphan drugs*) namjenjeni su postavljanju dijagnoze, prevenciji i terapiji rijetkih bolesti. Za farmaceutsku industriju nije profitabilno razvijati i proizvati lijekove namijenjene za liječenje malog broja osoba, jer se trošak stavljanja takvoga lijeka na tržište ne može nadoknaditi prodajom. Zbog toga vlade i neprofitne organizacije za prava pacijenata oboljelih od rijetkih bolesti naglašavaju potrebu gospodarskih poticaja koji bi ohrabrili farmaceutskc tvrtke za razvoj i prodaju lijekova za rijetke bolesti.

Orphan drugs

by M. Barbarić and M. Meštrović

A b s t r a c t

There are between 5000 and 7000 rare diseases. These are often chronic, progressive, degenerative, and often lifethreatening diseases. Rare diseases are mostly genetic, and are therefore present throughout the patient's life, even if symptoms do not appear immediately. However, many rare diseases appear early in life, and about 30% of children with rare diseases die before reaching their fifth birthday. There is no cure for most of the rare diseases, so the art of living with a rare disease is an ongoing learning experience for patients and families.

»Orphan drugs« are medicinal products intended for the diagnosis, prevention or treatment of life-threatening or debilitating rare diseases. They are »orphans« because the pharmaceutical industry, under normal market conditions, has little interest in developing and marketing drugs intended for only a small number of patients suffering from very rare conditions.

Literatura-References

1. <http://www.rijetke-bolesti.hr/>, datum pristupa: 26.2.2010.
2. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>, datum pristupa: 26.2.2010.
3. http://rarediseases.about.com/od/typesofdiseases/Information_About_Rare_Diseases_By_Type_of_Disease.htm, datum pristupa: 26.2.2010.
4. http://www.rijetke-bolesti.hr/default.asp?qID=o_bolestima&eID=opcenito#sirocad, datum pristupa: 26.2.2010.

5. <http://www.eurordis.org/>, datum pristupa: 26.2.2010.
6. <http://cc.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/html/orphreg.htm>, datum pristupa: 26.2.2010.
7. http://www.hizzo-net.hr/05_01_04.php, datum pristupa: 26.2.2010.
8. http://www.cybermed.hr/index.php/pbl/portal_za_pacijente/vijesti/prvi_dan_biotehnologije_potaknuo_izradu_nacionalnog_plana_za rijetke_bolesti, datum pristupa: 26.2.2010.
9. *L. Bencarić*, Registr lijekova u Hrvatskoj, Udruga poslodavaca u zdravstvu, Zagreb 2009.
10. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-06-01-148.pdf>, datum pristupa: 26.2.2010.
11. M. Rohrbach, J. T. R. Clarke, *Drugs*, **67** (2007) 2697.
12. http://www.rijetke-bolesti.hr/default.asp?qID=o_bolestima&cID=popis_bolesti&eLink=mukopolisaharidoza.inc, datum pristupa: 26.2.2010.
13. G. M Pastores, *Biodrugs*, **24** (2010) 41.
14. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-07-01-169.pdf>, datum pristupa: 26.2.2010.
15. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-06-01-169.pdf>, datum pristupa: 26.2.2010.
16. C. Booth, H. B. Gašpar, *Biologics*, **3** (2009) 349.
17. http://novonordisk.hr/documents/article_page/document/Vlla_hemofilijsa.asp, datum pristupa: 26.2.2010.
18. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-08-02-59.pdf>, datum pristupa: 26.2.2010.
19. W. O. Foye, T. L. Lemke, D. A. Williams, *Principles of Medicinal Chemistry*, Lippincott Williams & Wilkins, New York 1995, 615.
20. <http://www.3dchem.com/imagesofmolecules/hgh.jpg>, datum pristupa: 26.2.2010.
21. G. L. Patrick, *Medicinal Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York (2009), a) 566; b) 554; c) 555; d) 531, e) 570; f) 560; g) 127.
22. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00441>, datum pristupa: 26.2.2010.
23. <http://sl.wikipedia.org/wiki/Paklitaksel>, datum pristupa: 26.2.2010.
24. S. G. Meuth, S. Bittner, H. Wiendl, *Acta Neuropsychiatrica* **21** (2009) 27.
25. http://www.vasezdravlje.com/izdanje/clanak/1110/1/http://www.vasezdravlje.com/izdanje/cla_nak/1110/1/nak/1110/1/, datum pristupa: 26.2.2010.
26. http://129.128.185.122/drugbank2/drugs/DB00060/structure_image, datum pristupa: 26.2.2010.
27. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00008>, datum pristupa: 26.2.2010.

Primljeno 1. travnja 2010.