

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Тутук Володимир Володимирович**

УДК 615.1:615.272:364.05:338.5:616.39

## **ДИСЕРТАЦІЯ**


**Науково-методичні підходи до підвищення доступності фармацевтичної  
допомоги пацієнтам з рідкісними метаболічними захворюваннями**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_ В. В. Тутук

Науковий керівник Назаркіна Вікторія Миколаївна, докторка  
фармацевтичних наук, професорка

Харків – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Тутук В. В.* Науково-методичні підходи до підвищення доступності фармацевтичної допомоги пацієнтам з рідкісними метаболічними захворюваннями. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2023.

Дисертаційна робота присвячена обґрунтуванню науково-методичних підходів до удосконалення фармацевтичної допомоги пацієнтам із рідкісними метаболічними захворюваннями за результатами комплексного дослідження стану і проблем фармацевтичного забезпечення та оцінки сучасних медичних технологій.

Перший розділ дисертаційної роботи «Наукові основи оцінки технологій лікування рідкісних захворювань» присвячений особливостям проведення оцінки медичних технологій (ОМТ) у сфері рідкісних захворювань за умов обмежених ресурсів (фінансових, інформаційних, часових, людських) та зростання незадоволених потреб охорони здоров'я (ОЗ). На основі аналізу наукових літературних джерел із зазначеної тематики було встановлено, що рідкісні (орфанні) захворювання (Р(О)З) визнані глобальною медико-соціальною проблемою, оскільки складно діагностуються і, маючи прогресуючий хронічний перебіг, часто призводять до тяжких наслідків та ранньої інвалідизації. Як правило, для Р(О)З характерним є відсутність затверджених специфічних медичних технологій (МТ) із доведеною ефективністю для їх лікування. Разом із тим, інноваційні МТ, що використовуються для лікування Р(О)З, мають надмірно високу вартість і недоступні як для пацієнтів, так і для системи ОЗ у цілому. Отже, рідкісні захворювання, незважаючи на їхню незначну поширеність,

становлять великий вплив на бюджет. Аналіз міжнародного досвіду проведення ОМТ орфанних лікарських засобів (ЛЗ) свідчить про значні відмінності у критеріях і процедурах оцінки у різних країнах, що впливає на результати і швидкість ухвалення рішень щодо застосування і фінансування таких МТ, їхню доступність для пацієнтів. Узагальнені сучасні підходи до класифікації рідкісних захворювань, зокрема, спадкових метаболічних розладів, пов'язаних із порушеннями обміну амінокислот (фенілкетонурії – ФКУ та гіперфенілаланінемії – ГФА). Досліджено основні епідеміологічні показники ФКУ/ГФА (поширеність, захворюваність) в Україні та світі.

У другому розділі «Методологія, основні напрямки, загальна методика та методи дисертаційного дослідження» обґрунтовані пріоритетні напрями роботи. Запропоновано методика проведення дисертаційного дослідження, яка базується на засадах ОМТ із урахуванням специфіки конкретної проблеми ОЗ (рідкісне захворювання) та всіх існуючих невизначеностей та обмежень. Під час роботи були використані сучасні базові наукові методи: логічний, ретроспективний, маркетингового аналізу (розрахунки індексу цін, показника ліквідності ціни, показника адекватності платоспроможності), фармакоеконімічного аналізу («загальна вартість захворювання», «вплив на бюджет»), статистичний, аналітичний та математичний, соціологічний (анкетне опитування), прогностичний (прогнозування, визначення тенденції, тощо) та графічний.

Третій розділ «Оцінка доступу і доступності медичних технологій для лікування пацієнтів із ФКУ/ГФА в Україні та світі» присвячений аналізу МТ, що використовуються / рекомендовані для лікування пацієнтів із рідкісними метаболічними розладами, що обумовлені порушеннями амінокислотного обміну. Визначено сучасні підходи до терапії рідкісних метаболічних захворювань за даними клінічних протоколів та міжнародних консенсусних документів. Доведено, що наразі єдиним доступним та досить ефективним методом лікування є дієта (нутритивна терапія), спрямована на обмеження вживання продуктів, що містять фенілаланін (Phe). Проведено

маркетинговий аналіз вітчизняного ринку продуктів спеціального медичного харчування (СМХ), зокрема, амінокислотних сумішей (АКС) без Phe та інших низькобілкових продуктів, що можуть бути застосовані при ФКУ/ГФА, а також при інших метаболічних розладах (наприклад, ацидурії, тирозинемії). Такі продукти за кордоном виділені в окремий клас SLPF-PKU (*англ.* Special low protein foods – спеціальні низькобілкові харчові продукти для лікування фенілкетонурії). Здійснено аналіз ринку орфанних ЛЗ, які можуть використовуватися в окремих випадках (для лікування атипичних форм ФКУ). Також проведено сканування горизонту (*англ.* horizon scanning) щодо новітніх досліджень і розробок та засобів передової терапії у сфері лікування рідкісних метаболічних розладів спадкової природи. Засоби генної інженерії, клітинної терапії, замісної ензимотерапії та інші інноваційні МТ мають обмежену доступність для вітчизняних пацієнтів. Проведено аналіз лікарських призначень і споживання продуктів СМХ за даними системи електронних закупівель ProZorro, оскільки ці продукти закупаються закладами та установами ОЗ у межах державних та регіональних програм. Здійснено аналіз цін і показників доступності ЛЗ та продуктів СМХ для пацієнтів із ФКУ/ГФА.

У четвертому розділі «Оцінка ефективності, безпеки та економічної доцільності застосування технологій нутритивної терапії для ФКУ/ГФА» відповідно до завдань дослідження проведено оцінку різних аспектів застосування замісної терапії амінокислотними сумішами для пацієнтів із ФКУ/ГФА. З використанням системного підходу проведено комплексну оцінку технологій нутритивної та фармакологічної терапії ФКУ/ГФА на засадах методології ОМТ із урахуванням специфіки рідкісних метаболічних захворювань. Оцінку проведено за спрощеною процедурою за такими напрямками: оцінка клінічної ефективності й безпеки, оцінка витрат та економічної доцільності, впливу на бюджет. Для оцінки клінічної ефективності нутритивної терапії проведено дослідження результатів біохімічного аналізу крові пацієнтів, що перебували на лікуванні у медико-

генетичному центрі м. Харкова і отримували різні схеми замісної терапії амінокислотними сумішами. На підставі результатів проведених маркетингових досліджень, опитування пацієнтів і власних наукових напрацювань розроблено склад і технологію лінійки низькобілкових продуктів для дієтичного харчування пацієнтів із рідкісними метаболічними розладами. Проведено фармакоекономічний аналіз нутритивної терапії пацієнтів із ФКУ за методом «вартості захворювання». Досліджено соціальні й організаційно-правові аспекти фармацевтичного забезпечення пацієнтів із ФКУ/ГФА шляхом вивчення нормативно-правової бази та застосування пацієнт-орієнтованого підходу і залучення пацієнтів до опитування для визначення основних проблем. Здійснено прогностичні розрахунки щодо впливу застосування МТ на бюджет окремої територіальної громади (за даними неонатального скринінгу, статистичними даними МОЗ і цінами на продукти СМХ із прайсів дистриб'юторів та електронної системи закупівель).

У п'ятому розділі «Обґрунтування напрямів підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на фенілкетонурию» представлено науково-методичні підходи до удосконалення фармацевтичної допомоги пацієнтам із рідкісними метаболічними захворюваннями. Для вивчення соціальних аспектів застосування МТ і визначення нагальних потреб щодо фармацевтичного забезпечення орфанних пацієнтів проведено опитування, у якому взяли участь 156 осіб (дорослих пацієнтів із ФКУ та батьків, що доглядають за хворими дітьми віком до 18 років). Визначено проблемні питання реалізації Концепції щодо гарантованої державою фармацевтичної допомоги. Удосконалено підходи до здійснення централізованих і децентралізованих закупівель продуктів СМХ. Обґрунтовано напрями реалізації регіональної програми щодо забезпечення орфанних пацієнтів.

Комплексне дослідження дозволило обґрунтувати пріоритетні напрями формування та реалізації програми забезпечення хворих на рідкісні захворювання на основі пацієнт-орієнтованого підходу. Ключовими напрями є удосконалення діагностики (розширений неонатальний

скринінг) і медичної допомоги (забезпечення діяльності референтних центрів). Для підвищення тривалості та якості життя пацієнтів із рідкісними метаболічними захворюваннями, які потребують специфічного пожиттєвого високовартісного лікування критично важливим є забезпечення доступу і доступності цих МТ. Раціональне використання обмежених ресурсів можливе за рахунок проведення ОМТ та ухвалення на її основі відповідних політичних рішень щодо фінансування МТ.

Для розширення доступу до МТ (зокрема продуктів SLPF-PKU) державна політика має бути спрямована на створення сприятливих умов для наукової розробки й впровадження інновацій, стимулювання розвитку локального виробництва як альтернативи високовартісним імпортованим продуктам, на державно-приватне партнерство. Удосконаленню медичної допомоги орфанним хворим сприятиме розвиток мережі референтних центрів та інформаційна й навчально-освітня політика і співпраця усіх зацікавлених сторін. Важлива роль відводиться інформаційній складовій, реєстрації орфанних пацієнтів та інтеграції у провідні світові мережі (Orphanet). Розширення доступу до необхідних МТ для рідкісних захворювань можливе за рахунок стимулювання інновацій, перепрофілювання ЛЗ, розвитку локального виробництва. Потребує врегулювання статусу продуктів СМХ. Орфанні препарати, медичні вироби (МВ) і продукти спеціального медичного харчування потребують особливого підходу у проведенні ОМТ, що має бути прозорою основою для ухвалення рішень щодо допуску на ринок МТ (доцільності її застосування), реімбурсації та закупівель за бюджетні кошти, зокрема й за договорами керованого доступу.

Аналіз свідчить, що як у світовій, так і у вітчизняній практиці у сфері обігу цієї продукції відсутня єдина класифікація, що враховувала б усю специфіку її виробництва та споживання (використання). Досвід багатьох країн світу свідчить, що послідовна комплексна державна політика в галузі забезпечення пацієнтів з орфанними метаболічними захворюваннями, зокрема ФКУ/ГФА, спрямована на їх забезпечення безпечними і доступними

продуктами СМХ, дозволяє підвищити тривалість і якість життя таких пацієнтів. Встановлено, що АКС найчастіше призначаються лікарями і закупаються відповідними ЗОЗ. На лікаря покладається визначення індивідуальної схеми лікування пацієнтів (з урахуванням норми білку відповідно до віку та енергетичної цінності), а також вибір конкретного продукту. Аналіз даних електронної системи закупівель свідчить, що державою закуповується близько 30 найменувань SLPF для пацієнтів різного віку. Це переважно амінокислотні суміші у вигляді порошків і мікротаблеток зарубіжного виробництва, що мають високі ціни. Тож пацієнти старше 18 років, які мають самостійно придбавати таку продукти, часто відмовляються від їх вживання.

У контексті реалізації стратегічного плану розвитку вітчизняної охорони здоров'я, а також враховуючи те, що розвиток виробництва вітчизняних продуктів СМХ є важливою соціальною проблемою, доцільним є створення в країні імпортозаміщення. Розв'язання цієї проблеми шляхом здійснення комплексу заходів для налагодження вітчизняного виробництва продуктів СМХ має на меті розширення асортименту таких продуктів з урахуванням специфіки певного захворювання, забезпечення доступності їх придбання, що у свою чергу сприятиме покращенню якості життя та лікування хворих.

Новизна роботи полягає тому, що вперше в Україні на засадах ОМТ проведено комплексне дослідження науково-методичних підходів до підвищення доступності фармацевтичної допомоги пацієнтам, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання. Результатом проведеної оцінки технологій лікування ФКУ/ГФА стала програма забезпечення громадян, мешканців Івано-Франківської територіальної громади, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання на 2024-2025 рік, яка наразі знаходиться на етапі впровадження.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що в комплексі всі проведені дослідження з використанням ОМТ створюють ґрунтовну наукову базу для подальшого удосконалення фармацевтичної допомоги хворим на рідкісні захворювання в Україні.

За результатами дисертаційного дослідження розроблені й погоджені Вченою Радою Національного фармацевтичного університету 2 методичні рекомендації, які впроваджені у діяльність закладів охорони здоров'я, а також у навчальний процес закладів вищої освіти медичного та фармацевтичного профілю.

*Ключові слова:* доступність ліків, фармацевтична допомога, фармацевтичне забезпечення, оцінка медичних технологій (ОМТ), маркетинговий аналіз ринку, фенілкетонурія (ФКУ), рідкісні метаболічні захворювання, продукти для спеціального медичного харчування, медичні технології (МТ), нутритивна терапія, централізовані й децентралізовані закупівлі.

*Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

Статті у наукових фахових виданнях:

1. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності медичних технологій лікування фенілкетонурії в Україні та світі. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9, № 1. С. 30-38. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.278> (Особистий внесок – систематичний пошук джерел доказових даних за визначеною стратегією пошуку, критичний аналіз та оброблення результатів, оформлення статті до друку).
2. Podgaina M. V., Sliptsova N. A., Tutuk V. V. Analysis of the number of registered patients with rare diseases in some regions of Ukraine. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 6. С. 28-36.



doi.org/10.32352/0367-3057.6.21.03 (*Особистий внесок – визначення мети дослідження, оброблення результатів, оформлення статті до друку*).

3. Тутук В. В., Загайко А. Л., Литкін Д. В. Показники біохімічного аналізу крові пацієнтів із ФКУ, які знаходяться на замісному харчуванні амінокислотними сумішами. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 3 (64). С. 30-37. <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.278>. (*Особистий внесок – участь у плануванні та проведенні дослідження, оброблення результатів, оформлення статті до друку*).

Статті в іноземних спеціалізованих наукових виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз

4. Tutuk V., Nazarkina V., Babenko M., Nemchenko A., Zhakipbekov K. Assessment of medical technologies in the formation of government programs to assist patients with rare metabolic diseases. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 5(45). P. 99-108. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.290218> (Scopus). (*Особистий внесок – участь у плануванні та проведенні дослідження, оброблення результатів, оформлення до друку*).

Статті в інших виданнях

5. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Аналіз забезпечення дітей, хворих на фенілкетонурію, продуктами для спеціальних медичних цілей. *Health & Education*. 2023. Вип. 1. С. 50-55. DOI: 10.32782/health-2023.1.10
6. Назаркіна В. Н., Тутук В. В., Слепцова Н. А., Зарипова М. М., Мусозода С. М. Проблемы обеспечения доступности фармацевтической помощи пациентам с орфанными заболеваниями. *Science and Innovation*. 2022. № 4. С. 115-120.
7. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Сучасні медичні технології діагностики й лікування фенілкетонурії: доступність для пацієнтів. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали VI Всеукр.

- науково-практичної конференції, м. Харків, 14–15 березня 2023 р. / ред. кол.: А. С. Немченко та ін. Харків: НФаУ, 2023. С. 183-194.
8. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Аналіз українського ринку спеціального медичного харчування для хворих на фенілкетонурію. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали X міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Є. В., м. Харків, 10-11 травня 2023 р.* Харків: НФаУ, 2023. С. 238-241.
  9. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Обґрунтування напрямів підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на фенілкетонурію. *Health & Education.* 2023. Вип. 3. С. 75-83. DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.3.13>

#### Авторські свідоцтва

10. А.с. 121444 Україна. Методичні рекомендації «Організаційно-правові аспекти забезпечення доступності медичної та фармацевтичної допомоги для пацієнтів, що страждають на орфанні (рідкісні) захворювання. Фенілкетонурія та гіперфенілаланінемія» / В. М. Назаркіна, В. В. Тутук. № 121444; опубл. 01.12.2023.
11. А.с. 121576 Україна. Методичні рекомендації «Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурія і гіперфенілаланінемія» / В. В. Тутук, В. М. Назаркіна, І. М. Подольський. № 121576; опубл. 05.12.2023.

#### Тези доповідей

12. Загайко А. Л., Брюханова Т. О., Тутук В. В. Проблеми нутритивної підтримки хворих на фенілкетонурію. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доповідей I науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 97.

13. Розробка спеціалізованих низькобілкових продуктів медичного харчування для пацієнтів з фенілкетонурією / В. В. Тутук, А. Л. Загайко, Д. В. Литкін, Т. О. Брюханова. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19–20 верес. 2019 р. : у 2 т. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 269-270.
14. Тутук В. В., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Роль амінокислот при терапії фенілкетонурії. *Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry* : abstracts of the International scientific and practical conference, Arad, Romania, Dec. 17-18, 2020. Arad, 2020. p. 213-217.
15. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності ліків і продуктів спеціального медичного харчування для лікування фенілкетонурії. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали VIII Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (27 квітня 2023 р., м. Харків) / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. Харків: НФаУ, 2023. С. 316-319.
16. Оцінка медичних технологій у забезпеченні доступу та доступності засобів для лікування рідкісних захворювань / В. М. Назаркіна, В. В. Тутук, А. С. Немченко, М. М. Бабенко. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Харків: НФаУ, 2023. С. 352-355.
17. Вроджені порушення метаболізму фенілаланіну як сучасна медико-соціальна проблема / В. В. Тутук, В. М. Назаркіна, І. М. Подольський. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 16 листопада 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 479-480.

### Методичні рекомендації

18. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Організаційно-правові аспекти забезпечення доступності медичної та фармацевтичної допомоги для пацієнтів, що страждають на орфанні (рідкісні) захворювання. Фенілкетонурія та гіперфенілаланінемія. Методичні рекомендації. Харків: НФаУ, 2023. 47 с. *(Особистий внесок – опрацювання нормативно-правової бази щодо формування цін на лікарські засоби, оброблення результатів та формулювання висновків, оформлення методичних рекомендацій).*
19. Тутук В. В., Назаркіна В. М., Подольський І. М. Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурія і гіперфенілаланінемія. Харків: НФаУ, 2023. 100 с. *(Особистий внесок – визначення мети і завдань дослідження, проведення систематичного пошуку джерел доказових даних, клінічних настанов, результатів клінічних досліджень, оброблення результатів, оформлення до друку).*

### ANNOTATION

*Tutuk V.V.* Scientific and methodological approaches to increase the availability of pharmaceutical care for patients with rare metabolic diseases.

Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for a Doctor of Philosophy in specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy» (22 – Health care). – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2023.

The dissertation is devoted to the substantiation of scientific and methodological approaches to improve pharmaceutical care for patients with rare metabolic diseases, based on the results of a comprehensive study of the state and problems of pharmaceutical care and evaluation of modern health technologies.

The first chapter of the dissertation, «Scientific basis of assessment of technologies for the treatment of rare diseases», is devoted to the peculiarities of conducting HTA in the field of rare diseases in the context of limited resources (financial, informational, time, human) and growing unmet healthcare needs.

Based on the analysis of scientific literature on this topic, it was ascertained that rare diseases (RDs) are recognized as a global medical and social problem, as they are difficult to diagnose and, having a progressive chronic course, often lead to severe consequences and early disability. As a rule, RDs are characterized by the absence of approved specific medical technologies (MTs) with proven effectiveness for their treatment. At the same time, innovative MTs used to treat RDs are very expensive and unaffordable for both patients and the healthcare system as a whole. Thus, rare diseases, despite their low prevalence, have a large impact on the budget. The analysis of international experience in HTA of orphan medicines shows significant differences in the criteria and procedures for evaluation in different countries, which affects the results and speed of decision-making on the use and financing of such MTs, as well as their availability to patients. Current approaches to the classification of RDs, in particular, hereditary metabolic disorders associated with amino acid metabolism (phenylketonuria (PKU) and hyperphenylalaninemia (HFA)) are summarized. The main epidemiological indicators of PKU/HFA (prevalence, incidence) in Ukraine and the world are investigated.

Chapter 2, «Methodology, main areas, general methodology and methods of dissertation research», substantiates the priority areas of work. The methodology for conducting a dissertation study based on the principles of Health Technology Assessment (HTA), taking into account the specifics of the health care problem (rare disease) and all existing uncertainties and limitations, is proposed. Modern basic scientific methods were used: logical, retrospective, marketing analysis (calculations of price index, price liquidity index, solvency adequacy index), pharmacoeconomic analysis («total cost of the disease», «impact on the budget»), statistical, analytical and mathematical, sociological (questionnaire survey), prognostic (forecasting, trend identification, etc.) and graphical.

The third chapter, «Assessment of access and availability of medical technologies for the treatment of patients with PKU/HFA in Ukraine and Worldwide», is devoted to the analysis of MTs used/recommended for the

treatment of patients with rare metabolic disorders caused by amino acid metabolism disorders. Modern approaches to the treatment of rare metabolic diseases based on clinical protocols and international consensus documents are identified. It has been proven that currently the only available and sufficiently effective treatment method is a diet (nutritional therapy) aimed at limiting the consumption of foods containing phenylalanine (Phe). A marketing analysis of the domestic market of special medical nutrition (SMN) products, in particular, amino acid mixtures (AAM) without Phe and other low-protein products that can be used in the treatment of PKU/HFA, as well as other metabolic disorders (e.g., aciduria, tyrosinemia), was conducted. Such products are classified as SLPF-PKU (special low protein foods for the treatment of phenylketonuria). A marketing analysis of the orphan pharmaceuticals market, which can be used in certain cases (for the treatment of atypical forms of PKU), was carried out. We also scanned the horizon for the latest research and developments and advanced therapies in the treatment of rare metabolic disorders of hereditary nature. Genetic engineering, cell therapy, enzyme replacement therapy and other innovative medicines have limited availability for domestic patients. An analysis of medical prescriptions and consumption of SMN products was conducted using data from the electronic procurement system «ProZorro», as these products are purchased by health care facilities and institutions under state and regional programs. An analysis of prices and indicators of affordability of medicines and SMN products for patients with PKU/HFA was performed.

In the fourth chapter, «Evaluation of the efficacy, safety and economic feasibility of nutritional therapy technologies for PKU/HFA», in accordance with the objectives of the study, various aspects of the use of amino acid replacement therapy for patients with PKU/HFA were evaluated. Using a system approach, a comprehensive assessment of PKU/HFA nutritional and pharmacological therapy technologies based on the HTA methodology was conducted, taking into account the specifics of rare metabolic diseases. The assessment was conducted using a simplified procedure in the following areas: clinical effectiveness and safety, cost

and economic feasibility, budget impact. To evaluate the clinical effectiveness of nutritional therapy, the results of biochemical blood analysis of patients treated with different AAM replacement therapy regimens were studied at the Kharkiv Medical Genetic Center. Based on the results of market research, patient surveys, and our own scientific research, we developed the composition and technology of a line of low-protein products for dietary nutrition of patients with rare metabolic disorders. The social and organizational and legal aspects of pharmaceutical provision for patients with PKU/HFA were investigated by studying the regulatory framework and applying a patient-centered approach and involving patients in a survey to identify the main problems. Prognostic calculations were made for the impact of MT use on the budget of a certain territorial municipality (based on neonatal screening data, statistics from the Ministry of Health, and prices for SMN products from distributors' catalogs and the electronic procurement system).

The fifth chapter, «Substantiation of directions for improving the efficiency of pharmaceutical support for patients with phenylketonuria», presents scientific and methodological approaches to improving pharmaceutical care for patients with rare metabolic diseases. To study the social aspects of the use of MTs and identify the urgent needs for pharmaceutical support of orphan patients, a survey was conducted with 156 people (adult patients with PKU and parents caring for sick children under the age of 18). The problematic issues of implementing the Concept of State-Guaranteed Pharmaceutical Support are identified. Approaches to the implementation of centralized and decentralized procurement of SMN products have been improved. The directions of implementation of the regional program for the provision of orphan patients are substantiated.

The comprehensive study allowed us to substantiate the main directions of the formation and implementation of the program for providing patients with RDs based on a patient-centered approach. The key areas include improving diagnostics (expanded neonatal screening, which allows for timely detection of diseases) and medical care (ensuring the operation of reference centers). To increase the duration and quality of life of patients with rare metabolic diseases that require specific

lifelong, costly treatment, it is critical to ensure access and affordability of these MTs. The rational use of limited resources is possible by conducting a HTA and making relevant policy decisions regarding the financing of the MTs based on it.

In order to expand access to MTs (in particular, SLPF-PKU products), government policy should be aimed at creating favorable conditions for scientific development and implementation of innovations, stimulating the development of local production as an alternative to high-cost imported products, and public-private partnerships. Improvement of medical care for orphan patients will be facilitated by the development of a network of reference centers, information and education policy and cooperation of all stakeholders. An important role is assigned to the information component, registration of orphan patients and integration into the world's leading networks (Orphanet). Expanding access to essential MTs for rare diseases is possible by stimulating innovation, repurposing medicines, and developing local production. The status of SMN products needs to be regulated. Orphan medicines, medical devices and special medical nutrition products require a special approach to conducting HTA, which should be a transparent basis for making decisions on the market access of MT (feasibility of its use), reimbursement and procurement for budgetary funds, including under managed access agreements.

The analysis shows that in both global and domestic practice, there is no single classification of these products that would take into account all the specifics of their production and consumption (use). The experience of many countries shows that a consistent comprehensive state policy in the field of providing patients with orphan metabolic diseases, in particular PKU/HFA, aimed at providing them with safe and affordable SMN products, can improve the duration and quality of life of such patients. It has been established that AAM are most often prescribed by physicians and purchased by the relevant healthcare facilities. The doctor is responsible for determining an individualized treatment regimen for patients (taking into account the protein intake according to age and energy value), as well as choosing a specific product. An analysis of the electronic procurement



system data shows that the state purchases about 30 types of SLPF for patients of all ages. These are mainly amino acid mixtures in the form of powders and microtablets made abroad, which have high prices. Therefore, patients over the age of 18 who have to purchase such products on their own often refuse to use them.

In the context of the implementation of the strategic plan for the National Healthcare development, and considering that the domestic production of SMN products is an important social issue, it is advisable to create import substitution in the state. The solution of this problem by implementing a set of measures to establish domestic production of SMN products is aimed at expanding the range of such products, taking into account the specifics of a particular disease, and ensuring their availability, which in turn will help improve the quality of life and treatment of patients.

The novelty of the work is the first time in Ukraine that a comprehensive study of scientific and methodological approaches to increasing the availability of pharmaceutical care for patients suffering from rare metabolic diseases was conducted on the basis of HTA. The evaluation of treatment technologies for PKU/HFA resulted in the elaboration of a program to provide citizens of the Ivano-Frankivsk territorial community suffering from rare (orphan) diseases with medicines and relevant food products for special dietary consumption for 2024-2025, which is currently being implemented.

The practical significance of the results is that, taken together, all the studies conducted using HTA create a solid scientific basis for further improvement of pharmaceutical care for patients with rare diseases in Ukraine.

Based on the results of the dissertation research, 2 methodological recommendations were prepared and approved by the Academic Council of the National University of Pharmacy, which were implemented in the activities of health care institutions, as well as in the educational process of higher education institutions of medical and pharmaceutical profile.

*Key words:* affordability of medicines, pharmaceutical care, pharmaceutical supply, health technology assessment (HTA), marketing analysis, phenylketonuria (PKU), rare metabolic diseases, special medical nutrition products, medical technology (MT), nutritional therapy, centralized and decentralized procurement.

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	24
РОЗДІЛ 1 НАУКОВІ ОСНОВИ ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ ЛІКУВАННЯ РІДКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	35
1.1 Рідкісні (орфанні) захворювання як глобальна медико-соціальна проблема.....	35
1.2 Роль і місце оцінки медичних технологій у забезпеченні доступу та доступності засобів для лікування рідкісних захворювань.....	40
1.3 Класифікація та епідеміологія рідкісних метаболічних захворювань .....	44
РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЯ, ОСНОВНІ НАПРЯМКИ, ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА МЕТОДИ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
2.1 Методологія та основні напрямки дослідження .....	51
2.2 Загальна методика та методи дослідження .....	52
РОЗДІЛ 3 ОЦІНКА ДОСТУПУ І ДОСТУПНОСТІ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФКУ/ГФА В УКРАЇНІ ТА СВІТІ.....	63
3.1 Сучасні медичні технології діагностики й лікування фенілкетонурії .....	63
3.2 Сучасні підходи до досягнення цільового метаболічного статусу. Нутритивна терапія (Phe-free diet) при ФКУ .....	72
3.3 Міжнародний досвід організації нутритивної терапії та її доступності для пацієнтів з ФКУ/ГФА.....	76
3.4 Маркетинговий аналіз ринку спеціального медичного харчування для хворих на рідкісні метаболічні захворювання .....	79
3.5 Аналіз цін і показників доступності продуктів спеціального медичного харчування.....	86
РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ, БЕЗПЕКИ ТА ЕКОНОМІЧНОЇ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЙ НУТРИТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ФКУ/ГФА.....	94

4.1	Оцінка ефективності досягнення цільового пацієнтів із ФКУ, які знаходяться на замісному харчуванні.....	94
4.2	Обґрунтування складу і технології спеціалізованих низькобілкових продуктів дієтичного харчування для пацієнтів із ФКУ.....	101
4.3	Організаційно-економічні проблеми нутритивної терапії пацієнтів із ФКУ.....	108
4.4	Оцінка впливу на бюджет фінансування технологій нутритивної терапії пацієнтів із ФКУ/ГФА.....	114
<b>РОЗДІЛ 5 ОБГРУНТУВАННЯ НАПРЯМІВ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ФЕНІЛКЕТОНУРІЮ .....</b>		<b>120</b>
5.1	Визначення основних проблем нутритивної терапії та шляхів удосконалення фармацевтичного забезпечення орфанних пацієнтів (анкетування).....	120
5.2	Організаційно-правові аспекти фармацевтичного забезпечення пацієнтів із фенілкетонурією в Україні .....	126
5.3	Визначення напрямів удосконалення організації закупівель ЛЗ для забезпечення потреб орфанних хворих.....	136
5.4	Обґрунтування комплексу заходів щодо підвищення доступності фармацевтичної допомоги для орфанних пацієнтів .....	142
	<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>154</b>
	<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>158</b>
	<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>179</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АК	амінокислота
АКС	амінокислотна суміш
ВВП	валовий внутрішній продукт
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	Верховна Рада
ГЕБ	гематоенцефалічний бар'єр
ГО	Громадське об'єднання
ГФА	гіперфенілаланінемія
ДЕЦ	Державний експертний центр
ДКД	договір керованого доступу
ЄС	Європейський Союз
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
КЗОЗ	Комунальний заклад охорони здоров'я
КМУ	Кабінет Міністрів України
КНП	Комунальне некомерційне підприємство
ЛЗ	лікарський засіб
МВ	медичні вироби
МКХ	Міжнародна статистична кваліфікація хвороб
МНН	міжнародна непатентована назва
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МПС	мукополісахаридоз
МТ	медична технологія
НзАК	незамінні амінокислоти
НПА	нормативно-правовий акт
ОЗ	охорона здоров'я
ОМТ	оцінка медичних технологій
ООН	Організація об'єднаних націй
ПМГ	Програма медичних гарантій

ПМД	первинна медична допомога
РНК	рибонуклеїнова кислота
Р(О)З	рідкісні (орфанні) захворювання
СДУГ	синдром дефіциту уваги й гіперактивності
СМХ	спеціальне медичне харчування
ФАГ	фенілаланін-4-гідроксилаза
ФКУ	фенілкетонурія
ЦНС	центральна нервова система
ЮРА	ювенільний ревматоїдний артрит
АТС	англ. Anatomical Therapeutic Chemical classification (Анатомо-терапевтична хімічна класифікація)
АТМР	англ. Advanced Therapy Medicinal Product – засоби передової терапії
BNF	англ. British National Formulary – Британський національний формуляр
ВН4	тетрагідробіоптерин
ЕМА	англ. European Medicines Agency – Європейське агентство з лікарських засобів
ЕСПКУ	англ. European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria – Європейське товариство фенілкетонурії та суміжних захворювань
FDA	U.S. Food and Drug Administration – Управління з контролю за харчовими продуктами та ЛЗ США
GMP	глікомакропептид
HTA	англ. Health Technology Assessment – оцінка медичних технологій
HST	англ. high-special technology – високоспеціалізовані технології
LNAА	англ. Large Neutral Amino Acids – великі нейтральні амінокислоти

MEA	англ. Managed Entry Agreements – договір керованого доступу
MIP	англ. Molecular imprinted polymers – молекулярні імпринтовані полімери
NBS	англ. newborn screening – скринінг новонароджених
NHS	англ. National Health System – Національна служба охорони здоров'я
NICE	англ. The National Institute for Health and Care Excellence – Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги
NSPKU	англ. National Society for PKU – Національне товариство з фенілкетонурії
ODD	англ. Orphan drug designation – статус орфанного препарату
Phe	фенілаланін
R&D	англ. research and development – розробки та дослідження
RDs	англ. rare diseases – рідкісні захворювання
RWD	англ. real world data – дані реальної клінічної практики
RWE	англ. real world evidence – реальні докази
SLPF	англ. Special low protein foods – спеціальні низькобілкові харчові продукти
Trp	триптофан
Tyr	тирозин

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Рідкісні (орфанні) захворювання (далі – P(O)З, від *англ.* rare (orphan) diseases – RDs) є новим глобальним пріоритетом, враховуючи значні медичні потреби і відносно великий вплив цих хвороб та їх лікування на бюджети ОЗ практично усіх країн. В умовах зростання потреб ОЗ на тлі обмеженості ресурсів актуальності набуває проблема забезпечення належного (безперервного) лікування орфанних хворих, що у свою чергу, залежить від доступності ефективних і безпечних МТ. Із метою створення загальної стратегії ЄС щодо ефективного й дієвого розпізнавання, профілактики, діагностики та лікування P(O)З для подовження тривалості й покращення якості життя пацієнтів Радою ЄС у 2009 р. було запроваджено проєкт EUROPLAN і рекомендовано всім державам-членам ЄС розробити національний план або програму/ стратегію щодо орфанних хвороб. В Україні у 2014–2015 рр. було створено нормативне підґрунтя для удосконалення фармацевтичного забезпечення орфанних пацієнтів – внесено відповідні зміни до Основ законодавства про охорону здоров'я, затверджено перелік P(O)З і порядок забезпечення пацієнтів ЛЗ, медичними виробами (МВ) і харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання [14]. Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затверджена розпорядженням КМУ від 28.04.2021 р. № 377-р, має на меті зменшення смертності від рідкісних захворювань, підвищення якості життя пацієнтів шляхом забезпечення справедливого й рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних і безпечних ЛЗ, МВ і продуктів SLPF-ПКУ [32]. Проте через недосконалість законодавства, відсутність дієвих механізмів реалізації встановлених норм і дефіцит фінансування виникають проблеми забезпечення життєво необхідних МТ, що можуть спричиняти тяжкі наслідки. У країнах ЄС доступність МТ для лікування RDs і політика забезпечення доступу пацієнтів суттєво



відрізняються залежно від соціально-економічного рівня та організації системи ОЗ. Так, із 2000 по 2022 р. Єврокомісія надала статус «орфанних ЛЗ» 2734 препарату, проте за цей період Європейською агенцією з лікарських засобів (*англ.* European Medicines Agency – ЕМА) було схвалено лише 231 заявка на маркетинг орфанних ЛЗ. У Нідерландах відшкодуванню підлягають майже всі зареєстровані в ЄС орфанні препарати, у Франції – 116 ЛЗ-сиріт, у Латвії – 25, у Румунії – 70. Для українських пацієнтів більшість із цих ЛЗ є недоступними. В Україні на основі встановлених критеріїв включення до національної програми з 12 захворювань у дітей і дорослих дозволені до закупівлі ЛЗ, що охоплюють 65 міжнародних непатентованих найменувань (МНН). Договори керованого доступу (ДКД, *англ.* Managed Entry Agreements – МЕА) мають обмежене застосування.

Фенілкетонурія (ФКУ) відноситься до рідкісних вроджених метаболічних захворювань, пов'язаних із порушенням амінокислотного обміну, має код за міжнародною статистичною класифікацією МКХ-11 5C50.0, код ОРРНА: 716. ФКУ характеризується тяжким прогресуючим перебігом і потребує постійного високовартісного лікування. Аналіз клінічних протоколів і керівництв свідчить, що існують суттєві розбіжності щодо технологій діагностики та лікування ФКУ в різних країнах.

За даними американської некомерційної організації рідкісних захворювань (*англ.* National Organization for Rare Disorders, NORD) у США зареєстрована захворюваність на ФКУ за програмами скринінгу новонароджених (*англ.* newborn screening – NBS) коливається від 1 : 13 500 до 1 : 19 000. За даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів (Orphanet) поширеність ФКУ в світі становить 1–9 : 100 000 населення [114]. В Україні цей показник коливається від 1 : 6 000 до 1 : 10 000. Найчастіше зустрічається класична форма ФКУ (98 % зареєстрованих випадків).

Відповідно до чинного законодавства України діти з ФКУ до 3-х років безоплатно отримують SLPF-ПКУ за рахунок коштів державного бюджету,

діти від 3 до 18 років, дорослі та вагітні жінки – за регіональними цільовими програмами відповідно до фінансового забезпечення територіальних громад. Складнощі у задоволенні потреб орфанних хворих обумовлені відсутністю ефективних і доступних МТ, а також затверджених стандартів лікування. До того ж, Україна є єдиною країною Європи, де відсутня система обов'язкового медичного страхування.

Для раціонального використання обмежених ресурсів охорони здоров'я та ухвалення відповідних рішень щодо фінансування тих чи інших МТ у більшості держав застосовується ОМТ. Популяції рідкісних захворювань є невеликими, це ускладнює отримання (високоякісних) доказів клінічної та економічної ефективності. Процеси ОМТ зазвичай не пристосовані для роботи з рідкісними захворюваннями і препаратами-сиротами, тому часто витрати на ці ЛЗ країни відшкодовують, незважаючи на нижчу якість доказів і високі ціни, керуючись соціальними мотивами. В Україні наразі активно впроваджується ОМТ на тлі реформування галузі ОЗ, системи закупівель, розширення програми медичних гарантій та удосконалення допомоги орфанним хворим. Тож дослідження, спрямоване на визначення основних проблем забезпечення орфанних хворих специфічними МТ і обґрунтування шляхів їх вирішення, є актуальним і своєчасним.

Різним аспектам підвищення доступності фармацевтичної допомоги для різних категорій пацієнтів присвячені праці провідних вітчизняних науковців, таких як: А. С. Немченко, З. М. Мнушко, А. А. Котвіцька, Г. Л. Панфілова, І. В. Пестун, І. В. Бушуєва, Л. М. Унгурян, Б. П. Громовик, Л. О. Гала, О. В. Ткачова, О. М. Євтушенко, О. Я. Міщенко, Н. В. Бездетко, В. В. Трохимчук, І. В. Кубарева, Ю. В. Корж, О. О. Покотило та ін. Різні аспекти впровадження, практичної організації й проведення ОМТ за різними напрямками, зокрема, фармакоекономічних досліджень, висвітлювалися в роботах А. С. Немченко, К. Л. Косяченка, О. М. Заліської, О. Б. Піняжко, М. М. Бабенка, Л. В. Яковлевої, А. В. Кабачної, О. М. Філінюк та ін. Наукові публікації закордонних вчених, таких як А. Daly, Al Hafid N., K. S. Chyż,

M. Rondanelli, E. Medford, L. Robertson, F. J. Spronsen, L. Bernstein, J. Vockley, K. M. Camp, R. A. Williams, R. H. Singh, J. C. Rocha, N. Soltanizadeh, A. M. J. van Wegberg присвячені переважно клінічним аспектам застосування нутритивної терапії у пацієнтів з ФКУ/ГФА. Особливості політики у сфері Р(О)З та доступність лікування для орфанних пацієнтів у різних країнах, зокрема й в Україні досліджували М. Czech, К. Е. Young, Т. Gammie, G. Belgin, М. Kamusheva, В. Zamora, І. С. Даценко, В. С. Гульпа, М. В. Подгайна, Н. А. Сліпцова та ін. Разом із цим, досліджень, присвячених удосконаленню системи фармацевтичного забезпечення пацієнтів, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання (зокрема, фенілкетонурию й гіперфенілаланінемію) в Україні не проводилось.

Вищезазначене зумовило актуальність теми дисертаційної роботи, визначило її мету, завдання і практичну доцільність.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Організація фармацевтичної справи, менеджмент і маркетинг у фармації», номер державної реєстрації № 01144000954.

**Мета і завдання дослідження.** Мета дисертаційної роботи полягає у розробці науково-прикладних підходів до удосконалення системи фармацевтичного забезпечення пацієнтів, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані наукової літератури, клінічних керівництв і нормативно-правових актів (НПА), що регулюють надання допомоги орфанним пацієнтам і особливості проведення ОМТ високовартісних інноваційних МТ;
- провести комплексну оцінку технологій нутритивної та фармакологічної терапії ФКУ/ГФА на засадах методології ОМТ з урахуванням специфіки

- рідкісних метаболічних захворювань за такими напрямками: оцінка клінічної ефективності й безпеки, оцінка витрат і впливу на бюджет;
- проаналізувати епідеміологічну ситуацію в Україні та світі щодо рідкісних метаболічних захворювань, зокрема ФКУ/ГФА;
  - дослідити сучасні МТ лікування ФКУ/ГФА й оцінити їхню доступність для пацієнтів (наявність на ринку України та інших країн, цінова доступність, включення до схем відшкодування);
  - провести маркетингові дослідження асортименту, цін і споживання ЛЗ і продуктів СМХ, а також аналіз особливостей закупівлі таких МТ за кошти державного і місцевих бюджетів;
  - на підставі результатів маркетингових досліджень, опитування пацієнтів і власних наукових напрацювань розробити склад і технологію продуктів СМХ для дієтичного харчування пацієнтів із рідкісними метаболічними розладами;
  - дослідити соціальні та організаційно-правові аспекти фармацевтичного забезпечення пацієнтів із ФКУ/ГФА шляхом реалізації пацієнт-орієнтованого підходу і залучення пацієнтів до опитування для визначення основних проблем;
  - обґрунтувати пріоритетні напрями підвищення доступу і доступності фармацевтичної допомоги для орфанних пацієнтів, розробити комплекс заходів і модель реалізації програми забезпечення пацієнтів із ФКУ/ГФА.

*Об'єкт дослідження:* система фармацевтичного забезпечення пацієнтів, що страждають на рідкісні (орфанні) захворювання.

*Предмет дослідження:* теоретичні аспекти, методичні та організаційні підходи й практичний інструментарій, пов'язані з процесом забезпечення доступності ліків і продуктів спеціального медичного харчування для пацієнтів, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання (ФКУ/ГФА).

**Методи дослідження.** При проведенні наукового дослідження використані такі методи: історичний, ретроспективний, логічний – для вивчення й аналізу нормативно-правової бази щодо забезпечення доступності

ЛЗ і продуктів спеціального медичного харчування, порівняльного аналізу підходів до забезпечення орфанних пацієнтів ЛЗ у країнах світу; метод моделювання – для визначення основних тенденцій споживання ЛЗ і продуктів СМХ та їх доступності; економіко-математичні – для визначення тенденцій, що впливають на показники доступності МТ, їх споживання, обсягів фінансування; економіко-статистичні – для опрацювання результатів моніторингу цін і показників доступності фармацевтичної допомоги; анкетного опитування – для оцінки ефективності фармацевтичного забезпечення пацієнтів; маркетингового аналізу – для дослідження ринку ЛЗ і продуктів СМХ; графічний – для наочного подання статистичного матеріалу та схематичного зображення низки практичних положень дисертаційного дослідження. Для здійснення фармакоекономічної оцінки за методологією ОМТ проведено комплексне дослідження з узагальнення результатів клінічних досліджень з урахуванням епідеміологічних показників; клініко-економічного аналізу тощо. Обробку експериментальних даних здійснювали з використанням програмних пакетів Statistica, Microsoft Excel.

**Наукова новизна отриманих результатів** полягає в обґрунтуванні науково-методичних підходів щодо удосконалення фармацевтичної допомоги хворим на рідкісні метаболічні захворювання (ФКУ/ГФА) на основі комплексної оцінки технологій фармакотерапії та нутритивної терапії з використанням маркетингових, клініко-економічних, статистичних і соціологічних методів.

***Уперше:***

- проведений маркетинговий аналіз сучасного асортименту продуктів спеціального медичного харчування та їх соціально-економічної доступності для пацієнтів із рідкісними метаболічними захворюваннями в Україні;
- досліджено стан та окреслені проблеми державного забезпечення пацієнтів продуктами спеціалізованого медичного харчування, як

важливої складової фармакотерапії рідкісних метаболічних захворювань, що здійснюється за механізмами централізованих і децентралізованих тендерних закупівель;

- визначені підходи до удосконалення нормативно-правового регулювання організації надання пацієнтам із рідкісними метаболічними захворюваннями ефективної фармацевтичної допомоги;
- проведено фармакоеконімічні дослідження (метод «вартість захворювання», «вплив на бюджет») раціональності використання обмежених ресурсів системи охорони здоров'я у разі проведення нутритивної терапії пацієнтам із ФКУ/ГФА;
- за результатами соціологічного опитування пацієнтів визначені проблеми й окреслені напрямки задоволення їх потреб у сучасних і доступних продуктах спеціалізованого медичного харчування;
- розроблена та запропонована модель реалізації програми забезпечення пацієнтів із рідкісними метаболічними захворюваннями (ФКУ/ГФА) доступною фармацевтичною допомогою за умов підвищення вимог суспільства до ефективності функціонування системи ОЗ.

***Удосконалено:***

- методичні підходи до проведення оцінки технологій нутритивної та фармакологічної терапії пацієнтів, що страждають на рідкісні захворювання (зокрема, порушення метаболізму амінокислот) з урахуванням специфіки захворювання та обумовлені цим обмеження.

***Набуло подальшого розвитку:***

- дослідження епідеміологічних показників рідкісних метаболічних захворювань за областями та регіонами країни;
- методика проведення анкетування (дорослих пацієнтів і батьків хворих дітей) щодо фармацевтичного забезпечення за державними та регіональними цільовими програмами;
- методика прогнозування витрат на лікування Р(О)З за територіально-адміністративними одиницями країни.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження підтверджена двома свідоцтвами про реєстрацію авторського права на твір (№ 121444 від 01.12.2023 р. та № 121576 від 05.12.2023 р., видані Державною службою інтелектуальної власності України).

**Практичне значення отриманих результатів.** Науково-методичні розробки покладені в основу регіональної програми забезпечення громадян, мешканців Івано-Франківської територіальної громади, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими засобами й відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання на 2024-2025 рік. Матеріали наукових досліджень у частині виявлення основних проблем фармацевтичного забезпечення пацієнтів, що страждають на P(O)З, а також обґрунтування пріоритетних напрямів удосконалення системи медичної й фармацевтичної допомоги таким хворим, використані при підготовці проєктів нормативно-правових актів – Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 рр., яка затверджена розпорядженням КМУ від 28.04.2021 р. № 377-р. і покладені в основу проєкту наказу МОЗ України від 07.09.2022 р. № 1620 «Про мережу референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань» (довідка Департаменту медичних послуг МОЗ України від 28.03.2023 р.) (додаток В).

За результатами наукових досліджень підготовлені та затверджені Вченою радою НФаУ (протокол № 7 від 31.08.2023 р.) такі матеріали:

*методичні рекомендації «Організаційно-правові аспекти забезпечення доступності медичної та фармацевтичної допомоги для пацієнтів, що страждають на орфанні (рідкісні) захворювання. Фенілкетонурія та гіперфенілаланіємія» (2023 р.)* – знайшли застосування у практичній діяльності ГО Українське об'єднання хворих на фенілкетонурію «Особливі діти» (акт впровадження від 1.12.2023 р.), референтного центру з питань рідкісних захворювань КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (акт впровадження від

1.12.2023 р.), а також у освітньому процесі кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету.

*методичні рекомендації «Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурія і гіперфенілаланінемія (методичні рекомендації)» (2023 р.)* – знайшли застосування у практичній діяльності ГО Українське об'єднання хворих на фенілкетонурію «Особливі діти» (акт впровадження від 1.12.2023 р.), референтного центру з питань рідкісних захворювань КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (акт впровадження від 1.12.2023 р.), а також у освітньому процесі кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету. Всього одержано 4 акти впровадження (Додаток Г).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автором особисто проведено дослідження епідеміологічного стану пацієнтів, що страждають на рідкісні порушення амінокислотного обміну в Україні та світі; маркетинговий аналіз ринку МТ для лікування ФКУ/ГФА; розроблено склад і технологію продуктів СМХ з урахуванням затверджених норм; здійснено клініко-економічний аналіз застосування МТ нутритивної терапії; досліджено стан фармацевтичного забезпечення пацієнтів із рідкісними метаболічними розладами (аналіз лікарських призначень, публічних закупівель продуктів СМХ за державні кошти та фактичного споживання і незадоволених потреб); проведено анкетне опитування щодо стану та проблем забезпечення пацієнтів із ФКУ, а також їх споживацьких переваг у виборі продуктів СМХ; проведено аналіз цінової доступності продуктів СМХ і ЛЗ для лікування ФКУ/ГФА; здійснено аналіз витрат і моделювання, впливу на бюджет (на прикладі окремих територіальних громад); запропоновано комплекс заходів щодо удосконалення системи безперебійного фармацевтичного забезпечення хворих на рідкісні метаболічні розлади, що потребують високовартісного постійного лікування, що покладено в основу регіональної програми.



Здобувач є членом робочої групи з питань рідкісних (орфанних) захворювань відповідно до наказу МОЗ України від 11.11.2022 р. № 2041.

Оцінка ефективності досягнення цільового метаболічного статусу пацієнтів із ФКУ, які знаходяться на замісному харчуванні була проведена за участі здобувача на базі навчально-наукового інституту прикладної фармації при Національному фармацевтичному університеті під керівництвом д. фарм. н., проф. А. Л. Загайко. В рамках дослідження були детально проаналізовані біохімічні показники крові пацієнтів, отримані від Харківського медико-генетичного центру на підставі договору про співпрацю. Вивчення фармако-технологічних властивостей амінокислотних сумішей та обґрунтування складу і технології продуктів СМХ проведено на базі кафедри заводської технології ліків НФаУ під керівництвом д. фарм. н., проф. Рубан О. А.

Постановка мети, завдань дослідження, а також обговорення результатів та узагальнення висновків роботи здійснено за участю наукового керівника.

Дисертантом разом із науковим керівником Назаркіною В. М. і співавторами Загайко А. Л., Литкіним Д. В., Брюхановою Т. О., Рубан О. А., Ковалевською І. В., Подгайною М. В., Сліпцовою Н. А., Немченко А. С., Косяченко К. Л., Бабенком М. М., Подольським І. М., Жакіпбековим К. С. опубліковано праці.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення й результати дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на 8 науково-практичних заходах міжнародного і всеукраїнського рівнів, а саме: І науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, НФаУ, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, НФаУ, 2019); International scientific and practical conference

«Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry» (Arad, Romania, 2020); VI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків, НФаУ, 2023); X міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Є. В. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, НФаУ, 2023); VIII Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (Харків, НФаУ, 2023), III міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, НФаУ, 2023), VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, НФаУ, 2023).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 196 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту 146 сторінок. Робота проілюстрована 21 рисунком та 25 таблицями. Список використаної літератури обсягом 20 сторінок налічує 163 позиції, з яких 115 – іноземні.

## РОЗДІЛ 1

### НАУКОВІ ОСНОВИ ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ ЛІКУВАННЯ РІДКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1.1 Рідкісні (орфанні) захворювання як глобальна медико-соціальна проблема

Рідкісні хвороби (*англ.* rare diseases – RDs) визнано глобальною медичною проблемою, на вирішення якої спрямовуються значні зусилля і ресурси охорони здоров'я. Можна стверджувати, що рідкісні захворювання є рушійною силою для інновацій у медицині, саме для їх лікування було розроблено чверть усіх інноваційних медичних технологій (МТ), зокрема й засобів передової (прогресивної) терапії (*англ.* Advanced Therapy Medicinal Product, АТМР), серед яких: лікарські засоби (ЛЗ) для генної терапії, для терапії соматичними клітинами та препарати тканинної інженерії. Разом із тим, наукові дослідження, які проводяться у сфері RDs, часто призводять до відкриттів, корисних для значно ширшого кола людей.

Поява концепції рідкісних захворювань і офіційне визнання їх ролі й місця в системі охорони здоров'я спонукало до розробки європейських політичних рамок, які вплинули на формування політики щодо RDs у державах-членах ЄС. Дійсно, за першим законодавчим документом у сфері рідкісних захворювань, Постановою (ЄС) № 141/2000 Європейського Парламенту і Ради «Про орфанні лікарські засоби», послідувало створення Цільової групи з рідкісних захворювань у 2004 р. і розробка за участю багатьох зацікавлених сторін двох перших ключових документів на європейському рівні: Повідомлення Комісії (2008 р.) [68] і Рекомендацій Ради ЄС від 8.06.2009 р. щодо дій у сфері рідкісних (орфанних) захворювань № 2009/С 151/02 [73]. Ці документи, а також механізми підтримки політики у вигляді Експертної групи з питань рідкісних захворювань (*англ.* European

Union Committee of Experts on Rare Disease – EUCERD) і пов'язаних із ними Спільних дій (*англ.* Joint Actions) виявилися критично важливими для прискорення змін у політиці та прийняття законодавства щодо RDs на рівні ЄС і держав-членів.

Слід зауважити, що навіть на рівні держав-членів ЄС існують суттєві розбіжності у політиці ОЗ щодо надання медичної допомоги орфанним пацієнтам і забезпечення їх необхідними ЛЗ, МВ і продуктами СМХ. У цілому у світі спостерігаються значні відмінності навіть у підходах до визначення критеріїв визнання рідкісними чи ультрарідкісними самих захворювань і МТ для їх діагностики й лікування.

Згідно із прийнятими в Європейському Союзі нормативно-правовими документами (Регламент (ЄС) про орфанні ЛЗ № 141/2000 від 16.12.1999 р., Регламент Комісії 847/2000/ЄС щодо критеріїв визначення ЛЗ для лікування рідкісних захворювань і визначення концепцій «аналогічних ЛЗ»; Рекомендаціями Ради 2009/С 151/02 щодо дій у сфері рідкісних захворювань), до орфанних відносяться такі захворювання, що трапляються не частіше як п'ять разів у популяції 10 000 осіб, тобто 1 : 2 000 [73]. Разом із тим, деякі європейські країни використовують інші критерії. Так, наприклад, Національна служба охорони здоров'я (NHS) Великої Британії до RDs відносить захворювання, які потребують спеціалізованого лікування, якщо вони трапляються у менш ніж 500 громадян на рік. У Туреччині рідкісним вважається захворювання, що має поширеність 1 : 100 000, що в 50 разів рідше, ніж у ЄС. Нідерланди визначають класифікацію «ЛЗ-сиріт» як такі, що або мають офіційний статус орфанних ЛЗ (*англ.* Orphan drug designation – ODD), або якщо вони призначені для лікування захворювання з поширеністю <1 : 150 000 і мають клінічно підтверджену терапевтичну користь, за умови, що інших зареєстрованих МТ для лікування зазначеного захворювання не існує [13, 43, 47].

Франція однією з перших у світі ухвалила комплексний національний план щодо рідкісних захворювань у 2004 р. Наразі у Франції окремо виділено

«рідкісні онкології», для яких необхідне специфічне лікування, а щорічна захворюваність становить 6 : 100 000. У Шотландії в 2018 р. запроваджено визначення «ультраорфанних препаратів» – це ЛЗ, які використовуються для лікування RDs, що мають поширеність 1 : 50 000 або 100 осіб [13, 52].

Отже, за результатами аналізу офіційно встановлених на законодавчому рівні умов визнання захворювання рідкісним (за критерієм поширеності, тобто кількості зареєстрованих випадків на 100 тисяч осіб), встановлено суттєві розбіжності (табл. 1.1).

*Таблиця 1.1*

**Порівняльний аналіз критеріїв визнання захворювань рідкісними (орфанними) у законодавстві різних країн світу [13, 52, 84, 150]**

<b>Країна / Регіон</b>	<b>Показники поширеності захворювання, згідно з якими його відносять до рідкісних</b>
Корея	5 : 100 000
Австралія	10 : 100 000
Тайвань	10 : 100 000
Японія	40 : 100 000
ЄС	50 : 100 000
Китай	76 : 100 000
США	80 : 100 000

За даними мережі Orphanet, наразі у світі ідентифіковано від 6000 до 8000 орфанних захворювань і станів, більшість із них мають генетичне походження та тяжкий хронічний прогресуючий перебіг. Встановлення діагнозу потребує тривалого часу і пов'язане зі значними складнощами, що часто призводить до незворотних ускладнень. За статистикою, близько третини орфанних пацієнтів не доживають до п'яти років. Як свідчить аналіз, фармакотерапія (орфанні ЛЗ, або так звані «препарати-сироти»), передбачена лише для близько 3 % таких хвороб [54]. При цьому реєстрація (доступ на ринок – *англ.* Marketing Access) і відшкодування (реімбурсація, договори

керованого доступу) є основними політичними перешкодами перед тим, як пацієнт отримає доступ до МТ [55].

Законодавство щодо рідкісних хвороб та орфанних препаратів у межах Європейського Союзу було гармонізовано, проте існують відмінності в системах відшкодування та ціноутворення в різних країнах, обумовлені, насамперед, такими факторами, як бюджет ОЗ (що залежить від рівня доходів країни, а саме ВВП на душу населення), тип системи ОЗ і медстрахування, правила співоплати пацієнтами, умови реімбурсації та вимоги до доказів. Отже, можна говорити про те, що доступ орфанних пацієнтів до МТ обмежений і пов'язаний із невизначеностями. Виробники інноваційних ЛЗ також зі свого боку стикаються з численними перешкодами та несуть величезні витрати.

Характерною рисою орфанних ЛЗ є надмірно високі ціни у поєднанні з обмеженою кількістю клінічних доказів (через невелику популяцію пацієнтів). Таким чином, економічна ефективність перевищує рівень «готовності платити». Отже, наразі все більш поширюються бюджетні обмеження, особливо щодо високовартісних ЛЗ із обмеженою доказовою базою (до яких відносять ЛЗ-сироти). Референтне ціноутворення у даному випадку може мати негативний вплив на доступ до ЛЗ, оскільки виробники часто затримують лонч або навіть уникають виходу на ринки країн із відносно низькими цінами через можливий ефект каскадного падіння цін у інших країнах. Таким чином, вказані фактори можуть слугувати чинником виникнення нерівного доступу пацієнтів до нових МТ і методів лікування RDs.

Варто зауважити, що згідно з результатами опитування, яке періодично проводить Європейська організація з рідкісних захворювань EURORDIS, 24 % пацієнтів із рідкісними захворюваннями не отримували лікування через відсутність ЛЗ у їхній країні (у світі загалом це 7 % населення) і 15 % – з причин неспроможності оплатити лікування (проти 6 %) [4].

Відповідно до Глобальних цілей сталого розвитку Рада ЄС прийняла

Рекомендації щодо дій у сфері орфанних захворювань, одним із пріоритетів було визначено розроблення і впровадження державами ЄС до 2013 р. відповідних програмних документів. На виконання зазначених рекомендацій більшість держав розробили національні плани (NP) або стратегії (NS) щодо організації надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання та належного фармацевтичного забезпечення.

Аналіз статистичних даних свідчить, що в Україні у близько 5 % населення діагностовано рідкісні захворювання, 80 % з них генетично обумовлені, мають тяжкий і хронічний перебіг. Найбільш поширеними серед орфанних захворювань в Україні визнані ФКУ/ГФА, муковісцидоз, хвороба Крона, муковісцидоз, ювенільний ревматоїдний артрит, хвороба Гоше, гемофілія, легенева гіпертензія, мукополісахаридоз (МПС). Переважна більшість Р(О)З проявляються у ранньому віці. 65 % Р(О)З мають тяжкий інвалідизуючий перебіг, 35 % – дуже високу летальність і є причиною смерті немовлят. 10 % дітей, що страждають на Р(О)З помирають у віці до п'яти років, 12 % – у віці 5-15 років [37].

Такі пацієнти потребують позиттивного дороговартісного лікування. Доступність технологій для діагностики та лікування Р(О)З надзвичайно низька, що можна пояснити надмірно високими витратами на розробку та дослідження (*англ.* research and development – R&D) таких МТ з одного боку та розподілом цієї вартості на досить незначну когорту орфанних пацієнтів – з іншого. Упровадження інноваційних МТ у медичну практику гальмується, зокрема, через певні процедурні проблеми щодо їх реєстрації (отримання доступу на ринок – marketing access) та обмеження щодо проведення повноцінних клінічних досліджень, що унеможлиблює отримання достовірних доказів. Прийняття рішень щодо фінансування таких МТ також залежить від результатів їхньої оцінки.

## 1.2 Роль і місце оцінки медичних технологій у забезпеченні доступу та доступності засобів для лікування рідкісних захворювань

Для лікування рідкісних (орфанних) захворювань часто застосовуються інноваційні МТ: лікарські засоби, медичні вироби й обладнання, продукти спеціального медичного харчування, які мають високу вартість, і, разом із тим, недостатньо доказів щодо їх клінічної ефективності й безпеки. Тож, доцільність їхнього застосування та проведення належної оцінки медичних технологій (ОМТ) за умов відсутності альтернатив та обмеженого фінансування є актуальним питанням сучасної охорони здоров'я. З іншого боку, через обмежену популяцію пацієнтів неможливо отримати якісні докази, тож для забезпечення доступу і доступності орфанних ЛЗ застосовуються програми раннього доступу, такі як програма милосердного використання (*англ.* Compassionate Use Program – CUP) і умовне схвалення, (*англ.* Temporary Recommendation for Use – RTU), а також централізовані публічні закупівлі за договорами керованого доступу (ДКД) тощо. Рішення про доцільність застосування і фінансування таких МТ ухвалюються регуляторними органами на базі різних критеріїв. Проведення повноцінної ОМТ для орфанних препаратів, на нашу думку, недоцільне, оскільки потребує значних фінансових, часових і кадрових ресурсів.

За результатами проведеного аналізу були визначені суттєві відмінності у підходах до проведення ОМТ (рис. 1.1) для орфанних препаратів, що врешті-решт впливало на швидкість доступу МТ на ринок і кількість ЛЗ, що відшкодовуються в системі ОЗ і медичного страхування.

Так, у Німеччині реімбурсація ЛЗ починається після схвалення Європейською агенцією лікарських засобів (ЕМА). При реєстрації таких ЛЗ ціни встановлюються на рівні, запропонованому виробниками терміном на один рік і у подальшому, якщо середньорічна вартість лікування не перевищує 50 млн євро, ціна залишається постійною.



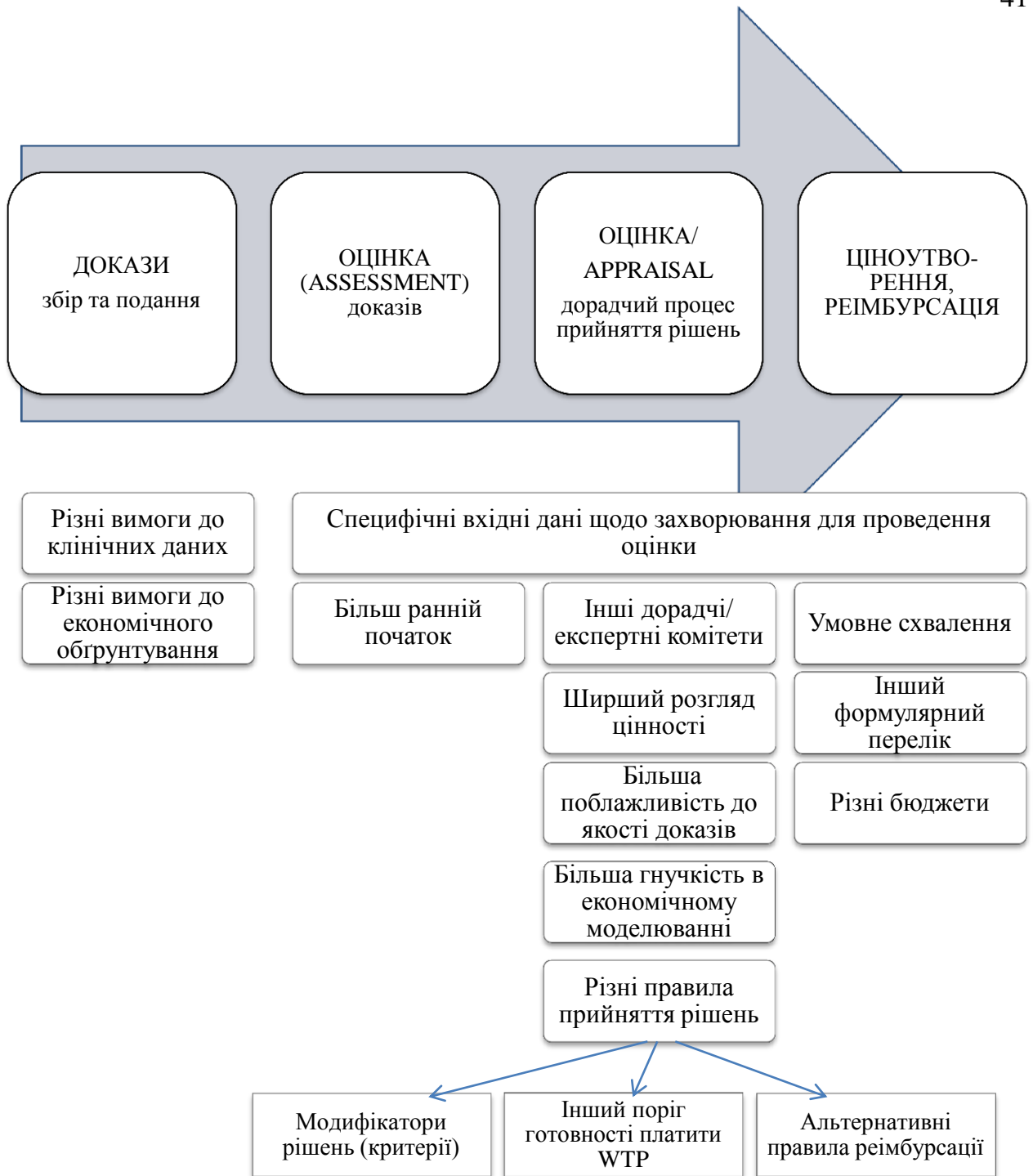


Рис. 1.1 Особливості проведення ОМТ для орфанних препаратів

Для більш вартісних ЛЗ уповноважений орган Федеральний об'єднаний комітет G-BA (нім. Gemeinsamer Bundesausschuss), який представляє лікарів, лікарні і страхові фонди, оцінює додаткову терапевтичну користь, надану на основі доказів, зібраних під час початкових клінічних випробувань, або даних із реальної клінічної практики (RWD – *англ.* real world data) або доказів

(RWE – *англ.* real world evidence), отриманих протягом першого року дії реєстраційного посвідчення. Разом із тим, критерії доказів орфанних ЛЗ є менш жорсткими, тому виробникам не потрібно доводити порівняльну ефективність щодо існуючого стандарту. Крім того, якщо через рік не отримано достатніх даних, вважається, що ЛЗ має «корисність, що не піддається кількісному оцінюванню». Після завершення початкового аналізу G-BA національна асоціація медичних страховиків і виробник домовляються про ціну з урахуванням додаткових переваг ЛЗ. Така система дозволяє швидко відшкодувати витрати на нові ЛЗ для лікування P(O)З, разом із тим, за оцінками експертів, лише 50-60 % ЛЗ досягають успіху на III фазі клінічних випробувань. У цьому контексті пом'якшення критеріїв щодо якості доказів може мати негативні наслідки у вигляді неефективності чи неналежної безпеки ЛЗ [15].

У Великій Британії препарати-сироти швидко потрапляють на ринок, рішення про відшкодування ухвалюють на базі результатів аналізу витрат і вигод, що проводить Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (*англ.* National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE). Національна служба охорони здоров'я Англії (*англ.* National Health System – NHS) покриває вартість 68 орфанних ЛЗ, Шотландія – 55, Уельс – 47. Відносно препаратів-сиріт для ультрарідкісних захворювань передбачено окрему процедуру високоспеціалізованої технології (*англ.* high-special technology – HST), коли експертами береться до уваги більш широкий спектр доказів. Крім того, якщо NICE встановлює інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат ICER до £20,000-30,000 за QALY (рік життя з поправкою на якість), то для продуктів HST цей показник становить мінімум £100,000. Якщо лікування забезпечує дуже значну користь – понад 30 QALY – поріг готовності платити зростає до £300,000 [94]. У 2022 р. експертним комітетам надано можливість розгляду ширшого спектру доказів, включаючи реальні дані та дані від пацієнтів і прийняти вищий рівень невизначеності. Швидкі рішення щодо реімбурсації обумовлені більш раннім початком

оцінки (до схвалення регуляторних органів). Так, розгляд Lanadelumab, Elosulfase alfa та Nusinersen sodium було розпочато за 10-15 місяців до отримання дозволу, це дає змогу здійснювати реімбурсацію вже через 2-4 місяці. Фонд інноваційних лікарських засобів NICE може надати умовний доступ, поки збирають реальні дані та результати від пацієнтів [116, 141, 142, 143, 152].

У Франції уповноважений орган – Вище управління охорони здоров'я (фр. Haute Autorité de Santé – HAS) проводить аналіз витрат і вигод, для орфанних ЛЗ – визначає відносну терапевтичну цінність за спрощеними процедурами. HAS передає свої результати до Економічного комітету медичних продуктів (CEPS). Якщо загальна річна вартість використання ЛЗ становить менше 30 млн євро, то приймається рекомендована виробником ціна, в іншому випадку CEPS веде переговори з виробником. Обмеження на основі ICER не існує, але це не обов'язково прискорює процес. ОМТ зазвичай триває кілька місяців, переговори можуть тривати набагато довше. Починаючи з 1994 р. у Франції діє низка схем тимчасового раннього доступу, (фр. Authorisation temporaire d'utilisation – ATU), які дозволяють отримати доступ до ЛЗ, які ще не мають офіційного схвалення [15, 70].

В Австралії відшкодовується більшість ЛЗ-сиріт, але доступ на ринок для нових ЛЗ обмежений – для ухвалення рішень потрібно набагато більше часу і пацієнти очікують офіційного рішення за результатами ОМТ, що проводиться Консультативним комітетом фармацевтичних пільг (англ. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC) для включення до Схеми фармацевтичних пільг (англ. Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS). Комітет PBAC не має спеціальних правил щодо оцінки цінності орфанних ЛЗ. Крім того, препарати-сироти часто не включають до PBS під час першого застосування, що призводить до затримок у доступі та збільшення витрат через плату за повторні заявки. У разі відхилення заявки на включення до PBS, ЛЗ можуть бути включені до Програми життєво необхідних ЛЗ (англ. The Life Saving Drugs Program – LSDP). На противагу економічної

ефективності, ця програма враховує докази збільшення очікуваної тривалості життя, наявність альтернативних МТ, економічний тягар для пацієнта, референтні ціни, можливості збору реальних даних для усунення невизначеності результатів. Процес ухвалення рішення про відшкодування в Австралії може тривати протягом двох-чотирьох років і більше. Використання традиційної оцінки економічної ефективності ЛЗ у Австралії призводить до значної кількості відмов і затримки доступу пацієнтів.

Аналіз підходів до проведення ОМТ орфанних ЛЗ свідчить про значні відмінності у застосуванні критеріїв і процедур оцінки у різних країнах, що не може не впливати на результати і швидкість ухвалення рішень, що у свою чергу, відображається на забезпеченні доступу і доступності МТ для пацієнтів, що страждають на рідкісні захворювання.

### 1.3 Класифікація та епідеміологія рідкісних метаболічних захворювань

Гіперфенілаланінемії (ГФА) – це генетично гетерогенна група спадкових захворювань, обумовлених порушенням метаболізму фенілаланіну (Phe) або пов'язаних із ним біохімічних процесів. Найбільш поширеною причиною порушення обміну Phe є дефіцит ферменту фенілаланін-4-гідроксилази (ФАГ), що забезпечує перетворення Phe у тирозин. Виділяють також форми ГФА, пов'язані з порушенням обміну тетрагідробіоптерину (BH4) – кофактору, залученого в процес гідроксилювання ароматичних амінокислот. Рання діагностика і адекватне лікування дозволяють коригувати порушений метаболізм, є запорукою повної медико-соціальної реабілітації пацієнтів із ФКУ.

Фенілкетонурія виникає внаслідок дефіциту печінкового ферменту фенілаланінгідроксилази (ФАГ), який зустрічається приблизно у 1 з 24 000 людей, а в усьому світі на нього страждають 450 000 осіб [89, 153]. ФКУ – це

вроджене порушення метаболізму фенілаланіну (Phe), спричинене патогенними варіантами в гені ФАГ. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом [44].

Фермент ФАГ, що експресується переважно в печінці (а також у нирках і підшлунковій залозі), відповідає за перетворення Phe на тирозин (Tyr) у реакції, яка вимагає ко-субстрату тетрагідробіоптерину (BH<sub>4</sub>). Повідомляється, що 10–20 % типового споживання Phe із їжею утилізується під час нормального білкового обміну, а решта перетворюється на Tyr за допомогою ферменту ФАГ. Дефіцит ФАГ призводить до накопичення Phe в усіх тканинах організму (включаючи кров) і відносного дефіциту тирозину. ГФА є основною біохімічною аномалією ФКУ, при якій концентрація Phe в крові перевищує нормальний діапазон 35–120 мкмоль/л [44].

Залежно від максимальної концентрації Phe до початку терапії (при необмеженому споживанні білка) ФКУ можна розділити на окремі типи (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

### Класифікація гіперфенілаланінемії залежно від рівня Phe в крові

	«Класична» ФКУ	Помірна ГФА	М'яка (не ФКУ) ГФА
Рівень Phe мкмоль/л	>1200	600 -1200	120-600
Рівень Phe мг/дл	> 20	10-20	<10
Залишкова активність ФАГ	<1 %	1-5 %	>5 %

При ГФА Phe-опосередкована конкуренція за зв'язування з амінокислотним транспортером LAT1 (також відомим як SLCA7A5) може порушувати проникнення ароматичних кислот фенілаланіну, тирозину і триптофану (тобто Phe, Tyr і Trp) й інших замінних амінокислот (наприклад, лейцину, ізолейцину, валіну, метіоніну, треоніну та гістидину) в мозок через гематоенцефалічний бар'єр шляхом натрій-незалежного переносу. Дефіцит,

що виникає внаслідок цього, є причиною зниженого синтезу церебральних білків у дорослих пацієнтів із ФКУ і сприяє дефіциту нейромедіаторів у мозку. Окремі натрій-залежні транспортери амінокислот можуть перекачувати амінокислоти ззовні мозку назад у циркуляцію і можуть модулювати будь-які порушення амінокислотного гомеостазу в мозку [44]. Таким чином, пероральні добавки великих нейтральних амінокислот (*англ.* Large Neutral Amino Acids – LNAA), крім Phe, можуть бути корисними для корекції амінокислотного дисбалансу в головному мозку [100, 101, 102, 154]. Оскільки Тур є попередником нейромедіаторів у префронтальній корі головного мозку, дефіцит Тур асоціюється з когнітивною дисфункцією та синдромом дефіциту уваги й гіперактивності (СДУГ) у пацієнтів із ФКУ, а також зі зниженням синтезу меланіну, що сприяє світлій шкірі та волоссю. Дефіцит моноамінових нейромедіаторів (наприклад, серотоніну та норадреналіну) у мозку пацієнтів із ФКУ часто асоціюється з деякими когнітивними й нервово-психічними симптомами [44].

Нелікована ФКУ асоціюється з мікроцефалією, розумовою відсталістю, епілепсією, гіпопігментацією, затримкою росту та екземою. Зниження рівня ВН4 у префронтальній корі головного мозку також відіграє центральну роль у розвитку когнітивної дисфункції при ФКУ [96].

Слід зазначити, що ВН4 і білок DNAJC12 можуть також виступати в ролі шаперонів, які сприяють правильному згортанню (фолдінгу) мономеру ФАГ. Таким чином, невелика кількість випадків ГФА спричинена дефектами метаболізму ВН4 або патогенетичними варіантами гена DNAJC12. Успадкована недостатність ВН4 є причиною ФКУ в 2 % випадків, виявлених під час скринінгу новонароджених, що вимагає призначення ВН4 і дієтичного обмеження Phe в якості лікувального курсу [43, 119, 121, 159].

Поширеність ФКУ широко варіює між етнічними групами й географічними регіонами. За оцінками, у світі ФКУ зустрічається в 1 випадку на 23 930 живонароджених і вражає близько 0,45 млн осіб, з яких щонайменше дві третини потребують лікування. З точки зору етнічної

приналежності, поширеність, як правило, найвища серед білих або східноазіатських популяцій (1 на 10 000-15 000 живонароджених) [89, 153]. З точки зору географії, вона є найнижчою в країнах Азії, за винятком Китаю, і найвищою – в країнах Європи та Близького Сходу [43].

Найнижчі показники поширеності ФКУ в Азії зареєстровано в Таїланді (1 : 227 273), Японії (1 : 125 000), Філіппінах (1 : 116 006) і Сінгапурі (1 : 83 333); виключенням є Китай, де поширеність (1 : 15 924) більш порівнянна з європейською [44]. На Близькому Сході найвищі показники поширеності спостерігаються в Єгипті, Ірані та Йорданії, де захворюваність становить приблизно 1 : 5 000 новонароджених. Інші високі показники поширеності ФКУ становлять 1 : 6 409, 1 : 6 667, 1 : 14 245, 1 : 14 286, 1 : 14 493 та 1 : 22 222 в Ізраїлі, Туреччині, Саудівській Аравії, Іраку, Об'єднаних Арабських Еміратах і Бахреїні, відповідно. Надзвичайно висока поширеність у деяких популяціях/регіонах може бути пов'язана з високим рівнем кровноспоріднених шлюбів і генетичного дрейфу/міграції, особливо в арабських країнах Перської затоки, на Близькому Сході та Сході. Поширеність у Південній Америці коливається від 1 : 25 000 до 50 000 живонароджених, причому в північній частині континенту вона нижча, ніж у південній [43, 44, 47, 89, 153].

В Україні за даними неонатального скринінгу поширеність фенілкетонурії (ФКУ) / гіперфенілаланінемії (ГФА) в різних регіонах України коливається від 1 : 6 000 до 1 : 10 000, середня частота цього захворювання серед немовлят складає 1 : 7 697 – 1 : 7 027. В Україні за рік народжується від 65 до 75 дітей із ФКУ/ГФА. Частіше зустрічається класична форма ФКУ, при якій ефективним методом лікування є дієтотерапія, на частку «атипових» форм захворювання припадає 1-3 % випадків [47].

Фенілкетонурія (ФКУ, хвороба Фелінга) – важке спадкове порушення обміну амінокислот, а саме реакцій перетворення незамінної амінокислоти фенілаланіну (Phe) в тирозин [65]. Ускладнення ФКУ пов'язані з ураженням центральної нервової системи (ЦНС) і розвитком психічних неврологічних

порушень. У разі ранньої верифікації діагнозу й призначення дієти прогноз умовно сприятливий (повністю вилікувати захворювання неможливо, але можна попередити токсичний вплив Phe та його похідних).

Частота цієї патології у різних країнах становить від 1 : 6000 до 1 : 10000, в Україні цей показник приблизно 1 : 7000. Тому ФКУ належить до орфанних захворювань – рідкісних вроджених або набутих нозологій, які характеризуються хронічним перебігом патологічного процесу з тенденцією до прогресування, дистрофічних змін у органах і ранньої інвалідизації дитини.

За статистичними даними, в Україні станом на 19.04.2022 р. контингент дітей-інвалідів віком до 16 років із ФКУ становив 825 осіб, із них 77 – віком до трьох років. Вперше у звітному році було встановлено діагноз 29 пацієнтам дитячого віку. На жаль, наразі відсутній реєстр пацієнтів із рідкісними (орфанними) захворюваннями [60]. Аналіз поширеності ФКУ свідчить, що найбільше пацієнтів дитячого віку знаходяться на обліку у м. Київ (83), Харківській області (78), Дніпропетровській (71), Житомирській (52), Одеській (45). У 2020 р. зареєстровано 44 випадки захворювання ФКУ, установлених вперше в житті (найбільше – в Одеській, Рівненській області (по 5), у Житомирській області (4) й м. Києві (4)) [42].

Усього в Україні, за даними офіційної статистики, діагноз ФКУ встановлено у близько 1000 дітей до 18 років і понад 500 дорослих. У Великій Британії, за даними Національної служби охорони здоров'я (NHS), близько 2000 осіб страждають на ФКУ [41].

Отже, ФКУ справедливо відносять до найбільш розповсюджених P(O)З, що потребує особливої уваги та вжиття дієвих заходів щодо покращення медичної і фармацевтичної допомоги таким пацієнтам.

## Резюме

1. Проведено аналіз і систематизовано дані сучасних наукових джерел літератури щодо рідкісних (орфанних) захворювань, які визнані глобальною



проблемою охорони здоров'я у зв'язку зі складнощами їхньої діагностики, лікування, зокрема, відсутністю затверджених МТ та якісних доказів щодо їх ефективності й безпеки, а також величезним впливом на бюджети країн.

3. Опрацьовано та узагальнено дані наукових джерел щодо ролі й місця ОМТ у забезпеченні доступу і доступності ліків та інших МТ для лікування рідкісних захворювань. Досліджено сучасні підходи щодо ухвалення рішень стосовно застосування інноваційних МТ для лікування рідкісних захворювань (оцінка при допуску на ринок) і доцільності фінансування (державні закупівлі, реімбурсація, договори керованого доступу).

2. Наведено характеристику й класифікацію рідкісних метаболічних захворювань, обумовлених генетичними порушеннями обміну ароматичних амінокислот (зокрема, фенілаланіну – Phe). Встановлено, що згідно з сучасними уявленнями виділяють три основні види фенілкетонурії (ФКУ), серед яких найбільш поширеною формою (близько 98 %) є класична ФКУ.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Podgaina M. V., Sliptsova N. A., Tutuk V. V. Analysis of the number of registered patients with rare diseases in some regions of Ukraine. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 6. С. 28-36. doi.org/10.32352/0367-3057.6.21.03 (*Особистий внесок – визначення мети і завдань дослідження, оброблення результатів, оформлення статті до друку*).
2. Тутук В. В., Назаркіна В. М., Подольський І. М. Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурія і гіперфенілаланінемія Харків, НФаУ, 2023 р. – 100 с. (*Особистий внесок – визначення мети і завдань дослідження, проведення систематичного пошуку джерел доказових даних, клінічних настанов, результатів клінічних досліджень, оброблення результатів, оформлення до друку*).
3. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Аналіз забезпечення дітей, хворих на фенілкетонурію, продуктами для спеціальних медичних цілей. *Health &*

*Education*. 2023. Вип. 1, С. 50-55. DOI: 10.32782/health-2023.1.10

4. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Сучасні медичні технології діагностики й лікування фенілкетонурії: доступність для пацієнтів. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Харків, 14-15 березня 2023 р. / ред. кол.: А.С. Немченко та ін. Харків: НФаУ, 2023. С. 183-194.
5. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності ліків і продуктів спеціального медичного харчування для лікування фенілкетонурії. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали VIII Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (27 квітня 2023 р., м. Харків) / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. Харків: НФаУ, 2023. С. 316-319.
6. Тутук В. В., Назаркіна В. М., Подольський І. М. Вроджені порушення метаболізму фенілаланіну як сучасна медико-соціальна проблема. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 16 листопада 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 479-480.
7. Назаркіна В. М., Тутук В. В., Немченко А. С., Бабенко М. М. Оцінка медичних технологій у забезпеченні доступу та доступності засобів для лікування рідкісних захворювань. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 352-355 (Серія «Наука»).

Матеріали розділу відображені в 3 наукових статтях, 1 методичних рекомендаціях та 3 наукових тезах [10, 15, 40, 42, 43, 44, 60].

## РОЗДІЛ 2

### МЕТОДОЛОГІЯ, ОСНОВНІ НАПРЯМКИ, ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА МЕТОДИ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Методологія та основні напрямки дослідження

У терапії рідкісних захворювань важливу роль відіграє вирішення організаційних, соціальних та економічних питань з урахуванням результатів ОМТ. З огляду на це, доцільним є аналіз сучасного стану нормативно-правової бази, що регулює надання допомоги орфанним пацієнтам і проведення таких досліджень, як науково-методичні, організаційно-економічні, маркетингові й фармакоеконімічні, соціально-економічні. Методологічну базу дисертаційної роботи становлять науково-методичні підходи щодо організації надання доступної й дієвої фармацевтичної допомоги хворим на RDs в Україні, включаючи основні тенденції розвитку та впровадження світового досвіду ОМТ. Виходячи з проблем, що пов'язані з наданням та організацією медико-фармацевтичної допомоги орфанним пацієнтам, нами були сформовані завдання, методика та основні напрямки дисертаційного дослідження. Велика увага у дослідженні приділялась підходам до надання фармацевтичної допомоги пацієнтам, що страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, в Україні й розвинених країнах світу, зокрема у Великій Британії (оскільки ця країна характеризується однією з найбільш пацієнт-орієнтованих систем охорони здоров'я, розвинутою системою соціального медичного страхування, реімбурсації та оцінки медичних технологій). Зважаючи на масштабність і гостроту проблеми, що розглядається, а також аналіз раніше проведених наукових досліджень з обраної тематики, чинних нормативно-правових документів, нами були відібрані наступні напрямки прикладних досліджень:

- дослідження сучасного стану епідеміологічної ситуації у світі та Україні щодо захворювань на рідкісні порушення амінокислотного обміну

- (ФКУ/ГФА);
- аналіз нормативно-правової бази, що регулює надання фармацевтичної допомоги орфанним пацієнтам;
  - аналіз клінічних настанов і міжнародних консенсусних документів щодо лікування ФКУ/ГФА;
  - сканування горизонту у сфері розробки інноваційних ЛЗ і засобів передової терапії (генної, клітинної терапії тощо);
  - маркетинговий аналіз ринку МТ, рекомендованих для лікування ФКУ/ГФА;
  - клініко-економічний і фармакоеконічний аналіз лікування пацієнтів із ФКУ/ГФА (фармакологічної та нутритивної терапії);
  - аналіз показників цін і доступності ЛЗ і продуктів СМХ для пацієнтів із ФКУ/ГФА;
  - проведення анкетування пацієнтів із ФКУ та членів їх сімей із метою виявлення проблем під час реалізації державних і регіональних програм фармацевтичного забезпечення пацієнтів із рідкісними захворюваннями;
  - прогнозування впливу на бюджет МТ для лікування рідкісних метаболічних захворювань;
  - розробка науково-методичних підходів щодо удосконалення системи фармацевтичного забезпечення пацієнтів, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання;
  - обґрунтування напрямів реалізації регіональної програми щодо забезпечення орфанних пацієнтів на основі ОМТ.

## 2.2 Загальна методика та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети й основних завдань дисертаційної роботи нами була розроблена методика проведення дослідження, яка представлена на рис. 2.1.

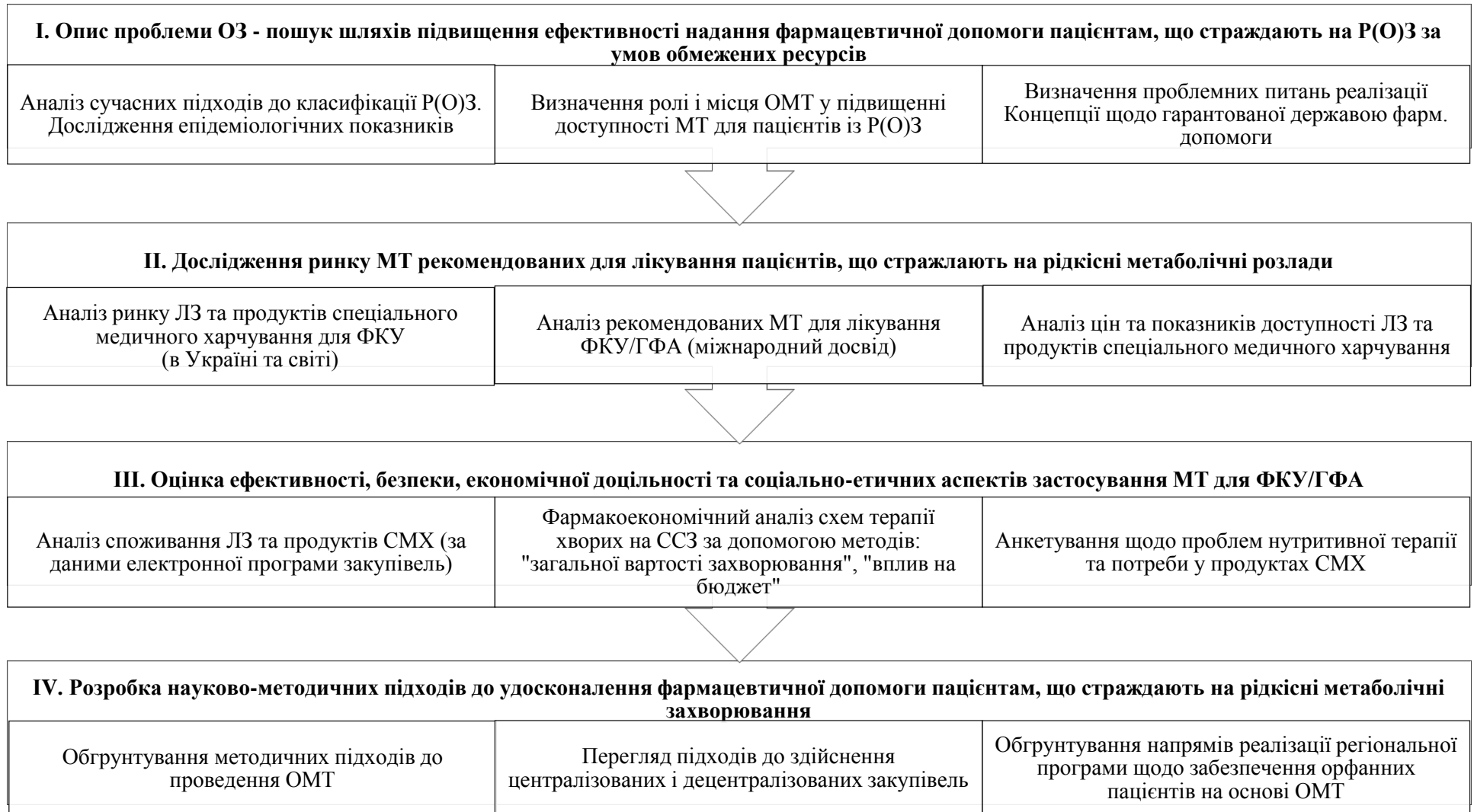


Рис. 2.1 Методика проведення дисертаційного дослідження

На першому етапі дослідження був здійснений аналіз епідеміологічних показників (зокрема, захворюваності та поширеності) ФКУ/ГФА в Україні та світі з урахуванням розподілу пацієнтів за віком. Епідеміологічні показники досліджувалися за статистичними даними мережі Orphanet [115], Центру громадського здоров'я МОЗУ [48] і результатами неонатального скринінгу за 2005-2022 рр. (дані Міжобласного спеціалізованого МГЦ – центру рідкісних (орфанних) захворювань м. Харків).

Далі зважаючи на особливості рекомендованої протоколами терапії, проведено аналіз сучасного стану фармацевтичного забезпечення хворих із метою виявлення відмінностей у процесі діагностики й лікування патологій амінокислотного обміну в Україні та світі. Також нами досліджені основні проблеми реалізації права пацієнтів на отримання гарантованої державною безоплатної медичної допомоги, зокрема, ЛЗ і життєво необхідного СМХ.

Другий етап включав проведення маркетингового аналізу ринку МТ, які рекомендовані для лікування пацієнтів, що страждають на рідкісні метаболічні розлади (зокрема, ФКУ/ГФА). Визначено сучасні підходи до терапії рідкісних метаболічних захворювань за даними клінічних протоколів і консенсусних документів [1, 58, 71, 76, 78, 96, 105, 117, 122, 137, 151, 157]. Проведено аналіз вітчизняного ринку продуктів спеціального медичного харчування (амінокислотних сумішей без фенілаланіну), а також ЛЗ, які можуть використовуватися в окремих випадках для лікування ФКУ/ГФА. Проведено аналіз цін і показників доступності ЛЗ і продуктів СМХ. Для здійснення аналізу було використано електронну систему закупівель, оскільки ці МТ закуповуються закладами і установами ОЗ на регіональному та локальному (госпітальному) рівні.

**Формули, які були використані у маркетингових дослідженнях  
ринку продуктів СМХ**

Показник	Формула розрахунку	Значення показників
Групові індекси ( $I_g$ )	$I_g = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I_i$ $I_p = \frac{\bar{P}_i}{\bar{P}_{io}}$	$I_p$ – ланцюговий індекс цін; $\bar{P}_i$ – середня арифметична зважена оптова ціна і-го ЛЗ у поточному періоді; $\bar{P}_{io}$ – середня арифметична зважена оптова ціна і-го препарату в попередньому періоді; $n$ – кількість ЛЗ у групі, що досліджується.
Коефіцієнт ліквідності цін ( $C_{liq}$ )	$C_{liq} = \frac{P_{max} - P_{min}}{P_{min}}$	$P_{max}$ – максимальна ціна ЛЗ за відповідний період часу; $P_{min}$ – мінімальна ціна ЛЗ за відповідний період часу.
Коефіцієнт доступності (D)	$D = \frac{I_x \times Z_{min}}{I_s \times V_k}$	$I_x$ – індекс зміни середньої заробітної плати за відповідний період; $I_s$ – зведений індекс цін; $Z_{min}$ – мінімальна заробітна плата за певний період часу; $V_k$ – вартість споживчого кошика у період, що досліджується

На третьому етапі за загальною методологією ОМТ проведено оцінку ефективності, безпеки, економічної доцільності й соціально-етичних аспектів застосування МТ для ФКУ/ГФА.

Загальний алгоритм проведення дослідження представлено на рис. 2.1.

Для забезпечення належної оцінки цінності МТ і доцільності її застосування (та фінансування) важливо чітко сформулювати мету і завдання дослідження за принципом PICO (P – популяція, I – інтервенція (втручання), C – компаратор (аналог), O – результати). У цьому контексті потрібно:

- провести аналіз статистичних даних щодо захворюваності і поширеності в Україні та світі за даними офіційної статистики;
- здійснити опис інтервенції (втручання), визначити основні характерні риси МТ за протоколами лікування. Відповідно до Настанови з державної

оцінки медичних технологій СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023 [2] передбачено, що ЛЗ має бути оцінений із точки зору таких аспектів: наявність реєстраційного посвідчення в Україні, для незареєстрованих МТ – дати й місця їх реєстрації в інших країнах та умови, визначені регуляторними органами США, Швейцарії, Японії, Австралії, Канади або зареєстрований за централізованою процедурою ЕМА (за наявності таких даних); механізм дії, фармакотерапевтична група, код АТС; умови, за яких ЛЗ, має бути доступним або відшкодованим (наприклад, Національний перелік ОЛЗ, номенклатури ЛЗ, що закуповуються за кошти бюджету для виконання програм і здійснення централізованих заходів з ОЗ, регіональні закупівлі, тощо); умови та фахові компетенції, необхідні для застосування МТ; необхідний моніторинг використання МТ (з міркувань ефективності й безпеки) тощо. Важливо визначити роль і місце МТ у терапії або діагностиці: лінія лікування (зокрема, самостійне застосування чи у складі певної схеми як доповнення), обмеження лікування та тривалість терапії. У цьому сенсі важливо визначити клінічний маршрут пацієнта (*англ.* care pathway), що включає всі етапи виконання діагностичних тестів і лікувальних процедур, консультацій лікарів, додатково може включати МТ, які використовуються для усунення несприятливих наслідків/ побічних реакцій;

- визначити компаратор (аналог) – технологію порівняння, у разі відсутності альтернатив компаратором виступає плацебо;
- визначити кінцеві точки (результати), які будуть слугувати основними критеріями при порівнянні (зниження летальності, уникнення тяжких ускладнень тощо).

У даному конкретному випадку клінічне питання можна сформулювати таким чином: вивчити клінічну ефективність і безпеку МТ лікування ФКУ/ГФА у порівнянні з плацебо;

*Population:* пацієнти з ФКУ;

*Intervention:* дієтотерапія (diet-for-life) з використанням SLPF-ПКУ;



*Comparator:* плацебо;

*Outcomes:* досягнення цільового рівню Phe у крові, показники нейрокогнітивного розвитку.



Рис. 2.2 Дизайн дослідження

Не менш важливим питанням є правильна побудова стратегії наукового пошуку та критичний аналіз літературних джерел. Для дослідження питання порівняння клінічної ефективності МТ лікування ФКУ було проведено пошук джерел інформації щодо доказових даних у базах даних PubMed,

Cochrane, у галузевих стандартах у сфері ОЗ України, на сайтах міжнародних профільних організацій відповідно до розробленої стратегії пошуку.

*Ключові терміни для пошуку:* «pku diet», «phenylalanine-free amino acid». Було застосовано фільтри «Free full-text», «Meta-Analysis», «Systematic Review», для пошуку було обрано період 2013-2023 рр. Пошук літератури був обмежений англomовними статтями й повнотекстовими публікаціями у вільному доступі.

За результатами пошуку згідно визначених критеріїв у базі даних PubMed і The Cochrane Library database було знайдено 147 публікацій. Для подальшого аналізу було відібрано 3 публікації. До уваги взято галузеві стандарти у системі ОЗ України [1, 58] та міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн [71, 76, 78, 96, 105, 117, 122, 137, 151, 157].

З метою дослідження клінічної ефективності продуктів СМХ (амінокислотних сумішей) щодо досягнення цільових показників метаболічного статусу пацієнтів із ФКУ на базі Харківського міжобласного спеціалізованого медико-генетичного центру рідкісних (орфанних) захворювань у 2019-2020 рр. було проведено дослідження результатів біохімічних показників крові чотирьох груп пацієнтів від 4 до 29 років, що вживали різні амінокислотні суміші.

Проведено ґрунтовні дослідження у сфері забезпечення нутритивної терапії з урахуванням фізіологічних потреб у живильних речовинах і енергії для пацієнтів із ФКУ/ГФА різних вікових груп. Розроблено склад і технологію цілої лінійки продуктів SLPF-PKU з урахуванням обмежень щодо вмісту фенілаланіну (макаронні вироби, хліб, суміші для випікання, печиво тощо). Отримано необхідні дозволи й організовано серійне виробництво низькобілкових харчових продуктів для пацієнтів, що страждають на порушення обміну амінокислот. Попередньо було проведено маркетингове дослідження ринку продуктів SLPF-PKU та опитування споживачів для визначення їх думок і обґрунтування потреби.

Проведено аналіз лікарських призначень, асортименту та цін на SLPF-PKU з використанням даних системи закупівель ProZorro за кодом Єдиного закупівельного словника ДК 021:2015: 15880000-0 «Спеціальні продукти харчування, збагачені поживними речовинами» (укладені договори й специфікації до них). Визначено ціну умовного 1,0 граму білку для порівняння різних амінокислотних сумішей.

Також для оцінки економічної доступності продуктів SLPF-PKU були розраховані показники адекватності платоспроможності Ca.s. за формулою:

$$C_{a.s} = \frac{\overline{P}_r}{W_{a.w}} \times 100\%,$$

$C_{as}$  – коефіцієнт адекватності платоспроможності;

$P_r$  – середня роздрібна ціна ЛЗ за певний період (місяць, квартал, рік);

$W_{aw}$  – середня заробітна плата за певний період (місяць, квартал, рік).

При моделюванні та розрахунках впливу на бюджет окремих територіальних громад використані статистичні показники поширеності ФКУ за регіонами, ураховуючи, що продукти SLPF-PKU закуповуються за кошти місцевих бюджетів відповідно до чинного законодавства. Потребу у білку спеціального лікувального призначення визначено за стандартизованим методом (з урахуванням затверджених норм для хворих різного віку, що перебувають на обліку). Прогноз витрат складено за актуальними цінами прайс-листів дистриб'юторів та даними електронної системи закупівель ProZorro.

З метою реалізації пацієнт-орієнтованого підходу та залучення пацієнтів до проведення ОМТ розроблено анкету та проведено опитування з використанням гугл-форм. Це дозволило дослідити соціально-економічні аспекти застосування МТ і визначити нагальні проблеми фармацевтичного забезпечення орфанних пацієнтів. Дослідження було проведено у 2021 р. за спеціально розробленою анкетною (додаток Б).

В опитуванні взяли участь 156 респондентів (дорослих пацієнтів із ФКУ та батьків пацієнтів віком до 18 років), що становить 11 % від загальної

кількості пацієнтів із ФКУ, що проживають в Україні). Анкетування стосувалося особливостей організації харчування пацієнтів, хворих на ФКУ. При проведенні соціологічного дослідження дотримано вимог Міжнародного кодексу ICC/ESOMAR із практики проведення маркетингових і соціальних досліджень, вивчення суспільної думки та аналізу даних. Була отримана інформована згода від учасників дослідження.

При проведенні аналізу економічної ефективності МТ для лікування ФКУ/ГФА були застосовані загальні підходи ОМТ, зазначені у Настанові з державної ОМТ (Настанова СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023 : наказ МОЗ України № 593 від 29.03.2021 р. у ред. наказу МОЗ України від 6.10.2023 р. № 1741) [2].

На жаль, через відносно малу популяцію пацієнтів, що страждають на рідкісні захворювання, обмежені можливості для отримання якісних доказів.

Для оцінки витрат на лікування ГФА/ФКУ був використаний метод визначення загальної вартості захворювання (*англ.* Cost of illness – COI), який передбачав включення до розрахунку прямих і непрямих витрат. До прямих медичних витрат були віднесені витрати на надання медичної допомоги: на діагностику захворювання, ЛЗ і продуктів СМХ, моніторинг стану пацієнта під час лікування, перебування в стаціонарі, вартість медичних процедур, оплата праці медичних працівників. Прямі немедичні витрати включали витрати, що безпосередньо не стосуються надання медичної допомоги, а саме: витрати на транспортування пацієнта до ЗОЗ, дієтичне харчування, оплата праці немедичного персоналу (догляд), інші витрати на управління ЗОЗ. Непрямі витрати, визначені як витрати в масштабах соціуму, пов'язані із захворюванням та його наслідками, до яких належать витрати на компенсацію втрат продуктивності праці пацієнтів та їх домогосподарств.

Також було проведено моделювання показників впливу на бюджет (а саме місцеві бюджети Харківської, Полтавської, Чернігівської й Сумської областей) у 2023 р. для забезпечення продуктами СМХ хворих на ФКУ/ГФА різних вікових категорій, які знаходяться на обліку у певній територіальній

громаді (за статистичними даними Центру громадського здоров'я МОЗУ та результатами неонатального скринінгу за 2005-2022 рр.). Далі з урахуванням визначеної середньорічної потреби у спеціальному білку лікувального харчування для дітей із ФКУ (Наказ МОЗ України від 03.09.2017 р. № 1073) [22] і розрахованої ціни грама білку визначені прогнозні витрати для кожної вікової категорії пацієнтів.

З метою дослідження соціальних та організаційних аспектів ОМТ було узагальнено закордонний досвід забезпечення орфанних хворих. Проведено аналіз політики щодо рідкісних захворювань у Великій Британії – проведено аналіз наукових публікацій і нормативних документів (зокрема, BNF, List of Special Low Protein/Low Phenylalanine Foods on Prescription NSPKU, Prescription Guideline of NSPKU) [103, 161].

З огляду на важливість юридичних аспектів застосування МТ, проведено узагальнення та систематизацію нормативно-правової бази, що регулює питання фармацевтичного забезпечення хворих на RDs, проведення ОМТ і підвищення доступності МТ. Здійснено контент-аналіз регіональних програм надання допомоги пацієнтам з орфанними захворюваннями. У цілому, за результатами аналізу, проведеного на третьому етапі, було виявлено подальші загальнодержавні тенденції у напрямку розвитку урядових і регіональних програм фармацевтичного забезпечення пацієнтів із рідкісними захворюваннями.

На четвертому етапі представлено науково-методичні підходи до удосконалення фармацевтичної допомоги пацієнтам, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання. Обґрунтовано методичні підходи до проведення ОМТ для рідкісних високовартісних МТ у ситуації невизначеності. Удосконалено підходи до здійснення централізованих і децентралізованих закупівель продуктів СМХ. Визначено напрями реалізації регіональної програми щодо забезпечення орфанних пацієнтів на основі ОМТ.

## Резюме

Окреслено основні напрямки дослідження та обґрунтовано вибір методики для його проведення. Опрацьовано науково-методичні підходи щодо організації надання доступної фармацевтичної допомоги пацієнтам із рідкісними метаболічними захворюваннями в Україні з урахуванням основних тенденцій розвитку та впровадження досвіду країн світу щодо ОМТ.

Описано методику проведення дослідження за чотирма основними етапами, які можна в загальному вигляді сформулювати таким чином: I – визначення проблем надання фармацевтичної допомоги хворим на рідкісні захворювання (зокрема, рідкісні спадкові порушення метаболізму амінокислот); II – дослідження ринку МТ, рекомендованих для лікування пацієнтів із ФКУ/ГФА; III – оцінка ефективності, безпеки, економічної доцільності та соціально-етичних аспектів застосування МТ для ФКУ/ГФА; IV – розробка науково-методичних підходів до удосконалення фармацевтичної допомоги пацієнтам, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання. Для використаних методик характерними є чіткість і логічність, а послідовність і взаємозв'язок між розділами дисертаційного дослідження являють собою необхідну базу для вирішення поставлених завдань роботи.

## РОЗДІЛ 3

### ОЦІНКА ДОСТУПУ І ДОСТУПНОСТІ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФКУ/ГФА В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

#### 3.1 Сучасні медичні технології діагностики й лікування фенілкетонурії

Відповідно до поставленої мети та задач дисертаційного дослідження було проведено аналіз міжнародного досвіду організації діагностики, терапії та, зокрема, фармацевтичного забезпечення хворих на ФКУ/ГФА в аспекті забезпечення доступності відповідних МТ. Тобто насамперед було доцільно дослідити, які МТ існують на світовому ринку, як вони використовуються і чи є вони доступними для українського пацієнта і вітчизняної системи охорони здоров'я (з точки зору наявності на ринку та прийнятної ціни).

Наразі ФКУ вважається невиліковною, а для уникнення тяжких нейрокогнітивних і психологічних наслідків і ранньої інвалідизації використовуються МТ, спрямовані на зниження концентрації Phe у крові [53]. Для оптимального метаболічного контролю Американський коледж медичної генетики (*англ.* American College of Medical Genetics, ACMG) рекомендує позитивну підтримку концентрації Phe у діапазоні від 120 до 360 мкмоль/л [118].

Надважливим у цьому контексті є вчасне виявлення захворювання та ранній початок лікування. Основу сучасної діагностики ФКУ/ГФА складає масовий неонатальний скринінг (*англ.* newborn screening – NBS) – комплексне обстеження новонароджених, яке проводять для виявлення спадкової та вродженої патології у новонароджених. Раніше в Україні обстеження проводилося лише на чотири захворювання (зокрема і ФКУ), а з 2021 р. впроваджено розширений неонатальний скринінг на 21 рідкісне захворювання [19].

Скринінг NBS проводиться у два етапи: забір капілярної крові в усіх новонароджених здійснюється не раніше 48 год і не пізніше 5-ї доби після народження для визначення рівня Phe. Повторний забір крові проводять у немовлят, у яких виявлено рівень Phe більше 2 мг/дл або більше 120 ммоль/л, для встановлення діагнозу. Проведення NBS на ФКУ/інші ГФА дозволяє встановити діагноз на доклінічному етапі та попередити розвиток незворотного ураження ЦНС [20].

Проведено аналіз міжнародних керівних настанов і національних протоколів лікування пацієнтів із ФКУ (за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям МКХ–11 має шифр 5C50.0 Phenylketonuria, код ОРРНА:716). Метою лікування пацієнта з ФКУ є досягнення та підтримка цільового рівня Phe у крові, попередження розвитку симптомів ураження ЦНС та інших наслідків захворювання. Разом із тим, підходи до менеджменту ФКУ/ГФА значно відрізняються у різних країнах [58, 66, 71, 78, 96, 97, 99, 105, 109, 117, 122, 123, 131, 132, 137, 144, 151, 157]. Причому це стосується, зокрема, цільових рівнів Phe, класифікації видів захворювання залежно тяжкості перебігу, технологій діагностики, тривалості лікування тощо.

З метою уніфікації лікувальної практики в країнах ЄС, досягнення кращих результатів та оптимізації витрат на проведення діагностики та лікування ФКУ/ГФА Європейським товариством фенілкетонурії та суміжних захворювань (European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria – ESPKU) розроблено консенсусний документ – керівні принципи діагностики, лікування й догляду при ФКУ. Згідно з цим документом ключовим фактором вважається дієтотерапія, спрямована на запобігання негативним нейрокогнітивним і психологічним наслідкам шляхом обмеження споживання Phe у складі натуральних продуктів і використання замінників білку для досягнення нормального нутрієнтного статусу та оптимальних біохімічних показників крові [96].

Відповідно до сучасних наукових уявлень виділяють декілька видів



порушень амінокислотного обміну, які мають різну тяжкість перебігу і, відповідно, різні підходи до корекції стану пацієнтів. Отже, у найбільш узагальненому вигляді виділяють три види ФКУ:

класична (1 типу) має код ORPHA:716 – характеризується мутацією гена, що відповідає за синтез ферменту фенілаланінгідроксилази (ФАГ). На цей тип захворювання припадає 98% усіх діагностованих випадків ферментопатії.

ФКУ 2 типу – легка ФКУ (mild PKU) виникає у разі порушення синтезу дігідроптеридин редуктази (код ORPHA:226)

ФКУ 3 типу (атипова) – відома як легка гіперфенілаланінемія (ГФА), так звана «ДФА без ФКУ» (*англ.* mild HPA, non-PKU HPA) розвивається у разі дефіциту тетрагідробіоптерину (BH4), кофактору ФАГ (BH4-чутлива ГФА) має коди ORPHA:293284 та ORPHA:79651 (рис. 3.1).

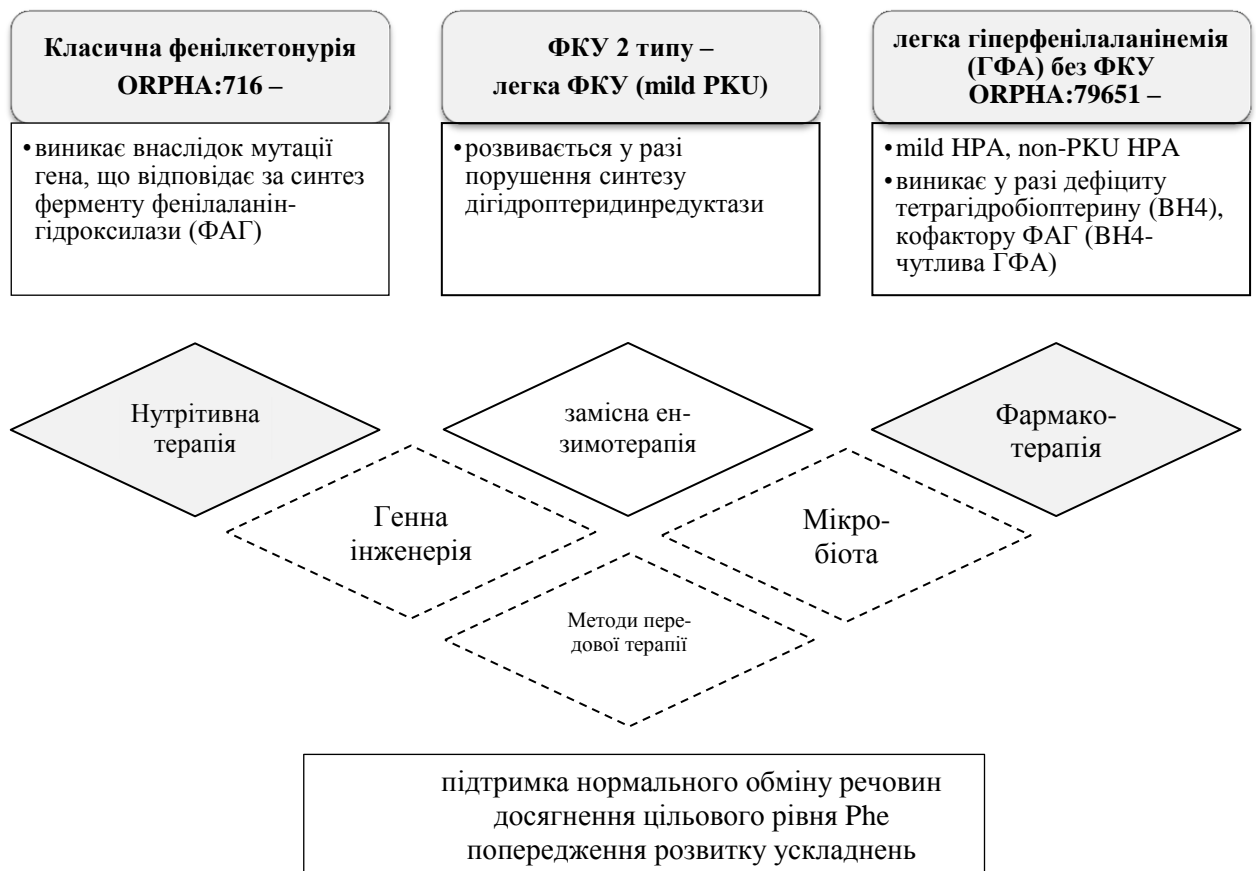


Рис. 3.1 Медичні технології лікування ФКУ відповідно до виду й тяжкості перебігу [62]

Незважаючи на постійні пошуки перспективних засобів для патогенетичної або етіологічної терапії ФКУ, головним методом лікування класичної ФКУ на сьогодні визнано нутритивну терапію (дієту з обмеженням фенілаланіну – Phe-free diet). В основу нутритивної терапії покладено індивідуальний пацієнт-орієнтований підхід, що враховує вік, залишкову активність ферменту ФАГ і чутливість до сапроптерину, толерантність до Phe та особливості метаболічного контролю. Лікування пацієнтів, що страждають на рідкісні метаболічні розлади, має бути безперервним. Повне виключення Phe з раціону, компенсація амінокислотного дефіциту за допомогою спеціальних продуктів із низьким вмістом протеїну (Special low protein foods for phenylketonuria – SLPF) дозволяє підтримувати нормальний обмін речовин і попередити розвиток ускладнень. Численними дослідженнями, зокрема й власними підтверджена ефективність дотримання дієти та компенсація стану за рахунок вживання SLPF-ПКУ [39, 49, 51, 53, 57, 75]. Разом із тим, несвоєчасний початок лікування й нерегулярне вживання продуктів СМХ призводять до інвалідизації з неможливістю наступної медико-соціальної реабілітації. Наразі труднощі у забезпеченні дітей, що страждають на ФКУ, продуктами СМХ, обумовлені передусім їх високою вартістю [50, 56, 66, 77, 79].

У пацієнтів із м'якою формою ФКУ (при ФКУ 2 та 3 типу) у разі, коли у пацієнта встановлено чутливість до сапроптерину, для корекції амінокислотного обміну можливе застосування фармакотерапії.

Управлінням з контролю за харчовими продуктами та ЛЗ (U.S. Food and Drug Administration – FDA) та Європейською агенцією ЛЗ (European Medicines Agency – EMA) були схвалені два нові ЛЗ для зниження рівня Phe у крові: у 2018 р. – препарат Palynziq™ (Peg Pal або Pegvaliase, pegvaliase-rpqrz) у формі ін'єкцій та у 2019 р. – Kuvan® (sapropterin dihydrochloride), BioMarin Pharmaceutical Inc., Новато, Калифорнія у вигляді таблеток і порошку для приготування орального розчину. FDA на маркуванні Kuvan® вказує, що цей ЛЗ досліджувався у дітей із ФКУ віком від 1 міс до 16 років,

ефективність і безпека для немовлят не встановлені; Palynziq призначений для використання у дорослих, тож безпека й ефективність для дітей не встановлені. Нещодавно на ринку з'явилася генерична версія сапроптерину Javygtor™. Ці ЛЗ відносяться до категорії високовартісних. Так, ціна однієї дози «Palynziq™» становить 394 євро, упаковка «Куван» табл. № 30 – 1 027 дол. США, упаковка «Javygtor™», оральн. пор. № 30 – від 1 294,70 дол. США (43,16 дол. США за дозу) [62].

У 2021 р. Національна служба охорони здоров'я (NHS) Великої Британії уклала угоду з фармацевтичною компанією «Teva» щодо підвищення доступності генеричної версії сапроптерину для лікування ФКУ пацієнтів різного віку. До цього моменту оригінальний ЛЗ сапроптерин був доступний лише для пацієнтів віком до 22 років, оскільки NICE оцінив його вживання як економічно недоцільне.

Сапроптерину дигідрохлорид (Kuvan®) – пероральний ЛЗ у формі таблеток 100 мг або порошку (100 мг або 500 мг) виробництва «Merck» (Німеччина). Це аналог кофактору ФАГ – тетрагідробіоптерину. Куван використовується для лікування гіперфенілаланінемії (ГФА) у дорослих і дітей різного віку, у т.ч. із дефіцитом тетрагідробіоптерину (BH4), у яких доведено, що вони реагують на таке лікування. В більшості інших випадків, сапроптерин практично не впливає на рівень Phe. Існує доказова база, що навіть за відсутності основного ефекту лікування сапроптерином, має місце покращення роботи ЦНС і загального психоемоційного стану у пацієнтів із різними формами ФКУ. ЛЗ використовується в ЄС із 2008 р., не має статусу орфанного. З 2014 р. рекомендовано застосування у дітей молодше 4-х років.

У США вартість упаковки сапроптерину у формі орального порошку № 30 становить близько 1 119 дол. США за упаковку (пор. 100 мг); 5 558 дол. США – пор. 500 мг. Ціни на Куван таблетки розч. 100 мг № 120 становлять від 5 316,62 дол. США, за упаковку порошоків № 30 дозуванням 100 мг – від 1 336 дол., 500 мг – від 6 643 дол. США. Генеричний ЛЗ сапроптерину Javygtor™ (Dr. Reddy's, Індія) схвалено FDA у 2022 р. для використання

у пацієнтів із 7 років. Вартість цього ЛЗ становить 614,30 дол. США. У Великій Британії саме генерик реімбурсується хворим до 22 років [41].

У цьому контексті NHS було організовано національну програму генетичного тестування для 2300 пацієнтів із ФКУ, щоб виявити цільову популяцію – тих, що отримає користь від лікування сапроптерином [43]. У результаті проведених клінічних досліджень було встановлено, що четверо з десяти пацієнтів із ФКУ можуть отримати користь від сапроптерину, значно покращити якість життя та знизити харчові обмеження.

Як показав аналіз, в Україні цей ЛЗ доступний лише в інтернет-аптеках (за попереднім замовленням), ціна за упаковку табл. № 30 – від 46 910 грн. до 56 345 грн. Куван® таблетки розчинні по 100 мг, № 30 або № 120 у 2022 р. був зареєстрований у Державному реєстрі лікарських засобів України (№ реєстр. посвідчення UA/12202/01/01, термін дії – необмежений з 27.03.2022 р.). Разом із тим, цей ЛЗ офіційно не може бути закуплений за кошти бюджету, оскільки не включений до Національного переліку основних ЛЗ і номенклатури державних закупівель.

Пегваліаза Palynziq™ (Pegvaliase-pgpz) виробництва «Biomarin» (США) – ін'єкційний препарат для підшкірного введення, використовується для зниження рівня Phe у дорослих і підлітків із 16 років. Препарат схвалений FDA (2018) та ЕМА (2019) і має статус орфанного ЛЗ (*англ.* Marketing authorisation with orphan designation). Препарат випускається у формі однодозового попередньо наповненого шприца [76, 107, 108]. Аналіз свідчить, що у США відшкодовується цей ЛЗ у граничній кількості: 2,5 мг/0,5 мл – дві ін'єкції на тиждень (9 ін'єкцій на 33 тижні); 10 мг/0,5 мл – одна ін'єкція щодня (21 ін'єкція на 33 тижні); 20 мг/1 мл – три ін'єкції на день. Вартість одиниці ЛЗ – 393,61 євро.

У таблиці 3.1 наведені рекомендації щодо використання тих чи інших лікарських препаратів для пацієнтів, що страждають на ФКУ/ГФА відповідно до протоколу лікування у США.

## Обґрунтування використання ЛЗ для лікування ФКУ (США) [117]

Назва ЛЗ	Медична доцільність застосування для лікування пацієнтів із ФКУ
генеричний сапроптерин (A16AX07); генерик (сапроптерин), активатор ФАГ Javygtor™	<ul style="list-style-type: none"> <li>• вік 1 місяць або старше</li> <li>• перебуває на дієті з обмеженням Phe</li> <li>• ЛЗ не використовуються в комбінації з Palynziq®</li> </ul>
Kuvan® (сапроптерин) оральний (A16AX07) активатор ФАГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• вік 1 місяць або старше, дієта з обмеженням Phe</li> <li>• не застосовують у комбінації з Palynziq®</li> <li>• спроба генерика сапроптерин або Javygtor™ мала неадекватну відповідь або непереносимість ЛЗ</li> </ul>
Palynziq® (pegvaliase-pqpz) (A16AB19) фермент метаболізму Phe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• вік 18 років і старше</li> <li>• рівень Phe &gt;600 мкмоль/л на дієті з обмеженням Phe</li> <li>• не пройшли випробування генеричного сапроптерину, Javygtor™ або Kuvan®</li> <li>• не в комбінації з сапроптерином, Javygtor™ або Kuvan®</li> </ul>

Варто зауважити, що наразі науково-дослідні установи і фармацевтичні компанії активно провадять розробку принципово нових методів лікування орфанних хвороб, зокрема й ФКУ/ГФА. З цією метою можуть застосовуватися засоби передової терапії (*англ.* Advanced Therapy Medicinal Product – ATMP) – інноваційні МТ замісної ензимотерапії (аналогі ферментів), а також генної інженерії («виправлення» гена, що відповідає за синтез фенілаланін-4-гідроксилази (ФАГ)). Також дослідженнями доведено ефективність вживання великих нейтральних амінокислот (*англ.* Large Neutral Amino Acids – LNAA) у вигляді мікротаблеток PreKUnil та NeoPhe (PreKULab, Данія) [100–102].

Основні напрями фармацевтичних розробок представлені на рис. 3.2.

Новий патентований препарат «Фелімін» (Phelimin) виробництва компанії MirSalus заснований на технології, що добре зарекомендувала себе: молекулярних імпринтованих полімерах (*англ.* Molecular imprinted polymers – MIP). Ефект Феліміну залежить від дози, що дозволяє пацієнтам із ФКУ адаптувати лікування до індивідуального режиму харчування. Варто зауважити, що ЕМА і FDA надали Феліміну статус орфанного препарату.

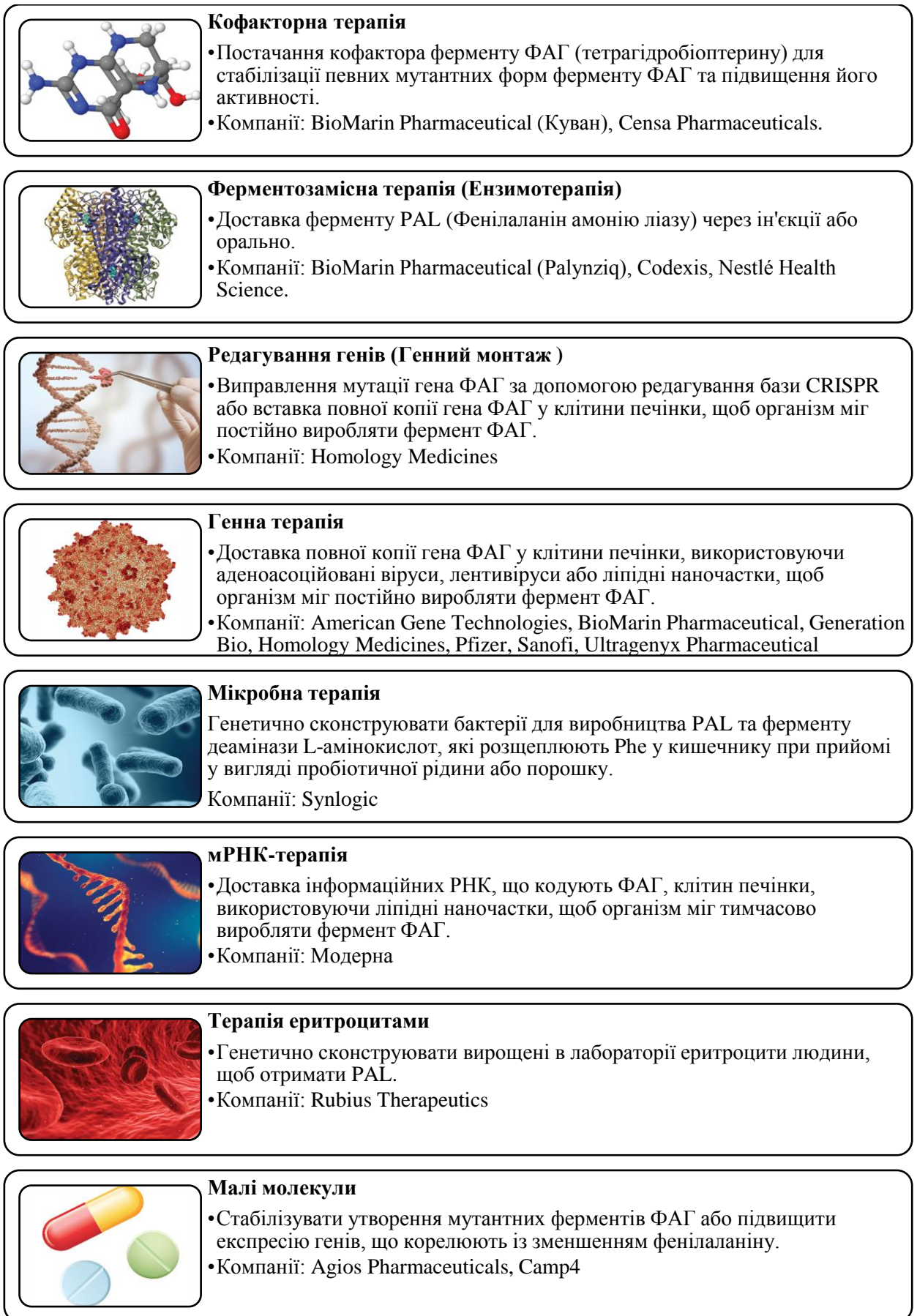


Рис. 3.2 Інноваційні розробки МТ для терапії рідкісних метаболічних розладів

Як свідчить аналіз літературних джерел, пряма ензимозамісна терапія ФАГ на сьогодні є неможливою через нестабільність ферменту. Однак, як альтернативну замісну терапію наразі розглядають пегільовану форму фенілаланін-аміак-ліази, що залучена до процесу деградації Phe у рослин. Рекombінантний ферментний препарат пегваліаза (PALYNZIQ®), на відміну від сапроптерину, є прийнятним для пацієнтів із будь-якими формами ФКУ, оскільки не залежить від кофактору. Клінічні дослідження продемонстрували здатність препарату впливати на рівень Phe, однак, істотних поліпшень настрою та когнітивних функцій у пацієнтів зафіксовано не було. На даний момент пегваліаза дозволена до застосування лише у дорослих пацієнтів, які мають неконтрольований рівень Phe [108].

Швидкий прогрес у галузі генної інженерії може розширити арсенал МТ для лікування орфанних захворювань, зокрема, ФКУ/ГФА. Наразі успішно пройшли клінічні випробування засоби генної терапії. Так, НМІ-102 за одноразового введення продемонстрував тривале зменшення рівня Phe і підвищення рівня тирозину за рахунок збільшення активності ферменту ФАГ. Також спостерігається зменшення вмісту Phe у мозку й позитивний вплив на синтез меланіну. Проте, варто зауважити, що цей засіб потребує подальших випробувань, а до моменту його ухвалення та офіційної реєстрації може пройти тривалий час. Компанія «Homology Medicines» наразі віддає перевагу терапії редагування генів НМІ-203. НМІ-103 призначений для індукції експресії ФАГ у клітинах печінки та відновлення метаболізму Phe. Ген доставляється через вектор AAVHSC15, і гомологічна рекомбінація вставляє функціональний ген РАН у геном, водночас інактивуєчи принаймні один із генів, що мутували. НМІ-102 кодує ген ФАГ і доставляється з тим самим вектором [104]. Раніше FDA надало прискорений режим НМІ-102 і статус орфанного препарату (*англ.* Orphan drug designation – ODD), а ЕМА надало статус ЛЗ-сироти для терапії. НМІ-203 також нещодавно отримав ODD.

Зважаючи на важливу роль кишкової мікробіоти в процесі травлення і

профілактики захворювань, пробіотики можуть бути терапевтичною стратегією, що допомагає розщепляти харчовий Phe. Генетично модифіковані пробіотики, розроблені як живі біотерапевтичні агенти для лікування конкретних захворювань, являють собою складні альтернативні терапевтичні стратегії. Використання генетично модифікованих пробіотиків демонструє ефективність «in vitro» та «in vivo».

### 3.2 Сучасні підходи до досягнення цільового метаболічного статусу. Нутритивна терапія (Phe-free diet) при ФКУ

Нутритивна терапія (дієта) є неінвазивним, ефективним, здійсненним, доступним і нешкідливим способом лікування ФКУ/ГФА.

Наразі виділяють чотири основні підходи до забезпечення нутритивної технології лікування ФКУ/ГФА (табл. 3.2).

Синтетичні вільні амінокислотні коктейлі й білкові гідролізати, що містять олігопептиди зі зниженим вмістом Phe, наразі є найбільш доступними продуктами СМХ для пацієнтів із ФКУ/ГФА. Іншими продуктами з низьким вмістом Phe є глікомакропептиди (GMP) і великі нейтральні амінокислоти (LNAA).

Таблиця 3.2

#### Порівняльний аналіз сучасних дієтичних терапій [44]

Тип терапії	Переваги	Недоліки
1	2	3
Дієтотерапія амінокислотна	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Базова при ФКУ</li> <li>• Забезпечує нормальний фізичний і розумовий розвиток</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Суворі обмеження</li> <li>• Можливі психологічні й неврологічні проблеми</li> <li>• Висока вартість</li> </ul>
Глікомакропептид GMP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Збагачений амінокислотами з розгалуженим ланцюгом</li> <li>• Низька концентрація Phe</li> <li>• Сприяє поліпшенню смакових якостей і ситості у раціоні</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Можна використовувати тільки як доповнення до дієтотерапії</li> <li>• Домішки у продуктах</li> <li>• Висока додаткова вартість лікування</li> </ul>



Продовж. табл. 3.2

1	2	3
LNAА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Конкурує з Phe за проникнення через ГЕБ</li> <li>• LNAА покращують виконавчі функції</li> <li>• Знижують концентрацію Phe у головному мозку</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Можна використовувати тільки як доповнення до дієтотерапії</li> <li>• Лікування слід проводити під наглядом спеціаліста</li> <li>• Підходить тільки для дорослих, що мають труднощі з дієтою</li> </ul>
Тетрагідро-біоптерин (BH 4) кофакторна терапія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Знижує концентрацію Phe у крові</li> <li>• Відповідає за синтез тирозину із Phe</li> <li>• Важлива роль у метаболізмі катехоламінів і серотоніну</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неефективний для більшості пацієнтів із ФКУ</li> </ul>

Типовий склад синтетичної амінокислотної суміші зазначений у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

### Типовий амінокислотний склад АКС [5, 8, 127]

Амінокислота	Склад (мг)	Частка (в %)
L-гістидин	350	2.3
L-ізолейцин	875	5,83
L-лейцин	1700	11.33
L-лізин	970	6,5
L-метіонін	325	2.17
L-цистеїн	130	0,87
L-треонін	600	4
L-триптофан	250	1,67
L-тирозин	1300	8,7
L-валін	1125	7,5
L-аргінін	875	5,83
L-аланін	1000	6.7
L-аспарагінова кислота	1100	7.3
L-глутамінова кислота	2200	14,7
Гліцин	550	3,67
L-пролін	1050	7
L-серин	600	4

Примітка дані Pristine Organics Private.

Інший підхід щодо лікування ФКУ базується на використанні комбінованих великих нейтральних амінокислот (LNAA): тирозину, триптофану, треоніну, метіоніну, валіну, ізолейцину, лейцину, гістидину як альтернативи стандартним заміникам білка. LNAA використовують ту саму транспортну систему в мозок, тому, забезпечуючи високу концентрацію всіх LNAA, крім Phe, транспорт Phe через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) знижується. Цей підхід застосовується для лікування ФКУ у дорослих і дітей віком від 12 років. Зазвичай 20-30% білку з LNAA додають до традиційної дієти. Разом із тим, відсутні доказові дані про тривале застосування.

Харчовий профіль порошкової суміші LNAA можна представити таким чином (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

#### Харчовий профіль порошкової суміші LNAA [44]

Амінокислот (АК) в г	Тирозин (г)	НзАК/АК (%)	LNAA/АК (%)	Жир (в г)	Енергія (ккал)
1.1	0,35	58,6	78,3	0,03	5

На рис. 3.3 подано вміст амінокислот (АК) у порошковій суміші LNAA.

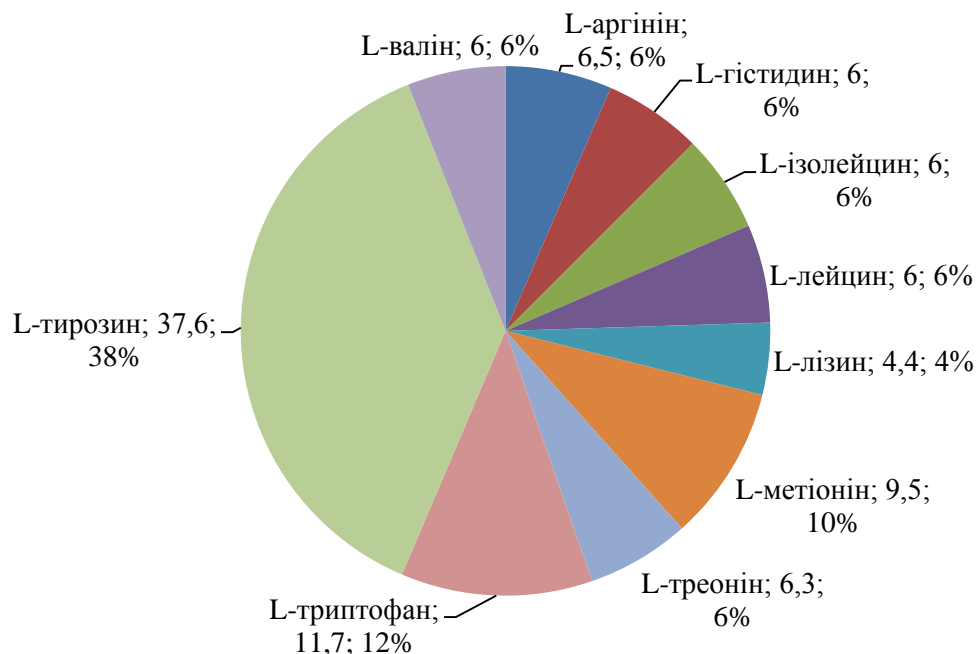


Рис. 3.3 Склад порошкової суміші LNAA (у мг та %)

*Глікомакропептид (GMP)* – білок сироватки, через багатий вміст LNAA і обмежену кількість Phe використовується для дієтотерапії ФКУ. Дослідження показали, що добавки GMP із обмеженою кількістю інтегральних амінокислот достатні для зменшення надлишку Phe у плазмі й мозку. Нутритивна терапія з використанням GMP певним чином дозволяє урізноманітнити раціон і покращити смакові якості звичайної Phe-free дієти. Основними недоліками використання GMP є висока вартість (через складний процес очищення від слідів домішок, а також того, що GMP використовується як додаткова МТ до базової дієтотерапії), недостатні клінічні випробування і відсутність доказових даних для визначення відповідних дозувань.

*Тетрагідробіоптерин (BH4)* є природним кофактором ФАГ. Приблизно у 40% пацієнтів введення BH4 у дозі 10-20 мг/кг призводить до значного зниження (>30%) концентрації Phe у крові. Як правило, BH4-чутливими є пацієнти з легкою ФКУ. Сапроптерину дихлорид (Куван), синтетична форма BH4, схвалена в Європі для дітей старше чотирьох років із 2008 р. і без вікових обмежень з 2015 р. Відтоді у немовлят перевіряють реакцію на BH4, як тільки встановлено діагноз. У разі чутливості до BH4 можливо відмовитися від суворої дієти, але певні обмеження зберігаються, дуже дорогі та малодоступні продукти СМХ можна замінити більш дешевими і доступними продуктами без глютену. Важливим є метаболічний контроль, щоб поступово інтегрувати продукти, багаті білком, у план дієти й забезпечити збалансоване харчування [44].

*Ферментна терапія PEG-PAL* (пегваліаза) є новим варіантом терапії для всіх пацієнтів із ФКУ з 2019 р. Доступна для пацієнтів віком від 16 років. Фермент PAL виробляється деякими рослинами, дріжджами, бактеріями і грибами, і розщеплює Phe до транскоричної кислоти. Його щодня у вигляді пегільованого протеїну вводять підшкірно. Через виражені побічні ефекти дозування відбувається протягом кількох місяців під наглядом. Близько 70% пацієнтів демонструють хорошу відповідь на PEG-PAL, і дієту з обмеженням

Phe можна припинити. Важливо проінструктувати пацієнтів і супроводжувати їх при переході на збалансоване змішане харчування. Після завершення прийому АКС існує ризик дефіциту білку та мікроелементів, а перехід до продуктів із високим вмістом білку (м'ясо, риба і, перш за все, молочні продукти), важко сприймається пацієнтом.

Отже, в умовах вкрай обмеженого бюджету ОЗ виходом із ситуації щодо забезпечення доступності інноваційних МТ для лікування орфанних пацієнтів можуть бути впровадження системи оцінки медичних технологій для визначення номенклатури ЛЗ для публічних закупівель та укладання договорів керованого доступу, які використовуються в більшості країн світу.

### 3.3 Міжнародний досвід організації нутритивної терапії та її доступності для пацієнтів з ФКУ/ГФА

Як свідчить аналіз, на європейському ринку представлено достатньо широкий асортимент продукції для компенсації амінокислотного дефіциту при ФКУ/ГФА.

Аналіз ринку SLPF у восьми країнах Європи (Португалія, Іспанія, Бельгія, Італія, Німеччина, Нідерланди, Велика Британія, Данія) й Туреччині свідчить, що кількість доступних продуктів у кожній країні значно варіює – від 73 (Португалія) до 256 (Італія) [61, 146]. Вони можуть бути у вигляді пластівців, хліба, сухих сніданків, тістечок/сумішей для тістечок/млинців, шоколаду/ батончиків/ желе, печива, борошна, морозива, замінників молока, макаронів, рису і солоних страв.

За результатами аналізу складу продуктів встановлено, що середній вміст Phe був вищим у дитячих кашах (середнє значення 48 мг/100 г) і шоколаді/ батончиках (у середньому 41 мг/100 г). Енергетичний вміст печива коливався в широких межах від 23 до 96 ккал. Хліб із низьким вмістом білку мав високий вміст жиру (3,7 – 10 г/100 г) порівняно з

1,6 г/100 г у звичайному хлібі. Отже, існує потреба у більш конкретних стандартах харчування для SLPF. Різноманітний харчовий склад вимагає ретельного знання поживної цінності всіх продуктів, коли їх призначають окремим пацієнтам із ФКУ.

Наприклад, у Великій Британії 146 продуктів SLPF схвалені Консультативним комітетом Об'єднаного Королівства з пограничних речовин (*англ.* Advisory Committee on Borderline Substances – ACBS), включені до Британського національного формуляру (BNF) і відпускаються за рецептами лікарів [103, 131, 147, 161].

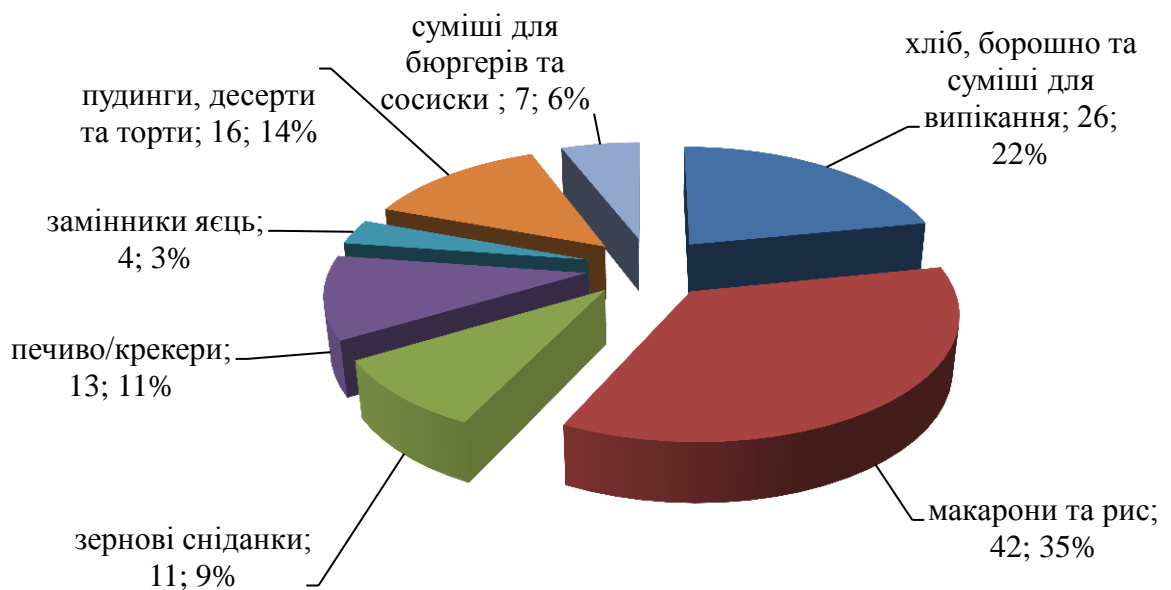


Рис. 3.4 Структура списку SLPF-PKU, що доступні за рецептами

Лікарі загальної практики щомісяця виписують рецепти на запит пацієнта на SLPF, які потім відпускаються через аптеки або спеціалізовані компанії з доставкою додому. Залежно від віку і категорії хворого передбачена реімбурсація вартості лікування ФКУ за допомогою цих продуктів. Цікаво, що до категорії «пограничних продуктів» (*англ.* borderline substances), які використовуються у лікувальних цілях, відносять не тільки базові продукти (хліб, рис, макаронні вироби, класичні амінокислотні суміші (АКС) і суміші для випічки), а й енергетичні батончики, десерти, печиво,

суміші для бургерів, замітники м'яса та риби тощо.

Керівництвом Національного товариства з фенілкетонурії (*англ.* National Society for PKU, NSPKU) встановлені максимальні норми призначень СМХ на місяць залежно від віку пацієнтів. Відповідно до рекомендацій NSPKU, для дітей до 3 років вони становлять 20 одиниць, віком 4–6 років – 25 од., 7–10 років – 30 од., для дітей старше 11 років і дорослих (у т.ч. вагітних жінок) – 50 од. При цьому одиницею може вважатися як 500 г макаронних виробів/рису, так і 500 г суміші для випікання хлібу/тортів, або упаковка печива (120–200 г), або 350 г суміші для бургерів, або 240–375 г пластівців, або 250 г десерту (пудингу, торта), або 4 упаковки супу (по 28 г) тощо. За даними досліджень, британські лікарі призначають пацієнтам із ФКУ у середньому 93 одиниці СМХ на рік (тобто 8 на місяць), що значно менше (у 2,5–6,3 разів) рекомендованої максимальної кількості, встановленої NSPKU [148].

Як свідчать результати дослідження частоти призначень SLPF протягом року, більше половини спеціальних продуктів (54,6% у натуральних показниках, що відповідає 35,6% загальних річних витрат) складають основні продукти харчування (хліб, борошно/ суміші для випічки/ макаронні вироби/ рис).

В Англії рецепти NHS є безоплатними для пацієнтів із ФКУ віком до 16 років, а також 16–18 років при денному навчанні; старше 60 років; вагітних; які отримують допомогу від держави. Інші категорії пацієнтів мають сплачувати встановлену суму за кожну одиницю (1,29 фунтів стерлінгів), або можуть придбати тримісячний або річний сертифікат передоплати за рецептом, що покриває всі їхні рецепти. Тим не менш, існує багато проблем із доступом до SLPF, пов'язані з системою призначень: відмова лікарів у видачі рецептів; призначення меншої кількості, відмова прописувати певний набір продуктів тощо [126]. Це, безперечно, впливає на статус харчування та, зрештою, на метаболічний контроль.

Наявність, доступність і вартість SLPF змінюються в залежності від країни. Порівняння обмежене через різниці у курсах валют, вік пацієнтів, національні рекомендації щодо цільового рівня Phe та особливості дієтотерапії тощо. Середньорічні витрати на SLPF за рік на одного пацієнта коливаються у широких межах: у Китаї – 573 дол. США, у Сполучених Штатах Америки – 1 615 дол. США для дітей віком 0–17 років і 967 дол. США – для дорослих, у Нідерландах – 680 євро, у Чехії – 1 560 євро. Деякі країни не відшкодовують витрати на SLPF, але можуть фінансувати за рахунок страхового покриття. Щорічні витрати Національної служби охорони здоров'я Англії на призначення SLPF складають 962 фунти стерлінгів на одного пацієнта з ФКУ. За деякими оцінками, вартість спеціального лікувального харчування у розрахунку на одного такого пацієнта на рік становить близько 4 000 фунтів стерлінгів на рік [148].

### 3.4 Маркетинговий аналіз ринку спеціального медичного харчування для хворих на рідкісні метаболічні захворювання

Проведено маркетинговий аналіз продуктів СМХ, які представлені на вітчизняному ринку та використовуються пацієнтами з ФКУ/ГФА для досягнення метаболічного контролю.

Для аналізу ринку СМХ для хворих на рідкісні метаболічні захворювання нами була використана інформація з відкритих джерел щодо закупівель таких продуктів закладами охорони здоров'я та місцевими органами влади, на яких покладене завдання щодо забезпечення пацієнтів із рідкісними (орфанними) захворюваннями необхідними ліками, медичними виробами та СМХ. Тобто нами було здійснено аналіз лікарських призначень, пропозиції (асортимент і ціни) СМХ за інформацією офіційних сайтів постачальників (зокрема, прайс-листів дистриб'юторів, інтернет-магазинів, офіційних сайтів виробників та їхніх представництв), і обсягів закупівель за

даними електронної системи закупівель Prozorro. Варто зауважити, що у роздрібній аптечній мережі присутні лише окремі товарні позиції, що пов'язано з особливостями організації фармацевтичного забезпечення хворих на орфанні метаболічні захворювання та фінансування цього напрямку.

Нами було проведено аналіз тендерної документації (обґрунтування технічних та якісних характеристик предмета закупівлі, розміру бюджетного призначення, очікуваної вартості предмета закупівлі за кодом ДК 021:2015: 15880000-0 – спеціальні продукти харчування, збагачені поживними речовинами (лікувальне харчування для дітей хворих на ФКУ). Ціни на продукти СМХ визначені за укладеними договорами (специфікаціями) з переможцями тендерів за 2021-2023 р., що опубліковані в електронній системі «Prozorro». Узагальнені результати дослідження представлені в таблицях 3.5 та 3.6.

У результаті проведеного дослідження лікарських призначень можна зробити висновки, що для пацієнтів із ФКУ лікарі призначають переважно АКС у формі порошку (73%), напої (13%), готові суміші (6,7%) і мікротаблетки пролонгованої дії (6,7%). Всього у 2022-2023 рр. ЗОЗ було закуплено близько 30 найменувань продуктів СМХ. Майже половина (47%) із них відносяться до продуктів функціонального дитячого харчування, оскільки використовуються для дітей раннього віку – до 3-х років (з них п'ять – призначені для дітей від народження до 1-го року) [11]. Варто зауважити, що до дитячого харчування згідно з чинним законодавством висуваються більш жорсткі вимоги. Так, відповідно до ст. 20 Закону «Про основні принципи й вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» заборонено обіг дитячого харчування, харчових продуктів для спеціальних медичних цілей і контролю ваги, якщо про намір введення їх в обіг не повідомлено у встановленому порядку [30].



**Продукти СМХ, які закупаються за кошти бюджетів різного рівня для пацієнтів із ФКУ**

Найменування продуктів СМХ	Виробник/ країна	Вік пацієнтів	Вміст білку в 100 г	К-сть білку в упак.	Ціна закуп. з ПДВ, грн	Ціна 1,0 г білка
1	2	3	4	5	6	7
<b>Амінокислотні суміші (порошок для приготування розчину та готові до вживання напої)</b>						
PKU Anamix Infant 400 г	SHS Intern., Велика Британія	0-1	13,1	52,40	1 651,85	31,52
PKU Nutri 1 Concentrated 500 г		0-1	50	250,00	3 362,17	13,45
PKU Nutri 1 Energy 400 г		0-1	11,90	47,60	1 365,84	28,69
PKU Anamix Junior 36 г		1+	28	10,00	473,40	47,34
PKU Nutri 2 Energy 454 г		1+	27	122,58	2 358,95	19,24
PKU Nutri 2 Concentrated 500 г		1+	60	300,00	4 699,36	15,66
PKU Nutri 3 Concentrated 500 г		8+	70	350,00	5 380,11	15,37
PKU Nutri 3 Energy 454 г		9 +	35,4	160,72	3 088,70	19,22
PKU Lophlex LQ Juicy Berries /Tropical 125мл		4+	16	20,00	731,80	36,59
Comida PKU B formula 500 г	Dr. Schär, Німеччина	1-14	75	375,00	2 808,00	7,49
Comida PKU B 500 г		1-14	73	365,00	4 500,00	12,32
Comida PKU B Pino Colada 500 г		3-14	70	350,00	3 843,00	10,98
Comida PKU C 500 г		15+, вагітні	75	375,00	4 608,00	12,29
Comida PKU C Formula 500 г		15+	75	375,00	2 664,00	7,10
MD-Mil PKU 3 400 г	Неро Espana, Іспанія	1+	69,1	276,40	3 180,00	11,5

1	2	3	4	5	6	7
Afenil 1, 500 мл	PIAM Farmaceutici S.p.A., Італія	0-1	2,0	10,00	1 046,00	104,60
Afenil 1, 200 мл № 6		0-1	2,0	4,00	2 615,00	108,96
Afenil Gel гель, 720 г		0+, мФКУ	41,7	300,24	5 230,00	17,42
Afenil 2 500 г		1+	83,3	416,50	6 276,00	15,07
Afenil Medi 15 neutral / orange 750 г (25 г ×30)		1+, мФКУ	60	450,00	7 322,00	16,27
Afenil Squash 15 citrus/ wild berry 130 мл № 30		3+, мФКУ	11,52	449,28	14 121,00	31,43
Afenil Express Neutral 750 г		3+	60	450,00	4 539,60	10,08
Xphe Smart K 500 г	Metax, Німеччина	3-6	63	315,00	6 590,00	20,92
Xphe Energy K 500 г		3-6	30	150,00	3 138,00	20,92
Xphe Energy J 660 г		7-14	30	198,00	4 557,00	23,02
Xphe Smart J 500 г		7-14	70	350,00	6 956,00	19,87
Xphe Energy A 660 г		15+	30	198,00	4 557,00	23,02
Xphe Smart A 500 г		15+	70	350,00	6 956,00	19,87
<b>Мікротаблетки з великими нейтральними амінокислотами (LNAA)</b>						
Neutrafenil Micro R м/табл. пролонг. 110 г № 4	PIAM Farm., Італія	3+	70,79	311,48	9 414,00	30,22
Afenil Micro3H м/табл. пролонг. 110 г № 4		3+	70,70	311,08	6 276,00	20,17
ПреКУніл табл 750 мг № 550	Prekulab Ltd., Данія	*	54,5		29 950,00	
НеоФе табл 685 мг № 550		*	60		29 950,00	
НеоФе пор. 376 г		*	60		29 950,00	

мФКУ – використання при материнській ФКУ

\* - вік і дозування визначає лікар

Таблиця 3.6

**Аналіз ринку спеціалізованих продуктів лікувального харчування  
для хворих на інші метаболічні захворювання  
виробництва Dr. Schär (Німеччина)**

Найменування продукції	Призначення - для дієтичного лікування	К-ть білка		Ціна грн з ПДВ	
		на 100 г	в упак.	за уп.	1,0 г білка
Comida GAc B	глутарової ацидурії I типу у дітей від 1 року і дорослих	72	360	6 426,00	17,85
Comida GAc B formula		31	155	4 206,00	27,14
Comida Hcys B	гомоцистинурії у дітей від 1 року і дорослих	73	365	6 426,00	17,61
Comida Hcys B formula		31	155	3 749,00	24,19
Comida Leu B formula	порушень обміну лейцину у дітей від 1 року, підлітків і дорослих	31	155	4 343,00	28,02
Comida Leu B		69	345	7 653,00	22,18
Comida Oac B formula	органоацидопатій у дітей від 1 року, дорослих.	31	155	3 816,00	24,62
Comida Tyr B	тирозинемії у дітей від 1 року, дорослих.	68	340	6 360,00	18,71
Comida Tyr B formula		31	155	3 749,00	24,19
Comida Msud B	порушень метаболізму амінокислот з розвітленим ланцюгом у дітей старше 1 року, дорослих.	62	310	7 365,00	23,76
Comida UrC B formula	порушень циклу сечовини у дітей від 1 року, дорослих.	16	80	4 284,00	53,55

\* форма випуску – банка 500 г

Основними критеріями підбору СМХ лікарями є оптимальний для даної вікової групи вміст білка, збалансована кількість нутрієнтів (амінокислоти, вуглеводи, жири, вітаміни, мікроелементи). В процесі проведення електронних торгів основним критерієм є найнижча ціна (умовна вартість 1,0 г білка).

Аналіз вмісту різних продуктів СМХ свідчить, що кількість білка у 100 г продукту може становити від 2,0 до 83,3. Роздрібна ціна за упаковку суміші СМХ (банка 400-500 г) становить від 1 000 до 7 000 тис. грн і вище),

Відповідно, вартість 1,0 г білку коливається від 13,50 до 109,00 грн.

За результатами проведеного аналізу можна зробити висновки про те, які продукти СМХ найчастіше призначаються лікарями для пацієнтів із ФКУ/ГФА та закупаються за кошти місцевих бюджетів.

В результаті аналізу асортименту продуктів СМХ за виробниками і країнами походження встановлено, що закупівлі підлягають імпорتنі СМХ виробництва SHS (Велика Британія), PIAM Farmaceutici (Італія), Dr. Schär (Німеччина), Metax (Німеччина), Hero Espana (Іспанія). Лідерами є бренди Nutricia (56%) та Comida (27%) (рис. 3.5).

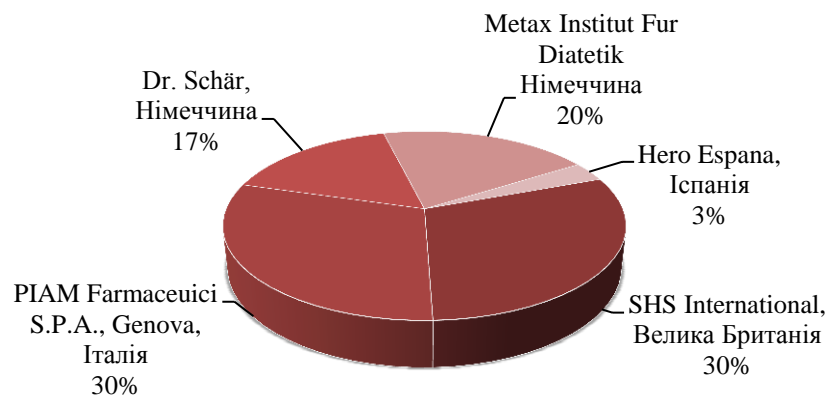


Рис. 3.5 Розподіл ринку спеціалізованих продуктів лікувального харчування для хворих на ФКУ/ГФА за виробниками

Отже, для забезпечення пацієнтів із ФКУ застосовується обмежений асортимент високовартісних імпортних АКС. Підвищити доступність цих життєво важливих продуктів для населення могло б налагодження вітчизняного виробництва, а також нормативно-правове врегулювання (віднесення продуктів, що призначаються лікарями та закупаються за бюджетні кошти, до СМХ і впровадження пільгового оподаткування 7% замість 20%).

Таким чином, найчастіше закупівлі підлягають продукти СМХ іноземного походження, що пов'язано з низьким рівнем розвитку вітчизняного виробництва та неврегульованістю проблеми класифікації та визнання статусу таких продуктів (внесення до відповідного реєстру чи переліку).

Закупівлі необхідних ЛЗ і продуктів СМХ здійснюються децентралізовано закладами та установами ОЗ у межах програм профілактики, діагностики та лікування рідкісних захворювань, розроблених відповідно до чинного законодавства та затверджених рішеннями відповідних територіальних громад. Потреба у закупівлі продуктів СМХ визначається лікуючим лікарем індивідуально залежно від віку та стану хворого, після відповідної перевірки затверджується спеціальною комісією. При цьому орієнтуються на наявне ресурсне забезпечення – фінансування заходів Програми здійснюється у встановленому законодавством порядку за рахунок коштів місцевого бюджету та інших джерел, не заборонених законодавством. Для забезпечення пацієнтів дитячого віку МОЗ виділяє кошти по програмі «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм і комплексних заходів програмного характеру» та у зв'язку з потребою «Забезпечення лікувальним харчуванням дітей хворих на фенілкетонурію». Закупівлі проводяться з використанням процедури відкритих торгів через електронну систему «Prozorro» з урахуванням вимог Закону України «Про публічні закупівлі», що встановлює правові та економічні засади здійснення закупівель товарів, робіт і послуг для забезпечення потреб держави й територіальної громади.

### 3.5 Аналіз цін і показників доступності продуктів спеціального медичного харчування

Згідно із Законом України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» харчові продукти, що споживаються за призначенням лікаря для заміни (часткової чи повної) звичайного раціону пацієнтів із порушеною здатністю приймати, засвоювати, метаболізувати й виводити з організму звичайні продукти чи поживні речовини, відносять до харчових продуктів для спеціальних медичних цілей [30].

В Україні можна придбати продукти для хворих на ФКУ та інші метаболічні захворювання як у аптеках, так і в інтернет-магазинах, деяких супермаркетах. Макаронні вироби, хліб, булки, основа для піци, супи і бульйони, печиво, вафлі, желе, чіпси, суміші для випікання, як і АКС (зокрема, спеціальне дитяче харчування) офіційно не віднесені до СМХ [11]. Регулювання й контроль обігу цих товарів здійснюється Держпродспоживслужбою. Відповідно до чинного законодавства з 2022 р. підставою для розміщення таких продуктів на ринку є офіційне повідомлення про намір введення в обіг продуктів СМХ.

На першому етапі проведено аналіз динаміки цін (розраховано індекси цін) на продукти спеціального дієтичного харчування за 2020-2023 рр. за основу взято цінові показники специфікацій укладених договорів електронної системи Prozorro. Узагальнені результати представлені в таблиці 3.7.

Як свідчить аналіз, протягом досліджуваного періоду ціни змінювалися нерівномірно, але в цілому зросли приблизно вдвічі. Якщо врахувати, що середня ціна закупівлі на найбільш поширені продукти «PKU Nutri 2 Concentrated» і «PKU Nutri 3 Concentrated» у 2020 р. становила 2260,00 та 2362,00 грн. відповідно, то у 2023 р. вона зросла до 5380,00 та 5400,00 грн.

Таблиця 3.7

**Аналіз динаміки цін на продукти СМХ для лікування ФКУ/ГФА за даними електронної системи Prozorro за 2020-2023 рр.**

Найменування продуктів СМХ	Середня ціна за упаковку з ПДВ, грн				Індекс цін		
	2020	2021	2022	2023	2021/2020	2022/2021	2023/2022
PKU Anamix Infant (SHS Інтернешнл, Велика Британія), 400 г	794	1249	1437	1 652	1,57	1,15	1,15
PKU Nutri 2 Energy (SHS Інтернешнл, Велика Британія), 454 г	1238	1789	2015	2360	1,45	1,13	1,17
PKU Nutri 2 Concentrated (SHS Інтернешнл, Велика Британія), 500 г	2260	3573	4670	5380	1,58	1,31	1,15
PKU Nutri 3 Concentrated (SHS Інтернешнл, Велика Британія), 500 г	2362	3750	4520	5400	1,59	1,21	1,19
PKU Nutri 3 Energy (SHS Інтернешнл, Велика Британія), 454 г	1481	2348	2850	3100	1,59	1,21	1,09
Comida PKU B (Dr. Schär, Німеччина) 500 г	3528	4278	4460	4824	1,21	1,04	1,08
Neutrafenil Micro R мікротабл. пролонг. дії (PIAM Farm., Італія) 110 г № 4	6464	7450	7800	9418	1,15	1,05	1,21
ПреКУніл табл 750 мг № 550 (Prekulab, Данія)	25134	23288	26850	39839	0,93	1,15	1,48
НеоФе табл 685 мг № 550 (Prekulab, Данія)	25134	23288	27000	29950	0,93	1,16	1,11

На наступному етапі нами було розраховано коефіцієнти ліквідності цін ( $C_{liq}$ ) на продукти СМХ, за результатами такого аналізу можна зробити висновки про розбіжність цін і конкуренцію на ринку продуктів для лікування ФКУ/ГФА (табл. 3.8). Зважаючи на те, що значення показника  $C_{liq}$  знаходиться в межах 0,0-0,5, це свідчить про високий рівень конкуренції у досліджуваному сегменті ринку і про відносну доступність продуктів СМХ.

Таблиця 3.8

**Аналіз показників ліквідності цін на продукти СМХ для лікування  
ФКУ/ГФА за даними електронної системи Prozorro у 2023 рр.**

Найменування продуктів СМХ	Ціна за упаковку, з ПДВ, грн*		Ліквідність цін C <sub>лік</sub>
	мінімальна	максим.	
PKU Anamix Infant (SHS Інтернешнл), 400 г	1249	1 652	0,32
PKU Nutri 1 Concentrated (SHS Інтернешнл), 500 г	2812	3 362	0,20
PKU Nutri 2 Energy (SHS Інтернешнл), 454 г	1789	2360	0,32
PKU Nutri 2 Concentrated (SHS Інтернешнл), 500 г	3573	5380	0,51
PKU Nutri 3 Concentrated (SHS Інтернешнл), 500 г	3750	5400	0,44
PKU Nutri 3 Energy (SHS Інтернешнл), 454 г	2348	3100	0,32
Comida PKU B formula (Dr. Schär) 500 г	2586	2 808	0,09
Comida PKU B (Dr. Schär) 500 г	4278	4824	0,13
Comida PKU B Pino Colada (Dr. Schär) 500 г	3 843	4010	0,04
Comida PKU C (Dr. Schär) 500 г	3900	4999	0,28
Comida PKU C Formula (Dr. Schär) 500 г	3898	4999	0,28
Afenil Gel гель, (PIAM Farmaceutici) 720 г	5229	6995	0,34
Afenil Medi 15 neutral / orange (PIAM Farmaceutici) 750 г (25 г ×30)	7320	7363	0,01
Neutrafenil Micro R м/табл. пролонг. (PIAM Farmaceutici), 110 г № 4	9 414	9418	-
ПреКУніл (Prekulab) табл 750 мг № 550	23288	39839	0,71
НеоФе (Prekulab) табл 685 мг № 550	23288	29950	0,29

За даними ЕСЗ Prozorro

Також про доступність продуктів СМХ можна зробити висновки за результатами розрахунку показника адекватності платоспроможності Cas, який відображає співвідношення ціни продуктів СМХ із середньою заробітною платою в Україні за певний період. За офіційними даними, середня зарплата станом на квітень 2023 р. становила 13 626,02 грн. Результати розрахунків представлено у табл. 3.9.



Таблиця 3.9

**Аналіз доступності продуктів СМХ, які закупаються за кошти  
бюджетів різного рівня для пацієнтів із ФКУ**

<b>Найменування продуктів СМХ</b>	<b>Вік пацієнтів</b>	<b>Ціна закуп. з ПДВ, грн</b>	<b>Сas</b>
PKU Anamix Infant 400 г	0-1	1 651,85	0,12
PKU Nutri 1 Concentrated 500 г	0-1	3 362,17	0,25
PKU Nutri 1 Energy 400 г	0-1	1 365,84	0,10
PKU Anamix Junior 36 г	1+	473,40	0,03
PKU Nutri 2 Energy 454 г	1+	2 358,95	0,17
PKU Nutri 2 Concentrated 500 г	1+	4 699,36	0,35
PKU Nutri 3 Concentrated 500 г	8+	5 380,11	0,40
PKU Nutri 3 Energy 454 г	9+	3 088,70	0,23
PKU Lophlex LQ Juicy Berries /Tropical 125мл	4+	731,80	0,05
Comida PKU B formula 500 г	1-14	2 808,00	0,21
Comida PKU B 500 г	1-14	4 500,00	0,33
Comida PKU B Pino Colada 500 г	3-14	3 843,00	0,28
Comida PKU C 500 г	15+, вагітні	4 608,00	0,34
Comida PKU C Formula 500 г	15+	2 664,00	0,20
Afenil 1, 500 мл	0-1	1 046,00	0,08
Afenil 1, 200 мл № 6	0-1	2 615,00	0,19
Afenil Gel гель, 720 г	0+, мФКУ	5 230,00	0,38
Afenil 2 500 г	1+	6 276,00	0,46
Afenil Medi 15 neutral / orange 750 г (25 г ×30)	1+, мФКУ	7 322,00	0,54
Afenil Squash 15 citrus/ wild berry 130 мл № 30	3+, мФКУ	14 121,00	1,04
Afenil Express Neutral 750 г	3+	4 539,60	0,33
MD-Mil PKU 3 400 г	1+	3 180,00	0,23
Xphe Smart K 500 г	3-6	6 590,00	0,48
Xphe Energy K 500 г	3-6	3 138,00	0,23
Xphe Energy J 660 г	7-14	4 557,00	0,33
Xphe Smart J 500 г	7-14	6 956,00	0,51
Xphe Energy A 660 г	15+	4 557,00	0,33
Xphe Smart A 500 г	15+	6 956,00	0,51
Neutrafenil Micro R м/табл. пролонг. 110 г № 4	3+	9 414,00	0,70
Afenil Micro3H м/табл. пролонг. 110 г № 4	3+	6 276,00	0,46
ПреКУніл табл 750 мг № 550	*	29 950,00	2,20
НеоФе табл 685 мг № 550	*	29 950,00	2,20
НеоФе пор. 376 г	*	29 950,00	2,20

Середня зарплата станом на квітень 2023 р. – 13 626,02 грн

Як видно з таблиці 3.9, розраховані коефіцієнти адекватності платоспроможності продуктів СМХ (амінокислотних сумішей) у середньому знаходиться в межах норми – від 0,05 до 0,5. Разом із тим, враховуючи хронічний перебіг захворювання і необхідність щоденного вживання цих продуктів, а також зростання потреби з віком, можна зробити висновок про значний вплив на бюджет домогосподарств і необхідність адекватної державної допомоги.

### Висновки до розділу 3

1. Проведено наявність на світовому ринку різних МТ, рекомендованих для лікування пацієнтів, що страждають на рідкісні метаболічні розлади, обумовлені порушеннями амінокислотного обміну (ФКУ/ГФА). Визначено сучасні підходи до терапії рідкісних метаболічних захворювань (ФКУ/ГФА) за даними стандартів лікування. Доведено, що наразі єдиним доступним і досить ефективним методом лікування є дієта (нутритивна терапія), спрямована на обмеження вживання продуктів, що містять фенілаланін (Phe).
2. Проведено маркетинговий аналіз вітчизняного ринку продуктів спеціального медичного харчування (СМХ), зокрема, амінокислотних сумішей без Phe та інших низькобілкових продуктів, що можуть бути застосовані при ФКУ/ГФА, а також при інших метаболічних розладах (наприклад, ацидурії, тирозинемії).
3. Здійснено дослідження ринку орфанних лікарських засобів (ЛЗ), які можуть використовуватися в окремих випадках (для лікування атипичних форм ФКУ). Також проведено сканування горизонту щодо новітніх розробок і засобів передової терапії у сфері лікування рідкісних метаболічних розладів спадкової природи. Встановлено, що засоби генної інженерії, клітинної терапії, замісної ензимотерапії та інші інноваційні МТ мають обмежену доступність для вітчизняних пацієнтів.

4. Проведено аналіз лікарських призначень і споживання продуктів СМХ за даними системи електронних закупівель, оскільки ці продукти закуповуються закладами й установами ОЗ у межах державних і регіональних програм. Встановлено, що лікарі найчастіше призначають, а медичні заклади, відповідно, закуповують, переважно традиційні порошкові амінокислотні суміші іноземного виробництва, які мають достатньо високу вартість (від 1000 до 7000 грн.). Необхідність постійного щоденного вживання таких продуктів створює величезний тягар на бюджет домогосподарства та робить ці МТ недоступними для пацієнтів. За законодавством такі продукти СМХ для забезпечення дієтотерапії покриває держава.
5. Здійснено аналіз цін і показників доступності ЛЗ і продуктів СМХ для пацієнтів із ФКУ/ГФА. Дослідження динаміки цін за 2020-2023 рр. свідчить, що протягом досліджуваного періоду ціни змінювалися нерівномірно, але в цілому за ці три роки зросли приблизно вдвічі. Розраховано коефіцієнти ліквідності цін ( $C_{liq}$ ) на продукти СМХ. Спостерігається розбіжність цін на продукти СМХ у середньому до 30%. Найбільша розбіжність цін відмічається на мікротаблетки ПреКУніл (Prekulab) – 0,71. Так, за укладеними договорами закупівлі ціна на це ЛЗ становить від 23288 грн. до 39839 грн. Зважаючи на те, що значення показника  $C_{liq}$  продуктів СМХ, що закуповуються за бюджетні кошти, знаходиться в межах 0,0-0,5, це свідчить про високий рівень конкуренції у досліджуваному сегменті ринку та про відносну доступність продуктів СМХ.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності медичних технологій лікування фенілкетонурії в Україні та світі. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9, № 1. С. 30-38. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.278> (Особистий внесок – систематичний пошук джерел доказових даних за

*визначеною стратегією пошуку, критичний аналіз даних, оброблення результатів, оформлення статті до друку)*

2. Assessment of medical technologies in the formation of government programs to assist patients with rare metabolic diseases. V. Tutuk, V. Nazarkina, M. Babenko, A. Nemchenko, K. Zhakipbekov. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 5(45). P. 99-108 <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.290218> (Scopus) (*Особистий внесок – участь у плануванні та проведенні дослідження, оброблення результатів, оформлення статті до друку*).
3. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Аналіз забезпечення дітей, хворих на фенілкетонурію, продуктами для спеціальних медичних цілей. *Health & Education*. 2023. Вип. 1, С. 50-55. DOI: 10.32782/health-2023.1.10
4. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Сучасні медичні технології діагностики й лікування фенілкетонурії: доступність для пацієнтів. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Харків, 14-15 березня 2023 р. / ред. кол.: А.С. Немченко та ін. – Харків: НФаУ, 2023. С. 183-194.
5. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Аналіз українського ринку спеціального медичного харчування для хворих на фенілкетонурію. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали X міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Є. В., м. Харків, 10-11 травня 2023 р. Харків: НФаУ, 2023. С. 238-241.
6. Тутук В.В., Назаркіна В.М. Обґрунтування напрямів підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на фенілкетонурію. *Health & Education*. 2023. Вип. 3, С. 75-83.

7. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності ліків і продуктів спеціального медичного харчування для лікування фенілкетонурії. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали VIII Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (27 квітня 2023 р., м. Харків) / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. Харків: НФаУ, 2023. С. 316-319.

*Матеріали розділу відображені в 5 наукових статтях та 2 наукових тезах [10, 11, 40, 41, 42, 46, 62].*

## РОЗДІЛ 4

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ, БЕЗПЕКИ ТА ЕКОНОМІЧНОЇ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЙ НУТРИТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ФКУ/ГФА

#### 4.1 Оцінка ефективності досягнення цільового пацієнтів із ФКУ, які знаходяться на замісному харчуванні

Як свідчить аналіз наукових публікацій, найчастіше у пацієнтів із ФКУ спостерігається ряд аліментарних дефіцитів, пов'язаних з особливостями їх режиму харчування, комплаєнтності самих пацієнтів (в т. ч. пов'язаної зі стигматизацією таких пацієнтів у середовищі дошкільних і шкільних колективів) і обмежень урóżмаїтті раціону. В даному аспекті такі нутрієнтні дефіцити можуть виражатися в зміні біохімічних маркерних показників функції органів і систем [6]. Таким чином, лікувальне харчування у таких пацієнтів повинно бути направлено не тільки на усунення Phe із раціону, але і на запобігання можливих аліментарних порушень при такій формі дієти [10].

В Україні на ринку спеціальних харчових продуктів для пацієнтів, хворих на ФКУ, представлені амінокислотні суміші «Nutri-2», «Nutri-3», «ПАМ-2», «ПАМ-3. Метою дослідження стало проведення порівняльного аналізу складу цих амінокислотних сумішей і визначення біохімічних показників крові чотирьох груп пацієнтів, які знаходяться на схемах харчування цими сумішами відповідно до їх вікової потреби.

На базі Харківського медико-генетичного центру (ХМГЦ) було впроваджено лікування ФКУ з використанням не однієї АКС, а у комплексах «Nutri Concentrated» та «Nutri Energy», що дає можливість корегувати кількість амінокислот, вітамінів і мікро-/макроелементів при вживанні суміші залежно від стилю життя, фізичного й розумового навантаження пацієнта.

Біохімічний аналіз крові пацієнтів виконувався на базі медико-генетичного центру. Для дослідження взято результати біохімічних показників крові пацієнтів, що спостерігалися у центрі й застосовували різні схеми нутритивної терапії амінокислотними сумішами: «Nutri-2», «Nutri-3», «ПАМ-2» і «ПАМ-3». У зазначеному дослідженні взяли участь 16 пацієнтів віком від 4 до 29 років чоловічої й жіночої статі (по 8 осіб).

На базі навчально-наукового інституту прикладної фармації при Національному фармацевтичному університеті були детально проаналізовані отримані біохімічні показники крові. Результати порівняльного аналізу компонентів амінокислотних сумішей представлені у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

## Склад досліджуваних амінокислотних сумішей [39]

Інгредієнти	Од. вимір	Вміст на 100 г сухої суміші					
		Nutri Energy 2	Nutri Concentrat 2	Nutri Energy 3	Nutri Concentrat 3	ПАМ- 2	ПАМ-3
1	2	3	4	5	6	7	8
Енергетична цінність	кДж/ккал	1691/402	1239/292	1629/387	1263/297	1275/300	1275/300
Еквівалент білка	г	27	60	35,4	70	75	75
Амінокислоти							
Разом АК, з них:	г	31,3	69,5	41,2	81	90	90
L-аланін	г	1,45	2,7	1,46	3,25	4,7	4,7
L-аргінін	г	0,84	2,3	2,8	2,7	4,5	5,1
L-аспарагін	г	2,6	6,6	2,58	7,7	10	11,9
L-цистин	г	0,78	1,5	1,01	1,86	1,2	1,2
L-глутамін	г	5,55	14	4,48	16,21	15,6	15,8
Гліцин	г	0	1,5	2,58	1,86	4,1	4,2
L-гістидин	г	0,58	1,5	1,56	1,86	2	1,7
L-ізолейцин	г	1,87	3,9	2,46	4,63	4,5	4,5
L-лейцин	г	2,08	6,6	4,15	7,6	6,8	6,7
L-лізин	г	2,08	4,7	3,25	5,37	5,5	5,4
L-метіонін	г	0,53	1,5	0,67	1,85	1,6	1,6
L-фенілаланін	г	0	0	0	0	0	0
L-пролін	г	3,85	6,2	2,91	7,28	7,4	5,6
L-серин	г	1,87	3,5	1,86	4,03	5	4
L-треонін	г	1,04	3,1	2,02	3,61	3,9	4
L-триптофан	г	0,35	1,3	0,82	1,34	1,3	1,2
L-тирозин	г	2,39	3,9	3,7	4,52	6,2	7
L-валін	г	1,87	4,7	2,69	5,37	5,7	5,4
L-цитрулін	г	0,84	0	0	0	0	0

Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Мінеральні речовини та мікроелементи							
Натрій	мг	636	541	540	20	10	900
Калій	мг	914	1200	673	1400	1100	5
Хлориди	мг	511	902	539	20	5	2121
Кальцій	мг	883	2299	1138	1820	2300	1558
Фосфор	мг	883	1380	1103	1085	1700	850
Магній	мг	140	315	293	392	300	20
Залізо	мг	15,3	27	14,3	22,4	23	1
Мідь	мг	1,2	2,1	0,86	1,82	2	23
Цинк	мг	12	19,8	8,7	20	15	7,5
Марганець	мг	2,3	3,6	1,9	2,8	4,9	350
Йод	мкг	144	323	115	288	350	100
Молібден	мкг	37,6	94,8	37,5	90	170	70
Селен	мкг	45,6	54	58,4	70	55	110
Хром	мкг	24,5	90	26,6	98	140	1,5
Фторид	мг	0	0	0	0	1,8	0
Вітаміни							
Вітамін А	мкг RE	500	1800	586	1400	900	10
Вітамін D3	мкг	12	42	7,3	35	13,2	0
Вітамін Е	мг $\alpha$ -ТЕ	9,6	19,2	10,9	15	4	0
Вітамін К	мкг	48	51,1	71,8	56	0	0
Вітамін С	мг	62,5	90	54,3	105	0	3
Вітамін В1	мг	0,8	2,3	0,8	2,45	2,1	2
Вітамін В2	мг	0,8	2,4	0,85	2,2	2,4	32
Ніацин	мг	10,8	43,6	5	25,2	24	1,9
Вітамін В6	мг	0,8	2,1	1,4	2,5	1	350
Фолієва кислота	мкг	240	230	430	253	300	7
Вітамін В12	мкг	2	4,5	2,7	4,2	5,8	57
Біотин	мкг	18	60	21,4	70	25	10
Пантотенова кислота	мг	3,2	11,4	4,3	9,1	9,5	0
Інші							
L-карнітин	мг	32	90	36	105	0	0
Холін	мг	250	780	376	630	0	0
Інозитол	мг	56	270	70	315	0	0
Таурин	мг	680	0	130	0	0	0
Жири, з них	г	14	0	12,6	0	0	0
насичені	г	1,6	0	1,4	0	0	0
Вуглеводи	г	42	12,9	33	4,3	0	0
З них цукри	г	4,7	0,42	3,6	0,2	0	0
Харчові волокна	г	0	0	0	0	0	0,03
Сіль	г	1,59	1,4	1,35	0,05	0,03	

Проаналізовано комплекс маркерів обміну речовин у пацієнтів із ФКУ у різних схемах замісного харчування амінокислотними сумішами.



Результати дослідження представлені у табл. 4.2 і 4.3.

Таблиця 4.2

**Біохімічні показники крові пацієнтів із ФКУ, які перебували на замісному харчуванні амінокислотними сумішами Nutri-2 і ПАМ-2 [39]**

Досліджувані показники	Референтні значення		Nutri -2			ПАМ-2		
			стать	вік	показник	стать	вік	показник
	min	max						
АСТ, од/л	0	28	ж	7	24,52	ч	7	35,62
	0	28	ж	4	21,76	ч	6	36,13
	0	28	ч	7	23,91	ж	7	23,98
	0	28	ж	8	25,24	ж	6	17,16
АЛТ, од/л	0	27	ж	7	14,39	ч	7	25,44
	0	27	ж	4	12,91	ч	6	15,92
	0	27	ч	7	15,79	ж	7	15,90
	0	27	ж	8	22,16	ж	6	17,97
Сечовина, ммоль/л	1,8	6,4	ж	7	3,21	ч	7	5,35
	1,8	6,4	ж	4	3,77	ч	6	4,34
	1,8	6,4	ч	7	5,45	ж	7	11,01
	1,8	6,4	ж	8	4,82	ж	6	4,00
Сечова кислота, ммоль/л	1,54	4,48	ж	7	2,00	ч	7	2,10
	1,54	4,48	ж	4	1,20	ч	6	2,77
	1,54	4,48	ч	7	1,25	ж	7	1,57
	1,54	4,48	ж	8	1,62	ж	6	1,91
Креатинін, мкмоль/л	44	88	ж	7	55,32	ч	7	50,72
	44	88	ж	4	35,92	ч	6	52,97
	44	88	ч	7	62,18	ж	7	48,57
	44	88	ж	8	48,25	ж	6	36,99
Лактатдегідрогеназа, од/л	0	275	ж	7	188,46	ч	7	265,12
	0	275	ж	4	224,66	ч	6	357,65
	0	275	ч	7	177,24	ж	7	247,81
	0	275	ж	8	244,85	ж	6	238,10
Гаммаглутамін трансфераза, од/л	0	33	ж	7	18,11	ч	7	15,37
	0	33	ж	4	10,16	ч	6	13,28
	0	33	ч	7	6,92	ж	7	14,18
	0	33	ж	8	19,29	ж	6	12,32
Альбумін, г/л	38	54	ж	7	46,75	ч	7	44,26
	38	54	ж	4	52,62	ч	6	52,15
	38	54	ч	7	45,75	ж	7	48,15
	38	54	ж	8	49,25	ж	6	51,75
Лужна фосфатаза, од/л	0	448	ж	7	655,7	ч	7	661,3
	0	448	ж	4	537,7	ч	6	751,6
	0	448	ч	7	307,6	ж	7	493,5
	0	448	ж	8	273,8	ж	6	490,1
Креатинкіназа, мкмоль/л	0	247	ж	7	156,79	ч	7	131,76
	0	247	ж	4	133,20	ч	6	210,50
	0	247	ч	7	253,60	ж	7	132,07
	0	247	ж	8	100,92	ж	6	104,79

Отримані результати демонструють, що такі цитолітичні маркери, як аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза (АСТ) здебільшого вкладалися в референтні значення норми майже у всіх пацієнтів. Однак у двох пацієнтів дитячого віку (чоловічої статі), які отримували замісне харчування «ПАМ-2», показник активності АСТ виходив за межі референтних значень, що може свідчити про латентний дефіцит постачання протеїнами тканин серцевого м'язу або інших органів. Також у однієї пацієнтки на схемі «ПАМ-3» спостерігалось зростання активності АЛТ.

Разом із тим, найбільше значення сечовини спостерігалось у пацієнтки, що споживала «ПАМ-2», це може вказувати на підвищення білкового катаболізму, що в умовах дефіциту може свідчити або про меншу біодоступність «ПАМ-2» порівняно з іншими продуктами, або про найменш тривалу дію цієї суміші в кишечнику, що призводить до високого піку амінокислот у крові одразу після їжі, а отже, до меншої утилізації цих АК для біосинтезу власних білків і більшого окиснення цих АК для отриманої енергії.

Показники сечової кислоти в усіх пацієнтів були в межах фізіологічної норми і не вказували на будь-які зміни, пов'язані з обміном пуринових нуклеотидів. Також у жодного з пацієнтів не спостерігалось суттєвих зростань рівня креатиніну.

З іншого боку, у пацієнта групи, що перебувала на схемі «ПАМ-2», спостерігалось помітне підвищення активності лактатдегідрогенази. За відсутності додаткових аналізів із визначення її ізоформ важко говорити про спрямованість цього процесу, проте, враховуючи найбільший вміст АСТ у сироватці цього пацієнта, можна говорити про наявність латентного дефіциту білка у пацієнтів, які отримували «ПАМ-2».

Показники активності  $\gamma$ -глутамілтрансферази та сироватковий вміст альбуміну у пацієнтів досліджуваної групи були без значних змін, що в цілому свідчить про задовільний функціональний стан печінки.

Таблиця 4.3

**Біохімічні показники крові пацієнтів із ФКУ, які перебували на замісному харчуванні амінокислотними сумішами Nutri -3 і ПАМ-3 [39]**

Досліджувані показники	Референтні значення		Nutri -3			ПАМ-3		
	min	max	стать	вік	показник	стать	вік	показник
АСТ, од/л	0	28	ч	14	21,82	ж	17	24,16
	0	28	ч	8	25,40	ж	13	18,23
	0	28	ч	16	19,80	ч	29	20,46
	0	28	ж	14	10,66	ч	23	17,44
АЛТ, од/л	0	27	ч	14	25,78	ж	17	27,16
	0	27	ч	8	21,86	ж	13	17,63
	0	27	ч	16	17,43	ч	29	20,52
	0	27	ж	14	11,08	ч	23	16,95
Сечовина, ммоль/л	1,8	6,4	ч	14	3,11	ж	17	4,21
	1,8	6,4	ч	8	3,48	ж	13	4,57
	1,8	6,4	ч	16	3,76	ч	29	3,22
	1,8	6,4	ж	14	5,05	ч	23	2,90
Сечова кислота, од/л	1,54	4,48	ч	14	4,31	ж	17	2,67
	1,54	4,48	ч	8	3,02	ж	13	3,04
	1,54	4,48	ч	16	4,26	ч	29	1,03
	1,54	4,48	ж	14	1,19	ч	23	3,33
Креатинін, мкмоль/л	44	88	ч	14	67,54	ж	17	62,31
	44	88	ч	8	52,61	ж	13	81,58
	44	88	ч	16	76,11	ч	29	81,75
	44	88	ж	14	31,32	ч	23	71,10
Лактат-дегідрогеназа, од/л	0	275	ч	14	165,58	ж	17	124,31
	0	275	ч	8	209,35	ж	13	134,27
	0	275	ч	16	170,76	ч	29	140,17
	0	275	ж	14	118,22	ч	23	135,28
Гаммаглутамінтрансфераза, од/л	0	33	ч	14	18,89	ж	17	16,35
	0	33	ч	8	17,82	ж	13	17,31
	0	33	ч	16	20,82	ч	29	21,48
	0	33	ж	14	3,98	ч	23	17,93
Альбумін, г/л	38	54	ч	14	49,65	ж	17	49,37
	38	54	ч	8	47,27	ж	13	47,25
	38	54	ч	16	53,30	ч	29	50,24
	38	54	ж	14	46,52	ч	23	48,74
Лужна фосфатаза, од/л	0	448	ч	14	598,7	ж	17	242,10
	0	448	ч	8	504,6	ж	13	301,20
	0	448	ч	16	358,4	ч	29	63,10
	0	448	ж	14	229,5	ч	23	155,40
Креатинкіназа, од/л	0	247	ч	14	253,05	ж	17	198,29
	0	247	ч	8	135,93	ж	13	97,80
	0	247	ч	16	149,45	ч	29	73,25
	0	247	ж	14	49,70	ч	23	108,60

При аналізі показників активності лужної фосфатази слід зазначити, що низка мікроелементів, які входять до складу амінокислотних сумішей, можуть певним чином змінювати активність цього ферменту. Найбільш значне зростання цього показника помічалось у пацієнтів у групі «ПАМ-2», при цьому зазначений характер змін спостерігався абсолютно у всіх пацієнтів цієї групи. Це може бути як наслідком напруженості роботи нирок у пацієнтів на «ПАМ-2» (що не суперечить показникам вмісту сечовини в цій групі), так і дефіцитних станів кісткової тканини, що може бути опосередковано і амінокислотним складом, і меншим вмістом вітаміну D у «ПАМ-2» порівняно з «Nutri-2» (що найбільш імовірно, адже харчові джерела вітаміну D здебільшого є високобілковими і протипоказані пацієнтам із ФКУ). У будь-якому разі пацієнтам з обмежувачими дієтами необхідно розраховувати кількість спожитих вітамінів, порівнювати їх з віковими фізіологічними нормами, а їх дефіцит покривати за рахунок саплементів – вітамінних або комбінованих дієтичних добавок.

Показник активності креатинфосфокінази не виявив значних змін у пацієнтів у різних групах харчування. Лише по одному пацієнту з груп «Nutri-2» та «Nutri-3» мали помірне зростання цього показника.

За результатами аналізу біохімічного дослідження крові у пацієнтів, які перебували на різних схемах замісної дієтотерапії ФКУ, у окремих пацієнтів значення певних показників виходило за референтні межі, що, разом із тим, може бути обумовлено іншими чинниками, не пов'язаними зі спеціальним харчуванням. Ґрунтуючись на амінокислотному складі досліджуваних продуктів СМХ, можна зробити висновок, що нові продукти мають більш збалансований склад нутрієнтів відповідно до сучасних дієтологічних рекомендацій. А стабільні нормальні показники крові опосередковано підтверджують позитивний вплив їх застосування. Отже, біохімічний аналіз крові пацієнтам із ФКУ слід проводити не рідше, ніж 1 раз на шість місяців для корекції дієти або перепризначення лікувальних АКС за потреби.

#### 4.2 Обґрунтування складу і технології спеціалізованих низькобілкових продуктів дієтичного харчування для пацієнтів із ФКУ

Більшість випадків ФКУ (98%) – класична форма, що обумовлена дефіцитом ФАГ, проте, описано ще сім більш рідкісних нозологічних форм ГФА. Вперше це захворювання було описане у 1934 р., проте тільки з 1953 р. як метод терапії почали застосовувати дієтотерапію із обмеженим вмістом незамінної амінокислоти Phe і до теперішнього часу Phe-free дієта залишається практично єдиним ефективним і безпечним методом патогенетичної терапії ФКУ. В Україні відповідно до клінічних стандартів рекомендується дотримання суворої дієти до 18 років, але в ряді європейських протоколів лікування ФКУ дієтотерапія показана довічно.

Однією з основних проблем дієтотерапії за ФКУ є практично повне обмеження споживання харчових білків, які для організму є джерелом амінокислот. Більше половини протейногенних амінокислот недостатньо або зовсім не синтезуються в організмі, натомість їх нестача супроводжується розвитком незворотних змін. Відповідно, незамінні й напівзамінні амінокислоти мають надходити до організму у складі харчових продуктів або, у випадку ФКУ/ГФА – у складі спеціалізованих амінокислотних сумішей без Phe.

Існує декілька ключових критеріїв вибору зазначених спеціалізованих продуктів, на яких необхідно фокусувати увагу. Зокрема, це стосується джерел амінокислот: наслідком використання м'ясних, рибних і рослинних білків є неповне видалення Phe і неповний гідроліз пептидів, які є антигенами для організму. У випадку використання сироваткових білків якісний склад кінцевого продукту залежить від технології виробництва. Найбільш оптимальними є суміші амінокислот, які отримані методом направленої синтезу, проте, недоліком таких продуктів СМХ є висока вартість.

Важливим показником якості суміші є score всіх незамінних

амінокислот (за виключенням Phe), а також – гістидину і цистеїну – обов'язково не менше 100%. Особливу увагу слід приділяти вмісту тирозину (який за ФКУ стає незамінною амінокислотою) – score має бути не менше 140% [35, 45].

Наразі арсенал терапевтичних методів корекції ФКУ розширюється за рахунок використання таблетованих форм великих нейтральних амінокислот LNAА, що дозволяє знизити абсорбцію Phe із шлунково-кишкового тракту та його транспорт через гематоенцефалічний бар'єр, що дозволяє ефективніше контролювати рівень Phe у крові й розширити асортимент дієти. ФКУ є рідкісним прикладом генетичної патології, яка має відносно сприятливий прогноз за умов своєчасної модифікації характеру харчування за рахунок підбору оптимального складу продуктів лікувального харчування.

Через відсутню або вкрай знижену активність ферменту ФАГ, у хворих на ФКУ активуються побічні шляхи метаболізму Phe з утворенням фенілпіровиноградної та феніломолочної кислоти. При надходженні до організму Phe, у таких пацієнтів відбувається накопичення зазначених токсичних продуктів, що призводить до необоротних порушень роботи ЦНС, зокрема – фенілпіровиноградної олігофренії. Дефіцит тирозину відіграє важливу роль у обтяженні наслідків ФКУ, оскільки ця амінокислота є попередником нейротрансмітерів і компонентом білків головного мозку.

Слід зазначити, що без надходження Phe до організму, ушкодження ЦНС не відбувається. У випадку встановлення діагнозу ФКУ на ранній стадії, її класичні варіанти можна лікувати за допомогою довічної дієтотерапії, орієнтованої на утримання низького рівня Phe і достатнього споживання тирозину. Такі дієтологічні заходи, як правило, ефективні для запобігання розвитку тяжких когнітивних порушень. Тим не менш, дієтотерапія ФКУ пов'язана з дефіцитом мікроелементів, таких як селен, мідь, магній, цинк тощо та значно впливає на спосіб життя пацієнтів [45, 59].

Отже, як вже наголошувалося раніше, єдиним ефективним та економічно доступним методом для більшості пацієнтів із ФКУ, є

низькобілкова дієта. Менеджмент терапії ФКУ є складним, оскільки навмисні або випадкові епізоди недотримання дієти є досить поширеними. Комплаєнтність пацієнтів значно зменшується в ранньому та підлітковому віці, особливо через соціальні фактори. Однолітки, через нерозуміння раціону дітей і підлітків із ФКУ здатні стигматизувати хворобу, що значно погіршує загальний психологічний стан у молодих пацієнтів і провокує епізоди погрішностей у дієті. Однак, ця проблема не знаходиться в фокусі компаній-виробників СМХ, через що раціон пацієнтів із ФКУ є досить обмеженим.

З огляду на цю важливу й актуальну проблему, метою нашого дослідження стала розробка спеціалізованого харчування для орфанних пацієнтів із ФКУ, яке було б максимально наближене до загальноновживаних продуктів у популяції.

При аналізі споживчого кошика продуктів харчування, увагу привертають макаронні вироби. Через вміст білків пшениці цей продукт є протипоказаним для пацієнтів із ФКУ/ГФА. Проте, основну харчову цінність у макаронних виробах представляють складні вуглеводи, зокрема крохмаль, а білки є залишковим компонентом сировини. Таким чином, при відтворенні даного продукту без використання компонентів із високим вмістом білка, можна створити практичний аналог для споживання у декретованих груп населення.

У ході роботи було розроблено прототип макаронів і локшини, виготовлених на основі кукурудзяного крохмалю й моно- й дигліцеридів жирних кислот із додаванням коректорів, стабілізаторів, загусників, що не містили пептидних та амінокислотних компонентів. Додавання мікроелементів, що є дефіцитними у пацієнтів із ФКУ, в даному випадку не лише вирішувало певну дієтологічну проблему для потенційних споживачів, а й дозволяло удосконалити технологічний процес виготовлення.

В якості методу аналізу загального вмісту білку в макаронних виробах був обраний метод Лоурі в модифікації Хартрі. На відміну від більш

розповсюдженого для харчової промисловості методу К'ельдаля, обраний нами метод має надзвичайно високу чутливість до ароматичних амінокислот у пептидах, що дозволяє релевантно оцінити безпечність продукту для пацієнтів із ФКУ.

Дослідження показало, що вміст білків у продуктах складає менше 0,1%, що дозволяє віднести його до низькобілкових продуктів за класифікацією ВООЗ і призначати пацієнтам із ФКУ/ГФА як компонент повсякденного раціону окремо або у складі комбінованих страв [36, 45]. Такий підхід до харчування молодих пацієнтів із ФКУ може сприяти поліпшенню якості життя, подоланню психологічного дискомфорту, викликаного стигматизацією та відчуженням із боку однолітків, й, як наслідок, зменшити ризик виникнення епізодів порушення дієти, що в цілому буде супроводжуватись кращим контролем рівня Phe.

Мінімальні потреби дорослого здорового населення в амінокислотах, запропоновані ВООЗ/FAO/UNU у 2007 р., представлені в табл. 4.4. Враховуючи потребу осіб із ФКУ у достатній кількості незамінних амінокислот (НЗАК) із метою профілактики розвитку дефіцитних станів деякими країнами була розроблена рекомендована потреба амінокислотного складу сумішей.

*Таблиця 4.4*

#### **Рекомендовані потреби амінокислотного складу**

Найменування амінокислот	Рекомендовані потреби		
	амінокислотний склад здорових дорослих осіб		склад АКС, мг/100 г сухої АКС
	мг/кг/добу	мг/г білка	
1. Лізин	30	45	7,7
2. Лейцин	39	59	9,9-13,8
3. Ізолейцин	20	30	4,6-6,5
4. Валін	26	39	5,1-7,1
5. Треонін	15	23	5,1
6. Триптофан	4	6	1,9-2,7
7. Метіонін/цистеїн	10,4 / 4,1	16/6	1,8-2,5
8. Фенілаланін/тирозин	25 / 16,3-19,2	38	- / 10,6-11,5
9. Гістидин	10	15	



Біологічну цінність АКС розраховують відсотковим вмістом кожної незамінної амінокислоти по відношенню до ідеального білка (амінокислотний скор). Склад незамінних амінокислот у АКС має складати 100%, що є біологічно повноцінною сумішшю. Біологічна цінність суміші може бути лімітованою або неповноцінною, якщо одна або кілька незамінних амінокислот буде менше 100%, то на пластичні цілі організму витратиметься тільки та кількість, яка наявна. Залишкова кількість незамінних амінокислот (вміст яких був більший від лімітуючої) окислятиметься. Тобто, для синтезу білка потрібна відповідна суміш усіх амінокислот, велика частина якої припадає на незамінні амінокислоти. За подібним розрахунком можна визначити якість АКС [36, 45].

В Україні АКС не виробляються, а реалізуються на українському ринку імпортерами із різних країн-виробників і відрізняються складом продукту і, відповідно, ціновою політикою. Такі суміші мають різний склад комплексу амінокислот, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин та інших поживних речовин. При ФКУ ефективність білкового замітника визначається його харчовим профілем, амінокислотним складом, дозою, розподілом та адекватним споживанням енергії, швидкістю засвоєння організмом.

Вибір продукту СМХ, оптимального для пацієнта з ФКУ, має ключове значення для його здоров'я й подальшого розвитку. Робочою групою Ради медичних досліджень із ФКУ розраховано та рекомендовано споживання необхідної кількості амінокислот з урахуванням Phe, Tyr та їх співвідношення (Phe:Tyr) для різних вікових груп. Так, для дітей до 2 років споживання амінокислот без Phe має становити не менше 3 г/кг/добу, а тирозину 100-120 мг/кг/добу. Для дітей від 2 років амінокислотний склад суміші слід підтримувати на рівні 2 г/кг/добу, для осіб старше 10 років амінокислотна суміш білку має становити на 50% більше.

Для порівняння основних характеристик SLPF проведено аналіз складу продуктів, які найбільш часто закуповуються для забезпечення потреб хворих на ФКУ за даними ЕСЗ Prozorro. Результати наведені в табл. 4.5.

Встановлено суттєві відмінності у складі АКС щодо комплексу амінокислот, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин та інших поживних речовин (табл. 2). Отже, при проведенні закупівель важливим є оформлення тендерної документації, мають бути враховані всі принципові умови для кожного лоту.

Таблиця 4.5

### Аналіз складу амінокислотних сумішей для дітей з ФКУ

Найменування продуктів	Вік пацієнта	Склад та харчова цінність продукту					
		К-ть білку в 100 г суміші	Амінокислоти в 100,0 суміші	Сума незамінних і напівзамінних амінокислот	Метіонін + Цистеїн	Тирозин	Вуглеводів
PKU Anamix Infant 400 г	0 +	13,1	15,5	9,65	0,66	1,44	49,8
Afenil Gel neutral 720 г	0,5+	41,7	50,33	30,3	2,1	4,6	49,8
PKU Nutri 1 Energy 400 г	0+	11,9	13,8	8,64	0,59	1,32	52,5
PKU Nutri 1 Concentrated 500 г	0-1	50,0	58,0	29,0	2,6	3,2	25,6
Afenil Express neutral / orange 750 г/ 30×25	1+	60,0	71,9	43,4	2,91	6,59	13,7
Comida PKU B 500 г	1-14	73,0	88,0	45,4	3,9	5,8	0,5
Comida PKU B formula 500 г	1+	31,0	37,0	19,5	1,7	2,5	41,0
PKU Nutri 2 Energy 454 г	1-8	27,0	31,3	15,25	1,31	2,39	42,0
PKU Nutri 2 Concentrated 500 г	1-8	60,0	69,5	35,0	3,0	3,9	12,9
Comida PKU A Формула +LCP 400	0+	12,0	14,0	8,24	0,66	1,25	6,8
Comida PKU A 500	0+	60,0	72,0	36,6	3,3	4,7	25,6
MD-Mil PKU-3 400	1+	69,1	83,7	49,25	3,63	7,74	23
Comida PKU B Pina Colada 500	3-14	70,0	84,0	43,2	3,7	5,5	3,5
Comida PKU C 500	15+	75,0	90,0	47,7	3,9	7,6	0,5
ФКУ Nutri 3 Concentrated 500	8+	70,0	81	40,71	1,85+1,86	4,52	4,3

Ефективність білкового замітника визначається його харчовим профілем, амінокислотним складом, дозою, розподілом та адекватним споживанням енергії, швидкістю засвоєння організмом.

Аналіз медико-технічних вимог для закупівель продуктів СМХ дозволив визначити ключові критерії, які вказані в тендерній документації:

- найвищий набір амінокислот (кількість) у суміші;
- оптимальний вміст суми незамінних і напівзамінних амінокислот (аргінін, валін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, тирозин, треонін, триптофан, цистин) у 100 г білка, адаптований до вікової категорії хворих;
- оптимальний вміст суми амінокислот, що вміщують сірку (метіонін і цистин) у 100 г білка, що адаптований до вікової категорії хворого;
- оптимальний вміст тирозину в 100 г білка, адаптований до вікової категорії;
- вуглеводний комплекс забезпечено за рахунок моносахаридів і полісахаридів при мінімальному вмісті сахарози;
- збалансована кількість необхідних мінералів, мікроелементів і вітамінів;
- найменша вартість (умовна вартість 1 г білка продукту).

Зважаючи на рекомендації провідних фахівців, в Україні запроваджено пожиттєве (diet for life) споживання харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, що закуповуються за рахунок коштів місцевого бюджету. Лікувальне харчування повинно поєднуватися із споживанням природнього білку, що міститься у продуктах повсякденного вжитку. Обов'язковим критерієм контролю споживання кількості білкової суміші повинен становити рівень Phe у крові.

За результатами роботи встановлено оптимальний склад для виготовлення аналогу макаронних виробів за формою та харчовою цінністю для пацієнтів із ФКУ, в яких практично відсутні протеїнові молекули. Дані вироби можуть бути рекомендовані для дорослих і підлітків, хворих на різні форми ФКУ, а також певним групам пацієнтів, що потребують низько-білкової дієти (наприклад при хронічній нирковій недостатності).

Також у ході досліджень було розроблено склад і технологію таблеток, що містять комбінацію великих нейтральних амінокислот (L-тирозин, L-лейцин, L-триптофан, L-ізолейцин, L-валін, L-лізин, L-треонін, L-гістидин, L-аргінін, L-метіонін). Використання таблетованих форм дозволяє знизити абсорбцію Phe із шлунково-кишкового тракту та його транспорт через гематоенцефалічний бар'єр, що дозволяє ефективніше контролювати рівень Phe у крові й розширити асортимент дієти [36, 45].

Отже, на підставі результатів проведених досліджень обґрунтовано рецептуру та технологію низькобілкових продуктів СМХ для хворих на ФКУ (кілька видів макаронних виробів, печиво, хліб, брускети, каші швидкого приготування і звичайного приготування, замінники м'яса, суміші для випікання, для омлету, дерунів, ньоків, бургерів та ін.). Проведено техніко-економічне обґрунтування й розроблено виробничу програму. Доведено економічну ефективність виробництва продуктів СМХ і доцільність закупівлі таких продуктів у рамках регіональних програм, що дасть змогу більш раціонально використовувати обмежені бюджетні кошти й покращити тривалість і якість життя орфанних хворих.

#### 4.3 Організаційно-економічні проблеми нутритивної терапії пацієнтів із ФКУ

Ключовим моментом організації нутритивної терапії при ФКУ/ГФА є те, що як такої стандартної схеми харчування для пацієнтів із ФКУ не існує. Більш того, рекомендації щодо менеджменту ФКУ у різних країнах (зокрема, щодо призначення, закупівлі і реімбурсації ЛЗ і продуктів СМХ) суттєво відрізняються.

Призначення продуктів СМХ засноване на рівні переносимості Phe, який залежить від активності ФАГ, статі, віку, рівня Phe у крові, росту й маси тіла. Пацієнти з ФКУ потребують регулярного спостереження, коригування й

перерахунків індивідуального плану харчування. Оцінка раціону харчування проводиться розрахунками:

- 1) споживання енергії й енергетичного відсотка лікувальних дієт та ін;
- 2) споживання Phe і тирозину з лікувальних дієт;
- 3) надходження мінералів і вітамінів із лікувальної дієти та ін.

Дієта з низьким вмістом Phe служить основним методом лікування більшості пацієнтів, які страждають на ФКУ. Метою дієтологічної терапії є запобігання накопиченню токсичних метаболітів.

Дослідженнями спростовано поширену думку про те, що при ФКУ дієти слід дотримуватися лише у дитячому віці, припускаючи, що розвиток мозку й інтелекту в основному завершується до 12–14 років. Разом із тим, шкірна екзема, проблеми з концентрацією, депресія й тривожні розлади частіше зустрічаються у підлітків і дорослих пацієнтів із ФКУ, що не отримують належного лікування. Тож нині міжнародними консенсусними документами рекомендовано дієтотерапію протягом життя.

Нутритивна терапія ФКУ/ГФА передбачає такі три складові (рис. 4.1).

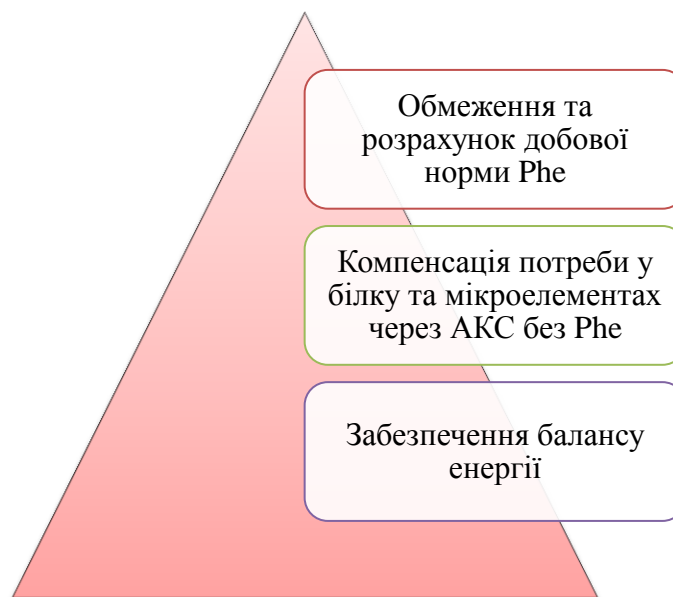


Рис. 4.1 Ключові елементи нутритивної терапії ФКУ/ГФА

Надважливими чинниками ефективності дієтотерапії є комплаєнтність, інформаційна підтримка, самодисципліна, відповідальність і чітке

планування. У рамках навчання дієти спочатку вчаться батьки, а в міру дорослішання дітей – і самі діти, складати щоденний раціон за допомогою моделі світлофора (рекомендованих і не рекомендованих продуктів) і розраховувати споживання Phe за таблицями харчових цінностей.

Для належного забезпечення лікування важливим є доступний вибір необхідних продуктів на ринку й механізм їх постачання пацієнтам із ФКУ, що обумовлюється національними та регіональними програмами забезпечення хворих на орфанні метаболічні захворювання, а також можливостями фінансування.

Варто зауважити, що пацієнти з ФКУ/ГФА зазвичай потребують спеціально приготовленої домашньої їжі з низьким вмістом білка, для чого необхідні кулінарні навички. У підлітковому віці дотримання дієти ускладнюється певними психологічними проблемами через неможливість бути «як всі» і харчуватися разом із однокласниками і друзями у шкільному буфеті або кафетерії, необхідністю вживати приготовлені заздалегідь вдома продукти. Збільшення використання продуктів СМХ призводить до високого фінансового навантаження, особливо для студентів, безробітних або людей із низьким рівнем доходів. Важливо чітко розпланувати, скільки спеціальних продуктів із низьким вмістом білка потрібно для підтримки концентрації Phe у необхідному діапазоні та які продукти доцільно включити в харчовий раціон у межах фінансових можливостей. Отже, для пацієнтів із ФКУ важливим є баланс між дієтою, якістю життя та фінансовим тягарем.

Як показав маркетинговий аналіз, на вітчизняному ринку наявний достатній асортимент амінокислотних сумішей у різних формах випуску: порошок і гранули для приготування розчинів, а також готові до вживання суміші у вигляді гелю, напоїв із різними смаками. Відповідно до визначеної політики в Україні, як і у багатьох інших країнах, пацієнти з метаболічними захворюваннями отримують продукти СМХ від держави безоплатно, але у обмеженій кількості й за обмеженою номенклатурою.

Спеціальні продукти, такі як хліб, макарони та рис із низьким вмістом

білку, сухі сніданки, замітники яєць і молока часто не можна придбати у звичайних супермаркетах, а візит до ресторану швидкого харчування чи вживання булочок із пекарні для пацієнтів із ФКУ/ГФА пов'язані з великими ризиками. Тож важливо заздалегідь планувати тижневий раціон і завчасно замовляти продукти. Щодо забезпечення необхідної енергії, варто враховувати, що у даному випадку це питання не може бути вирішене шляхом вільного вибору натуральних продуктів харчування (фрукти, овочі, цукор, жири). Тому щоденне вживання продуктів СМХ із низьким вмістом білка, таких як хліб, макарони та рис, як джерела вуглеводів та енергії, є важливим. Тим не менш, багато сімей щодня самостійно печуть хліб, булочки, тістечка та печиво.

Приклад добового раціону підлітка наведено в табл. 4.6

Таблиця 4.6

**Добовий раціон для пацієнта 15 років із споживанням 400 мг Phe на добу**

	Продукти та кількість (г або мл)	Вміст Phe (мг)
<b>Сніданок</b>	70 г пластівців для сніданку з низьким вмістом білка	22
	250 мл замітника молока	25
	17 г АКС	0
	150 г яблучного пюре	14
<b>закусок</b>	250 г фруктового салату	60
<b>обід</b>	100 г макаронів із низьким вмістом білка	23
	100 г томатного соусу	33
	150 г суміші коренеплодів	48
	20 г безбілкового замітника пармезану	0
	17 г АКС	0
	150 г яблучного пюре	14
<b>полудень</b>	50 г торта з низьким вмістом білка	3
	200 мл молока з низьким вмістом білка	20
	7 г порошку какао-напою	17
<b>вечеря</b>	100 г хліба з низьким вмістом білка	17
	30 г вершкового масла	9
	40 г безбілкового замітника сиру	0
	150 г змішаного салату з оцтом та олією	81
	17 г АКС	0
	150 г яблучного пюре	14
	<b>Сума 3А день</b>	<b>400</b>

Загальні принципи організації нутритивної терапії хворих на ФКУ/ГФА наведено на рис. 4.2.

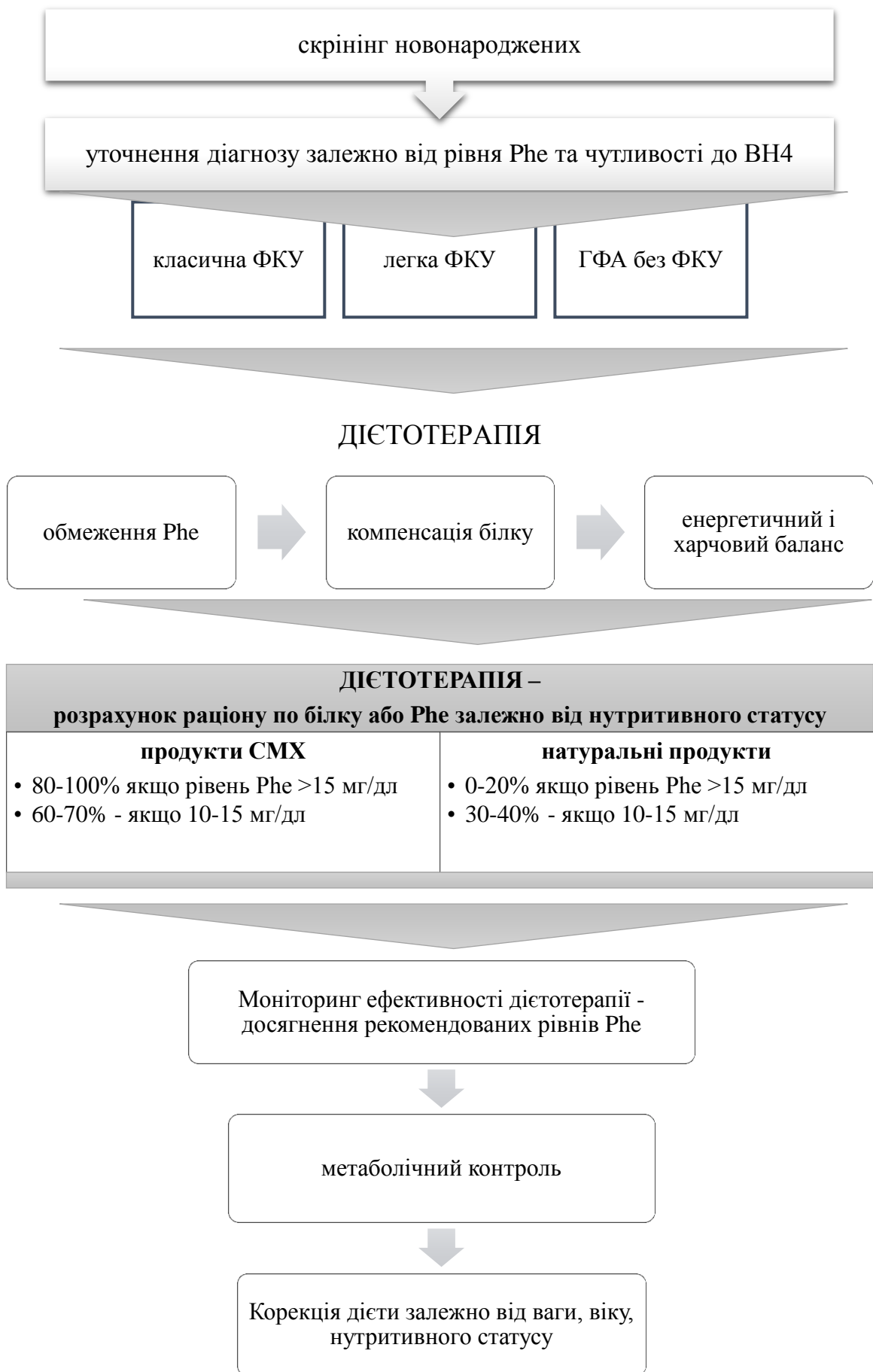


Рис. 4.2 Організація нутритивної терапії хворих на ФКУ



Таблиця 4.7

## Мінімальні вимоги до супроводу пацієнтів із ФКУ (відповідно до Європейського консенсусного документу)

	Діти (<12 років)	Підлітки (12–18 років)	Дорослі (≥18 років)	Материнська ФКУ
<b>Амбулаторний візит при задовільному клінічному і метаболічному контролі</b>	0-1 рік: кожні 2 міс 1-12 років: двічі на рік Додатковий візит за показаннями	2 рази на рік Додатковий візит за показаннями	1 раз на рік Додатковий візит за показаннями	1 раз на триместр Додатковий візит за показаннями
<b>Клінічна оцінка харчування (під час візиту)</b>	3-денний протокол харчування, антропометричні параметри (вага, зріст, ІМТ), клінічні особливості дефіциту мікроелементів і Phe (анорексія, апатія, алопеція, висип)			3-денний звіт про харчування / 24-год відгук та вага
<b>Метаболічний контроль</b>	0-1 рік щотижня Phe 1-12 років кожні два тижні Phe Щорічно: АК у плазмі	Щомісяця Phe Щорічно: АК у плазмі	Щомісяця Phe Щорічно: АК у плазмі	До зачаття: щотижня Вагітність: двічі на тиждень
<b>Біохімічна оцінка харчування</b>	Щорічне вимірювання гомоцистеїну та/або метилмалонової кислоти, гемоглобіну, MCV та феритину в плазмі. Всі інші мікроелементи (вітаміни та мінерали, включаючи кальцій, цинк, селен) гормони (гормон парашитовидної залози) за наявності клінічних показань.			До зачаття, на початку вагітності: фолієва к-та, В12, гомоцистеїн плазми та метилмалонова к-та, феритин, загальний аналіз крові Вагітність: за показаннями

#### 4.4 Оцінка впливу на бюджет фінансування технологій нутритивної терапії пацієнтів із ФКУ/ГФА

У межах дослідження з метою оцінки витрат та економічного тягаря захворювання було проведено моделювання показників впливу на бюджет (а саме місцеві бюджети Харківської, Полтавської, Чернігівської й Сумської областей) у 2023 р. для забезпечення хворих на ФКУ/ГФА продуктами СМХ.

Кількість пацієнтів відповідних вікових категорій із ФКУ, які знаходяться на обліку у певній територіальній громаді, було визначено за статистичними даними Центру громадського здоров'я МОЗ України та результатами неонатального скринінгу за 2005-2022 рр. Отже, в Україні за статистикою, станом на 2022 р. пацієнтів із ФКУ дитячого віку (до 16 років) – 825, із них 77 – до 3-х років. Вперше у 2022 р. встановлено діагноз 29 пацієнтам із ФКУ (це переважно діти). На жаль, наразі відсутній реєстр пацієнтів із рідкісними захворюваннями і вся інформація про таких хворих зберігається в електронній системі охорони здоров'я E-Health.

Аналіз поширеності ФКУ свідчить, що найбільше пацієнтів із ФКУ перебувають на обліку у м. Київ (97 осіб), а також у Дніпропетровській області (124 пацієнти, із них 80 – діти), Житомирській (110, із них 56 – дитячого віку), Харківській (84, у т.ч. 35 – діти), Одеській (83, із них 53 дитини) областях [19].

Далі з урахуванням визначеної середньорічної потреби у спеціальному білку лікувального харчування для дітей із ФКУ (Наказ МОЗ України від 03.09.2017 р. № 1073) [22] і розрахованої ціни грама білку визначені прогнози витрати для кожної вікової категорії пацієнтів.

Так, максимальна потреба білка на рік для дітей від 0 до 1 року становить 5500 г, віком 1–3 років – 14 500 г; 4–6 років – 17 500 г; 7–10 років – 19 500 г; для дітей старше 11 років, дорослих і вагітних із ФКУ – 26 500 г [12]. Результати представлені у табл. 4.8.

**Розрахунки показників впливу на бюджет (місцеві бюджети)  
у 2023 р. для забезпечення хворих на ФКУ/ГФА**

Вік	Харківська область			Полтавська область			Чернігівська область			Сумська область		
	К-ть пацієнтів	Прогноз витрат, тис. грн		К-ть пацієнтів	Прогноз витрат, тис. грн		К-ть пацієнтів	Прогноз витрат, тис. грн		К-ть пацієнтів	Прогноз витрат, тис. грн	
		min	max		min	max		min	max		min	max
0–1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1–3	4	837,5	3105,9	4	837,5	3105,9	-	-	-	1	218,4	776,5
4–6	10	2637,3	9371,3	6	1582,4	5622,8	4	1054,9	3748,5	3	791,2	2811,4
7–10	11	3232,5	11486,5	4	1175,5	4176,9	6	1763,2	6265,4	7	2057,1	7309,6
11–18	30	11980,6	42572,3	13	5191,6	18448,0	12	4792,3	17028,9	15	5990,3	21286,1
Разом	55	18687,9	66536,0	27	8787	31353,6	22	7610,4	27042,8	26	9057,0	32183,6

Як видно з табл. 4.8, у Харківській області зареєстровано 55 пацієнтів із ФКУ за усіма віковими категоріями. За прогнозними розрахунками, витрати на покриття річної потреби у SLPF-PKU пацієнтів всіх вікових категорій у Харківській області становить від 27,1 млн грн (672,5 тис. євро) за умови, якщо переможцем тендерних електронних закупівель стає продукт із мінімальною ціною за умовний один грам білку. У такому разі на закупівлю SLPF-PKU для дітей молодшого віку (до 3-х років) буде виділено з бюджету близько 196 тис. грн (4,9 тис. євро) на одного пацієнта, що становить 16,3 тис. грн (404,5 євро) на місяць; для дітей старше 11 років, дорослих і вагітних жінок із ФКУ ця сума майже вдвічі більша і становитиме 358 тис. грн (8,9 тис. євро) на рік або 29,8 тис. грн (739,5 євро) на місяць. За попередніми розрахунками, впровадження пільгового оподаткування (ставка 7% замість 20%) дозволило б заощадити понад 4,5 млн грн (111,7 тис. євро) на закупівлі продуктів SLPF-PKU лише у Харківській області.

Змодельований вплив на бюджет було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, та встановлено, що при закупівлі SLPF-PKU, вплив на бюджет на 1 рік буде великим (більше 100 млн грн, тобто 2,48 млн євро).

**Розрахунки прогнозних показників впливу на місцевий бюджет Харківської області у 2023 р.  
для забезпечення хворих на ФКУ/ГФА**

Категорії пацієнтів із ФКУ	Середньорічна потреба у спеціальному білку для пацієнтів із ФКУ <sup>1</sup>	Кількість пацієнтів, що перебувають на обліку в МГЦ <sup>2</sup>	Прогноз витрат на закупівлю SLPF. Горизонт – 1 рік							
			на одного хворого				на всіх пацієнтів вікової категорії			
			Сума, грн <sup>3</sup>		Сума, євро <sup>4</sup>		Сума, грн <sup>3</sup>		Сума, євро <sup>4</sup>	
			min	max	min	max	min	max	min	max
дорослі	26 500 г	49	357 750	2 888 500	8 877	71 675	17 529 750	141 536 500	434 981	3512072
діти										
0 до 1 року	5500 г	-	74 250	599 500	1 842	14 876	-	-	-	-
1–3 років	14 500 г	4	195 750	1 580 500	4 857	39 218	783 000	6 322 000	19 429	156 873
4–6 років	17 500 г	10	236 250	1 907 500	5 862	47 333	2 362 500	19 075 000	58 623	473 325
7–10 років	19 500 г	11	263 250	2 125 500	6 532	52 742	2 895 750	23 380 500	71 855	580 161
старше 11 років	26 500 г	10	357 750	2 888 500	8 877	71 675	3 577 500	28 885 000	88 772	716 749
Разом					-	-	27 148 500	219 199 000	673 660	5 439 181

<sup>1</sup> Наказ МОЗУ від 03.09.2017 р. № 1073

<sup>2</sup> За даними звіту про надання медико-генетичної допомоги за 2022 р. (форма № 49) Центру громадського здоров'я МОЗ України [48] <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html> та урахуванням результатів динаміки NBS за 2005-2022 рр.

<sup>3</sup> За мінімальною та максимальною вартістю умовного грама білку (за даними електронної системи Prozorro – відповідно 13,50 та 109,00 грн), тобто 0,33 та 2,7 євро

<sup>4</sup> За курсом НБУ

#### Висновки до розділу 4

1. З метою оцінки клінічної ефективності та безпечності нутритивної терапії проведено дослідження результатів біохімічного аналізу крові пацієнтів, що перебували на різних схемах замісної терапії амінокислотними сумішами у медико-генетичному центрі м. Харкова. Результати проведених спостережень доводять ефективність такої терапії для пацієнтів різних вікових груп.
2. На підставі теоретико-методологічних досліджень впливу амінокислот на організм і з урахуванням рекомендованих норм споживання різних мікро- і макронутрієнтів і потреб у енергії різних вікових груп пацієнтів, обґрунтовано склад і технологію продуктів СМХ для пацієнтів, що страждають на порушення обміну амінокислот. У ході роботи було розроблено прототип макаронні вироби на основі кукурудзяного крохмалю й моно- й дигліцеридів жирних кислот із додаванням коректорів, стабілізаторів, загусників, що не містили пептидних та амінокислотних компонентів. Додавання мікроелементів, що є дефіцитними у пацієнтів із ФКУ, в даному випадку не лише вирішувало певну дієтологічну проблему для потенційних споживачів, а й дозволяло удосконалити технологічний процес виготовлення.
3. Для порівняння основних характеристик SLPF проведено аналіз складу продуктів, які найбільш часто закуповуються для забезпечення потреб хворих на ФКУ за даними ЕСЗ Prozorro. Встановлено суттєві відмінності у складі АКС щодо комплексу амінокислот, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин та інших поживних речовин. Отже, при проведенні закупівель важливим є оформлення тендерної документації, мають бути враховані всі принципові умови для кожного лоту.
4. Здійснено прогностичні розрахунки щодо впливу застосування МТ на бюджет окремої територіальної громади (за даними неонатального скринінгу, статистичними даними МОЗ і цінами на продукти СМХ із прайсів дистриб'юторів та електронної системи закупівель). Встановлено,

що витрати на покриття річної потреби у SLPF-ПКУ пацієнтів всіх вікових категорій у Харківській області становить понад 672,5 тис. євро. За попередніми розрахунками, впровадження оподаткування ПДВ за пільговою ставкою 7% замість 20% дозволило б заощадити понад 111,7 тис. євро на закупівлі продуктів SLPF-ПКУ лише у Харківській області.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності медичних технологій лікування фенілкетонурії в Україні та світі. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9, № 1. С. 30-38. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.278> (*Особистий внесок – систематичний пошук джерел доказових даних за визначеною стратегією пошуку, критичний аналіз даних, оброблення результатів, оформлення статті до друку*)
2. Тутук В. В., Загайко А. Л., Литкін Д. В. Показники біохімічного аналізу крові пацієнтів з ФКУ, які знаходяться на замісному харчуванні амінокислотними сумішами. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 3 (64). С. 30-37. <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.278>. (*Особистий внесок – участь у плануванні та проведенні дослідження, оброблення результатів, оформлення статті до друку*).
3. Assessment of medical technologies in the formation of government programs to assist patients with rare metabolic diseases. V. Tutuk, V. Nazarkina, M. Babenko, A. Nemchenko, K. Zhakipbekov. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 5(45). P. 99-108 <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.290218> (Scopus) (*Особистий внесок – участь у плануванні та проведенні дослідження, оброблення результатів, оформлення статті до друку*).
4. Тутук В. В., Назаркіна В. М., Подольський І. М. Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурія і гіперфенілаланінемія. Харків: НФаУ, 2023 р. – 100 с. (*Особистий внесок –*

*визначення мети і завдань дослідження, проведення систематичного пошуку джерел доказових даних, клінічних настанов, результатів клінічних досліджень, оброблення результатів, оформлення до друку).*

5. Розробка спеціалізованих низькобілкових продуктів медичного харчування для пацієнтів з фенілкетонурією / В. В. Тутук, А. Л. Загайко, Д. В. Литкін, Т. О. Брюханова. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 269-270.
6. Тутук В. В., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Роль амінокислот при терапії фенілкетонурії. *Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry* : abstracts of the International scientific and practical conference, Arad, Romania, Dec. 17-18, 2020. Arad, 2020. P. 213-217.
7. Загайко А. Л., Брюханова Т. О., Тутук В. В. Проблеми нутритивної підтримки хворих на фенілкетонурію. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доповідей І науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 97.

*Матеріали розділу відображені в 4 наукових статтях, 1 методичних рекомендаціях та 2 наукових тезах [6, 35, 39, 41, 44, 45, 62].*

## РОЗДІЛ 5

### ОБГРУНТУВАННЯ НАПРЯМІВ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ФЕНІЛКЕТОНУРІЮ

#### 5.1 Визначення основних проблем нутритивної терапії та шляхів удосконалення фармацевтичного забезпечення орфанних пацієнтів (анкетування)

Важлива роль у ОМТ відводиться пацієнту, що дозволяє отримати зворотній зв'язок і скоригувати терапію, виміряти якість життя та визначити незадоволені потреби, що вимагають негайних дій. У рамках дослідження нами було проведено онлайн-опитування 156 пацієнтів із ФКУ (або членів їх родин, що доглядають за ними) за розробленою анкетой з використанням google-форм (додаток Б). Це дозволило визначити незадоволену потребу, споживацькі переваги і попит на продукти SLPF-PKU різних груп (макарони, хліб, кондитерські вироби тощо).

У результаті анкетування було встановлено, що пацієнти додатково за власний кошт придбають різні функціональні продукти: макаронні вироби, хліб, булки, супи і бульйони, печиво, вафлі, желе, чіпси, суміші для випікання тощо.

Так, дослідженням було встановлено кількість макаронних виробів функціонального призначення, які пацієнти у споживають на місяць. Так, у середньому це 2-3 упаковки (про що свідчать відповіді 32,1% та 30,8% опитаних), 16% – використовують одну пачку, решта 10% – чотири і більше.

Цікаво було дослідити, яким торговим маркам вони надають перевагу. Відповіді респондентів щодо виробників макаронних виробів функціонального призначення, які вони вживають, розподілилися таким чином (рис. 5.1).



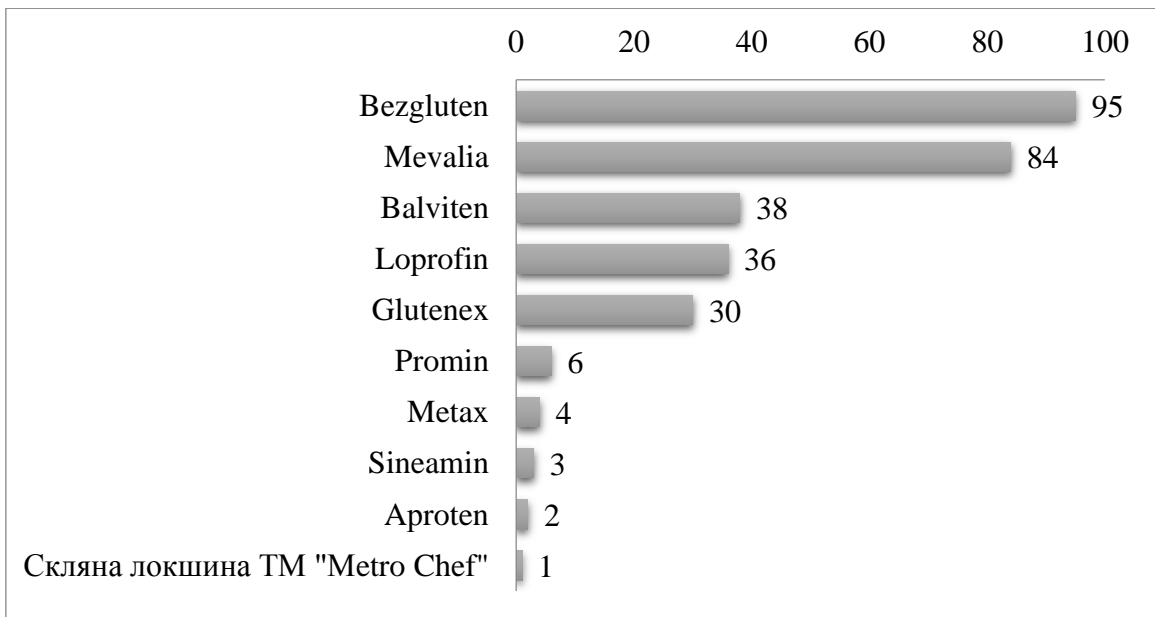


Рис. 5.1 Ранжування відповідей за торговими марками макаронних виробів

Аналіз показав, що найбільшим попитом користуються макаронні вироби торгових марок «Bezgluten», Польща (n = 95, що становить 60,9% опитаних), «Mevalia», Велика Британія (n = 84; 53,8%), «Balviten», Польща (n = 38; 24,4%), «Loprofin», Італія (n = 36; 23,1%). Перевагу віддають таким видам макаронних виробів як спіралі, рожки і спагетті, про що свідчать відповіді 56,4% респондентів, 50% та 46,2% відповідно (рис. 5.2).

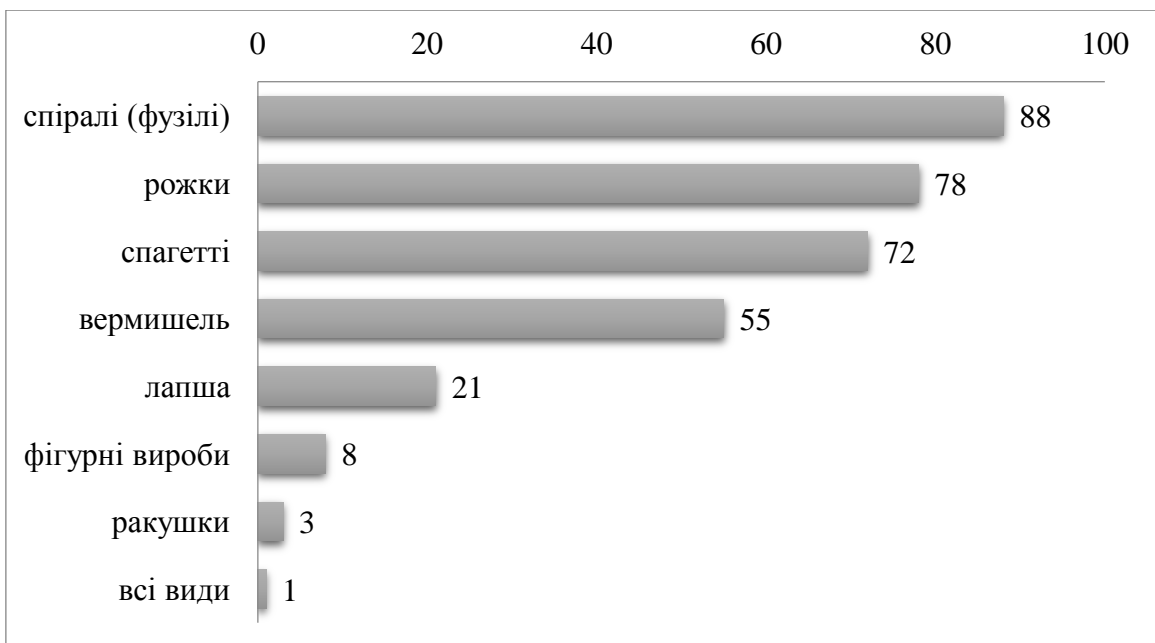


Рис. 5.2 Ранжування за формами макаронних виробів

До продуктів основного раціону пацієнтів із ФКУ відносять хліб і випічку. Результати опитування щодо хлібобулочних виробів наведені на рис. 5.3.

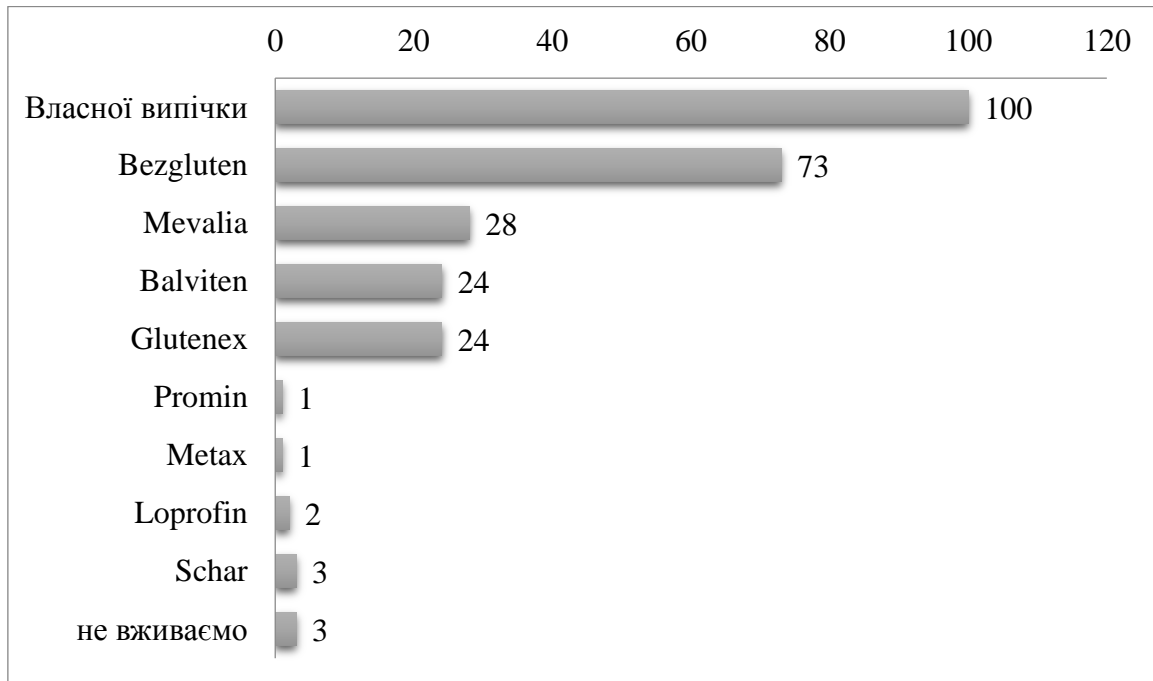


Рис. 5.3 Ранжування за марками хлібобулочних виробів

Як свідчить аналіз, переважна більшість опитаних вживають хліб і булки власного виготовлення ( $n = 100$ ; 64,1%). Попитом користуються ТМ «Bezgluten», Польща ( $n = 73$ ; 46,8%), «Mevalia», Велика Британія ( $n = 28$ ; 17,9%), «Balviten», Польща ( $n = 24$ ; 15,4%) та «Glutenex», Польща ( $n = 24$ ; 15,4%). Взагалі не вживають хлібобулочні вироби лише троє з опитаних пацієнтів із ФКУ (1,9%).

Також було визначено середню кількість борошна / сумішей для випікання, що використовується на місяць. У результаті встановлено, що третина респондентів (30,8%) споживають 1 кг на місяць, 41% – 2 кг, решта 28,2% – більше.

Далі було визначено торгові марки борошна і сумішей для випікання, які найчастіше застосовуються споживачами з особливими потребами. Результати наведено на рис. 5.4.

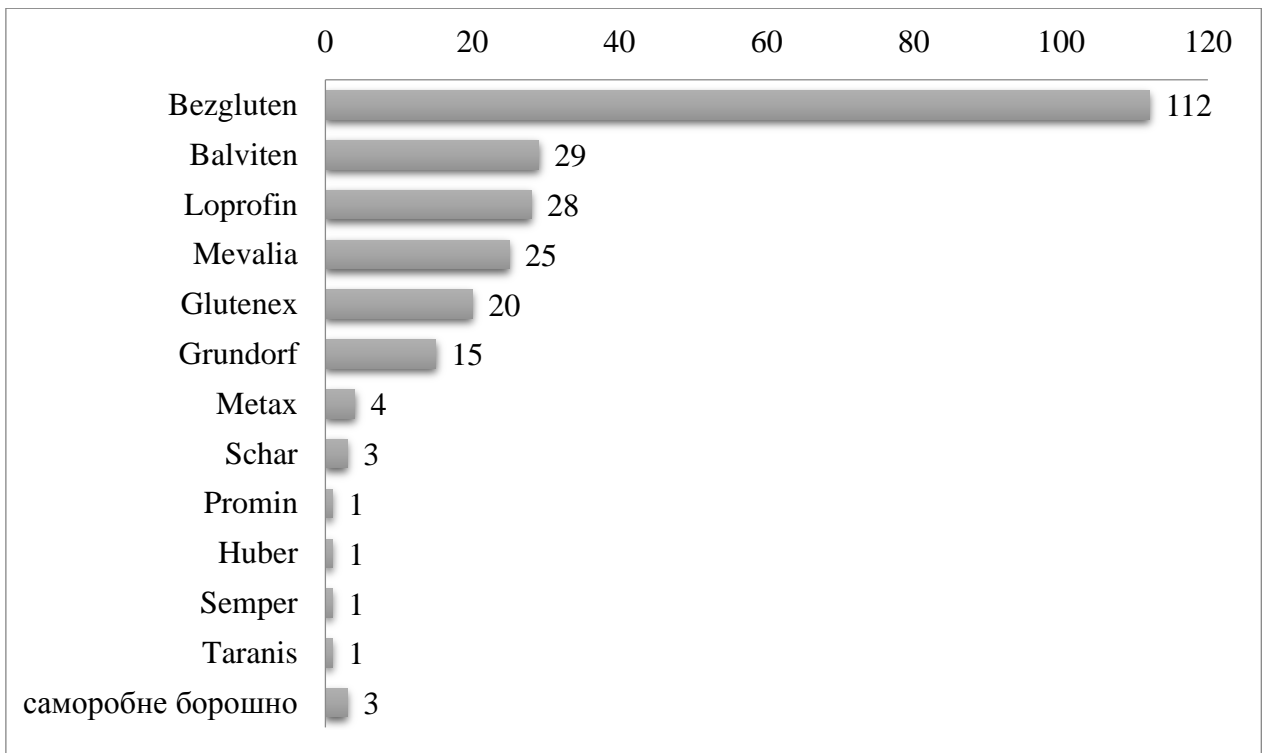


Рис. 5.4 Ранжування сумішей для випікання за торговими марками/виробниками

Для урізноманітнення раціону й забезпечення потреби у білку можуть застосовуватися різні кондитерські вироби (рис. 5.5).

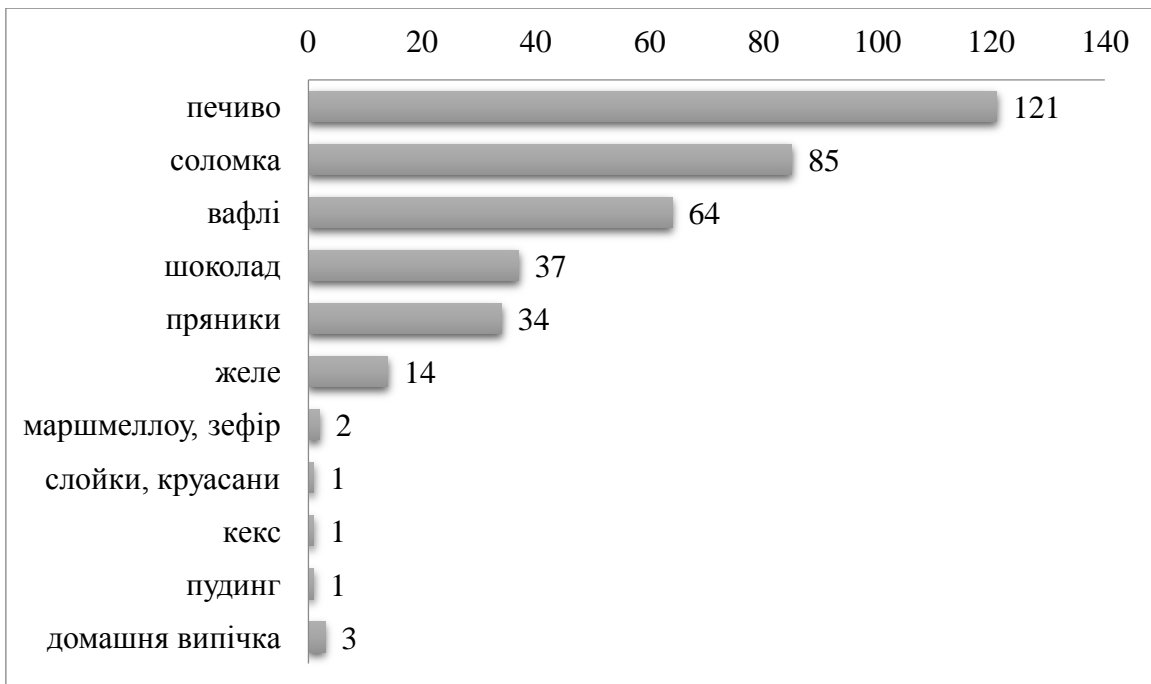


Рис. 5.5 Ранжування кондитерських виробів без фенілаланіну за видами

Особливо це актуально для пацієнтів дитячого та підліткового віку, яким складно дотримуватися жорсткої дієти. Встановлено, що найбільшим попитом користуються печиво (n = 121; 77,6 %), соломка (n = 85; 54,5 %), вафлі (n = 64; 41,0 %), шоколад (n = 37; 23,7 %), пряники (n = 34; 21,8 %), желе (n = 14; 9 %) тощо. Як показав аналіз відповідей, перевагу віддають кондитерським виробам ТМ «Bezgluten», Польща (n = 110; 70,5 %), «Glutenex», Польща (n = 68; 43,6 %) «Mevalia», Велика Британія (n = 52; 33,3 %), «Balviten», Польща (n = 47; 30,1 %) та ін. (рис. 5.6).

Також досліджено попит на каші з низьким вмістом Phe. Встановлено, що в середньому на місяць вистачає однієї упаковки (31,4 %), двох (30,1 %) або трьох (23,1 %). Найчастіше купують каші ТМ «Glutenex», Польща (n = 76; 48,7 %), «Balviten», Польща (n = 16; 10,3 %), «Mevalia», Велика Британія (n = 14; 9 %). Узагальнені результати представлені на рис. 5.7.

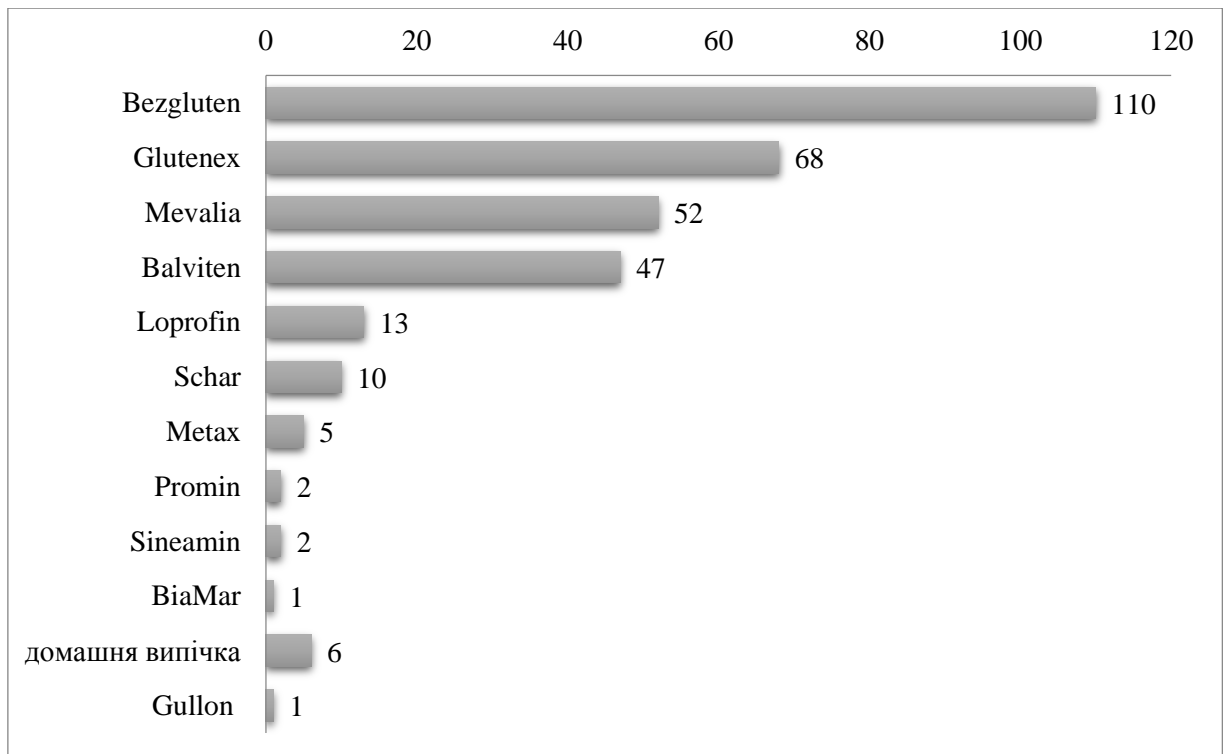


Рис. 5.6 Розподіл низькобілкових кондитерських виробів, що вживають опитані пацієнти з ФКУ, за виробниками

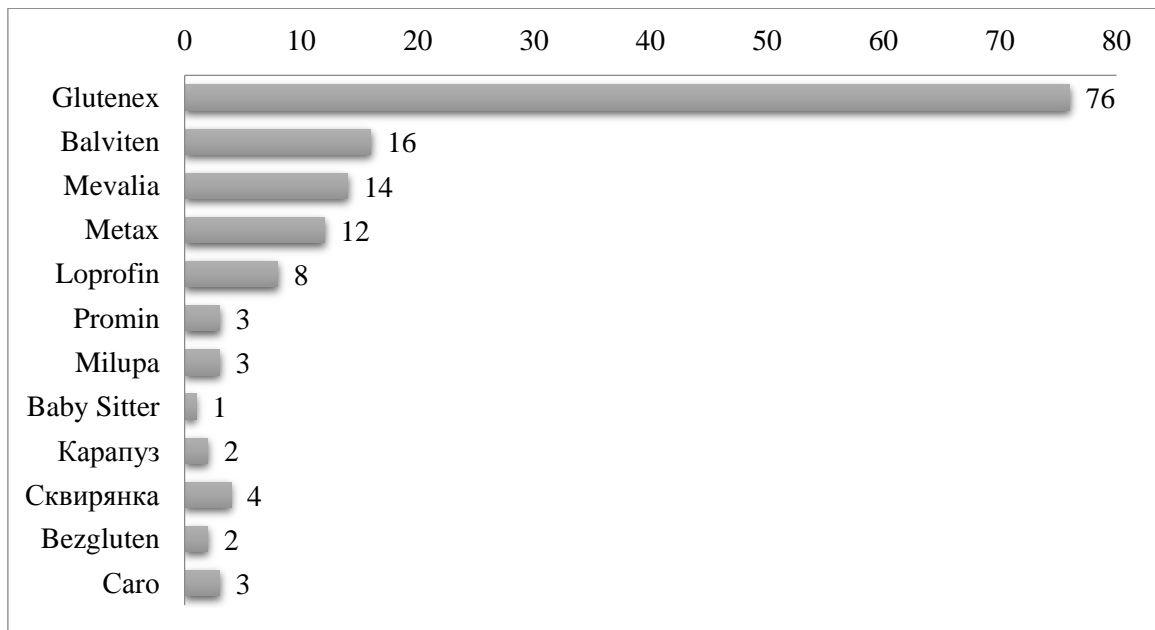


Рис. 5.7 Результати опитування щодо вживання каш пацієнтами з ФКУ/ГФА

Окрім цього, до продуктового кошику пацієнтів із ФКУ може входити низькобілковий сир і замінники молока. Так, 37,8% респондентів відповіли, що вони використовують одну пачку сиру на місяць, 25% – дві, 15,4% – три. 11% опитаних відповіли, що взагалі не вживають цей продукт. Взагалі на вітчизняному ринку представлено обмежений асортимент сиру та молочних продуктів.

Разом із тим, 42,3% опитаних зазначили, що вони споживають у середньому одну пачку молока на місяць, 26,3% – дві, 13,5% – три, 3% – п'ять, решта – не використовують. Більшість опитаних (44%) вживають рослинне молоко ТМ «Milupa» (Nutricia), 9% – «Glutenex» (Польща), 8% – «Bezgluten» (Польща).

Замінники м'ясних продуктів (суміші для котлет, сосисок) використовують не так часто. 35% пацієнтів купують одну упаковку сосисок / паштетів на місяць, 18% – дві, 10% – три, решта – не вживають. Майже половина опитаних (45%) купують сосиски або паштети ТМ «Walter Schot», 29% – «Loprofin», 3% – «Metax», 3% – «Name», при цьому 22% опитаних ніколи не купували паштети і сосиски.

З урахуванням результатів опитування нами було розроблено виробничу програму на основі розробленого складу і технології продуктів СМХ для задоволення особливих харчових потреб пацієнтів із ФКУ/ГФА.

У результаті проведених досліджень потреб споживачів було визначено оптимальний склад і технологію для виготовлення макаронних виробів та інших продуктів СМХ для пацієнтів із рідкісними метаболічними захворюваннями (печиво, хліб, замінники м'яса для бургерів, суміш для омлету, каші, рослинні замінники молока та ін.), у яких практично відсутні протеїнові молекули. Ці продукти призначені для спеціального дієтичного харчування дорослих і підлітків, хворих на різні форми ФКУ, а також інших груп пацієнтів, що потребують низькобілкової дієти (зокрема, для пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю).

Доведено економічну ефективність виробництва продуктів СМХ і доцільність їх закупівлі для забезпечення потреб пацієнтів із ФКУ в межах регіональних програм.

## 5.2 Організаційно-правові аспекти фармацевтичного забезпечення пацієнтів із фенілкетонурією в Україні

З метою подовження тривалості й покращення якості життя пацієнтів із рідкісними захворюваннями, зокрема й таких, що страждають на ФКУ, в Україні у 2021 р. було затверджено Концепцію розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання [32]. При розробці вказаної концепції та плану заходів щодо її реалізації було враховано результати дисертаційних досліджень здобувача, який входить до робочої групи МОЗ України з питань рідкісних (орфанних) захворювань. Складнощі у задоволенні потреб таких пацієнтів у необхідних ЛЗ і продуктах СМХ обумовлені високою вартістю відповідних МТ або їх відсутністю на ринку країни (або навіть у світі) на тлі дефіциту

бюджетних коштів. Отже, особливої актуальності набуває проблема забезпечення належного (безперервного) лікування таких хворих, що у свою чергу, залежить від доступності необхідних МТ.

Згідно п. 5 статті 3 Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» та відповідно до постанови КМУ від 31.03.2015 р. № 160 «Про затвердження Порядку забезпечення громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання, закупівлю цих продуктів СМХ держава покладає на місцеві бюджети [25].

Програми забезпечення лікувальним харчуванням тяжкохворих і дітей віком від 3 до 18 років, хворих на ФКУ, місцеві органи влади розробляють на підставі постанови КМУ від 17.08.1998 р. № 1303 «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань» [18], наказу МОЗ України від 13.11.2001 р. № 457 «Про заходи щодо удосконалення медичної допомоги хворим на фенілкетонурію в Україні» (зі змінами) [28], нормативів надання медико-генетичної допомоги, затв. наказом МОЗ та АМН України від 31.12.2003 р. № 641/84 [33], Рекомендації Європейської Асоціації з ентерального та парентерального харчування ESPEN (*англ.* European Society for Clinical Nutrition and Metabolism). Для планування та розрахунку потреби у продуктах спеціального харчування для лікування хворих на ФКУ використовуються Методичні рекомендації (Наказ МОЗ України від 17.12.2019 р. № 2498) [21].

Формування потреби в лікувальному харчуванні відбувається з урахуванням кількості дітей, хворих на ФКУ, зокрема: дітей, хворих на ФКУ віком до одного року та старше; середньорічної кількості дітей із ФКУ, що вперше виявлені/будуть виявлені у ході масового неонатального скринінгу протягом року; середньорічної кількості дорослих і вагітних, хворих на ФКУ.

Наказом МОЗ України від 03.09.2017 р. № 1073 затверджені норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і визначено середньорічну потребу у спеціальному білку лікувального харчування для дітей із ФКУ, залежно від віку (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

### Визначення потреби у продуктах СМХ для пацієнтів з ФКУ

Вік дитини, хворої на ФКУ	Максимальна потреба білка /рік	Формування потреби у лікувальному харчуванні
від 0 до 1 року	5500	$5500 \times (a + n \text{ дітей до 1 року, у яких вперше діагностовано ФКУ за результатами скринінгу})$
1–3 років	14500	$14500 \times (a+b)$
4–6 років	17500	$17500 \times (a+b)$
7-10 років	19500	$19500 \times (a+b)$
11-18 років	26500	$26500 \times (a+b)$
для дорослих і вагітних із ФКУ	26500	$26500 \times \text{кількість дорослих/вагітних із ФКУ в регіоні, що перебувають на обліку}$

a – кількість дітей цієї вікової категорії, хворих на ФКУ

b – кількість дітей із ФКУ, які наступного року перейдуть до цієї вікової категорії;

Спеціалізовані продукти лікувального харчування призначаються пацієнтам із ФКУ індивідуалізовано, залежно від клінічного перебігу захворювання та переносимості продукту. Продукти лікувального харчування повинні мати дозволи на обіг в Україні. Основними критеріями підбору спеціальних продуктів лікувального харчування є оптимальний для певної вікової групи вміст білка в одиниці продукту, збалансована кількість нутрієнтів (амінокислоти, вуглеводи, жири, вітаміни, мікроелементи) та найменша вартість забезпечення хворого 1,0 г білка при закупівлі даного продукту (умовна вартість 1,0 г білка продукту).

Розрахунок потреби здійснюється на основі даних структурних підрозділів із питань ОЗ обласних, міських держадміністрацій щодо кількості дітей, хворих на ФКУ, в розрізі адміністративно-територіальних одиниць із зазначенням дати народження пацієнта, маси тіла, рівня Phe, інформації про лікуючого лікаря, про рішення Комісії. Зазначають назви конкретних



продуктів і річну потребу у грамах білку і одиницях відповідного продукту.

Відповідно до наказу МОЗ України 07.09.2022 р. № 1620 створено мережу референтних центрів, діяльність яких спрямована на забезпечення доступної й якісної медичної допомоги пацієнтам із рідкісними захворюваннями; підвищення ефективності використання бюджетних коштів; зниження смертності та інвалідизації [29].

Референтні центри з питань рідкісних (орфанних) захворювань є експертними підрозділами для надання та координації медичної допомоги пацієнтам. Такі центри створюють у ЗОЗ, який має укладений договір із НСЗУ про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій (ПМГ) або постійно діючий орган у науково-дослідних установах, закладах НАМН України, закладах вищої освіти, що відповідає критеріям.

Перелік референтних центрів затверджено наказом МОЗ України від 30.03.2023 р. № 598 (у ред. наказу МОЗ України від 11.10.2023 р. № 1772). Наразі до переліку включено чотири ЗОЗ за такими напрямками (табл. 5.2):

*Таблиця 5.2*

**Перелік референтних центрів із питань рідкісних захворювань**

Найменування закладу або установи ОЗ	Рідкісні захворювання, за якими працює вказаний референтний центр
КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»	рідкісні ендокринні хвороби, розлади харчування і порушення обміну речовин, хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму, природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії, хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О. М. Лук'янової НАМН України»	системні, ревматологічні хвороби дитячого віку (ювенільний ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, ювенільний дерматоміозит, системний склероз з питань рідкісних (орфанних) захворювань стосовно хвороб печінки у дітей
ДУ «Інститут серця МОЗ України»	системи кровообігу та порушень обміну речовин у дорослих та дітей

Відповідно до чинного законодавства референтні центри виконують такі завдання:

- координація надання первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам за певним захворюванням чи групою захворювань;
- впровадження нових МТ діагностики й лікування орфанних захворювань, аналіз їх ефективності;
- визначення проблем надання медичної допомоги пацієнтам із Р(О)З у адміністративно-територіальній одиниці та шляхів їх вирішення;
- розробка, координація впровадження й контроль за виконанням регіональних програм і заходів щодо надання допомоги орфанним пацієнтам;
- підготовка та підвищення кваліфікації спеціалістів у сфері Р(О)З, проведення науково практичних конференцій, семінарів;
- надання консультативної допомоги ЗОЗ, що надають ПМД з організації виявлення орфанних захворювань, покращення діагностики і лікування;
- облік пацієнтів з орфанними захворюваннями (внесення до електронної системи ОЗ (ЕСОЗ) даних про лікування та динаміку стану пацієнтів);
- прийняття рішень Експертною комісією щодо необхідності призначення, відміни, перерозподілу ЛЗ, МВ і продуктів для спеціального дієтичного споживання пацієнтам, які страждають на рідкісні захворювання та ін.

На сучасному етапі відбувається реформування системи організації надання медичної допомоги пацієнтам з орфанними захворюваннями відповідно до ухваленої Концепції та рекомендацій ЄС. Тобто можна говорити про підвищення доступності сучасних МТ діагностики й лікування ФКУ (впроваджено референс-центри, неонатальний скринінг), що дозволить своєчасно виявляти захворювання і тим самим впливати на якість і результати лікування (дієтотерапії з обмеженням споживання Phe). Лікування ФКУ потребує високовартісного спеціального харчування, яке пацієнти не мають можливості придбати самостійно. Відповідно до чинного законодавства держава забезпечує харчуванням дітей із ФКУ до 18 років (до 3-х – за рахунок коштів державного бюджету, до 18 років і дорослі (зокрема, вагітні жінки) – за рахунок місцевих програм).

Відповідно до Закону України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» до харчових продуктів для спеціальних медичних цілей відносять спеціально розроблені й вироблені для годування пацієнтів (зокрема дітей грудного та раннього віку – до 3-х років) харчові продукти, що споживаються за призначенням лікаря в медичному закладі або поза його межами. Такий харчовий продукт призначається для часткової або повної заміни звичайного раціону харчування пацієнтів з обмеженою, ослабленою або порушеною здатністю приймати, перетравлювати, засвоювати, метаболізувати та виводити з організму звичайні харчові продукти або певні поживні речовини, що містяться в них, або їх метаболіти [30]. SLPF також може призначатися для повного або часткового годування пацієнтів з іншими визначеними лікарем потребами, які неможливо задовольнити шляхом модифікації звичайного раціону.

За результатами аналізу електронної системи закупівель встановлено, що іноді (дуже рідко) ЗОЗ закуповують інші продукти СМХ, відмінні від традиційних амінокислотних сумішей. До таких продуктів можна віднести наступні (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Аналіз додаткового асортименту продуктів для пацієнтів із ФКУ,  
що закуповують заклади охорони здоров'я**

<b>Найменування предмету закупівлі</b>	<b>Виробник, країна</b>	<b>Ціна за одиницю, грн з ПДВ</b>
Основа для піци низько білкова ФКУ 300 г	Безглютен, Польща	222,00
Хліб щоденний ФКУ 300 г	Безглютен, Польща	216,30
Хліб білий шляхетний ФКУ 200 г	Безглютен, Польща	173,94
Суміш універсальна ФКУ 500 г	Безглютен, Польща	216,30
Суміш для приготування млинів, макаронів, вареників ФКУ 500 г	Безглютен, Польща	195,00
Печиво до чаю ФКУ 130 г	Безглютен, Польща	165,30
Печиво з кокосовою начинкою Маркізи низькобілкове ФКУ 190 г	Безглютен, Польща	213,30
Вафлі з шоколадною начинкою низько білкові ФКУ 90 г	Безглютен, Польща	203,80
Вафлі з лимонною начинкою низько білкові ФКУ 90 г	Безглютен, Польща	203,80
Напій Alpro кокосовий з рисом 1 л	Alpro, Бельгія	149,16

У спеціалізованих інтернет-магазинах та аптеках окрім традиційних амінокислотних сумішей можна придбати продукти для хворих на ФКУ, ГФА, тирозинемію й інші метаболічні захворювання (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Аналіз асортименту продуктів для пацієнтів, що страждають на порушення обміну амінокислот**

Найменування продуктів для хворих на ФКУ	Вага	К-ть білків і Phe у 100 г	Ціна, грн
Макаронні вироби ФКУ (10 різновидів)	250г 400 г	<0,5г / 8мг	96,00- 108,00 144,00
Макарони "Рис" ФКУ	500г	0,5г / 10мг	182,00
Хліб білий ФКУ	320г	0,5 г/ 20 мг	91,00
Хліб низькобілковий ФКУ	300г	1,0 г / 29мг	87,00
Булки на кожен день ФКУ	200г	0,5г/ 16 мг	69,00
Булки Чіабатта ФКУ	210г	0,7г/ 21 мг	79,00
Міні-багети низькобілкові ФКУ	180г /2шт.	0,7г/ 21 мг	91,00
Основа для піци ФКУ	300г	0,6 г / 22 мг	107,00
Курячий бульйон з макаронами ФКУ	11г	0,3 г/ 9мг	46,00
Супи з макаронами та печерицями/томатами	17г	0,4 г / 15мг	49,00
Борщ червоний ФКУ	15г	<0,3 ,<0,5мг	46,00
Печиво-ведмедики низькобілкове ФКУ	120г	0,5 г/ 7 мг	81,00
Пряник святковий ФКУ	240г	1,9 г / 21,7мг	120,00
Вафлі з лимонною /полуничною / шоколадною начинкою низькобілкові ФКУ	90г	<0,5 г / <5мг	105,00
Вафлі квадратні ФКУ (5шт.)	100 г	0,4г / 8 мг	116,00
Печиво "До чаю" ФКУ	130г	0,4 г / 14 мг	81,00
Печиво "Десертне асорті" ФКУ	150г	0,3 г / 10 мг	91,00
Печиво пряне /олійне ФКУ	150г	0,4 г / 12 мг	85,00
Печиво "Маркізи" з кокосовою начинкою ФКУ	190г	0,9г/ 23 мг	108,00
Печиво медове ФКУ	130г	0,7г/ 24 мг	87,00
Желе з вишневим смаком ФКУ	80г	0 /2мг	41,00
Чіпси солоні	70г	0,5г/ 19,75 мг	57,00
Замінник яєць ФКУ	200г	0,3г/ 9 мг	216,00
Суміш універсальна ФКУ	10кг 1000г 500г	0,4г/ 3,3 мг	1 618,00 175,00 91,00
Суміш для млинців, макаронів, вареників ФКУ	500г	0,4г/ 4,3 мг	81,00
Суміш для випікання кексів ФКУ	250г	2 г / 73мг	105,00
Суміш для випікання лимонного кексу ФКУ	300г	1,5 г /62мг	116,00
Суміш для випікання хліба ФКУ	1000г 500г	0,4 г / 3,4 мг	187,00 103,00

Варто зауважити, що всі ці продукти офіційно не віднесені до СМХ. Законом про дерегуляцію господарської діяльності було внесено суттєві зміни до процесу регулювання обігу таких продуктів (скасовано процедуру реєстрації та санітарно-епідеміологічної експертизи та отримання відповідних дозвільних документів).

Відповідно до чинного законодавства (Законів України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів», «Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів»), а також наказу Мінагрополітики України від 25.04.2022 р. № 244 «Про затвердження Порядку надсилання повідомлення про намір введення в обіг дитячого харчування, харчових продуктів для спеціальних медичних цілей і харчових продуктів для контролю ваги, а також ведення й оприлюднення переліку таких повідомлень» дитяче харчування, харчові продукти для спеціальних медичних цілей або харчові продукти для контролю ваги мають бути предметом повідомлення про намір введення в обіг, якщо такий харчовий продукт не був в обігу на ринку України [26]. Наразі перелік повідомлень, розміщений на сайті Держпродспоживслужби України, містить офіційні повідомлення про 152 харчових продукти, зокрема про дев'ять спеціальних харчових продуктів для хворих на ФКУ, серед них:

- PKU Nutri 2 Energy (для дітей від 1 року і старше);
- PKU Anamix Junior (для дітей від 1 року);
- Comida-PKU A (для дітей до 1 року, хворих на ФКУ/ГФА);
- PKU Cooler White 20 (для дітей від 3 років і дорослих, хворих на ФКУ);
- Comida-PKU A Formula + LCP (з довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами) для дітей до 1 року, хворих на ФКУ/ГФА;
- Comida-PKU B (для дітей від 1 року і дорослих, хворих на ФКУ/ГФА);
- Comida-PKU B Formula (для дітей від 1 року і дорослих із ФКУ/ГФА);
- Comida-PKU B Pina Colada (для дітей від 3 років, хворих на ФКУ/ГФА);
- Comida-PKU C (для дітей від 15 років, дорослих із ФКУ/ГФА, вагітних жінок) [16].

В рамках комплексного дослідження нами було проведено аналіз вітчизняного ринку СМХ для хворих на ФКУ/ГФА за інформацією офіційних сайтів постачальників, електронної системи закупівель Prozorro та інформаційної системи «Є ліки», яка дозволяє перевіряти наявність придбаних за бюджетні кошти ЛЗ у конкретних ЗОЗ. Також було проведено дослідження показників цінової доступності МТ для лікування ФКУ/ГФА. Розраховані показники адекватності платоспроможності Ca.s. для продуктів SLPF-PKU за цінами 2022-2023 рр. становили від 7,4 до 52,1%. Для мікротаблеток PreKUnil цей показник перевищує 220%, NeoPhe – 204,9%, що свідчить про надзвичайно низьку доступність цих МТ, якщо врахувати, що за даними Держслужби статистики України середня заробітна плата у 2023 р. становить 13 423 грн (приблизно 333 євро).

Ураховуючи високу вартість цих продуктів та їх низьку доступність для населення, вважаємо за доцільне для вказаних продуктів для спеціальних медичних цілей впровадити пільгове оподаткування податком на додану вартість (ПДВ) за ставкою 7%, що дозволить суттєво знизити ціни на ці товари та зменшити навантаження на бюджет. Але це потребує врегулювання на законодавчому рівні питання щодо віднесення цих продуктів до СМХ (щоб можливо було офіційно підтвердити такий статус продукції).

Проведений контент-аналіз регіональних програм свідчить про значні відмінності у підходах щодо забезпечення орфанних хворих ЛЗ, МВ і продуктами SLPF-PKU. Децентралізовані закупівлі проводяться на регіональному і локальному рівні (департаментами і закладами ОЗ). За результатами порівняльного аналізу цін за укладеними договорами спостерігаються значні коливання цін (до 25%), що свідчить про неефективне використання обмежених бюджетних коштів.

Рішення щодо забезпечення таких пацієнтів необхідними лікувально-діагностичними засобами (зокрема щодо продовження і припинення) ухвалюються відповідними комісіями, утвореними при МОЗ (у разі централізованих закупівель за кошти державного бюджету), або

облдержадміністраціями (для закупівлі з місцевих бюджетів, а також інших джерел).

Безперебійне і безоплатне забезпечення орфанних пацієнтів ліками і харчовими продуктами здійснюється медичними закладами відповідного профілю за місцем проживання або лікування таких громадян. ЛЗ і харчові продукти закупаються централізовано за рахунок коштів державного та місцевих бюджетів у межах бюджетних призначень. Контроль за забезпеченням орфанних хворих необхідними МТ покладено на МОЗ.

Департаменти і управління охорони здоров'я облдержадміністрацій ведуть облік замовлень і щокварталу подають МОЗ звітну інформацію із зазначенням найменувань і кількості виданих ЛЗ і харчових продуктів згідно з реєстром громадян, які страждають на Р(О)З, у визначеному МОЗ порядку. У Державному Бюджеті України щорічно передбачаються кошти МОЗ на закупівлю ЛЗ та обладнання. Обсяги закупівлі опубліковані у тендерній документації МОЗ і на сайті МОЗ у розділі «Закупівлі ліків».

Варто зауважити, що згідно з постановою КМУ від 17.08.1998 р. № 1303 до переліку захворювань, у разі амбулаторного лікування яких ЛЗ відпускаються безоплатно, входять разом з іншими й деякі рідкісні хвороби, а саме: фенілкетонурія, муковісцидоз, онкологічні й гематологічні захворювання, системні, хронічні тяжкі захворювання шкіри (бульозний епідермоліз). Отримати ЛЗ за рецептами лікарів безоплатно або на пільгових умовах можуть також окремі групи населення. Незалежно від розміру середньомісячного сукупного доходу їх сім'ї безоплатно ЛЗ можуть отримати діти віком до трьох років і відповідно до Закону «Про основи соціальної захищеності інвалідів в Україні» особи з інвалідністю, які отримують пенсію за віком, по інвалідності або у зв'язку зі втратою годувальника, якщо розмір пенсії не перевищує мінімальний розмір; особи з інвалідністю та особи, які отримують державну соціальну допомогу, призначену замість пенсії; діти з інвалідністю. Якщо розмір сукупного доходу сім'ї в розрахунку на одну особу за попередні шість місяців не

перевищує величини доходу, який дає право на податкову соціальну пільгу, безоплатно ліки можуть отримувати діти з багатодітних сімей. ЛЗ за рецептами лікарів відпускаються з оплатою 50 % їх вартості призначені дітям 3-6 років; особам з інвалідністю I і II груп. Таким чином, орфанні пацієнти можуть претендувати на пільгові умови отримання ЛЗ, якщо вони відповідають вказаним критеріям. При цьому безоплатно і на пільгових умовах відпускаються ЛЗ, які зареєстровані в Україні у встановленому порядку й включені до галузевих стандартів у сфері ОЗ, крім тих, що включені до Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню за програмою медичних гарантій. Відпуск ЛЗ безоплатно і на пільгових умовах у разі амбулаторного лікування осіб провадиться аптеками за рецептами, виписаними лікарями ЗОЗ за місцем проживання цих осіб. Безоплатний відпуск ЛЗ дітям з інвалідністю провадиться незалежно від місця проживання, але в межах області [18].

### 5.3 Визначення напрямів удосконалення організації закупівель ЛЗ для забезпечення потреб орфанних хворих

Систему державних закупівель у охороні здоров'я України було реформовано у зв'язку з впровадженням нової редакції Закону «Про публічні закупівлі» [31] та Концепції реформування механізмів закупівель ЛЗ і МВ, затвердженої розпорядженням КМУ від 23.08.2017 р. № 582 (у ред. розпорядження КМУ від 26.09.2018 р. № 720-р) [9].

Починаючи з 01.08.2016 р. використання електронної системи закупівель «Prozorro» є обов'язковим для держзамовників, зокрема й закладів і установ ОЗ. Закупівлі проводяться з використанням процедури відкритих торгів через електронну систему «Prozorro» з урахуванням вимог Закону України «Про публічні закупівлі», що встановлює правові та економічні засади здійснення закупівель товарів, робіт і послуг для забезпечення потреб



держави та територіальної громади.

Централізовані державні закупівлі здійснює національна закупівельна агенція ДП «Медичні закупівлі України» (МЗУ) за номенклатурою, затвердженою МОЗ. Децентралізовані закупівлі проводять департаменти ОЗ обласних і міських держадміністрацій і медичні заклади відповідно до Національного переліку ОЛЗ. Препарати, що не включені до Нацпереліку, можуть бути закуплені лише у випадку якщо є фінансова можливість після погашення 100% потреби за Нацпереліком. До того ж, ціни на ЛЗ, які закупаються за бюджетні кошти, мають бути задекларовані в реєстрі оптово-відпускних цін.

Перелік напрямів і номенклатура ЛЗ і МВ, що закупаються державою, на щорічній основі формує МОЗ України й затверджує КМУ.

Збір потреби з регіонів здійснює МОЗ через Департаменти охорони здоров'я, після чого формується загальний обсяг закупівлі за кожним найменуванням і передається ДП «МЗУ», яке здійснює закупівлі відповідно до номенклатури і кількостей.

Як вже наголошувалося раніше, характерною рисою Р(О)З є низька доступність МТ для їх діагностики і лікування через їх високу вартість, взагалі фізичну відсутність. Невелика популяція хворих не дозволяє провести належну оцінку та отримати достовірні докази ефективності. Тож для обґрунтування доцільності закупівель чи відшкодування вартості таких ЛЗ мають бути чіткі критерії. Часто при закупівлях орфанних препаратів керуються насамперед соціальними та етичними критеріями, а не економічною доцільністю чи клінічною ефективністю.

Наразі ДП «МЗУ» здійснює централізовані закупівлі за 22 напрямами, серед яких: муковісцидоз, бульозний епідермоліз, ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА), орфанні метаболічні захворювання, гемофілія типів А або В або хворобу Віллебранда, ідіопатичну сімейну дистонію, онкологічні й онкогематологічні захворювання, а також реактивів для проведення масового скринінгу новонароджених на ФКУ, вроджений гіпотиреоз,

муковісцидоз та адреногенітальний синдром.

Постановою КМУ № 216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів і допоміжних засобів до них» від 7.03.2022 р. (ред. від 07.02.2023 р.) затверджено:

- перелік ЛЗ, МВ і допоміжних засобів, що закуповуються на виконання програм і здійснення централізованих заходів ОЗ (рис. 5.8);
- перелік ЛЗ і МВ, що закуповуються на підставі угод щодо закупівлі із спеціалізованими організаціями (зокрема, ЛЗ для хворих у до- та післяопераційний період із трансплантації – 21 ЛЗ за 11 МНН);
- перелік ЛЗ, що закуповуються за ДКД (11 найменувань ЛЗ за 10 МНН) [3].

Лікарські засоби	Медичні вироби
<ul style="list-style-type: none"> <li>• онкологічні, гематологічні захворювання – 101 ЛЗ за 79 МНН;</li> <li>• хрон. мієлоїдний лейкоз – 7 ЛЗ за 4 МНН;</li> <li>• онкологічні, гематологічні захворювання (діти), проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин – 112 ЛЗ за 79 МНН;</li> <li>• гемофілія типу А і В, хвороба Віллебранда: діти – 22 ЛЗ за 12 МНН; дорослі – 24 ЛЗ за 10 МНН</li> <li>• муковісцидоз – 5 ЛЗ за 3 МНН;</li> <li>• резистентна форма ЮРА – 8 ЛЗ за 4 МНН;</li> <li>• первинні (вроджені) імунодефіцити – 21 ЛЗ за 13 МНН;</li> <li>• орфанні метаболічні захворювання – 16 ЛЗ за 13 МНН;</li> <li>• нанізм різного походження (діти) – 2 ЛЗ за 1 МНН</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• бульозний епідермоліз – 20;</li> <li>• ідіопатична сімейна дистонія, спастична кривошия, ідіопатична рото-лицьова дистонія – 2;</li> <li>• онкологічні та онкогематологічні захворювання (діти) – 25</li> <li>• скринінг на ФКУ, вроджений гіпотиреоз, муковісцидоз та адреногенітальний синдром (реактиви) – 7 позицій</li> </ul>

Рис. 5.8 Перелік ЛЗ, МВ, що закуповуються централізовано

Як показав аналіз, наразі в Україні з державного бюджету фінансується лікування лише 14 із 302 офіційно затверджених орфанних хвороб.

Варто зауважити, що відповідно до постанови КМУ від 23.12.2020 р. № 1300 передбачене обов’язкове проведення державної ОМТ для включення/виключення ЛЗ до/з переліків, що закуповуються за кошти

державного бюджету для виконання програм і здійснення централізованих заходів із ОЗ, для здійснення закупівлі ЛЗ структурними підрозділами з питань ОЗ обласних і міських держадміністрацій для проведення заходів регіональних цільових програм; для застосування процедур ДКД, продовження їх дії (продлонгації) [2, 28].

Особливість закупівель для Р(О)З полягає в тому, що оригінальні (інноваційні) ЛЗ виробляються лише одним виробником, тож інструмент конкурентних закупівель до них не може бути повною мірою ефективно застосований. Тож часто виникають проблеми, пов'язані з неможливістю дотримання законодавства про публічні закупівлі щодо забезпечення конкурентних процедур і «дискримінаційні» медико-технічні вимоги.

Наказом МОЗ України від 17.12.2019 р. № 2498 затверджено 23 методичні рекомендації з планування та розрахунку потреби в ЛЗ, продуктах спеціального харчування й МВ, що закуповуються за рахунок коштів державного й місцевого бюджетів [21].

Починаючи з 2022 р. закупівлі інноваційних високовартісних ЛЗ закуповуються за договорами керованого доступу (ДКД) за результатами прямих і конфіденційних перемовин між платником (державою) і виробником. Перемовини відбуваються за результатами розгляду матеріалів ОМТ, які містять дані про показники клінічної та економічної ефективності ЛЗ. ЛЗ, що закуповуються за ДКД, використовуються для лікування рідкісних захворювань (хвороби Гоше, мукополісахаридозів, гемофілії та ін.).

Закупівлі продуктів СМХ для ФКУ/ГФА проводяться закладами чи установами ОЗ відповідно до виділеного МОЗ фінансування по програмі «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм і комплексних заходів програмного характеру» та у зв'язку потребою «Забезпечення лікувальним харчуванням дітей хворих на ФКУ», а також за регіональними цільовими програмами через електронну систему «Prozorro».

Загальний алгоритм здійснення публічних закупівель продуктів СМХ для хворих на ФКУ /ГФА наведений на рис. 5.9.



Рис. 5.9 Узагальнена модель організації публічних закупівель продуктів СМХ для хворих на ФКУ /ГФА

Всі документи, що стосуються закупівлі (річний план закупівель, тендерна документація, договір тощо) зберігаються в електронній системі.

Уповноважена особа, що відповідальна за проведення публічних закупівель, при оформленні тендерної документації має особливу увагу звернути на чітке формулювання медико-технічних вимог на закупівлю товару, які мають враховувати всі принципові моменти для кожного окремого лоту (склад, вміст білку та поживних речовин). Предмет закупівлі визначається як «код ДК 021:2015: 15880000-0 – Спеціальні продукти харчування, збагачені поживними речовинами (лікувальне харчування для дітей хворих на фенілкетонурію (ФКУ)). Всі посилання на торговельну марку, фірму, тип предмета закупівлі, джерело його походження або виробника слід читати як «або еквівалент» для уникнення порушень законодавства про публічні закупівлі щодо дискримінації та обмеження конкуренції.

Орієнтовні критерії підбору спеціальних продуктів лікувального харчування для дітей, хворих на ФКУ, відповідно до яких формуються медико-технічні вимоги тендерної документації для проведення закупівлі:

- 1) Набір амінокислот (кількість) у суміші – найвищий.
- 2) Вміст суми незамінних і напівзамінних амінокислот (ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, треонін, триптофан, валін, аргінін, гістидин, тирозин, цистин) у 100 г білка – оптимальний, що адаптований до вікової категорії хворого. Присутність фенілаланіну допускається згідно нормативів.
- 3) Вміст суми амінокислот, які вміщують сірку (метіонін і цистин), у 100 г білка – оптимальний, адаптований до вікової категорії хворого.
- 4) Вміст тирозину (г) у 100 г білка – оптимальний, відповідно до вікової категорії хворого.
- 5) Вуглеводний комплекс забезпечено за рахунок моносахаридів і полісахаридів при мінімальному вмісті сахарози.
- 6) Наявність у суміші необхідних мінеральних речовин, мікроелементів і вітамінів у збалансованій кількості.

Найменша вартість забезпечення хворого одним грамом білка при

закупівлі даного продукту, враховуючи відсотковий вміст білка в продукті (умовна вартість 1 г білка продукту).

Загальні вимоги до закупівель продуктів СМХ і ЛЗ можна сформулювати таким чином:

1. Товар має бути зареєстрований в Україні (для підтвердження учасник електронних торгів (постачальник) надає копію документу щодо відповідності товарів вимогам діючого санітарного законодавства).

2. Товар повинен мати підтвердження якості виробничого процесу (підтвердженням є копія міжнародного сертифікату якості на товар).

3. Текст маркування (етикетування) повинен бути затверджений належним чином і відповідати встановленим вимогам.

4. Строк придатності товару на момент поставки має становити не менше одного року від загального терміну придатності (для підтвердження учасник має надати гарантійний лист про термін придатності товару).

#### 5.4 Обґрунтування комплексу заходів щодо підвищення доступності фармацевтичної допомоги для орфанних пацієнтів

Згідно з Рекомендаціями ЄС від 8.06.2009 р. щодо дій у сфері RDs, 25 європейських країн, так само й Україна, розробили національні документи (національну стратегію або план – NS/NP), що визначають політику у сфері організації надання належної медичної допомоги орфанним хворим.

Проблема рідкісних захворювань і орфанних препаратів в Україні була офіційно була визнана на державному рівні лише в 2014 р. із прийняттям Закону «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» від 15.04.2014 р. № 1213-VII. По перше, було сформульоване визначення, згідно з яким рідкісним (орфанним) слід вважати захворювання з поширеністю серед населення не частіше ніж 1 : 2000, яке загрожує життю

людини або хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя або інвалідності. По-друге, було затверджено перелік рідкісних (орфанних) захворювань (наказ МОЗ України № 778 від 27.10.2014 р.) [23]. Чинна редакція переліку містить 302 нозології, що становить близько 5% загальної кількості відомих RDs. Це можна пояснити не тільки відносно низькими показниками поширеності цих захворювань в Україні, а й недостатнім рівнем діагностики, відсутністю офіційно затверджених медичних технологій і протоколів лікування, зокрема доступних лікарських засобів (ЛЗ). Відсутні й ефективні механізми фармацевтичного забезпечення таких пацієнтів (особливо під час амбулаторного лікування).

У межах плану досягнення Цілей сталого розвитку в охороні здоров'я, визначених ООН до 2030 рр. в Україні було затверджено Концепцію розвитку допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, розраховану на п'ять років, з 2021 р. до 2026 р., спрямовану на зниження смертності від Р(О)З і підвищення якості життя пацієнтів шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги, зокрема до ефективних і безпечних ЛЗ і МВ [24, 32].

Однією з основних проблем Р(О)З є встановлення точного діагнозу для визначення ефективної стратегії лікування. Масові діагностичні заходи (програми скринінгу) охоплюють лише незначну частку нозологій. Перелік захворювань, що включені до програми розширеного масового скринінгу новонароджених і порядок його проведення затверджені наказом МОЗ України від 01.10.2021 р. № 2142. Починаючи з 2022 р. до програми розширеного неонатального скринінгу (Newborn Screening – NBS) для виявлення спадкової та вродженої патології у немовлят входить 21 захворювання, до цього обстеження проводилося лише на 4 захворювання.

Інша важлива проблема – організація обліку пацієнтів і динаміки захворювання. Варто зауважити, що наразі офіційна статистична інформація щодо кількості орфанних хворих не ведеться. Громадські організації, заклади та департаменти/ управління ОЗ ведуть реєстри орфанних пацієнтів, але ці

дані не є достовірними. У процесі реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги громадянам, які страждають на RDs планується прийняття Національного класифікатора Orphanet і його інтеграція з системою E-Health з внесенням до бази даних інформації по кожному пацієнту.

Розпорядженням КМУ № 1235-р від 11.10.2021 р. затверджено план заходів щодо реалізації Концепції [24], який передбачає вирішення таких завдань (рис. 5.10).

Наразі технології лікування (орфанні препарати, так звані «ЛЗ-сироти») існують лише для незначної кількості рідкісних хвороб (за оцінками, близько 3%). Часто лікування носить симптоматичний характер і не вирішує проблему в цілому. Реєстрація або отримання доступу на ринок (*англ.* marketing access), оцінка і внесення до схем реімбурсації є головними перешкодами для швидкого доступу пацієнтів до інноваційних вартісних МТ.

Державна політика у сфері Р(О)З як в Україні, так і в інших державах спрямована на забезпечення доступу і доступності відповідних МТ (сприяння розробці, спрощення адміністративного тиску при реєстрації, надання преференцій виробникам тощо). У цьому контексті Регламентом Комісії ЄС про ЛЗ для лікування рідкісних хвороб № 847/2000 від 27.04.2000 р. встановлено положення щодо впровадження критеріїв визначення ЛЗ як «сироти», а також передбачено низку стимулів, спрямованих на заохочення розробки орфанних ЛЗ [67]. За період з 2002 р. було зареєстровано більш 2000 ЛЗ-сиріт, з них близько 200 отримали дозвіл на продаж [112].

Ключове місце у лікуванні рідкісних захворювань посідають ЛЗ передової (прогресивної) терапії (*англ.* Advanced Therapy Medicinal Product – АТМР) – лікарські препарати для генної терапії, для терапії соматичними клітинами та препарати тканинної інженерії. Медичні пристрої, хірургічні інтервенції, променева терапія, фізіотерапія, допоміжні технології та цифрові пристрої також можуть бути застосовні у лікуванні RDs. Але клінічна ефективність і економічна доцільність застосування цих МТ у тих чи інших



випадках потребують окремої оцінки і регулюються спеціальним законодавством (Регламент ЄС № 1394/2007 від 13.11.2007 р. про лікарські препарати передової терапії).

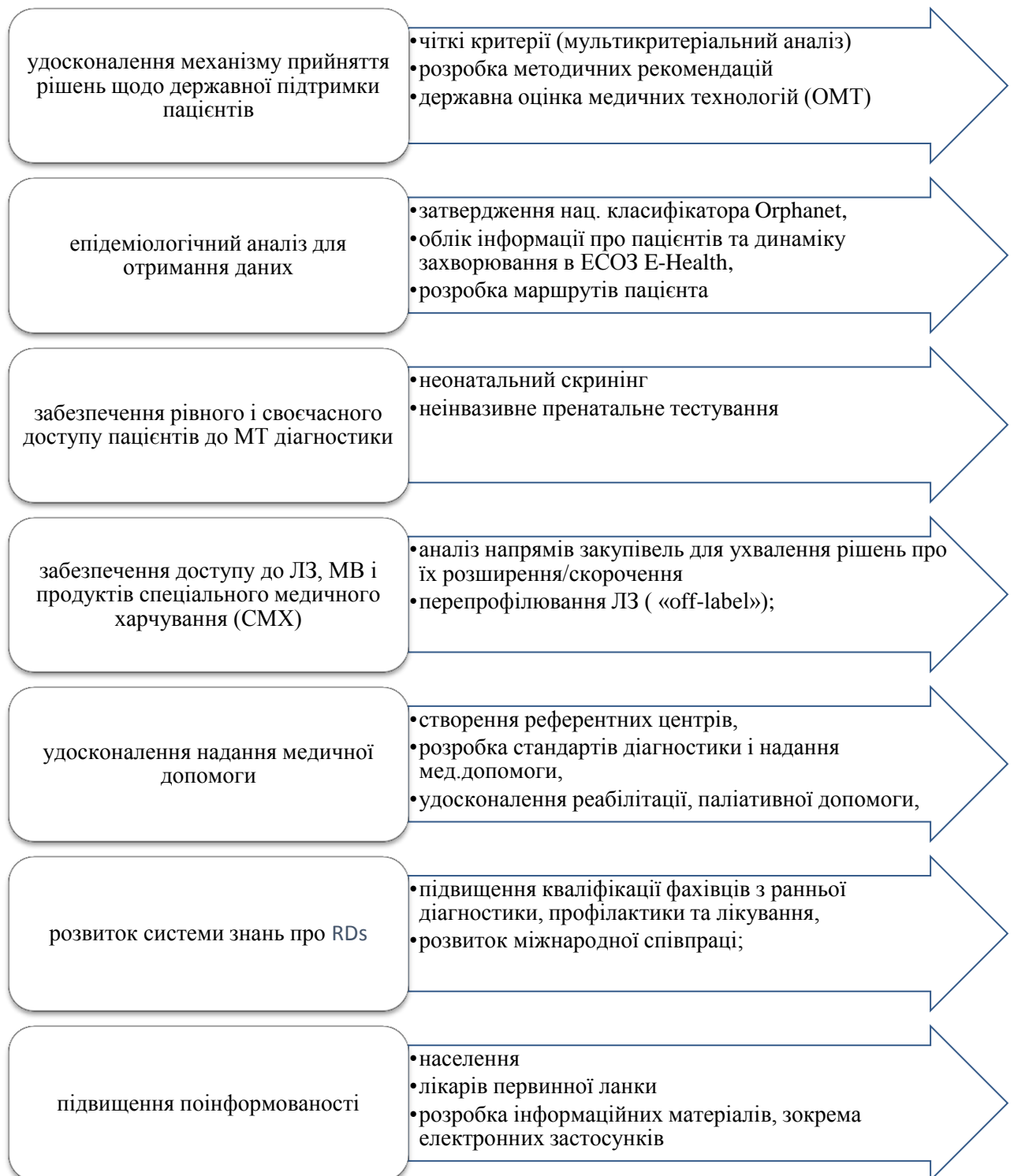


Рис. 5.10 Пріоритетні напрями удосконалення допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання

Одним з напрямів підвищення доступності ЛЗ є перепрофілювання, застосування ЛЗ «off-label», тобто за новим показанням. Оскільки вже є досвід використання ЛЗ, досьє містить інформацію про ЛЗ, зокрема й профіль безпеки. Додаткові дані збирають шляхом клінічних досліджень, щоб підтвердити ефективність ЛЗ у новій популяції пацієнтів. Перепрофілювання дозволяє економити кошти і час на розробку нових ЛЗ.

Питанням профілактики й лікування рідкісних (орфанних) захворювань присвячена ст. 53<sup>1</sup> Закону «Основ законодавства України про охорону здоров'я». Передбачено, що держава забезпечує заходи з профілактики RDs та організацію надання пацієнтам відповідної медичної допомоги. Громадяни, які страждають на рідкісні захворювання, безперервно та безоплатно забезпечуються необхідними ЛЗ і відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання відповідно до їх переліку та обсягів, затверджених МОЗ.

Відповідно до чинного законодавства пацієнти з рідкісними захворюваннями, зокрема й метаболічними, такими як ФКУ/ГФА, мають доступ до найважливіших видів медичної допомоги. Незважаючи на те, що у Програмі медичних гарантій (ПМГ) немає окремого пакета «Орфанні захворювання», усі пацієнти з подібними захворюваннями можуть розраховувати на основні види послуг, що покриває ПМГ – консультації, лабораторні й інструментальні дослідження, госпіталізації, операції та реабілітацію. Це – послуги первинної, екстреної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги, медичної реабілітації, паліативної допомоги. Наразі держава гарантує скринінг новонароджених на 21 орфанне захворювання (варто зауважити, що ФКУ входила і до попереднього пакету).

У разі, коли пацієнт потребує госпіталізації, передбачене безоплатне стаціонарне лікування у спеціалізованих медичних закладах, які мають договір з НСЗУ за направленням лікаря. Це можуть бути пакети послуг стаціонарної допомоги, зокрема з проведенням хірургічної операції, з медичної реабілітації, супроводу онкологічних хворих, паліативної

допомоги. Високовартісні інноваційні ЛЗ, МВ і продукти спеціального лікувального харчування для пацієнтів із Р(О)З не включені до тарифу на медичні послуги. Але вони закупаються централізовано за рахунок коштів інших програм державного або місцевих бюджетів.

Фармацевтичне забезпечення таких пацієнтів здійснюється ЗОЗ на підставі рішення спеціальної комісії за умови письмової інформованої згоди. ЛЗ, МВ і харчові продукти для спеціального дієтичного споживання закупаються за рахунок коштів державного, місцевих бюджетів, а також інших не заборонених законодавством джерел. Основними проблемами як в Україні, так і в багатьох інших країнах, є відсутність необхідних МТ на ринку та обмежений бюджет ОЗ.

Комплексне дослідження, здійснене на засадах методології ОМТ, дозволило обґрунтувати основні напрями формування та реалізації пацієнт-орієнтованої програми забезпечення хворих на рідкісні захворювання в цілому і на ФКУ/ГФА, зокрема. В основу покладено системний підхід (рис. 5.11).

До ключових напрямів можна віднести удосконалення діагностики та медичної допомоги. Це, насамперед, розширений неонатальний скринінг, який дає змогу своєчасно виявляти захворювання, забезпечення ефективної діяльності референтних центрів та організації комунікацій як всередині країни, так і з міжнародними референтними центрами з Р(О)З.

Для підвищення тривалості та якості життя пацієнтів, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання й потребують специфічного пожиттєвого високовартісного лікування основні регулюючі впливи мають бути сконцентровані на максимальне забезпечення незадоволених потреб за умов раціонального використання ресурсів, що можливе за умов проведення ОМТ та ухвалення на її основі відповідних політичних рішень щодо фінансування інноваційних МТ діагностики (скринінгу), профілактики й лікування.

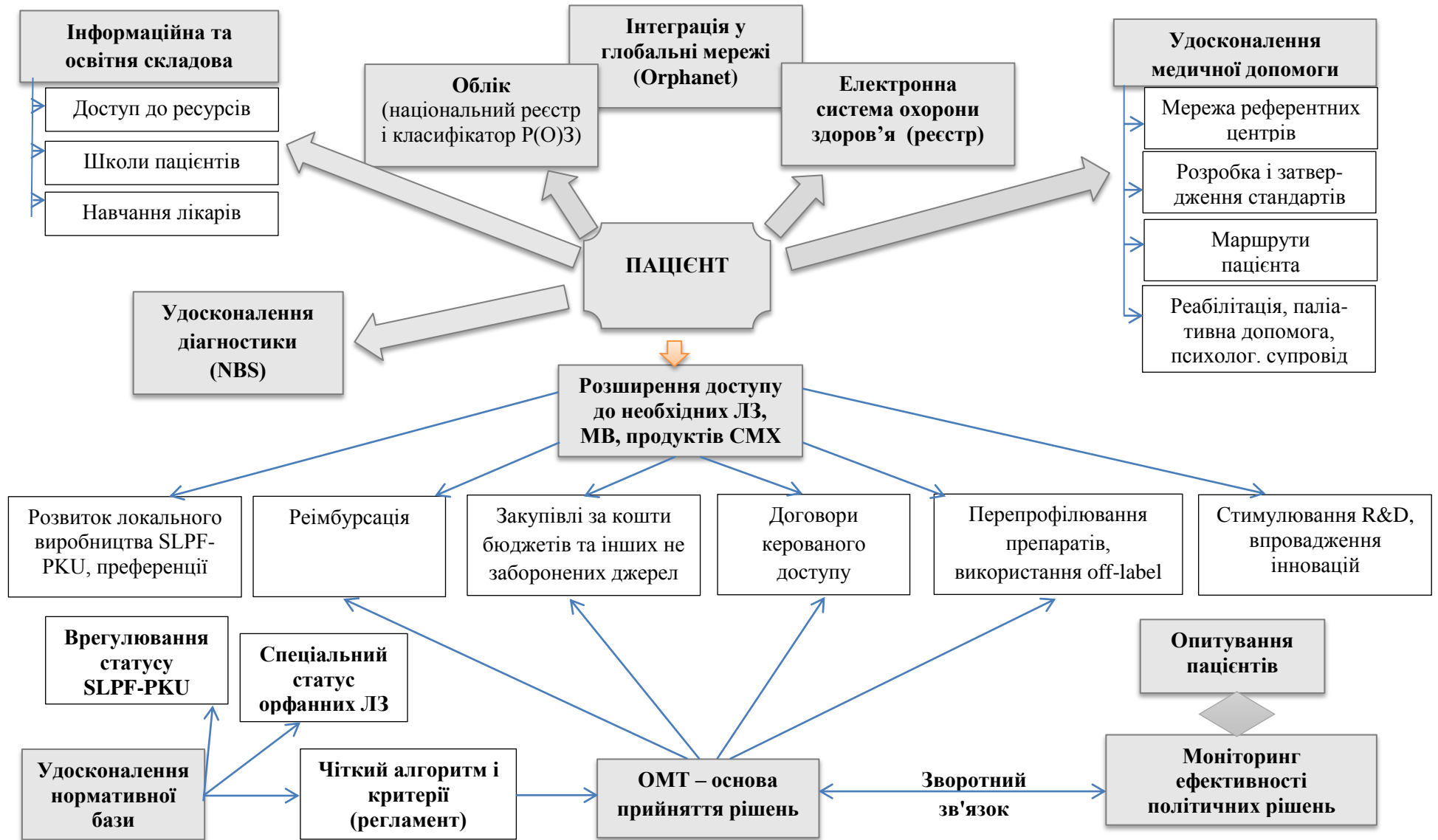


Рис. 5.11 Структурована модель щодо формування та реалізації програми забезпечення пацієнтів з ФКУ/ГФА

Для розширення доступу до МТ (зокрема продуктів SLPF-ПКУ) державна політика має бути спрямована на створення сприятливих умов для наукової розробки та впровадження інновацій, стимулювання розвитку локального виробництва як альтернативи високовартісним імпортованим продуктам, на державно-приватне партнерство [6]. Удосконаленню медичної допомоги орфанним хворим сприятиме розвиток мережі референтних центрів і продумана інформаційна й навчально-освітня політика, інтеграція у глобальні мережі (Orphanet) і співпраця у сфері ОМТ (особливо щодо високовартісних інноваційних МТ).

Важлива роль відводиться інформаційній складовій, належному обліку пацієнтів та інтеграції у провідні світові мережі (Orphanet). Розширення доступу до необхідних МТ для рідкісних захворювань можливе за рахунок стимулювання інновацій, перепрофілювання ЛЗ, розвитку локального виробництва. Потребує врегулювання статусу продуктів спеціального медичного харчування. Орфанні препарати, МВ і продукти спеціального медичного харчування потребують особливого підходу у проведенні ОМТ, що має бути прозорою основою для ухвалення рішень щодо допуску на ринок МТ (доцільності її застосування), реімбурсації та закупівель за бюджетні кошти, зокрема й за договорами керованого доступу.

Аналіз свідчить що як у світовій, так і у вітчизняній практиці у сфері обігу цієї продукції відсутня єдина класифікація, що враховувала б усю специфіку її виробництва й споживання (використання). Досвід багатьох країн світу свідчить, що послідовна комплексна державна політика в галузі забезпечення хворих, що страждають на орфанні метаболічні захворювання, зокрема ФКУ/ГФА, спрямована на їх забезпечення безпечними і доступними продуктами СМХ, дозволяє підвищити тривалість і якість життя таких пацієнтів. Встановлено, що АКС найчастіше призначаються лікарями і закуповуються відповідними ЗОЗ. На лікаря покладається визначення індивідуальної схеми лікування пацієнтів (норми білку та конкретного продукту СМХ), але закуповується обмежений асортимент продукції.

Як правило, продукти для СМХ – переважно зарубіжного виробництва, мають високі ціни. Тож пацієнти старше 18 років, які мають самостійно придбавати таку продукцію, часто відмовляються від їх вживання.

В контексті реалізації стратегічного плану розвитку вітчизняної охорони здоров'я, а також враховуючи те, що розвиток виробництва вітчизняних продуктів СМХ є важливою соціальною проблемою, доцільним є створення в країні альтернативи імпортній продукції. Розв'язання цієї проблеми шляхом здійснення комплексу заходів для налагодження вітчизняного виробництва продуктів СМХ має на меті розширення асортименту таких продуктів з урахуванням специфіки певного захворювання, забезпечення доступності їх придбання, що в свою чергу сприятиме покращенню якості життя та лікування хворих.

Для прийняття обґрунтованих рішень щодо питань забезпечення пацієнтів медичними технологіями керівними настановами Міжнародного товариства фармако-економічних досліджень ISPOR рекомендовано використовувати мультикритеріальний аналіз прийняття рішень (MCDA), який дозволяє враховувати цілу низку критеріїв (показники захворюваності та смертності, потреби в ЛЗ, МВ і медичних послугах; клінічну ефективність і безпеку, соціально-економічні наслідки; економічну доцільність, вплив на бюджет) та оцінювати відповідно до їх значень і важливості [95, 110]. Такий аналіз дає змогу визначити стратегію лікування й встановити рівень фінансового впливу в умовах обмеженого бюджету, який не повинен перекидатися на пацієнта.

#### Висновки до розділу 5

1. Запропоновано науково-методичні підходи до удосконалення фармацевтичної допомоги пацієнтам, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання.
2. З метою дослідження стану забезпечення потреб орфанних пацієнтів у необхідних продуктах СМХ проведено онлайн-опитування за спеціально

розробленою анкетною. Встановлено, що пацієнти додатково за власний кошт замовляють на сайтах різні функціональні продукти: макаронні вироби, хліб, булки, супи і бульйони, печиво, вафлі, желе, чіпси, суміші для випікання тощо. Результати анкетування були враховані при розробці лінійки продуктів СМХ для максимально повного забезпечення потреб пацієнтів з рідкісними метаболічними захворюваннями (ФКУ/ГФА).

3. Досліджено організаційно-правові аспекти фармацевтичного забезпечення орфанних пацієнтів, зокрема тих, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання. Визначено проблемні питання реалізації Концепції щодо гарантованої державою фармацевтичної допомоги. Складнощі у задоволенні потреб таких пацієнтів у необхідних ЛЗ і продуктах СМХ обумовлені високою вартістю відповідних МТ або їх відсутністю на ринку країни (або навіть у світі) на тлі дефіциту бюджетних коштів. Разом з тим, відзначаються і позитивні тенденції – впровадження розширеного неонатального скринінгу дозволить вчасно виявляти Р(О)З, відкриття мережі референтних центрів дозволить підвищити якість і доступність допомоги орфанним пацієнтам. Важливою складовою системи удосконалення допомоги орфанним пацієнтам є ОМТ, яку доцільно проводити як на державному, так і на госпітальному рівні за спрощеною процедурою для підвищення доступу і доступності інноваційних МТ для лікування рідкісних захворювань.
4. Здійснено аналіз публічних закупівель продуктів СМХ за кошти бюджету для виконання програм і здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, в межах регіональних програм і запропоновано підходи щодо удосконалення централізованих і децентралізованих закупівель.
5. Обґрунтовано напрями реалізації регіональної програми щодо забезпечення орфанних пацієнтів на основі ОМТ. Запропоновано структуровану модель щодо формування та реалізації програми забезпечення пацієнтів з ФКУ/ГФА, яка передбачає широкий спектр напрямів, зокрема, державно-приватне партнерство у розвитку інновацій

та потенціалу вітчизняних виробників для створення альтернативи високовартісним імпортним продуктам СМХ, врегулювання статусу продуктів СМХ і впровадження пільгового оподаткування.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності медичних технологій лікування фенілкетонурії в Україні та світі. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9, № 1. С. 30-38. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.278> (Особистий внесок – систематичний пошук джерел доказових даних за визначеною стратегією пошуку, критичний аналіз даних, оброблення результатів, оформлення статті до друку)
2. Assessment of medical technologies in the formation of government programs to assist patients with rare metabolic diseases. V. Tutuk, V. Nazarkina, M. Babenko, A. Nemchenko, K. Zhakipbekov. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 5(45). P. 99-108 <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.290218> (Scopus) (Особистий внесок – участь у плануванні та проведенні дослідження, оброблення результатів, оформлення статті до друку).
3. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Аналіз забезпечення дітей, хворих на фенілкетонурію, продуктами для спеціальних медичних цілей. *Health & Education*. 2023. Вип. 1, С. 50-55. DOI: 10.32782/health-2023.1.10
4. Проблемы обеспечения доступности фармацевтической помощи пациентам с орфанными заболеваниями. Назаркина В. Н., Тутук В. В., Слепцова Н. А., Зарипова М. М., Мусозода С. М. *Science and Innovation*. 2022. № 4. С. 115-120.
5. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Обґрунтування напрямів підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на фенілкетонурію. *Health & Education*. 2023. Вип. 3, С. 75-83. DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.3.13>
6. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Організаційно-правові аспекти забезпечення



доступності медичної та фармацевтичної допомоги для пацієнтів, що страждають на орфанні (рідкісні) захворювання. Фенілкетонурія та гіперфенілаланіємія. Методичні рекомендації. Харків, НФаУ, 2023 р. 47 с. (*Особистий внесок – опрацювання нормативно-правової бази щодо формування цін на лікарські засоби, оброблення результатів та формулювання висновків, оформлення методичних рекомендацій*).

7. Тутук В. В., Назаркіна В. М., Подольський І. М. Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурія і гіперфенілаланіємія Харків, НФаУ, 2023 р. – 100 с. (*Особистий внесок – визначення мети і завдань дослідження, проведення систематичного пошуку джерел доказових даних, клінічних настанов, результатів клінічних досліджень, оброблення результатів, оформлення до друку*).
8. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності ліків і продуктів спеціального медичного харчування для лікування фенілкетонурії. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матеріали VIII Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (27 квітня 2023 р., м. Харків) / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. Харків: НФаУ, 2023. С. 316-319.*

*Матеріали розділу відображені в 5 наукових статтях, 2 методичних рекомендаціях та 1 наукових тезах [10, 12, 34, 40, 41, 44, 46, 62].*

## ВИСНОВКИ

1. Вперше запропоновано науково-методичні підходи до удосконалення фармацевтичної допомоги пацієнтам, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання, що знайшло відображення у нормативно-правових документах (зокрема, Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 рр. і плану заходів щодо її реалізації). Орфанні хвороби мають тяжкий хронічний перебіг, тому для таких пацієнтів життєво необхідним є безперервне лікування, часто з використанням високовартісних МТ, зокрема, інноваційних. Відповідно до чинного законодавства передбачене забезпечення орфанних пацієнтів усіма необхідними ЛЗ, МВ і продуктами СМХ за державний кошт. У цьому контексті особливої актуальності набуває проблема раціонального розподілу обмежених ресурсів і забезпечення належного лікування таких хворих. За умов відсутності системи обов'язкового соціального медичного страхування і критичного дефіциту бюджетних ресурсів важливим є проведення ОМТ для орфанних ЛЗ та інших МТ з урахуванням специфіки таких захворювань.
2. Вперше проведено комплексну оцінку технологій нутритивної й фармакологічної терапії ФКУ/ГФА на засадах методології ОМТ за такими напрямками: оцінка клінічної ефективності й безпеки, оцінка витрат і впливу на бюджет. Аналіз та узагальнення даних доказової медицини, клінічних керівництв і протоколів лікування ФКУ/ГФА свідчить, що базовою МТ, що використовується вже протягом 70 років і визнана ефективною, є дієта з низьким вмістом Phe у поєднанні з добавками L-амінокислот, що не містять Phe. Дослідженнями також доведено доцільність застосування глікомакропептиду казеїну (GMP) і великих нейтральних амінокислот (LNAA) як альтернативних харчових добавок. У окремих пацієнтів з атиповими формами ФКУ можуть призначатися

препарати сапроптерину (Kuvan®, Javygtor™) або рекомбінантний ферментний препарат Пегваліаза (Palynziq™). Ці інноваційні ЛЗ мають обмежене застосування. Недоцільним є використання сапроптерину у пацієнтів з класичною ФКУ, до якого відсутня чутливість. Також відомо про значні побічні дії пегваліази (анафілаксія). Разом з тим, ці ЛЗ мають низьку цінову доступність. Проведене дослідження результатів біохімічного аналізу крові пацієнтів, що перебували на різних схемах замісної терапії амінокислотними сумішами у ХМГЦ також доводить ефективність дієтотерапії для різних вікових груп.

3. Аналіз епідеміологічної ситуації в Україні й світі дозволив встановити значну розбіжність показників захворюваності і поширеності рідкісних метаболічних захворювань. В Україні поширеність ФКУ в різних регіонах України коливається від 1 : 6 000 до 1 : 10 000. Щороку народжується від 65 до 75 дітей з ФКУ/ГФА. Ця патологія є найбільш розповсюдженою серед P(O)3. При цьому в 98% випадків має місце класична форма ФКУ.
4. За результатами маркетингового аналізу ринку МТ для лікування ФКУ/ГФА, аналізу лікарських призначень і споживання продуктів СМХ було встановлено, що найчастіше в межах державних і регіональних програм закупівлі підлягають імпортні амінокислотні суміші, ціна за банку 500 г коливається в широких межах від 1600 до 7000 грн. Аналіз складу цих сумішей у межах однієї референтної групи (для певної вікової категорії пацієнтів) свідчить про суттєві відмінності щодо вмісту комплексу амінокислот, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин та інших поживних речовин. Отже, для забезпечення індивідуалізованого пацієнт-орієнтованого підходу при проведенні закупівель необхідно особливу увагу приділяти правильному оформленню тендерної документації та визначенню чітких критеріїв для кожного такого лоту.
5. На підставі проведених досліджень обґрунтовано склад і технологію продуктів СМХ для пацієнтів, що страждають на порушення обміну амінокислот. З урахуванням результатів маркетингових досліджень,

- опитування пацієнтів розроблено лінійку продуктів СМХ.
6. Здійснено аналіз динаміки цін і показників доступності ЛЗ і продуктів СМХ для пацієнтів з ФКУ/ГФА за 2020-2023 рр. Варто зауважити, що розбіжність цін на продукти СМХ одного найменування в середньому становить до 30%, а за окремими позиціями – до 70%, що свідчить про нераціональне витрачання бюджетних коштів.
  7. Досліджено соціальні та організаційно-правові аспекти фармацевтичного забезпечення пацієнтів з ФКУ/ГФА. Встановлено основні проблеми, пов'язані з нутритивною терапією: одноманітність раціону, неврологічні або психосоціальні проблеми (особливо для пацієнтів підліткового віку), дефіцит поживних речовин і вітамінів, висока вартість СМХ і дієтичних добавок.
  8. Здійснено прогностичні розрахунки щодо впливу застосування МТ на бюджет окремої територіальної громади (за даними неонатального скринінгу, статистичними даними МОЗ і цінами на продукти СМХ із прайсів дистриб'юторів і електронної системи закупівель). Встановлено, що витрати на покриття річної потреби у SLPF-PKU пацієнтів всіх вікових категорій у Харківській області становить понад 672,5 тис. євро.
  9. Обґрунтовано пріоритетні напрями підвищення доступу і доступності фармацевтичної допомоги для пацієнтів з рідкісними метаболічними розладами, що потребують високовартісного безперервного лікування. Запропоновано модель реалізації програми забезпечення пацієнтів з ФКУ/ГФА. Для розширення доступу до МТ (зокрема продуктів SLPF-PKU) державна політика має бути спрямована на державно-приватне партнерство та створення сприятливих умов для наукової розробки й впровадження інновацій, стимулювання розвитку локального виробництва як альтернативи високовартісним імпортним продуктам. Науково-методичні розробки покладені в основу регіональної програми забезпечення громадян, мешканців Івано-Франківської територіальної громади, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими

засобами й відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання на 2024-2025 рік.

10. Орфанні препарати, МВ і продукти СМХ потребують особливого підходу у проведенні ОМТ, що має бути прозорою основою для ухвалення рішень щодо допуску на ринок МТ (доцільності її застосування), реімбурсації та закупівель за бюджетні кошти, зокрема й за договорами керованого доступу. У цьому контексті доцільним є використання мультикритеріального аналізу прийняття рішень, який дозволяє враховувати цілу низку критеріїв (показники захворюваності та смертності; клінічну ефективність і безпеку, соціально-економічні наслідки; економічну доцільність, вплив на бюджет) та оцінювати відповідно до їх значень і важливості. Такий аналіз дає змогу визначити оптимальну стратегію лікування та встановити рівень фінансового впливу в умовах обмеженого бюджету, який не повинен перекладатися на пацієнта. Потребує врегулювання статус продуктів СМХ. За попередніми розрахунками, впровадження оподаткування ПДВ за пільговою ставкою 7% замість 20% дозволило б заощадити понад 111,7 тис. євро на закупівлі продуктів SLPF-RKU лише у Харківській області.
11. Соціально-економічна цінність проведених досліджень полягає в удосконаленні науково-методичних підходів до фармацевтичного забезпечення хворих на рідкісні метаболічні захворювання шляхом впровадження в практичну діяльність медичних закладів, пацієнтських організацій та закладів вищої освіти методичних рекомендацій.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланіємії. ДЕС МОЗ України, 2015. [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/> (дата звернення: 14.05.2022). Назва з екрану.
2. Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023 [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України № 593 від 29.03.2021 р. в ред. наказу МОЗ України від 6.10.2023 р. № 1741. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0593282-21#Text> (дата звернення: 21.10.2023). Назва з екрану.
3. Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них [Електронний ресурс]: постанова КМУ № 216 від 7.03.2022 р. (ред. від 07.02.2023 р.). Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#n93> (дата звернення: 21.05.2022). Назва з екрану.
4. Допоможемо відбудувати Україну заради людей з рідкісними захворюваннями. Звіт організації EURORDIS щодо викликів, з якими стикаються люди, які мають рідкісні захворювання та живуть в Україні. Вересень 2022. 16 с.
5. Дорохович В. В., Грицевіч М. Ю., Лоза І. П. Проблематика розроблення кондитерських виробів для хворих на фенілкетонурію. *Scientific Works of NZJFT*. 2020. Vol. 26, № 2. С. 188-194.
6. Загайко А. Л., Брюханова Т. О., Тутук В. В. Проблеми нутритивної підтримки хворих на фенілкетонурію. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доп. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 97.
7. Звіт про рідкісні захворювання: клінічний погляд. Січень 2023. [Електронний ресурс]. EURORDIS, 2023. 11 с. Режим доступу:

- <https://download2.eurordis.org/Ukraine/Report-on-rare-diseases-a-clinical-perspective-ua.pdf> (дата звернення: 15.07.2023). Назва з екрану.
8. Колінько Л. М., Міщенко І. В., Коковська О. В. Кількісний склад незамінних l-амінокислот у харчовій лікувальній суміші для осіб, хворих на фенілкетонурію. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022. Вип. 1 (163). С. 44-49.
  9. Концепція реформування механізмів закупівель лікарських засобів та медичних виробів [Електронний ресурс]: розпорядження КМУ від 23.08.2017 р. № 582 (в ред. розпор. КМУ від 26.09.2018 р. № 720-р). Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/582-2017-%D1%80> (дата звернення: 15.10.2021). Назва з екрану.
  10. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Аналіз забезпечення дітей, хворих на фенілкетонурію, продуктами для спеціальних медичних цілей. *Health & Education*. 2023. Вип. 1, С. 50-55. DOI: 10.32782/health-2023.1.10
  11. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Аналіз українського ринку спеціального медичного харчування для хворих на фенілкетонурію. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали X міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народження доктора фарм. наук, проф. Гладуха Є. В., м. Харків, 10-11 травня 2023 р. Харків: НФаУ, 2023. С. 238-241
  12. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Організаційно-правові аспекти забезпечення доступності медичної та фармацевтичної допомоги для пацієнтів, що страждають на орфанні (рідкісні) захворювання. Фенілкетонурія та гіперфенілаланінемія : метод. реком. Харків, НФаУ, 2023 р. 47 с.
  13. Огляд законодавства ЄС, пов'язаного з громадським здоров'ям. квітень 2020. Проект GFA. Надання підтримки Україні у розвитку сучасної системи громадського здоров'я. GFA, 2020. 114 с. [Електронний ресурс]: Режим доступу: [https://eu-ua.kmu.gov.ua/sites/default/files/inline/files/oglyad\\_zakonodavstva\\_ues\\_u\\_sferi\\_ohorony\\_zdorovya.pdf](https://eu-ua.kmu.gov.ua/sites/default/files/inline/files/oglyad_zakonodavstva_ues_u_sferi_ohorony_zdorovya.pdf) (дата звернення: 3.12.2021). Назва з екрану.
  14. Основи законодавства України про охорону здоров'я [Електронний

- ресурс]: закон України № 2801-ХІІ від 19.11.1992 р. (зі змінами). Ред. від 19.08.2022 р. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text> (дата звернення: 18.06.2023). Назва з екрану.
15. Оцінка медичних технологій у забезпеченні доступу та доступності засобів для лікування рідкісних захворювань / В. М. Назаркіна, В. В. Тутук, А. С. Немченко, М. М. Бабенко. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : Збірн. наук. матер. ІІІ Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Харків: НФаУ, 2023. С. 352-355.
16. Перелік повідомлень про намір введення в обіг дитячого харчування, харчових продуктів для спеціальних медичних цілей та харчових продуктів для контролю ваги. Офіційний сайт Держпродспоживслужби. Режим доступу: <https://dpss.gov.ua/bezpechnist-harchovih-produktiv-ta-veterinarna-medicina/> (дата звернення: 13.07.2023). Назва з екрану.
17. Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо приведення законодавства України у сфері забезпечення дитячим харчуванням у відповідність з вимогами законодавства Європейського Союзу [Електронний ресурс]: Закон України від 21.10.2021 р. № 1822-ІХ. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/card/1822-20> (дата звернення: 21.05.2022). Назва з екрану.
18. Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань [Електронний ресурс]: постанова КМУ від 17.08.1998 р. № 1303 (зі змінами). Ред. від 26.09.2020 р. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1303-98-%D0%BF#Text> (дата звернення: 18.06.2023). Назва з екрану.
19. Про впровадження розширеного неонатального скринінгу в Україні [Електронний ресурс]: наказ МОЗ від 29.03.2023 р. № 588. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0588282-23#n12> (дата звернення: 21.10.2023). Назва з екрану.



20. Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України від 01.10.2021 р. № 2142 (Ред. від 01.11.2022 р.). Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1403-21#Text> (дата звернення: 21.03.2023). Назва з екрану.
21. Про затвердження методичних рекомендацій з планування та розрахунку потреби в лікарських засобах, продуктах спеціального харчування та виробках медичного призначення, що закупаються за рахунок коштів державного та місцевого бюджетів [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України від 17.12.2019 р. № 2498. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2498282-19#Text> (дата звернення: 7.11.2022). Назва з екрану.
22. Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України від 03.09.2017 р. № 1073. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text> (дата звернення: 11.04.2023). Назва з екрану.
23. Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України № 778 від 27.10.2014 р. Ред. від 28.01.2020 р. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text> (дата звернення: 18.03.2023). Назва з екрану.
24. Про затвердження плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки [Електронний ресурс]: Розпорядження КМУ від 11.10.2021 р. № 1235-р. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1235-2021-%D1%80#Text> (дата звернення: 8.09.2022). Назва з екрану.
25. Про затвердження Порядку забезпечення громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання

- [Електронний ресурс]: постанова КМУ від 31.03.2015 р. № 160 (зі змінами). Ред. від 26.09.2020 р. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/160-2015-%D0%BF#Text> (дата звернення: 21.06.2022). Назва з екрану.
26. Про затвердження Порядку надсилання повідомлення про намір введення в обіг дитячого харчування, харчових продуктів для спеціальних медичних цілей та харчових продуктів для контролю ваги, а також ведення та оприлюднення переліку таких повідомлень [Електронний ресурс]: наказ Мінагрополітики від 25.04.2022 р. № 244. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0516-22#Text> (дата звернення: 17.08.2023). Назва з екрану.
27. Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій [Електронний ресурс]: постанова КМУ від 23.12.2020 р. № 1300. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1300-2020-%D0%BF#Text> (дата звернення: 14.03.2022). Назва з екрану.
28. Про заходи щодо удосконалення медичної допомоги хворим на фенілкетонурію в Україні [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України від 13.11.2001 р. № 457 (зі змінами). Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0457282-01#Text> (дата звернення: 14.03.2022). Назва з екрану.
29. Про мережу референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України від 07.09.2022 р. № 1620. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1119-22#Text> (дата звернення: 21.11.2022). Назва з екрану.
30. Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів [Електронний ресурс]: Закон України від 23.12.1997 р. № 771/97-ВР. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80#Text> (дата звернення: 15.10.2022). Назва з екрану.
31. Про публічні закупівлі [Електронний ресурс]: Закон України від 25.12.2015 р. № 922-VIII (зі змінами). Режим доступу:

<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/922-19> (дата звернення: 21.01.2023).

Назва з екрану.

32. Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки [Електронний ресурс]: розпорядження КМУ від 28.04.2021 р. № 377-р. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text> (дата звернення: 9.12.2022). Назва з екрану.
33. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні [Електронний ресурс]: наказ МОЗ та АМН України від 31.12.2003 р. № 641/84. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va641282-03#Text> (дата звернення: 21.09.2023). Назва з екрану.
34. Проблемы обеспечения доступности фармацевтической помощи пациентам с орфанными заболеваниями / В. Н. Назаркина, В. В. Тутук, Н. А. Слепцова, М. М. Зарипова, С. М. Мусозода. *Science and Innovation*. 2022. № 4. С. 115-120.
35. Розробка спеціалізованих низькобілкових продуктів медичного харчування для пацієнтів з фенілкетонурією / В. В. Тутук, А. Л. Загайко, Д. В. Литкін, Т. О. Брюханова. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фарм. працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 269-270.
36. Сінкевич О. А., Погребна О. Ю. Фенілкетонурія. Памятка для батьків особливої дитини. Київ, ГО «Українська організація батьків дітей-інвалідів хворих на фенілкетонурію» 2016. 42 с. Режим доступу: [https://pkuua.info/wp-content/uploads/2020/08/pamyatka\\_batkam.pdf](https://pkuua.info/wp-content/uploads/2020/08/pamyatka_batkam.pdf) (дата звернення: 21.07.2023). Назва з екрану.
37. Слепцова Н. А., Назаркіна В. М. Пріоритетні напрями підвищення доступності фармацевтичної допомоги хворим на рідкісні захворювання. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матер. VI

- Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 14-15 березня 2023 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2023. С. 152-162
38. Статистичні дані системи МОЗ [Електронний ресурс]. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html> (дата звернення: 12.01.2023). Назва з екрану.
39. Тутук В. В., Загайко А. Л., Литкін Д. В. Показники біохімічного аналізу крові пацієнтів з ФКУ, які знаходяться на замісному харчуванні амінокислотними сумішами. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 3 (64). С. 30-37. Режим доступу: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.278>.
40. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності ліків і продуктів спеціального медичного харчування для лікування фенілкетонурії. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. VIII Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф. (27 квіт. 2023 р., м. Харків) / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. Харків: НФаУ, 2023. С. 316-319.
41. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності медичних технологій лікування фенілкетонурії в Україні та світі. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9, № 1. С. 30-38. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.278>
42. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Сучасні медичні технології діагностики й лікування фенілкетонурії: доступність для пацієнтів. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 14-15 берез. 2023 р. Харків: НФаУ, 2023. С. 183-194.
43. Тутук В. В., Назаркіна В. М., Подольський І. М. Вроджені порушення метаболізму фенілаланіну як сучасна медико-соціальна проблема. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : матер. VI наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16 лист. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 479-480.

44. Тутук В. В., Назаркіна В. М., Подольський І. М. Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурія і гіперфенілаланінемія Харків, НФаУ, 2023 р. 100 с.
45. Тутук В. В., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Роль амінокислот при терапії фенілкетонурії. *Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry : abstracts of the International scientific and practical conference, Arad, Romania, Dec. 17-18, 2020.* Arad, 2020. p. 213-217.
46. Тутук В.В., Назаркіна В.М. Обґрунтування напрямів підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на фенілкетонурію. *Health & Education.* 2023. Вип. 3, С. 75-83.
47. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України 19.11.2015 р. № 760. Режим доступу: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015\\_760\\_ukrmd\\_fenilk.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_760_ukrmd_fenilk.pdf) (дата звернення: 13.07.2023). Назва з екрану.
48. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Звіт про надання медико-генетичної допомоги за 2022 р. (форма № 49) [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html> (дата звернення: 23.03.2023). Назва з екрану.
49. A 3 year longitudinal prospective review examining the dietary profile and contribution made by special low protein foods to energy and macronutrient intake in children with phenylketonuria / A. Daly, S. Evans, A. Pinto, et al. *Nutrients.* 2020. Vol. 12(10). P. 3153. doi: 10.3390/nu12103153.
50. A comparative study of orphan drug prices in Europe / K.E. Young, I. Soussi, M. Hemels, M. Toumi. *Journal of Market Access & Health Policy,* 2017. 5:1297886. doi: 10.1080/20016689.2017.1297886.
51. A food pyramid for adult patients with phenylketonuria and a systematic review on the current evidences regarding the optimal dietary treatment of adult patients with PKU / M. Rondanelli, F. Porta, C. Gasparri et al. *Clinical*

- Nutrition*, 2023. Vol. 42 (5). P. 732-763, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.03.007>.
52. A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries / M. Czech, A. Baran-Kooiker, K. Atikeler et al. *Frontiers in Public Health*. 2020 Jan. 28. № 7. P. 416. doi: 10.3389/fpubh.2019.00416.
53. A systematic review of cognitive function in genetically treated adults with phenylketonuria / D. L. Hofman, C. L. Champ, C. L. Lawton, M. Henderson, L. Dye. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018. № 13(1). P. 150. doi: 10.1186/s13023-018-0893-4.
54. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries / T. Gammie, C. Y. Lu, Z. U.-D. Babar. *PLoS One*. 2015. № 10 (10): e0140002. doi: 10.1371/journal.pone.0140002.
55. Access to Treatment: Unequal Care for European Rare Disease Patients. A Rare Barometer Survey Febr. 2017. EURORDIS, 2017. URL: [https://www.eurordis.org/sites/default/files/2017\\_02\\_17\\_Access%20to%20treatment\\_Analysis\\_Final.pdf](https://www.eurordis.org/sites/default/files/2017_02_17_Access%20to%20treatment_Analysis_Final.pdf).
56. Additional costs of a low-protein diet in children and adolescents with phenylketonuria / H. John, T. Fischer, U. Och, A. Baumeister, U. Wahrburg. *Ernahrungs Umschau international*. 2019. Vol. 66(11). P. 221–227 DOI: 10.4455/eu.2019.036
57. Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria / D. M. Ney, R. D. Blank, K. E. Hansen. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2014. Vol. 17(1). P. 61-68.
58. Al Hafid N., Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational Pediatrics*. 2015. Vol. 4(4). P. 304-317. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07.
59. Amino-acid content of foods. Rome: FAO, 1970. P. 134-135. URL: <http://www.fao.org/DOCREP/005/AC854T/AC854T00.htm>

60. Analysis of the number of registered patients with rare diseases in some regions of Ukraine / M. V. Podgaina, N. A. Sliptsova, V. V. Tutuk. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2021. T. 76, № 6. C. 28-36. doi.org/10.32352/0367-3057.6.21.03
61. Arslan E., Gokcay G. F. Special low protein foods for phenylketonuria in Turkey: An examination of their nutritional composition compared to regular food. *Nutrition and Health*. 2023. Jan. 2. <https://doi.org/10.1177/02601060221146580>.
62. Assessment of medical technologies in the formation of government programs to assist patients with rare metabolic diseases / V. Tutuk, V. Nazarkina, M. Babenko, A. Nemchenko, K. Zhakipbekov. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 5(45). P. 99-108. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.290218>
63. Belgin G., Macarthur D. Access to Orphan Drugs in Turkey. *Pharmaceutical Executive*. 2016, Jan. 4. URL: <https://www.pharmexec.com/view/access-orphan-drugs-turkey>
64. Breaking the Access Deadlock to Leave No One Behind A Reflection Paper by EURORDIS and Its Members. Febr. 2017. 60 p. URL : <https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/archive/reflexion-paper.pdf>
65. Brosco J. P., Paul D. B. The political history of PKU: reflections on 50 years of newborn screening. *Pediatrics*. 2013. № 132 (6). P. 987–989. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1441> (Date of access: 20.07.2020).
66. Chyż K., Hozyasz K. Comparison of diet in phenylketonuria and its costs with a traditional diet, based on 24-hour model meal plans. *Pediatrica Polska*. 2018. Vol. 93(3). P. 203-216. doi:10.5114/polp.2018.77434.
67. Commission Regulation (EC) № 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts «similar medicinal product» and «clinical superiority». URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:103:0005:0008:en:PDF>

68. Communication from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions on rare diseases: Europe's challenges. EC, 2008. URL : [https://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_com\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf).
69. Comparative analysis of legislative requirements about patients' access to biotechnological drugs for rare diseases in Central and Eastern European Countries / M. Kamusheva, M. Manova, A.T. Savova, et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2018. Vol. 9. P. 795. doi: 10.3389/fphar.2018.00795
70. Comparing access to orphan medicinal products in Europe / B. Zamora, F. Maignen, P. O'Neill et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019. Vol. 14. P. 95. doi: 10.1186/s13023-019-1078-5
71. Conventional Phenylketonuria Treatment / S. Guillén-López, L. A. López-Mejía, ..., and M. Vela-Amieva. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2016. Vol. 4. <https://doi.org/10.1177/232640981668573>
72. Cost-effectiveness methods and newborn screening assessment. Rare diseases epidemiology: update and overview / I. Castilla-Rodríguez, L. Vallejo-Torres, M. L. Couce et al. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. Vol. 1031. P. 267–281. doi: 10.1007/978-3-319-67144-4\_16
73. Council Recommendation of 8.06.2009 on an Action in the Field of Rare Diseases (2009/C 151/02). *Official Journal of the European Union*. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>
74. Data saves lives: optimising routinely collected clinical data for rare disease research / A. L. Solebo, P. Hysi, L. A. Horvat-Gitsels et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023. Vol. 18, 285. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02912-1>
75. Demographic and Psychosocial Influences on Treatment Adherence for Children and Adolescents with PKU: A Systematic Review / E. Medford, D. J. Hare, A. Wittkowski. *Journal of Inherited Metabolic Disease (JIMD) Reports*. 2018. Vol. 39. P. 107-116. doi: 10.1007/8904\_2017\_52.



76. Development of a practical dietitian road map for the nutritional management of phenylketonuria (PKU) patients on pegvaliase / J. C. Rocha, H. Bausell, A. B'elanger-Quintana. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2021. Vol. 28. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100771>.
77. Dietary patterns, cost and compliance with low-protein diet of phenylketonuria and other inherited metabolic diseases / T. Mlčoch, R. Puda, P. Ješina et al. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018. Vol. 72, P. 87–92. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.102>
78. Dietetic Management of Adults with Phenylketonuria (PKU) in the UK: A Care Consensus Document / L. Robertson, S. Adam, C. Ellerton et al. *Nutrients*. 2022, Vol. 14. № 3. P. 576. <https://doi.org/10.3390/nu14030576>
79. Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe / G. Medic, D. Korchagina, K. E. Young et al. *Journal of Market Access & Health Policy*. 2017. Vol. 5 (1). P. 1299665. doi: 10.1080/20016689.2017.1299665
80. Double blind placebo control trial of large neutral amino Acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine / R. Matalon, G. Bhatia, K. Michals-Matalon, A. B. Burlina, A. P. Burlina, C. Braga, L. Fiori, M. Giovannini, E. Grechanina, P. Novikov, S. K. Tyring, F. Guttler. *Клінічна генетика і перинатальна діагностика*. 2013. № 1. С. 44–49.
81. Effect of Special Low-Protein Foods Consumption in the Dietary Pattern and Biochemical Profile of Patients with Inborn Errors of Protein Metabolism: Application of a Database of Special Low-Protein Foods / D. Garcia-Arenas, B. Barrau-Martinez, A. Gonzalez-Rodriguez et al. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, 3475. <https://doi.org/10.3390/nu15153475>
82. Effects of LC-PUFA Supplementation in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review of Controlled Trials / M. L. Couce, M. J. de Castro, C. de Lamas, R. Leis. *Nutrients*. 2019. Vol. 11(7). P. 1537. doi: 10.3390/nu11071537.
83. Ernährung bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen – in Spagat zwischen Genuss und Therapie / K. A. Schiergens, K. J. Weiß, K. Dokoupil et al.

- Bundesgesundheitsbl.* 2020. 63. P. 864–871. <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03168-x>
84. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database / S. N. Wakap, D. M. Lambert, A. Olry, et al. *European Journal of Human Genetics*. 2020. Vol. 28. P. 165–173 URL : <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
85. European Food Safety Authority (EFSA): official site. URL: <http://www.efsa.eu.int>
86. Ferreira C. R. The burden of rare diseases. *American Journal of Medical Genetics*. 2019. Vol. 179 (6). P. 885–92. doi: 10.1002/ajmg.a.61124.
87. First-ever United Nations Resolution to Increase Visibility for the 300 Million Persons Living with a Rare Disease : press release. URL : [https://download2.eurordis.org/pressreleases/EN\\_FINAL\\_International\\_PressRelease\\_UNResolution\\_EURORDIS.pdf](https://download2.eurordis.org/pressreleases/EN_FINAL_International_PressRelease_UNResolution_EURORDIS.pdf)
88. From Rare to Neglected Diseases: A Sustainable and Inclusive Healthcare Perspective for Reframing the Orphan Drugs Issue / M. Saviano, S. Berile, F. Caputo et al. *Sustainability*. 2019. Vol. 11(5). P. 1289. URL : <https://doi.org/10.3390/su11051289>
89. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. N. A. Elhawary, I. A. A. Jahdali, I. S. Abumansour et al. *Human Genomics*. 2022. Vol. 16. P. 22. <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00398-9>
90. Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis / H. R. Shoraka et al. *Clinical and experimental pediatrics*. 2020. № 63 (2). P. 34–43. DOI: <https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00465> (Date of access: 20.07.2020).
91. Guidance for the appropriate prescribing of low protein foods for phenylketonuria (PKU). Northern Lincolnshire Area Prescribing Committee Approved: Apr. 2019 Review: Apr. 2021. URL : <https://www.northernlincolnshireapc.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/NL-APC-PKU-Guideline.pdf>

92. Hedley V. et al. Rare 2030. Knowledge Base Summary on Data Collection and Utilisation for Rare Diseases, 2019. URL : <https://www.rare2030.eu/our-work/>
93. Inventors: Li Q., Kämpe O. Assignee: NEXTTOBE AB. Recombinant Phe-free proteins for use in the treatment of phenylketonuria. U.S. Patent 10, 174, 354. 2019. Jan 8.
94. Is EU Orphan medicine status working? A retrospective analysis of orphan drug reimbursement in England / S. Coyle, J. Mumford, G. Roberts. *Value in Health Journal*. 2020. PRO81. URL : [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(20\)34074-2/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(20)34074-2/pdf)
95. Iskrov G. Multi-criteria decision analysis for assessment and appraisal of Orphan Drugs / G. Iskrov, T. Miteva-Katrandzhieva, R. Stefanov. *Frontiers in Public Health*. 2016. Vol. 4. P. 214. doi: 10.3389/fpubh.2016.00214
96. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria / F. J. Spronsen, A. M. Wegberg, K. Ahring, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017. Vol. 5 (9). P. 743-756. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
97. Köseoğlu S. Z. A., Çelikel S. The Current Information in Nutrition Therapy of Phenylketonuria. *European Journal of Science and Technology*, 2020. № 18. P. 755-761. DOI: 10.31590/ejosat.693556.
98. Kumar Dalei S., Adlakha N. Food Regime for Phenylketonuria: Presenting Complications and Possible Solutions. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2022. Vol. 15. P. 125-136. doi: 10.2147/JMDH.S330845.
99. La phénylcétonurie – De la diététique à la thérapie génique. [Phenylketonuria, from diet to gene therapy] [in French]. A. Wiedemann et al. *Medical Sciences (Paris)*. 2020. Vol. 36(8-9). P. 725-734. doi: 10.1051/medsci/2020127.
100. Large neutral amino acid therapy increases tyrosine levels in adult patients with phenylketonuria: a long-term study. A. P. Burlina, C. Cazzorla, P. Massa, et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11(10). P. 2541.
101. Large Neutral Amino Acids (LNAAs) Supplementation Improves Neuropsychological Performances in Adult Patients with Phenylketonuria / I.

- Scala, M.P. Riccio, M. Marino, C. Bravaccio, G. Parenti, P. Strisciuglio. *Nutrients*. 2020 Apr. 15.Vol. 12(4). 1092. doi: 10.3390/nu12041092. PMID: 32326614; PMCID: PMC7230959.
102. Large neutral aminoacid supplementation improves executive functions in diet noncompliant phenylketonuria adolescents / B. Ö. Hişmi, Z. Tüzün, H. G. Özel et al. URL: <https://www.prekulab.com/wp-content/uploads/2019/04/LNAA-Supplementation-Improves-Executive-Functions-in-Diet-Non-Compliant-Phenylketonuria-Adolescents.pdf>
103. Low Protein Foods available on prescription for patients with PKU. The National Society for Phenylketonuria. 20.05.2023. URL : <https://nspku.org/download/low-protein-foods-available-on-prescription-for-patients-with-pku/>
104. Low-Dose Gene Therapy for Murine PKU Using Episomal Naked DNA Vectors Expressing PAH from Its Endogenous Liver Promoter / H. M. Grisch-Chan A. Schlegel, T. Scherer et al. *Molecular therapy. Nucleic acids*. 2017. Vol. 7. P. 339-349. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.04.013>
105. Management of Phenylketonuria. National Society for Phenylketonuria. The United Kingdom, 2014.
106. Marcason W. Is there a standard meal plan for phenylketonuria (PKU)? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2013. Vol. 113(8) P. 1124.
107. Markham A. Pegvaliase: First Global Approval. *BioDrugs*. 2018. Vol. 32(4). P. 391-395. doi: 10.1007/s40259-018-0292-3.
108. Medication Guide Palynziq® (Pal-lin-zeek)(pegvaliase-pqpz). Injection, for subcutaneous use URL: <https://www.palynziq.com/>
109. Multiclinic Observations on the Simplified Diet in PKU / L. Bernstein, C. Burns, M. Sailer-Hammons. *Journal of Nutrition and Metabolism. Amino Acids and Inherited Amino Acid-Related Disorders*. 2017. Article ID 4083293. <https://doi.org/10.1155/2017/4083293>
110. Multi-criteria decision analysis (MCDA): testing a proposed MCDA framework for orphan drugs / C. Schey, P. F. M. Krabbe, M. J. Postma, M. P.

- Connolly. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017. № 12. P. 10.  
doi: 10.1186/s13023-016-0555-3
111. Nutricia Learning Center. Guidelines for the usage of PhenylAde® PheBLOC™. URL:  
[https://www.nutricialearningcenter.com/globalassets/pdfs/metabolics/phebloc-guidelines\\_101617.pdf](https://www.nutricialearningcenter.com/globalassets/pdfs/metabolics/phebloc-guidelines_101617.pdf)
112. Orphan Medicinal Product Designation. Overview 2000-2022. EMA, 2022. URL:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2022_en.pdf)
113. Orphan medicinal products' access to the Bulgarian pharmaceutical market – challenges and obstacles / M. Kamusheva, K. Tachkov, G. Petrova et al. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2017. № 2. P. 95–104.  
<https://doi.org/10.1080/21678707.2018.1421063>
114. Orphanet Report Series –Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – № 1. Jan. 2022. URL:  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_diseases.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf)
115. Orphanet. Free datasets powered by Orphanet. 2018. URL:  
<http://www.orphadata.org/cgi-bin/index.php>.
116. Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries / A. Detiček, I. Locatelli, M. Kos. *Value in Health*. 2018. Vol. 21(5). P. 553–560. doi: 10.1016/j.jval.2018.01.007
117. Pharmacy/medical policy 5.01.585 Pharmacologic Treatment of Phenylketonuria. Premera HMO, AMA (2023). URL:  
<https://www.premera.com/hmo/medicalpolicies/5.01.585.pdf>
118. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. The American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee / J. Vockley, H. C. Andersson, K. M. Antshel et al. *Genetics in Medicine*. 2014. Vol. 16(2). P. 188-200. doi: 10.1038/gim.2013.157.
119. Phenylketonuria scientific review conference: State of the science and future

- research needs / K. M. Camp, M. A. Parisi, P. B. Acosta et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014. Vol. 112(2). P. 87–122.
120. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism / R. A. Williams, C. D. Mamotte, J. R. Burnett. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2008. № 29 (1). P. 31-41.
121. Phenylketonuria: Reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis / M. J.de Groot, M. Hoeksma, D. J. Reijngoud, et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013. Vol. 8. P. 133
122. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines / A. MacDonald, A. M. J. van Wegberg, K. Ahring et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020. Vol. 15. P. 171. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>
123. PKU Golike: the evolution in PKU nutritional management. URL : <https://metahealthcare.co.uk/product-page/>
124. Preparation and characterization of a low-phenylalanine whey hydrolysate using two-step enzymatic hydrolysis and macroporous resin adsorption / T. Bu, M. Zhou, J. Zheng, et al. *LWT - Food Science and Technology*. 2020. Vol. 132. P. 109753.
125. Preparation of enzymatic skim milk hydrolysates with low phenylalanine content / R. D. Soares, E. A. Biasutti, M. Capobiango, et al. *Acta Farmaceutica Bonaerense*. 2007. Vol. 25(3). P. 325.
126. Prescribing issues experienced by people living with phenylketonuria in the UK / S. Forda, M. O’Driscollb, A. MacDonald. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2019. Vol. 21. 100527
127. Pristine Organics Private Limited. Phenylketonuria (PKU)-1, 400 g. URL: <https://pristineorganics.com/product/phenylketonuria-pku/>.
128. Procedural document on the Orphanet nomenclature and classification of rare diseases. June 2023. Version 05. URL: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/eproc\\_disease\\_inventory\\_R1\\_Nom\\_Dis\\_EP\\_05.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/eproc_disease_inventory_R1_Nom_Dis_EP_05.pdf)
129. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Joint

- WHO/FAO/UNU Expert Consultation. WHO Technical Report Series. Geneva, 2007. № 935. 265 p.
130. Protein determination-method matters /H. K. Mæhre et al. Foods Basel, Switzerland. 2018. № 7 (1). P. 5.
131. Protein substitutes for phenylketonuria in Europe: access and nutritional composition / M. J. Pena, M. F. de Almeida, E. Van Dam, et al. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016. Vol. 70(7). P. 785–789.
132. Protein substitutions as new-generation pharmanutrition approach to managing phenylketonuria / F. N. Keskin, T. Ö. Şahin, R. Capasso, D. Ağagündüz. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2023. Vol. 66(8). P. 320-331. DOI: <https://doi.org/10.3345/cep.2022.00584>
133. Rare Disease Registries, cohorts and databases. Apr. 2023 URL : [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Rare\\_Disease\\_Registries\\_2023.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Rare_Disease_Registries_2023.pdf)
134. Rare disease terminology and definitions – A systematic global review: report of the ISPOR rare disease special interest group / T. Richter, S. Nestler-Parr, R. Babela, et al. *Value Health*. 2015. № 18. P. 906–914.
135. RD-Action. Overview report on the state of the art of rare disease activities in Europe. 2018. URL: <http://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2018/09/Final-Overview-Report-State-of-the-Art-2018-version.pdf>.
136. Real world data for rare diseases research: The beginner’s guide to registries / F. Pisa, A. Arias, E. Bratton, M. Salas & J. Sultana. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2023. Vol. 11(1). P. 9-15. DOI: 10.1080/21678707.2023.2241347
137. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency / R. H. Singh, F. Rohr, D. Frazier, et al. *The Journal of Gene Medicine*. 2014. Vol. 16(2). P. 121–131.
138. Recommendations from the Rare 2030 Foresight Study: The future of rare diseases starts today / A. Kole, V. Hedley et al. EURORDIS, 2021. 123 p. URL

- : [http://download2.eurordis.org/rare2030/Rare2030\\_recommendations.pdf](http://download2.eurordis.org/rare2030/Rare2030_recommendations.pdf)
139. Regulation (EC) № 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) № 726/2004 URL : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX:32007R1394>
140. Regulation (EC) № 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16.12.1999 on orphan medicinal products. URL: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>
141. Regulatory issues for orphan medicines: A review / M. L. Bouwman, J. J. S. Sousa, M. E. T. Pina. *Health Policy and Technology*, 2020. Vol. 9, № 1. P. 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2019.11.008>.
142. Reimbursement legislations and decision making for orphan drugs in central and Eastern European Countries / K. P. Malinowski, P. Kawalec, W. Trabka et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. № 10. P. 487. doi: [10.3389/fphar.2019.00487](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00487)
143. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs / S. Dharssi, D. Wong-Rieger, M. Harold, S. Terry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017. Vol. 12. P. 63. doi: [10.1186/s13023-017-0618-0](https://doi.org/10.1186/s13023-017-0618-0)
144. Rocha J. C., MacDonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 2016. Dec 1. Vol. 7. P. 155-163. Doi: [10.2147/PHMT.S49329](https://doi.org/10.2147/PHMT.S49329).
145. Soltanizadeh N., Mirmoghtadaie L. Strategies used in production of phenylalanine-free foods for PKU management. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2014. Vol. 13(3). P. 287–299.
146. Special low protein foods for phenylketonuria: Availability in Europe and in examination of their nutritional profile / M. J. Pena, M. F. Almeida, E. van Dam, et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015. Vol. 10. P. 162. doi: [10.1186/s13023-015-0378-7](https://doi.org/10.1186/s13023-015-0378-7).
147. Special Low Protein Foods in the UK: An Examination of Their



- Macronutrient Composition in Comparison to Regular Foods / G. Wood, S. Evans, K. Pointon-Bell, J. C. Rocha, A. MacDonald. *Nutrients*. 2020 Jun 25. Vol. 12(6), 1893. <https://doi.org/10.3390/nu12061893>
148. Special Low Protein Foods Prescribed in England for PKU Patients: An Analysis of Prescribing Patterns and Cost / G. Wood, A. Pinto, S. Evans. *Nutrients*. 2021, Vol. 13 (11). P. 3977. <https://doi.org/10.3390/nu13113977>
149. Summary of Tolerable Upper Intake Levels – version 4 (Sept. 2018) [https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/UL\\_Summary\\_tables.pdf](https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/UL_Summary_tables.pdf)
150. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries / T. Zelei, M. J. Molnár, M. Szegedi, Z. Kaló. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016. Vol. 11. P. 72. doi: 10.1186/s13023-016-0455-6
151. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment / A. M. J. van Wegberg, A. MacDonald, K. Ahring et al. *Orphanet Journal of Rare Disease*. 2017. Vol. 12. № 1. P. 162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
152. The European challenges of funding orphan medicinal products / M. Szegedi et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018. Vol. 13. P. 184. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0927-y>
153. The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. A. Hillert, Y. Anikster, A. Belanger-Quintana et al. *The American Journal of Human Genetics*. 2020. Vol. 107 (2) : P. 234–50.
154. The impact of a slow-release large neutral amino acids supplement on treatment adherence in adult patients with phenylketonuria. A. P. Burlina, C. Cazzorla, P. Massa et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12(7). P. 2078.
155. The impact of metabolic control on cognition, neurophysiology, and well-being in PKU: A systematic review and meta-analysis of the within-participant literature / L. Thomas., A. Olson, C. Romani. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2023. Vol. 138(1). 106969. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.106969.
156. The perverse impact of external reference pricing (ERP): a comparison of

- orphan drugs affordability in 12 European countries. A call for policy change / K. E. Young, I. Soussi, M. Toumi. *Journal of Market Access & Health Policy*, 2017. Vol. 5. P. 136981. doi: 10.1080/20016689.2017.1369817
157. The PKU Handbook prepared by the Australasian Society for Inborn Errors of Metabolism (ASIEM) HGSA 2020. URL : <https://www.hgsa.org.au/common/Uploaded%20files/pdfs/asiem%20dietary%20handbooks/PKU.pdf>
158. The portal for rare diseases and orphan drugs. URL: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education.php?lng=EN>
159. Therapeutic brain modulation with targeted large neutral amino acid supplements in the Pah-enu2 phenylketonuria mouse model / D. van Vliet, V. M. Bruinenberg, P. N. Mazzola et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016. Vol. 104(5). P. 1292–300.
160. Transposition and implementation of EU rare disease policy in Eastern Europe / A. V. Pejčić, G. Iskrov, R. Raycheva et al. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2017. Vol. 17. P. 557–566. doi: 10.1080/14737167.2017.1388741
161. Unit Guidelines for the Prescription of Low Protein Foods. NSPKU, 2023. URL: <https://nspku.org/download/unit-guidelines-for-the-prescription-of-low-protein-foods/>
162. van Spronsen F. J., Enns G. M. Future treatment strategies in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010. Vol. 99. P. 90–95.
163. Why rare diseases are an important medical and social issue. A. Schieppati, J.-I. Henter, E. Daina, A. Aperia. *The Lancet*. 2008. № 9629. P. 2039–2041. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60872-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60872-7)

## **ДОДАТКИ**

## Додаток А

## Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях:

1. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності медичних технологій лікування фенілкетонурії в Україні та світі. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9, № 1. С. 30-38. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.278> (Особистий внесок – систематичний пошук джерел доказових даних за визначеною стратегією пошуку, критичний аналіз даних, оброблення результатів, оформлення статті до друку)
2. Podgaina M. V., Sliptsova N. A., Tutuk V. V. Analysis of the number of registered patients with rare diseases in some regions of Ukraine. *Фармацевтичний журнал*, 2021, Т. 76, № 6. С. 28-36. [doi.org/10.32352/0367-3057.6.21.03](https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.21.03) (Особистий внесок – визначення мети і завдань дослідження, оброблення результатів, оформлення статті до друку)
3. Тутук В. В., Загайко А. Л., Литкін Д. В. Показники біохімічного аналізу крові пацієнтів з ФКУ, які знаходяться на замісному харчуванні амінокислотними сумішами. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 3 (64). С. 30-37. <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.278>. (Особистий внесок – участь у плануванні та проведенні дослідження, оброблення результатів, оформлення статті до друку).

## Продовж. дод. А

Статті в іноземних спеціалізованих наукових виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз

4. Assessment of medical technologies in the formation of government programs to assist patients with rare metabolic diseases. V. Tutuk, V. Nazarkina, M. Babenko, A. Nemchenko, K. Zhakipbekov. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 5(45). P. 99-108 (Scopus) (*Особистий внесок – участь у плануванні та проведенні дослідження, оброблення результатів, оформлення статті до друку*).

## Авторські свідоцтва

5. А.с. 121444 Україна. Методичні рекомендації «Організаційно-правові аспекти забезпечення доступності медичної та фармацевтичної допомоги для пацієнтів, що страждають на орфанні (рідкісні) захворювання. Фенілкетонурія та гіперфенілаланінемія» / В. М. Назаркіна, В. В. Тутук. № 121444; опубл. 01.12.2023.
6. А.с. 121576 Україна. Методичні рекомендації «Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурія і гіперфенілаланінемія» / В. В. Тутук, В. М. Назаркіна, І. М. Подольський. № 121576; опубл. 05.12.2023.

## Статті в інших виданнях

7. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Аналіз забезпечення дітей, хворих на фенілкетонурію, продуктами для спеціальних медичних цілей. *Health & Education*. 2023. Вип. 1, С. 50-55. DOI: 10.32782/health-2023.1.10

## Продовж. дод. А

8. Проблемы обеспечения доступности фармацевтической помощи пациентам с орфанными заболеваниями / В. Н. Назаркина, В. В. Тутук, Н. А. Слепцова, М. М. Зарипова, С. М. Мусозода. *Science and Innovation*. 2022. № 4. С. 115-120.
9. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Сучасні медичні технології діагностики й лікування фенілкетонурії: доступність для пацієнтів. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики: матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Харків, 14-15 березня 2023 р.* / ред. кол.: А. С. Немченко та ін. Харків: НФаУ, 2023. С. 183-194.
10. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Аналіз українського ринку спеціального медичного харчування для хворих на фенілкетонурію. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали X міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Є. В., м. Харків, 10-11 травня 2023 р.* Харків: НФаУ, 2023. С. 238-241.
11. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Обґрунтування напрямів підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на фенілкетонурію. *Health & Education*. 2023. Вип. 3, С. 75-83. DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.3.13>

## Тези доповідей

12. Тутук В. В., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Роль амінокислот при терапії фенілкетонурії. *Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry : abstracts of the International scientific and practical conference, Arad, Romania, Dec. 17-18, 2020.* Arad, 2020. P. 213-217.

13. Розробка спеціалізованих низькобілкових продуктів медичного харчування для пацієнтів з фенілкетонурією / В. В. Тутук, А. Л. Загайко, Д. В. Литкін, Т. О. Брюханова. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фарм. працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 269-270.
14. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Аналіз доступності ліків і продуктів спеціального медичного харчування для лікування фенілкетонурії. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. VIII Міжнар. наук.-практ. дист. конф., 27 квіт. 2023 р., Харків: НФаУ, 2023. С. 316-319.
15. Загайко А. Л., Брюханова Т. О., Тутук В. В. Проблеми нутритивної підтримки хворих на фенілкетонурію. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доп. I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 97.
16. Вроджені порушення метаболізму фенілаланіну як сучасна медико-соціальна проблема / В. В. Тутук, В. М. Назаркіна, І. М. Подольський. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матер. VI наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16 лист. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 479-480.
17. Оцінка медичних технологій у забезпеченні доступу та доступності засобів для лікування рідкісних захворювань / В. М. Назаркіна, В. В. Тутук, А. С. Немченко, М. М. Бабенко. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : Збірн. наук. матер. III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 лист. 2023 р.). Харків: НФаУ, 2023. С. 352-355.

## Методичні рекомендації

18. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Організаційно-правові аспекти забезпечення доступності медичної та фармацевтичної допомоги для пацієнтів, що страждають на орфанні (рідкісні) захворювання. Фенілкетонурія та гіперфенілаланінемія. Метод. рекомендації. Харків, НФаУ, 2023 р. 47 с. *(Особистий внесок – опрацювання нормативно-правової бази щодо формування цін на лікарські засоби, оброблення результатів та формулювання висновків, оформлення методичних рекомендацій).*
19. Тутук В. В., Назаркіна В. М., Подольський І. М. Організація нутрітивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурія і гіперфенілаланінемія : метод. реком. Харків, НФаУ, 2023 р. 100 с. *(Особистий внесок – визначення мети і завдань дослідження, проведення систематичного пошуку джерел доказових даних, клінічних настанов, результатів клінічних досліджень, оброблення результатів, оформлення до друку).*



### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. I науково-практичній інтернет-конференції з міжнародн. участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, НФаУ, 2018 р., форма участі – публікація тез);

2. науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, НФаУ, 2019 р., форма участі – публікація тез);

3. International scientific and practical conference «Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry» (Arad, Romania, 2020 р. форма участі – публікація тез);

4. VI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків : НФаУ, 2023, форма участі – публікація статті, усна доповідь);

5. X міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Є. В. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, НФаУ, 2023 р., форма участі – публікація статті);

6. VIII Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (Харків, НФаУ, 2023 р., форма участі – публікація тез).

## Продовж. дод. А

7. III міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, НФаУ, 2023 р., форма участі – публікація тез).

8. VI науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, НФаУ, 2023 р., форма участі – публікація тез).

## Додаток Б

## АНКЕТА

**Шановний респонденте!**

*Звертаємося до Вас з проханням взяти участь у опитуванні, що має на меті визначення напрямів розширення асортименту продукції для спеціального медичного споживання і максимально повного задоволення потреб пацієнтів, що страждають на рідкісні метаболічні захворювання, пов'язані з порушеннями обміну амінокислот.*

*Опитування носить анонімний характер. Результати будуть використані лише в узагальненому вигляді.*

*Дякуємо! Ваша думка дуже важлива!*

1. Вкажіть будь ласка, чи доводиться вам придбавати за власний кошт продукти спеціального медичного харчування?
  - a. Так, постійно
  - b. Так, періодично
  - c. Дуже рідко
  - d. Ніколи
2. Які функціональні продукти ви зазвичай купуєте?
  - a. макаронні вироби,
  - b. хліб,
  - c. булки,
  - d. супи і бульйони,
  - e. печиво,
  - f. вафлі,
  - g. желе,
  - h. чіпси,
  - i. суміші для випікання
  - j. свій варіант \_\_\_\_\_
3. Макаронні вироби якого виробника ви зазвичай використовуєте?
  - a. Bezgluten
  - b. Mevalia
  - c. Loprofin
  - d. Balviten
  - e. Мак-Мастер
  - f. Sineamin
  - g. Promin
  - h. METAX
  - i. Shar
  - j. свій варіант \_\_\_\_\_

4. Яка форма макаронних виробів вам більше до вподоби?
- Фузілі (спіралі)
  - Локшина
  - Спагеті
  - Вермішель
  - Рожки
  - Деталі
  - Ракушки
  - Всі види
  - Фігурні (звірята)
  - Не використовуємо макаронні вироби
  - свій варіант \_\_\_\_\_
5. Вкажіть, яку кількість макаронних виробів ви купуєте щомісяця?
6. Хлібні вироби якого виробника Ви використовуєте?
- Bezgluten
  - Mevalia
  - Loprofin
  - Balviten
  - Мак-Мастер
  - Sineamin
  - Promin
  - МЕТАХ
  - Shar
  - випікаю самостійно
  - не вживаю хліб і булки
  - іншого виробника \_\_\_\_\_
7. Який вид хлібних виробів Ви використовуєте?
- Формовий хліб
  - Коровай
  - Булочки
  - Основа для піци
  - Чіабата
  - Власної випічки
  - Не вживаємо хліб
  - Іншого виробника \_\_\_\_\_
8. Борошно і суміші для випікання якого виробника ви використовуєте?
- Bezgluten
  - Glutenex
  - Мак-Мастер

- d. Mevalia
- e. Loprofin
- f. Balviten
- g. Мак-Мастер
- h. Sineamin
- i. Promin
- j. МЕТАХ
- k. Shar
- l. Grundorf
- m. Huber
- n. Semper
- o. Naranis
- p. Виробник невідомий
- q. Саморобне борошно
- r. Не використовуємо
- s. Іншого виробника \_\_\_\_\_

9. Вкажіть скільки борошна / суміші для випікання ви використовуєте щомісяця?

- a. 1 кг
- b. 2 кг
- c. 3 кг
- d. 4 кг
- e. 5 кг
- f. Більше 5 кг

10. Вкажіть, будь ласка, кондитерські вироби якого виробника ви використовуєте?

- a. Bezgluten
- b. Glutenex
- c. Мак-Мастер
- d. Mevalia
- e. Loprofin
- f. Balviten
- g. Мак-Мастер
- h. Sineamin
- i. Promin
- j. МЕТАХ
- k. Shar
- l. Різні
- m. Не вживаємо

n. Свій варіант \_\_\_\_\_

11. Вкажіть вид кондитерських виробів, які ви зазвичай купуєте?

- a. Печиво
- b. Соломка
- c. Вафлі
- d. Палички
- e. Пряники
- f. Желе
- g. Шоколад
- h. Зефір
- i. Слойки, круасани
- j. Кекси
- k. Пудінги
- l. Сухі сніданки
- m. Свій варіант \_\_\_\_\_

12. Вкажіть, будь ласка, каші якого виробника ви використовуєте?

- a. Bezgluten
- b. Glutenex
- c. Мак-Мастер
- d. Mevalia
- e. Loprofin
- f. Balviten
- g. Мак-Мастер
- h. Sineamin
- i. Promin
- j. МЕТАХ
- k. Shar
- l. Мілора
- m. Увелка
- n. Сквірянка
- o. Саго
- p. Карапуз
- q. Різні
- r. Не вживаємо
- s. Свій варіант \_\_\_\_\_

13. Вкажіть, яку кількість упаковок каші ви використовуєте на місяць? \_\_\_\_

14. Вкажіть, будь ласка, сир якого виробника ви використовуєте?

- a. Violif
- b. Мак-Мастер

- c. Vegan
- d. Vegourmet
- e. Volko Molko
- f. Не вживаємо
- g. Свій варіант \_\_\_\_\_

15. Вкажіть, яку кількість пачок сиру ви використовуєте на місяць? \_\_\_\_

16. Вкажіть, будь ласка, молоко якого виробника ви використовуєте?

- a. Glutenex
- b. Milupa
- c. Alpro
- d. Madagor
- e. Не вживаємо
- f. Свій варіант \_\_\_\_\_

17. Вкажіть, яку кількість пачок молока ви використовуєте на місяць? \_\_\_\_

18. Вкажіть, будь ласка, сосиски або паштети якого виробника ви використовуєте?

- a. Walter Schot
- b. Loprofin
- c. МЕТАХ
- d. Name
- e. Не вживаємо
- f. Свій варіант \_\_\_\_\_

19. Вкажіть, яку кількість упаковок сосисок або паштетів ви використовуєте на місяць? \_\_\_\_

20. Чи вживають продукти для спеціального дієтичного харчування інші члени родини?

- a. Так, часто
- b. Так, іноді
- c. Ні

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПАЦІЄНТА

#### Вік

- a) До 3 років
- b) 3-6 років
- c) 7-17 років
- d) старше 18 років

#### Стать

- a) чол.
- b) жін.

Місце проживання \_\_\_\_\_

## Додаток В

## Довідка


**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

 вул. М. Грушевського, 7, м. Київ, 01601, тел. (044) 253-61-94, Е-mail: [moz@moz.gov.ua](mailto:moz@moz.gov.ua),  
 web: <http://www.moz.gov.ua>, код ЄДРПОУ 00012925

від \_\_\_\_\_ 20\_\_ р. № \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**Проректору Національного  
 фармацевтичного університету МОЗ  
 України з науково-педагогічної роботи  
 Владимировій І.М.**

вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

Департамент медичних послуг МОЗ України інформує, що матеріали наукових досліджень проведених Тутуком Володимиром Володимировичем, членом робочої групи з питань рідкісних (орфанних) захворювань, до складу якої він включений відповідно до наказу МОЗ України від 11.11.2022 № 2041, в частині виявлення основних проблем фармацевтичного забезпечення пацієнтів, що страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, а також обґрунтування пріоритетних напрямів удосконалення системи медичної та фармацевтичної допомоги таким хворим, використані при підготовці проєкту нормативно-правового акту – наказу МОЗ України від 07.09.2022 р. № 1620 «Про мережу референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань».

Також інформуємо, що матеріали наукових досліджень проведених Назаркіною Вікторією Миколаївною, професором закладу вищої освіти кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету МОЗ України та здобувачем наукового ступеня доктора філософії (PhD) цієї ж кафедри Тутуком Володимиром Володимировичем, в частині виявлення основних проблем фармацевтичного забезпечення пацієнтів, що страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, а також обґрунтування пріоритетних напрямів удосконалення системи медичної та фармацевтичної допомоги таким хворим, використані при підготовці проєкту Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 рр., яка затверджена розпорядженням КМУ від 28.04.2021 р. № 377-р.

**Директор  
 Департаменту медичних послуг**
**Олександра МАШКЕВИЧ**

 Андрій Гаврилюк 0501987856  
 АСУД "ДОК ПРОФ З"  
 Міністерство охорони здоров'я України  
 №25-05/7720/2-23 від 28.03.2023  
 Підписання КЕП Машкевич Олександра Григорівна  
 8BE2D9E7F900307B0400000F7C62B00B8A09B00

 Міністерство охорони здоров'я України  
 25-05/7720/2-23 від 28.03.2023




## Додаток Г

## Акти впровадження



« 01 » 12 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Організаційно-правові аспекти забезпечення доступності фармацевтичної допомоги для пацієнтів, що страждають на орфанні (рідкісні) захворювання. Фенілкетонурія та гіперфенілаланіємія (метод рекомендації).
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра організації та економіки фармації; вул. Валентинівська 4, Харків, 61168.
3. **Автори:** аспірант Тутук В.В., д.фарм.н., проф. Назаркіна В.М.
4. **Джерело інформації:** Тутук В.В., Організаційно-правові аспекти забезпечення доступності фармацевтичної допомоги для пацієнтів, що страждають на орфанні (рідкісні) захворювання. Фенілкетонурія та гіперфенілаланіємія (метод. рекомендації). Харків: НФаУ, 2023. 47 с.
5. **Впроваджено:** КНП Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, вулиця Євгена Коновальця, 132, Івано-Франківськ, Івано-Франківська область, 76000.
6. **Термін впровадження:** 2023 р.
7. **Ефективність впровадження:**

8. **Зауваження та пропозиції:**

« 01 » 12 2023 р.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка Референтного центру  
з питань рідкісних (орфанних) захворювань

Ольга БОБРИКОВИЧ

(підпис)

Продовж. дод. Г

УКРАЇНА  
 «ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ОБЛАСНА ДИТЯЧА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ НЕКОМЕРЦІЙНЕ»  
 «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 КНП «ФОДКЛ ІФ ОР»  
 Тарас Мельник  
 І.к. 01993256  
 « 01 » 12 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурія і гіперфенілаланіємія (методичні рекомендації).
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра організації та економіки фармації; вул. Валентинівська 4, Харків, 61168.
3. **Автори:** аспірант Тутук В.В., д.фарм.н., проф. Назаркіна В.М., д.фарм.н., проф. Подольський І.М.
4. **Джерело інформації:** Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурія і гіперфенілаланіємія. Харків: НФаУ, 2023. 99 с.
5. **Впроваджено:** КНП Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, вулиця Євгена Коновальця, 132, Івано-Франківськ, Івано-Франківська область, 76000.
6. **Термін впровадження:** 2023 р.
7. **Ефективність впровадження:**

8. **Зауваження та пропозиції:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

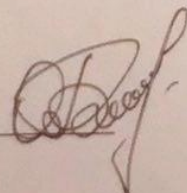
« 01 » 12 2023 р.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка Референтного центру  
з питань рідкісних (орфанних) захворювань

Ольга БОБРИКОВИЧ

(підпис)



Продовж. дод. Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Голова ГО Українське об'єднання  
хворих на фенілкетонурію

«Особливі діти»

Тутук Володимир

«01»

2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Організаційно-правові аспекти забезпечення доступності фармацевтичної допомоги для пацієнтів, що страждають на орфанні (рідкісні) захворювання. Фенілкетонурія та гіперфенілаланінемія (метод. рекомендації).
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра організації та економіки фармації; вул. Валентинівська 4, Харків, 61168.
3. **Автори:** аспірант Тутук В.В., д.фарм.н., проф. Назаркіна В.М.
4. **Джерело інформації:** Тутук В.В., Організаційно-правові аспекти забезпечення доступності фармацевтичної допомоги для пацієнтів, що страждають на орфанні (рідкісні) захворювання. Фенілкетонурія та гіперфенілаланінемія (метод. рекомендації). Харків: НФаУ, 2023. 47 с.
5. **Впроваджено:** \_\_\_\_\_  
(назва закладу, установи)
6. **Термін впровадження:** 2023 р.
7. **Ефективність впровадження:**  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
8. **Зауваження та пропозиції:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Відповідальний/а за впровадження:  
Керівник ГО УОХФ «Особливі діти»

Володимир Тутук

Продовж. дод. Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Голова ГО Українське об'єднання  
хворих на фенілкетонурию  
«Особливі діти»  
Тутук Володимир

«01» \_\_\_\_\_ 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурия і гіперфенілаланінемія (методичні рекомендації).
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра організації та економіки фармації; вул. Валентинівська 4, Харків, 61168.
3. **Автори:** аспірант Тутук В.В., д.фарм.н., проф. Назаркіна В.М., д.фарм.н., проф. Подольський І.М.
4. **Джерело інформації:** Організація нутритивної терапії орфанних метаболічних розладів. Фенілкетонурия і гіперфенілаланінемія. Харків: НФаУ, 2023. 99 с.
9. **Впроваджено:** \_\_\_\_\_  
(назва закладу, установи)
5. **Термін впровадження:** 2023 р.
6. **Ефективність впровадження:**  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
7. **Зауваження та пропозиції:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Відповідальний/а за впровадження:  
Керівник ГО УОХФ «Особливі діти»



Володимир Тутук