

УДК 616-035: 615.272.6

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.3.13>

ОБҐРУНТУВАННЯ НАПРЯМІВ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ФЕНІЛКЕТОНУРІЮ

Тутук Володимир Володимирович,
аспірант кафедри організації та економіки фармації
Національного фармацевтичного університету;

ГОЛОВА
ГО «Українське об'єднання хворих на фенілкетонурію “Особливі діти”»
ORCID: 0000-0003-4661-4908

Назаркіна Вікторія Миколаївна,
доктор фармацевтичних наук, професор,
професор кафедри організації та економіки фармації
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0002-0767-6180
Scopus Author ID: 57193538163

Фенілкетонурія (ФКУ) належить до рідкісних метаболічних захворювань, для пацієнтів життєво необхідним є застосування продуктів спеціального медичного харчування (СМХ) для досягнення метаболічного контролю. Основними проблемами є складність дотримання жорсткої дієти у дітей та підлітків, низька цінова доступність продуктів СМХ, дефіцит бюджетних коштів.

Маркетинговий аналіз асортименту й цін на продукти СМХ проведено на підставі вивчення прайс-листів дистриб'юторів і пропозицій онлайн-магазинів. Проведено аналіз тендерної документації та закупівельних цін на продукти СМХ за укладеними договорами за 2022-2023 р., що опубліковані в електронній системі «Прозорро». Аналіз медико-технічних вимог для закупівлі продуктів СМХ дозволив визначити ключові критерії, які вказані в тендерній документації. Аналіз показав, що закупівлі підлягають переважно порошкові амінокислотні суміші (АКС) іноземного виробництва, що призначаються лікарями індивідуально залежно від віку пацієнта та особливостей перебігу захворювання.

Проведено онлайн-опитування пацієнтів, хворих на ФКУ (або членів їхніх родин, що доглядають за ними) за розробленою анкетною з використанням goggle-форм ($n = 156$). Це дозволило визначити споживацькі переваги і попит на продукти СМХ різних груп (макарони, хліб, кондитерські вироби тощо).

Науково обґрунтовано рецептуру та технологію низькобілкових продуктів СМХ для хворих на ФКУ. Також у процесі досліджень було розроблено склад і технологію таблеток, що містять комбінацію великих нейтральних амінокислот (LNAA). Доведено економічну ефективність виробництва продуктів СМХ та доцільність їх закупівлі для забезпечення потреб пацієнтів з ФКУ в межах регіональних програм.

Ключові слова: фенілкетонурія (ФКУ), рідкісні (орфанні) захворювання, спеціальне лікувальне харчування, доступність.

Tutuk Volodymyr, Nazarkina Victoria. Justification of directions for improving the efficiency of pharmaceutical supply for patients with phenylketonuria

Phenylketonuria (PKU) is a rare metabolic disease, and it is vital for patients to use special medical nutrition products (SMN) to achieve metabolic control. The main problems are the difficulty of adhering to a strict diet for children and adolescents, low affordability of SMN products, and a lack of budgetary funds.

A marketing analysis of the assortment and prices of SMN products was conducted based on the study of distributors' price lists and online store offers. We analyzed tender documents and purchase prices for SMN products under the contracts concluded in 2022-2023, which are published in the Prozorro electronic system. The analysis of the medical and technical requirements for the procurement of SMN products allowed us to identify the key criteria indicated in the tender documents. The analysis showed that the procurement primarily involve foreign-made powdered amino acid mixtures (PAMs) prescribed by doctors individually depending on the patient's age and disease characteristics.

An online survey of patients with PKU (or their family members caring for them) was conducted using a designed questionnaire with goggle forms ($n = 156$). This allowed us to determine consumer preferences and demand for SMN products of different groups (pasta, bread, sweets, etc.).

The formulation and technology of low-protein SMN products for patients with PKU were scientifically substantiated. The research also elaborated the composition and technology of tablets containing a combination of large neutral amino acids (LNAA). The cost-effectiveness of the production of SMN products and the reasonability of their procurement to meet the needs of patients with PKU within the framework of regional programs have been proven.

Key words: Phenylketonuria (PKU), rare (orphan) diseases, special medical nutrition, availability.

Вступ. Фенілкетонурія (ФКУ) належить до рідкісних розладів метаболізму ароматичних амінокислот (фенілаланіну – Phe). Поширеність ФКУ у світі коливається від 1 : 100 000 (Японія) до 1 : 4000 (Туреччина), в середньому становить 1 : 10 000 новонароджених [1, 2]. Виділяють кілька різновидів цього захворювання: класична ФКУ (найбільш поширена, спостерігається у понад 90% випадків) та декілька видів атипової ФКУ, пов'язаної з дефіцитом тетрагідробіоптерину. Наразі ФКУ є невиліковною, для уникнення тяжких нейрокогнітивних і психологічних наслідків та ранньої інвалідизації використовуються медичні технології (МТ), спрямовані на зниження концентрації Phe в крові [3]. Для оптимального метаболічного контролю Американський коледж медичної генетики (ACMG) рекомендує пожиттєву підтримку концентрації Phe в діапазоні 120-360 мкмоль/л [4].

Аналіз клінічних протоколів і керівництв свідчить, що існують суттєві розбіжності щодо технологій діагностики та лікування ФКУ в різних країнах. Разом із тим базовою МТ, що використовується протягом 70 років (з 1953 р.) і визнана ефективною у будь-яких випадках, є дієта з низьким вмістом Phe у поєднанні з добавками L-амінокислот, що не містять Phe. Дослідженнями також доведено доцільність застосування глікомакропептиду казеїну (GMP) та великих нейтральних амінокислот (LNAA) як альтернативних харчових добавок [5, 6]. Окремим пацієнтам з атиповими формами ФКУ можуть призначатися препарати сапроптерину (Kuvan®, Javygtor™) у формі таблеток чи порошку для приготування орального розчину або рекомбінантний ферментний препарат Пегваліаза (Palynziq™) у формі ін'єкцій [7]. Ці інноваційні засоби мають обмежене застосування з об'єктивних причин (обмежені докази через те, що кількість хворих не дозволяє проводити повномасштабні клінічні дослідження, зокрема за участю пацієнтів дитячого віку). Недоцільним є використання сапроптерину у пацієнтів з класичною ФКУ, до якого відсутня чутливість. Також відомо про значні побічні дії пегваліази (анафілаксія) [8]. Разом із тим ці ЛЗ мають низьку цінову доступність.

Для пацієнтів, які страждають на рідкісні захворювання, зокрема й ФКУ, життєво необхідним є довічне лікування (diet-for-life), яке дороге коштує. В Україні в рамках Концепції розвитку системи надання медичної допомоги орфанним пацієнтам передбачене забезпечення їх усіма необхідними ЛЗ, медичними виробами та продук-

тами спеціального медичного харчування (СМХ) за рахунок держави. Втім практично реалізувати задекларовані у законодавстві норми не видається можливим через дефіцит коштів. Дотримання дієти є життєво важливим для пацієнтів із ФКУ протягом усього життя. Основні проблеми, пов'язані з дієтотерапією, можна окреслити як: одноманітність раціону, неврологічні або психосоціальні проблеми (особливо для дітей підліткового віку), дефіцит поживних речовин і вітамінів, висока вартість СМХ і дієтичних добавок. Ефективному дотриманню дієти перешкоджає відсутність медичного страхування та компенсації певних витрат.

Мета статті – обґрунтувати напрями удосконалення забезпечення пацієнтів з ФКУ продуктами СМХ.

Методи та матеріали. Для досягнення мети в роботі були використані: контент-аналіз, маркетинговий аналіз, анкетування, логічний, графічний, математико-статистичний методи. Об'єктами дослідження були: наукові публікації та клінічні керівництва, нормативно-правові акти, прайслисти, сайти дистриб'юторів, тендерна документація.

Результати досліджень. На першому етапі проведено маркетинговий аналіз продуктів СМХ, які представлені на вітчизняному ринку та використовуються пацієнтами з ФКУ для досягнення метаболічного контролю. Здійснено аналіз пропозицій дистриб'юторів, що дозволило вивчити асортимент продуктів та роздрібні ціни. У роздрібній аптечній мережі присутні лише окремі товарні позиції, що пов'язано з особливостями організації фармацевтичного забезпечення хворих на орфанні метаболічні захворювання та фінансування.

Закупівлі необхідних ЛЗ і продуктів СМХ здійснюються децентралізовано закладами та установами ОЗ в 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 в установленому законодавством порядку за рахунок коштів місцевого бюджету та інших джерел, не заборонених законодавством. Для забезпечення пацієнтів

дитячого віку МОЗ виділяє кошти за програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» та у зв'язку з потребою «Забезпечення лікувальним харчуванням дітей хворих на фенілкетонурию». Закупівлі проводяться з використанням процедури відкритих торгів через електронну систему «Прозорро» 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.

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 з переможцями тендерів за 2022-2023 р., що опубліковані в електронній системі «Прозорро». Ціна умовного граму білку є одним з ключових критеріїв визначення переможця.

Встановлено, що закупівлі за бюджетні кошти підлягають переважно порошкові амінокислотні суміші (АКС) та готові до вживання напої, призначені для пацієнтів різного віку, рідше – мікротаблетки, що містять великі нейтральні амінокислоти (табл. 1).

Також можна зробити висновок, що 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). Лідерами серед виробників є компанії «SHS International» (Велика Британія), «PIAM Farmaceutici S.P.A.» (Італія), «Dr. Schär» (Німеччина), «Metax» (Німеччина).

Ефективність білкового замітника визначається його харчовим профілем, амінокислотним складом, дозою, розподілом та адекватним споживанням енергії, швидкістю засвоєння організмом [9, 10].

Аналіз медико-технічних вимог для закупівлі 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, гісти-

дин, 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 за мінімального вмісту сахарози;
- збалансована кількість необхідних мінералів, мікроелементів і вітамінів;
- найменша вартість (умовна вартість 1 г білка продукту).

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

На наступному етапі було проведено онлайн-опитування пацієнтів, хворих на ФКУ (або членів їхніх родин, що доглядають за ними) за розробленою анкетною з використанням goggle-форм (n = 156). Це дозволило визначити споживацькі переваги і попит на продукти СМХ різних груп (макарони, хліб, кондитерські вироби тощо).

Відповіді респондентів щодо макаронних виробів функціонального призначення, які вони вживають, розподілилися таким чином (рис. 1).

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%). Також дослідженням було встановлено кількість макаронних виробів функціонального призначення, яку пацієнти у споживають на місяць. Відповіді розподілилися таким чином: 32,1% – дві пачки, 30,8% – три, 16% – одну, 10% – чотири і більше. Перевагу віддають таким видам макаронних виробів, як спіралі, рожки і спагеті, про що свідчать відповіді 56,4% респондентів, 50% та 46,2% відповідно (рис. 2).

Результати опитування щодо хлібобулочних виробів наведені на рис. 3.

Як свідчить аналіз, більшість опитаних вживають хліб та булки власного виготовлення (n = 100; 64,1%). Попитом користуються ТМ «Bezgluten»

Таблиця 1

Продукти СМХ, які закупаються за кошти бюджетів різного рівня для пацієнтів з 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
Амінокислотні суміші (порошок для приготування розчину та готові до вживання напої)						
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
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
MD-Mil PKU 3 400 г	Hero España, Іспанія	1+	69,1	276,40	3 180,00	11,5
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
Мікротаблетки з великими нейтральними амінокислотами (LNAA)						
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

(n = 73; 46,8%), «Mevalia» (n = 28; 17,9%), «Valviten» (n = 24; 15,4%) та «Glutenex» (n = 24; 15,4%). Взагалі не вживають хлібобулочні вироби лише троє з опитаних пацієнтів з ФКУ (1,9%). Далі було визначено торгові марки борошна і сумішей

для випікання, які найчастіше застосовуються споживачами. Результати наведено на рис. 4.

Також було визначено середню кількість борошна / сумішей для випікання, що використовується на місяць. У результаті встановлено,

Аналіз складу амінокислотних сумішей для дітей з ФКУ

Найменування продуктів	Вік	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	42,9
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+	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 +	27,0	31,3	15,25	1,31	2,39	42,0
PKU Nutri 2 Concentrated 500 г	1+	60,0	69,5	35,0	3,0	3,9	12,9

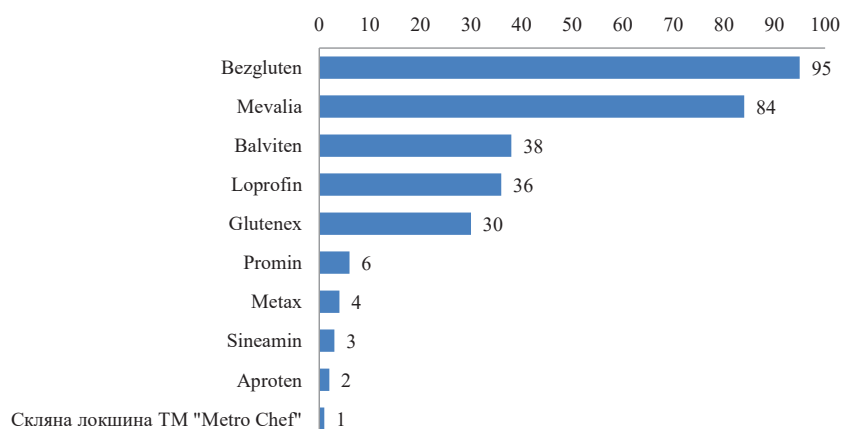


Рис. 1. Ранжування відповідей за торговими марками макаронних виробів

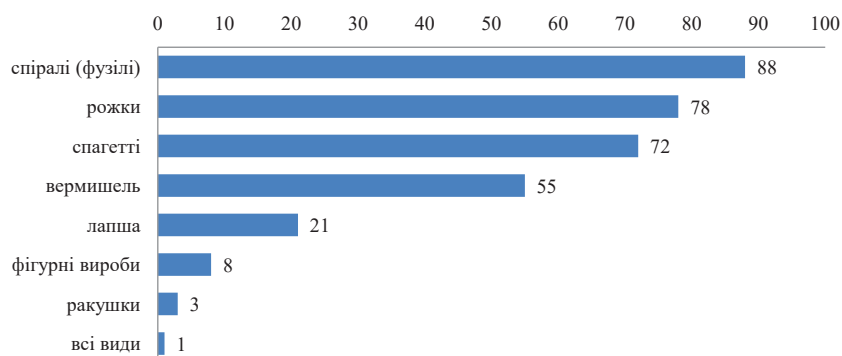


Рис. 2. Ранжування за формами макаронних виробів

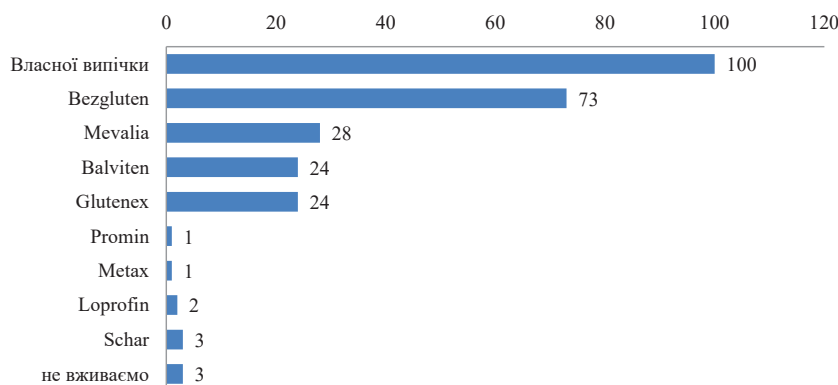


Рис. 3. Ранжування за марками хлібобулочних виробів

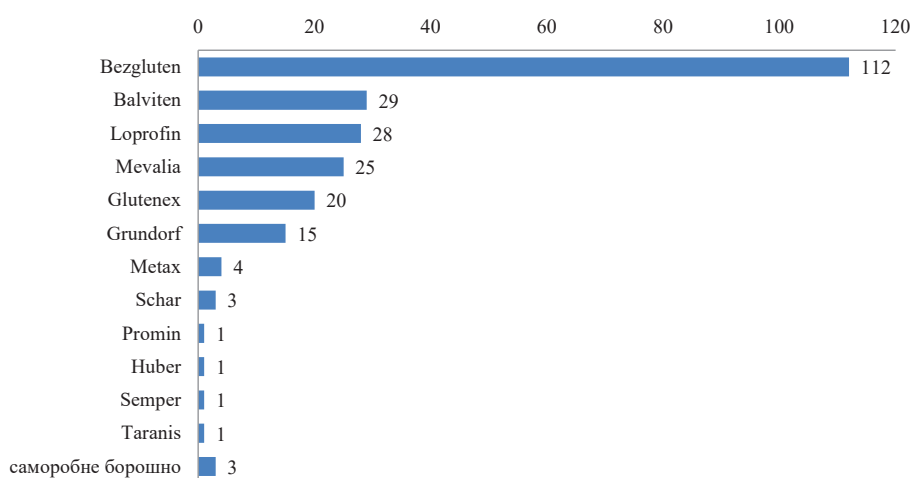


Рис. 4. Ранжування сумішей для випікання за торговими марками/виробниками

що 30,8% опитаних споживають 1 кг на місяць, 41% – 2 кг, решта 28,2% – більше.

Для урізноманітнення раціону та забезпечення потреби у білку можуть застосовуватися різні кондитерські вироби (рис. 5). 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.

Встановлено, що найбільшим попитом користуються кондитерські вироби ТМ «Bezgluten» ($n = 110$; 70,5%), «Glutenex» ($n = 68$; 43,6%) «Mevalia» ($n = 52$; 33,3%), «Balviten» ($n = 47$; 30,1%) та ін. (рис. 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» ($n = 76$; 48,7%), «Balviten» ($n = 16$; 10,3%), «Mevalia» ($n = 14$; 9%).

Окрім цього, до продуктового кошику може входити низькобілковий сир та замітники молока. Так, 37,8% опитаних використовують одну пачку сиру на місяць, 25% – дві, 15,4% – три. Водночас 42,3% опитаних зазначили, що вони споживають у середньому одну пачку молока на місяць, 26,3% – дві, 13,5% – три, 3% – п'ять. Замінники м'яса (суміші для котлет, сосисок) використовують не так часто, а 37,9% опитаних пацієнтів з ФКУ взагалі не купують такі продукти. Третина опитаних (34,6%) споживають у середньому одну упаковку щомісяця, 17,9% – дві, 9,6% – три, решта.

На основі кукурудзяного крохмалю та моної дигліцеридів жирних кислот із додаванням коректорів, стабілізаторів, загусників, що не містили пептидних та амінокислотних компонентів, нами було розроблено прототип макаронних виробів. Додавання мікроелементів дозволило забезпечити потреби пацієнтів з ФКУ та удосконалити технологічний процес виготовлення.

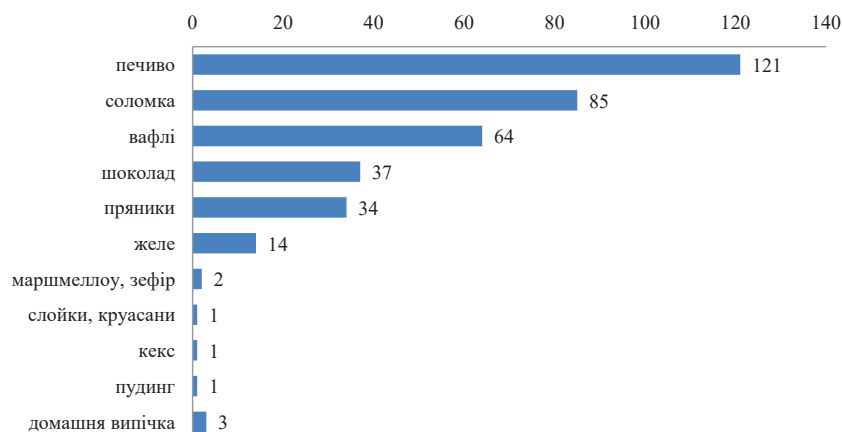


Рис. 5. Ранжування кондитерських виробів без фенілаланіну за видами

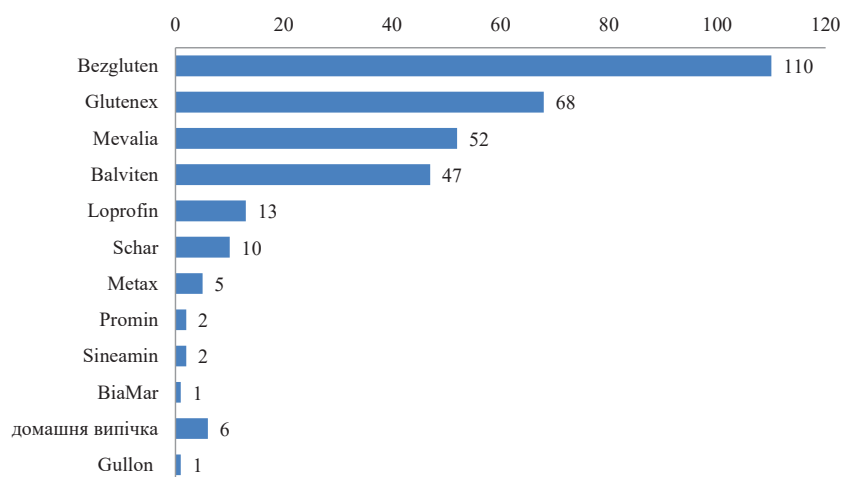


Рис. 6. Розподіл низькокалорійних кондитерських виробів, що вживають опитані пацієнти з ФКУ, за виробниками

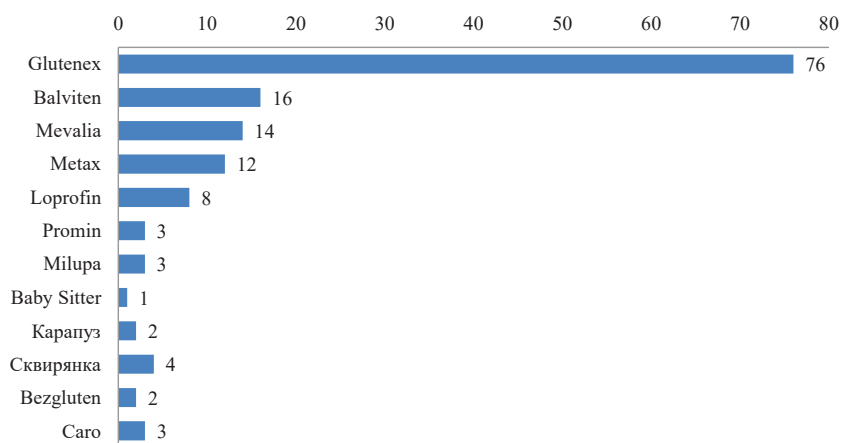


Рис. 7. Результати опитування щодо вживання каш пацієнтами з ФКУ

У результаті подальших досліджень було визначено оптимальний склад та технологію для виготовлення інших продуктів СМХ для пацієнтів з ФКУ (печиво, хліб, замітники м'яса для бургерів, суміш для омлету, каші, рослинні замітники молока та ін.), в яких практично відсутні протеїнові молекули.

Для оцінки безпечності продуктів для хворих на ФКУ проведено аналіз загального вмісту білку за методом Лоурі в модифікації Хартрі, що має високу чутливість до ароматичних амінокислот у пептидах. Доведено, що вміст білків у запропонованих продуктах становить менше 0,1%, що дозволяє віднести його до низькобілкових продуктів за класифікацією ВООЗ [11]. Отже, ці продукти можуть бути рекомендовані для дорослих та підлітків, хворих на різні форми ФКУ, а також інших груп пацієнтів, що потребують низькобілкової дієти (наприклад, у разі хронічної ниркової недостатності).

Також у процесі 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 в крові та розширити асортимент дієти [6].

Доведено економічну ефективність виробництва продуктів СМХ та доцільність закупівлі для забезпечення потреб пацієнтів з ФКУ в межах регіональних програм.

Висновки. За результатами маркетингового аналізу та моніторингу публічних закупівель вивчено пропозицію та ціни на продукти СМХ на вітчизняному ринку. Як показав аналіз, пацієнтам з ФКУ лікарі найчастіше призначають для досягнення метаболічного контролю амінокислотні суміші іноземного виробництва, що дорого коштують. Шляхом анкетування досліджено попит на широкий асортимент продуктів СМХ, доступних на українському ринку. На підставі результатів проведених досліджень обґрунтовано рецептуру та технологію низькобілкових продуктів СМХ для хворих на ФКУ (макаронні вироби, печиво, хліб, замітники м'яса, суміш для омлету, каші, рослинні замітники молока та ін.). Проведено техніко-економічне обґрунтування та розроблено виробничу програму. Доведено економічну ефективність виробництва продуктів СМХ та доцільність закупівлі таких продуктів у рамках регіональних програм, що дасть змогу більш раціонально використовувати обмежені бюджетні кошти та покращити тривалість і якість життя орфанних хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії : затв. наказом МОЗ України від 19.11.2015 р. № 760. URL: <https://cutt.ly/6UHXX5n>
2. van Wegberg A.M.J., MacDonald A., Ahring K. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017. Vol. 12(1). P. 162. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2
3. Spronsen F.J., Wegberg A.M., Ahring K., et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017. Vol. 5. № 9. P. 743-756. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
4. The American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*. 2014. Vol. 16. P. 188-200. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>.
5. 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
6. Large neutral aminoacid supplementation improves executive functions in diet noncompliant phenylketonuria adolescents / Hişmi B. Ö., Tüzün Z., Özel H. G. et al. URL: <https://www.prekulab.com/wp-content/uploads/2019/04/LNAA-Supplementation-Improves-Executive-Functions-in-Diet-Non-Compliant-Phenylketonuria-Adolescents.pdf>
7. Premera HMO, AMA (2023). Pharmacy/medical policy 5.01.585 Pharmacologic Treatment of Phenylketonuria. URL: <https://www.premera.com/hmo/medicalpolicies/5.01.585.pdf>
8. Palynziq. Patents. URL: <https://www.palynziq.com/>
9. 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.
10. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. *WHO Technical Report Series*. Geneva, 2007. № 935. 265 p.
11. 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 вересня 2019 р. : у 2 т. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 269-270.

REFERENCES

1. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Fenilketonuriia ta inshi hiperfenilalaninemii [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Phenylketonuria and other hyperphenylalaninemias]: nakaz MOZ Ukrainy 19.11.2015 r. №760. Available at: <https://cutt.ly/6UHXX5n>
2. van Wegberg A.M.J., MacDonald A., Ahring K. et al. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 12(1); 162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
3. Spronsen F.J., Wegberg A.M., Ahring K., et al. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 5(9); 743-756. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
4. The American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*. 16;188-200. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>.
5. Al Hafid N., Christodoulou J. (2015). Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational Pediatrics*. 4(4);304-317. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07
6. Hişmi B. Ö., Tüzün Z., Özel H. G. et al. Large neutral aminoacid supplementation improves executive functions in diet noncompliant phenylketonuria adolescents. Available at: <https://www.prekulab.com/wp-content/uploads/2019/04/LNAA-Supplementation-Improves-Executive-Functions-in-Diet-Non-Compliant-Phenylketonuria-Adolescents.pdf>
7. Premera HMO, AMA (2023). Pharmacy/medical policy 5.01.585 Pharmacologic Treatment of Phenylketonuria. Available at: <https://www.premera.com/hmo/medicalpolicies/5.01.585.pdf>
8. Palynziq. Patents. Available at: <https://www.palynziq.com/>
9. Kolinko L. M., Mishchenko I. V., Kokovska O. V. (2022). Kilkisnyi sklad nezaminnykh l-aminokyslot u kharchovii likuvalnii sumishi dlia osib, khvorykh na fenilketonuriiu [Quantitative composition of essential l-amino acids in a nutritional treatment mixture for people with phenylketonuria]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 1(163); 44-49.
10. WHO (2007). Protein and amino acid requirements in human nutrition. Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. WHO Technical Report Series. Geneva, № 935.
11. Tutuk V. V., Zahaiko A. L., Lytkin D. V., Briukhanova T. O. (2019). Rozrobka spetsializovanykh nyzkobilkovykh produktiv medychnoho kharchuvannia dlia patsientiv z fenilketonuriieiu [Development of specialized low-protein medical food products for patients with phenylketonuria]. *Suchasna farmatsiia: istoriia, realii ta perspektyvy rozvytku : mater. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, prysviach. 20-y richnytsi zasnuvannia Dnia farm. pratsivnyka Ukrainy, Kharkiv : NFaU*.