

## СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ ДІАГНОСТИКИ Й ЛІКУВАННЯ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ: ДОСТУПНІСТЬ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

Тутук В.В., Назаркіна В.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

[economica@nuph.edu.ua](mailto:economica@nuph.edu.ua)

**Резюме.** Проведено аналіз сучасних підходів до діагностики й лікування фенілкетонурії (ФКУ). Основним методом лікування є дієтотерапія, яка потребує індивідуального підходу, чіткого дотримання призначень лікаря. На виконання рекомендацій Ради ЄС та затвердженої Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам з рідкісними захворюваннями в Україні створено мережу референт-центрів, проводиться розширений неонатальний скрінінг на 21 захворювання, зокрема ФКУ. Враховуючи високу вартість спеціальних харчових продуктів і необхідність щоденного вживання протягом тривалого часу, їхня доступність для пацієнтів є низькою. Закупівлі спеціальних харчових продуктів для хворих на ФКУ відповідно до розрахованих потреб здійснюють за рахунок державного та місцевих бюджетів. У окремих випадках можуть бути ефективними інноваційні ЛЗ, що впливають на обмін амінокислот, але це потребує додаткових досліджень.

**Ключові слова:** *фенілкетонурія (ФКУ), рідкісні (орфанні) захворювання, спеціальне лікувальне харчування, гіперфенілаланінемія (ГФА), доступність*

**Вступ.** Відповідно до Рекомендації Ради ЄС від 8.06.2009 р. № 2009/С 151/02 більшість європейських держав розробили національні плани (стратегії) дій стосовно рідкісних (орфанних) захворювань, спрямовані на удосконалення надання медичної допомоги таким пацієнтам. Україна також переглянула підходи до забезпечення пацієнтів з орфанними захворюваннями необхідними лікарськими засобами (ЛЗ), медичними виробами (МВ) і спеціальними харчовими сумішами. Розпорядженням КМУ від 28.04.2021 р.

№377-р затверджено Концепцію розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 рр. На жаль 100% забезпечення потреб таких пацієнтів унеможлиблюється через високу вартість вказаних медичних технологій (МТ) і дефіцит фінансування. Особливої актуальності набуває проблема раціонального розподілу обмежених ресурсів і забезпечення належного (безперервного) лікування таких хворих.

Фенілкетонурія (ФКУ, хвороба Фелінга) – важке спадкове порушення обміну амінокислот, а саме реакцій перетворення незамінної амінокислоти фенілаланіну (ФА) в тирозин. Ускладнення ФКУ пов'язані з ураженням ЦНС і розвитком психічних неврологічних порушень. У разі ранньої верифікації діагнозу й призначення дієти прогноз умовно сприятливий (повністювилікувати захворювання неможливо, але можна попередити токсичний вплив ФА 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 в органах і ранньої інвалідації дитини.

**Мета статті** – дослідити сучасні медичні технології діагностики й лікування фенілкетонурії та оцінити їхню доступність для пацієнтів з ФКУ.

**Методи та матеріали.** Методи: системний аналіз, аналіз документів, описовий, порівняння, узагальнення, маркетинговий аналіз, математико-статистичні методи. У дослідженні використано широкий спектр об'єктів: наукові публікації, керівні настанови, статистичні дані, епідеміологічні показники, маркетингова інформація, дані електронної системи закупівель «ПроЗорро».

**Результати досліджень.** За статистичними даними, в Україні станом на 19.04.2022 р. контингент дітей-інвалідів віком до 16 років з ФКУ становив 825

осіб, з них 77 – до трьох років; діти, які вперше в звітному році стали інвалідами – 29 осіб. Найбільше дітей на обліку з ФКУ – 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) та м. Києві (4)).

Проведено аналіз керівних настанов і протоколів лікування пацієнтів з 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 підтримання цільового рівня ФА у крові, попередження розвитку симптомів ураження ЦНС та інших наслідків захворювання.

Виділяють три види: ФКУ 1 типу (класична) – 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 дігідропіридин редуктази. ФКУ 3 типу (атипова) – відома як легка гіперфенілаланіємія (ГФА), так звана «ДФА без ФКУ» (англ. mild HPA, non-PKU HPA) розвивається у разі дефіциту тетрагідробіоптерину (BH4), кофактору ФАГ (BH4-чутлива ГФА).

Відповідно до протоколу головним принципом лікування ФКУ є індивідуальний підхід, вибір методу лікування визначається з урахуванням залишкової активності ферменту ФАГ, віку пацієнта, чутливості до сапроптерину, толерантності до ФА та особливостей контролю лікування.

Основними методами лікування ФКУ є: дієтотерапія з обмеженням споживання ФА шляхом зниження споживання природних білків та заміна їх джерелом протеїну або харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання. При помірній/м'якій формі ФКУ при наявності чутливості до сапроптерину метод лікування може бути комбінований. При неналежному

контролі лікування з метою захисту ЦНС можливо призначення продуктів, що містять великі нейтральні амінокислоти (ВНАК).

Лікування хворих на ФКУ безперервне, полягає в дотриманні суворої дієти з моменту постановки діагнозу. Повне виключення ФА з раціону, компенсація амінокислотного дефіциту за допомогою спеціальних біодобавок дозволяє підтримувати нормальний обмін речовин в організмі та попередити розвиток ускладнень. Несвоєчасний початок отримання лікувального харчування або нерегулярне вживання його призводять до тяжкої інвалідизації дитини з неможливістю її наступної медико-соціальної реабілітації. На сучасному етапі труднощі у забезпеченні дітей, хворих на ФКУ, в Україні продуктами лікувального харчування, обумовлені передусім їх високою вартістю.

У разі ФКУ 2 та 3 типу для корекції амінокислотного обміну використовують ЛЗ. Наразі активно розробляються нові ЛЗ – аналоги ферментів людини, які можуть використовуватися з метою замісної ензимотерапії. Також розробляються технології «виправлення» мутантного гена, що відповідає за синтез фенілаланін-4-гідроксилази.

У 2021 р. Національна служба охорони здоров'я (NHS) Великої Британії уклала угоду з Teva за підтримки NICE, завдяки чому генерична версія сапроптерину для лікування ФКУ стала доступною для пацієнтів різного віку. До цього оригінальний ЛЗ сапроптерин був доступний лише для пацієнтів віком до 22 років, оскільки NICE оцінив його вживання як економічно недоцільне. NHS було організовано національну програму генетичного тестування для 2300 пацієнтів із ФКУ, щоб виявити тих, що отримають користь від лікування сапроптерином. Клінічні дослідження (КД) показали, що 4 із 10 хворих можуть отримати користь від сапроптерину, значно покращити якість життя, знизити харчові обмеження.

За останні кілька років Управлінням з контролю за харчовими продуктами та ЛЗ США (FDA) були схвалені два нові ЛЗ, що використо-

вуються для зниження рівня ФА у крові пацієнтів з ФКУ: у 2018 р. – препарат Palynziq™ (Peg Pal або Pegvaliase) та у 2019 р. – Kuvan® (сапроптерин). 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.

У таблиці наведені рекомендації щодо використання тих чи інших ЛЗ для хворих на ФКУ/ГФА.

Таблиця 1

Обґрунтування використання ЛЗ для лікування ФКУ (США)

Назва ЛЗ	Медична доцільність застосування для лікування пацієнтів з ФКУ
генеричний сапроптерин (A16AX07); Javygtor™ генерик (сапроптерин), активатор ФАГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• вік 1 місяць або старше</li> <li>• перебуває на дієті з обмеженням ФА</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 ФА</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-pqprz) (A16AB19) фермент метаболізму ФА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• вік 18 років і старше</li> <li>• рівень ФА &gt;600 мкмоль/л на дієті з обмеженням ФА</li> <li>• не пройшли випробування генеричного сапроптерину, Javygtor™ або Kuvan®</li> <li>• не в комбінації з сапроптерином, Javygtor™ або Kuvan®</li> </ul>

Зважаючи на важливу роль кишкової мікробіоти в процесі травлення і профілактики захворювань, пробіотики можуть бути терапевтичною стратегією, що допомагає розщепляти харчовий ФА. 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*.

В Україні наразі основним методом лікування є дієтотерапія з

обмеженням споживання ФА шляхом зниження споживання природних білків та заміна їх джерелом протеїну або харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання.

Згідно п.5 ст.3 Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» та відповідно до ПКМУ 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 відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання держава покладає на місцеві бюджети.

Програми забезпечення лікувальним харчуванням тяжкохворих і дітей віком від 3 до 18 років, хворих на ФКУ, місцеві органи влади розробляють на підставі ПКМУ 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», наказу МОЗ України від 13.11.2001 р. № 457 «Про заходи щодо удосконалення медичної допомоги хворим на фенілкетонурію в Україні» (зі змінами), нормативів надання медико-генетичної допомоги, затв. наказом МОЗ та АМН України від 31.12.2003 р. № 641/84, Рекомендації Європейської Асоціації з ентерального та парентерального харчування ESPEN. 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).

Формування потреби в лікувальному харчуванні відбувається з врахуванням кількості дітей, хворих на ФКУ, зокрема: дітей, хворих на ФКУ віком до 1-го року та старше; середньорічної кількості дітей із ФКУ, що вперше виявлені/будуть виявлені у ході масового неонатального скринінгу протягом року; середньорічної кількості дорослих та вагітних, хворих на ФКУ. Наказом МОЗ України від 03.09.2017 р. №1073 затверджені норми

фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та визначено середньорічну потребу у спеціальному білку лікувального харчування для дітей з ФКУ, залежно від віку (табл. 2).

Спеціалізовані продукти лікувального харчування призначаються пацієнтам з ФКУ індивідуалізовано, залежно від клінічного перебігу захворювання та індивідуальної 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).

Таблиця 2

Визначення потреби у лікувальному харчуванні для хворих на 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 до 10 років включно	19500	$19500 \times (a+b)$
від 11 до 18 років включно	26500	$26500 \times (a+b)$
для дорослих та вагітних з ФКУ	26500	$26500 \times \text{кількість дорослих/вагітних з ФКУ в регіоні, що перебувають на обліку}$

a – кількість дітей цієї вікової категорії, хворих на ФКУ

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

Розрахунок потреби здійснюється на основі даних структурних

підрозділів з питань ОЗ обласних, міських держадміністрацій щодо кількості дітей, хворих на ФКУ, в розрізі адміністративно-територіальних одиниць із зазначенням дати народження пацієнта, маси тіла, рівня ФА, інформації про лікуючого лікаря, про рішення Комісії. Зазначають назви конкретних продуктів та річну потребу у грамах білку і одиницях відповідного продукту.

Нами було проведено аналіз вітчизняного ринку спеціалізованих продуктів лікувального харчування для хворих на ФКУ/ГФА та закупівельних цін на ці продукти (за даними електронної системи закупівель ПроЗорро за договорами закупівель 2023 р.) (табл. 3).

Відповідно до наказу МОЗ України 07.09.2022 р. № 1620 створено мережу референтних центрів (РЦ), діяльність яких спрямована на забезпечення доступної та якісної медичної допомоги (МД) хворим із рідкісними захворюваннями; підвищення ефективності використання бюджетних коштів; зниження смертності та інвалідзації таких пацієнтів.

Таблиця 3

Аналіз ринку спеціалізованих продуктів лікувального харчування для хворих на ФКУ/ГФА

Назва суміші	Виробник	Форма випуску	Призначення	Ціна, грн*	Ціна в аптеках
Afenil Express Neutral	PIAM Farmaceutici Італія	упак. 750 г	для дітей 3-18 років та дорослих	4 539,60	-
Afenil Gel		гель, порошок	від 6-ти місяців	5 229,84	-
PKU Nutri 1 Concentrated	SHS International Ltd Велика Британія	порошк. суміш в банці, 500 г	від 0 до 12 місяців	2 352,00	-
PKU Anamix Infant		порошк. суміш в банці, 400 г	від 0 до 12 міс, до 3 років як додаткове харчування	1 256,00	-
PKU Nutri 2 Energy		порошк. суміш в банці, 454 г	для дітей віком 1-8 років та дорослих	1 794,00 2 358,96	2206,00
PKU Nutri 1		порошк.	від 0 до 12 міс,	947,90	-



Energy		суміш в банці, 400 г	до 3 років як додаткове харчування		
PKU Nutri 3 Concentrated		порошк. суміш в банці, 500 г	від 8 років	4 090,00 5 380,11	2097,00 3665,80
PKU Nutri 3 Energy		порошк. суміш в банці, 454 г	від 9 років та дорослих, вагітних	2 348,00 3 088,74	2097,80 2889,00
PKU Nutri 2 Concentrated		порошк. суміш в банці, 500 г	для дітей віком 1-8 років та дорослих	3 573,00 4 699,36	2604,20 2910,90
MD-Mil PKU 3	Hero Espana, Іспанія	порошк. суміш в банці, 400 г	вік старше 8 років	2 790,64 3 180,00	-
Comida PKU B Pino Colada	SHS International Велика Британія	порошк. суміш в банці, 500 г	для дітей віком 3-14 років	3 843,00	-
Comida PKU B formula		порошк. суміш в банці, 500 г	для дітей віком 1-14 років	2 808,00	-
Comida PKU C Formula		порошк. суміш в банці, 500 г	від 15 років	2 664,00	-
Comida PKU B		порошк. суміш в банці, 500 г	для дітей віком 1-14 років	3 840,00 4 500,00	-
Comida PKU C		порошк. суміш в банці, 500 г	для дітей від 15 років, вагітних жінок і дорослих з фку та гфа	3699,36 4608,00	-
PreKUnil	PreKULab, Німеччина	табл. 750 мг №550	від 7-8 років	29 590,00	-
НеоФе		табл. 685 мг №550	від 7-8 років	27 500,00	-
XPhe Smart A ІксФе Смарт А	metaX, Німеччина	порошк. суміш в банці, 500г	з 15 років	6 956,00	-

\* за даними ЕСЗ ПроЗорро

РЦ з питань рідкісних (орфанних) захворювань – експертний підрозділ для надання та координації МД пацієнтам, створений в ЗОЗ, який має

укладений договір з НСЗУ про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій (ПМГ) або постійно діючий орган в науково-дослідних установах, закладах НАМН України, закладах вищої освіти, що відповідає критеріям та входить до затвердженого переліку. Серед основних завдань РЦ:

- координація надання первинної та вторинної (спеціалізованої) МД пацієнтам за певним визначеним захворюванням чи групою захворювань;
- впровадження нових МТ діагностики та лікування орфанних захворювань, аналіз їх ефективності;
- визначення проблем надання МД пацієнтам з рідкісними захворюваннями у адміністративно-територіальній одиниці та шляхів їх вирішення;
- розробка, координація впровадження та контроль за виконанням регіональних програм і заходів щодо надання МД орфанним пацієнтам;
- підготовка та підвищення кваліфікації спеціалістів з рідкісних захворювань, 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 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.

### **Висновки**

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 медичних технологій 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 ФА). Лікування ФКУ потребує високовартісного спеціального харчування, яке пацієнти не мають можливості придбати самостійно. Відповідно до чинного законодавства держава забезпечує харчуванням дітей з ФКУ до 18 років (до 3-х – за рахунок коштів державного бюджету, до 18 років – за рахунок місцевих програм).

Для прийняття обґрунтованих рішень щодо питань забезпечення пацієнтів медичними технологіями керівними настановами Міжнародного товариства фармакоеконічних 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-еконічні наслідки; еконічну доцільність, вплив на бюджет) та оцінювати відповідно до їх значень і важливості. Такий аналіз дає змогу визначити стратегію лікування та встановити рівень фінансового впливу в умовах обмеженого бюджету, який не повинен перекидатися на пацієнта.

### Література

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії. ДЕС МОЗ України, 2015.
2. Основи законодавства України про охорону здоров'я Закон України від 19.11.1992 р. 2801-ХІІ (зі змінами). Ред. від 19.08.2022 р.
3. Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань: постанова КМУ від 17.08.1998 р. №1303 (зі змінами). Ред. від 26.09.2020 р.
4. Про затвердження Порядку забезпечення громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання: постанова КМУ від 31.03.2015 р. №160 (зі змінами). Ред. від 26.09.2020 р.

5. Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки: Розпорядження КМУ від 28.04.2021 р. №377-р.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії : наказ МОЗ України 19.11.2015 р. №760.
7. Council Recommendation of 8.06.2009 on an Action in the Field of Rare Diseases (2009/C 151/02). Official Journal of the EU. Management of Phenylketonuria. National Society for Phenylktonuria. The United Kingdom, 2014.
8. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline/ ACMG Practice guideline. 2014.
9. Pharmacy/medical policy 5.01.585 Pharmacologic Treatment of Phenylketonuria.

**Summary.** An analysis of modern approaches to the diagnosis and treatment of phenylketonuria (PKU) was carried out. The main method of treatment is diet therapy, which requires an individual approach, strict adherence to the doctor's prescriptions. In accordance with the recommendations of the Council of the EU and the approved Concept for the development of the system of providing medical care to patients with rare diseases, a network of referral centers has been created in Ukraine, and extended neonatal screening for 21 diseases, including PKU, is being carried out. Given the high cost of special food products and the need for daily use for a long time, their availability to patients is low. Purchases of special food products for PKU patients in accordance with the calculated needs are carried out at the expense of the state and local budgets. In some cases, innovative medicines that affect the metabolism of amino acids can be effective, but this requires additional research.

**Key words:** *phenylketonuria (PKU), rare (orphan) diseases, special medical nutrition, hyperphenylalaninemia (HPA), availability*