

Эффективность и безопасность противовирусной терапии у пациентов с компенсированным циррозом печени HDV-этиологии

П.О. Богомолов^{✉1,2}, В.Т. Ивашкин³, А.О. Буеверов^{1,3}, И.В. Маев², О.И. Сагалова⁴, С.С. Слепцова⁵, Н.Д. Юшук², Д.А. Гусев⁶, К.В. Жданов⁷, В.П. Чуланов^{3,8}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

⁶ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучение эффективности и безопасности булевертида – ингибитора проникновения вирусов гепатита В и D в клетку у пациентов с циррозом печени HDV-этиологии.

Материалы и методы. Анализ результатов применения булевертида в режиме монотерапии и двойной терапии с пегилированным интерфероном альфа-2а (ПЕГ-ИФН) в рандомизированных контролируемых открытых сравнительных исследованиях MYR202 и MYR203 у 56 пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита D.

Результаты. Монотерапия булевертидом в течение 24 нед в исследовании MYR202 у 46 пациентов с компенсированным циррозом печени продемонстрировала: 1) высокую частоту вирусологического (100%) и биохимического ответа (нормализация аланинаминотрансферазы – 45,7%) на лечение; 2) превосходство булевертида в эффективности над контрольной группой (тенофовиром); 3) сопоставимость эффективности лечения у пациентов с циррозом и без; 4) отсутствие прогрессирования фиброза печени при эластометрии у большей части пациентов.

Высокая вирусологическая и биохимическая эффективность булевертида в режиме монотерапии и двойной терапии с ПЕГ-ИФН подтверждена в течение 48 нед в исследовании MYR203 у 10 пациентов с компенсированным циррозом печени: частота вирусологического ответа составила 80%, нормализации аланинаминотрансферазы – 70%.

Отмечалась хорошая переносимость булевертида, не выявлено ухудшения переносимости по сравнению с пациентами без цирроза, отсутствовали серьезные нежелательные явления и случаи отмены лечения из-за нежелательных явлений.

Заключение. Булевертид рекомендуется в качестве 1-й линии лечения хронического гепатита D у пациентов с компенсированным циррозом печени в режиме монотерапии и двойной терапии с ПЕГ-ИФН.

Ключевые слова: хронический гепатит D, цирроз печени, булевертид, монотерапия, двойная терапия с пегилированным интерфероном

Для цитирования: Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маев И.В., Сагалова О.И., Слепцова С.С., Юшук Н.Д., Гусев Д.А., Жданов К.В., Чуланов В.П. Эффективность и безопасность противовирусной терапии у пациентов с компенсированным циррозом печени HDV-этиологии. Терапевтический архив. 2021;93(11):1290–1299. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201163

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Богомолов Павел Олегович** – канд. мед. наук, рук. отд-ния гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(495)631-74-66; e-mail: hepatology@monikiweb.ru; ORCID: 0000-0003-2346-1216

Ивашкин Владимир Трофимович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)». ORCID: 0000-0002-6815-6015

Буеверов Алексей Олегович – д-р мед. наук, проф. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», вед. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0002-5041-3466

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Сагалова Ольга Игоревна – д-р мед. наук, зав. инфекционным отд-нием Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0003-3814-7342

Слепцова Снежана Спиридоновна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». ORCID: 0000-0002-0103-4750

✉ **Pavel O. Bogomolov.** E-mail: hepatology@monikiweb.ru; ORCID: 0000-0003-2346-1216

Vladimir T. Ivashkin. ORCID: 0000-0002-6815-6015

Alexey O. Bueverov. ORCID: 0000-0002-5041-3466

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Olga I. Sagalova. ORCID: 0000-0003-3814-7342

Snezhana S. Sleptsova. ORCID: 0000-0002-0103-4750

Efficacy and safety of bulevirtide in patients with chronic hepatitis D and compensated cirrhosis

Pavel O. Bogomolov^{1,2}, Vladimir T. Ivashkin³, Alexey O. Bueverov^{1,3}, Igor V. Maev², Olga I. Sagalova⁴, Snezhana S. Sleptsova⁵, Nikolay D. Yushuk², Denis A. Gusev⁶, Konstantin V. Zhdanov⁷, Vladimir P. Chulanov^{3,8}

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁵Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

⁶Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁷Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁸National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of bulevirtide, the HBV and HDV entry inhibitor.

Materials and methods. Analysis of the results of using bulevirtide in randomized controlled open-label comparative studies MYR202 and MYR203 in 56 patients with chronic hepatitis D and compensated cirrhosis, in monotherapy and combination with pegylated interferon alpha-2a (PEG-IFN).

Results. Monotherapy with bulevirtide for 24 weeks in the MYR202 study in 46 patients with compensated liver cirrhosis demonstrated: 1) a high rate of virological (100%) and biochemical response (alanine aminotransferase normalization rate – 45.7%), 2) superiority of bulevirtide in efficacy over the control group (tenofovir), 3) comparability of treatment efficacy in patients with and without cirrhosis, 4) no progression of liver fibrosis with elastometry in most patients.

Treatment with bulevirtide in monotherapy and combination with PEG-IFN for 48 weeks in 10 patients with compensated liver cirrhosis in the MYR203 study was accompanied by a high rate of virological response (80%) and normalization of alanine aminotransferase (70%).

Bulevirtide was well tolerated, there was no deterioration in tolerability compared with patients without cirrhosis, there were no serious adverse events and cases of treatment cancellation due to adverse events.

Conclusion. Bulevirtide is recommended as the first line of treatment for chronic hepatitis D in patients with compensated cirrhosis in monotherapy and combination with PEG-IFN.

Keywords: chronic hepatitis D, liver cirrhosis, bulevirtide, monotherapy, combined therapy with pegylated interferon

For citation: Bogomolov PO, Ivashkin VT, Bueverov AO, Maev IV, Sagalova OI, Sleptsova SS, Yushuk ND, Gusev DA, Zhdanov KV, Chulanov VP. Efficacy and safety of bulevirtide in patients with chronic hepatitis D and compensated cirrhosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021;93(11): 1290–1299. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201163

Вирус гепатита D (HDV) – открытый в 1977 г. М. Риццетто дефектный вирус-сателлит вируса гепатита В (HBV), не имеющий собственных ферментных систем (полимераз) и собственной оболочки, использующий для репликации полимеразы клетки, для построения оболочки – HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В) [1, 27]. Распространенность хронической инфекции HDV составляет в среднем 4,5% от HBsAg-позитивных лиц, что соответствует 12 млн инфицированных HDV в мире [2, 3]. Присоединение HDV к текущей инфекции HBV (суперинфекции HDV) приводит с высокой частотой (до 90%) к развитию хронического гепатита D (ХГД) – наиболее тяжелой и быстро прогрессирующей формы вирусного ге-

патита, характеризующейся ускоренным формированием цирроза печени (у 70–80% пациентов – в течение 5–10 лет, у 15% – в течение 2 лет) и значительно более высоким по сравнению с HBV риском печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы и смерти [4–6].

До последнего времени ХГД оставался единственным видом вирусного гепатита без эффективных режимов лечения. Отсутствие ферментных систем (полимераз) вируса, которые могли бы выступать в роли потенциальных терапевтических мишеней, делает невозможной разработку прямых противовирусных препаратов. Аналоги нуклеозидов, подавляющие репликацию HBV (энтекавир, тенофовир), неэффективны в отношении контроля репли-

Информация об авторах / Information about the authors

Юшук Николай Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, президент ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-1928-4747

Гусев Денис Александрович – д-р мед. наук, проф., гл. врач ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-9202-3231

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3679-1874

Чуланов Владимир Петрович – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФПИ, проф. каф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)». ORCID: 0000-0001-6303-9293

Nikolay D. Yushuk. ORCID: 0000-0003-1928-4747

Denis A. Gusev. ORCID: 0000-0001-9202-3231

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3679-1874

Vladimir P. Chulanov. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Таблица 1. Дизайн регистрационных исследований MYR202 (а) и MYR203 (б)**Table 1. Registration studies MYR202 (a) and MYR203 (b) design**

а) Исследование MYR202 (n=120)				
Группа А (n=28)	TDF	Булевиртид 2 мг + TDF	Наблюдение (TDF)	
Группа В (n=32)	TDF	Булевиртид 5 мг + TDF	Наблюдение (TDF)	
Группа С (n=30)	TDF	Булевиртид 10 мг + TDF	Наблюдение (TDF)	
Группа D (n=30)	TDF	TDF	Наблюдение (TDF)	
	12 нед	24 нед	24 нед	
б) Исследование MYR203 (n=60)				
Группа А (n=15)	ПЕГ-ИФН		Наблюдение	
Группа В (n=15)	Булевиртид 2 мг + ПЕГ-ИФН		Наблюдение	
Группа С (n=15)	Булевиртид 5 мг + ПЕГ-ИФН		Наблюдение	
Группа D (n=15)	Булевиртид 2 мг		Наблюдение	
	48 нед		24 нед	

Примечание. TDF – тенофовир, ПЕГ-ИФН – пегинтерферон альфа-2а.

кации и неблагоприятных исходов HDV, не влияют на синтез HBsAg (продолжающийся в клетке за счет интегрированной HBV ДНК) [7, 8]. Пегилированный интерферон (ПЕГ-ИФН), применяемый в течение многих лет для лечения ХГД off-label (по незарегистрированному показанию), в рандомизированных контролируемых исследованиях HIDEIT-1 и HIDEIT-2 продемонстрировал крайне низкую эффективность, отсутствие выгоды при увеличении сроков лечения с 48 до 96 нед и комбинации с тенофовиром. Частота достижения неопределяемого уровня HDV РНК через 24 нед после завершения лечения ПЕГ-ИФН составила 31 и 23% после 48 и 96 нед лечения соответственно, однако повторное тестирование высокочувствительным методом выявило наличие HDV РНК в 1/4–1/3 образцов крови, считавшихся «авиремичными». В течение 5 лет наблюдения более чем у 50% ответивших фиксировались поздние (через 6 мес и более) рецидивы. Остаточная виремия (менее 100 МЕ/мл) на 48 и 96-й неделях лечения ПЕГ-ИФН оказалась предиктором высокого риска рецидива после лечения (у 67 и 77% пациентов соответственно) [9–11].

В ноябре 2019 г. в России впервые в мире зарегистрирован инновационный препарат для лечения ХГД – булевиртид, ингибитор проникновения HBV и HDV в клетку. В июле 2020 г. препарат одобрен к применению в странах Европейского союза в качестве Priority Medicine (приоритетного препарата) Европейского агентства по лекарственным препаратам (European Medicines Agency – EMA), ожидается регистрации в США в статусе breakthrough therapy (прорывной терапии), присвоенном Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration – FDA).

Булевиртид представляет собой синтетический липопептид, состоящий из 47 аминокислот PreS1 области L-HBsAg с присоединенным остатком миристиновой кислоты (насыщенной жирной кислоты), и по структуре повторяет участок оболочки HDV (L-HBsAg), который взаимодействует с рецептором входа HDV и HBV в клетку на базолатеральной мембране гепатоцитов – натрий-таурохолат котранспортным полипептидом (NTCP), транспортером солей желчных кислот [12]. Присоединяясь к NTCP, булевиртид блокирует рецептор, препятствуя проникновению вируса в гепатоцит, что делает невозможным последу-

ющие этапы жизненного цикла вируса внутри клетки (репликации, построения оболочки), приводит к элиминации вируса из печени и крови, исчезновению некровоспалительных изменений в печени [13–17].

Разработка концепции ингибирования входа вируса в клетку, ведущей терапевтической стратегии ХГД в настоящее время, проводилась с 1997 г. под руководством профессора Ш. Урбана в Гейдельбергском университете (Германия) и Национальном институте здоровья и медицинских исследований (INSERM, Франция). Регистрационные исследования булевиртида, инициированные в России, являлись рандомизированными контролируемые открытыми сравнительными многоцентровыми и различались по дизайну [18–24]; **табл. 1**.

В исследовании MYR202 (NCT03546621) [**табл. 1, а**] 120 пациентов в 19 центрах России и Германии получали булевиртид в дозах 2, 5 и 10 мг или тенофовир в течение 24 нед; все участники принимали тенофовир в течение 12 нед перед началом исследования и весь период лечения и наблюдения. В исследовании MYR203 (NCT02888106) (**табл. 1, б**) с участием 60 пациентов в 7 центрах России лечение проводилось в течение 48 нед в режиме монотерапии булевиртидом 2 мг и двойной терапии булевиртидом 2 и 5 мг в комбинации с ПЕГ-ИФН α2а в сравнении с группой монотерапии ПЕГ-ИФН α2а.

Критериями ответа на лечение в соответствии с современными требованиями рассматривались: достижение неопределяемого уровня HDV РНК или снижение более 2 log₁₀ МЕ/мл от исходного уровня (вирусологический ответ); снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) от исходного или нормализация уровня АЛТ (биохимический ответ); снижение уровня HBsAg, исчезновение HBsAg (функциональное излечение гепатита В), HBsAg-сероконверсия (серологический ответ) [25]; показатели оценивались во время противовирусной терапии и через 24 нед после ее завершения. Для оценки эффективности анализировались:

1) все рандомизированные пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата во время исследования [модифицированная популяция пациентов, получивших лечение (modified intention-to-treat, mITT, MYR202), общая популяция, подлежащая анализу (full analysis set, FAS, MYR203)];

Таблица 2. Вирусологический и биохимический ответ, динамика плотности печени при эластометрии у пациентов с циррозом печени (исследование MYR202)**Table. 2. Virological and biochemical responses, changes in liver stiffness with elastometry in patients with liver cirrhosis (MYR202 study)**

Популяция mITT (пациенты с циррозом печени)	Группы булевиртида				Группа тенофовира
Доза булевиртида, мг	2 (n=15)	5 (n=15)	10 (n=16)	Всего (n=46)	(n=13)
<i>Вирусологический ответ</i>					
HDV РНК, log₁₀ МЕ/мл, медиана [мин; макс]					
Исходно	5,54 [3,86; 7,11]	5,11 [1,70; 7,30]	5,58 [3,95; 6,69]	5,45 [1,70; 7,30]	6,11 [3,08; 6,81]
Через 24 нед лечения	3,62 [1,70; 6,51]	3,57 [0,00; 5,69]	2,64 [1,70; 4,48]	3,39 [0,00; 6,51]	5,41 [2,32; 5,86]
Снижение от исходного уровня, log ₁₀ МЕ/мл, медиана [мин; макс]	-2,16 [-3,70; 1,86] (n=15)	-2,29 [-3,64; 0,60] (n=13)	-2,64 [-3,58; -1,12] (n=15)	-2,43 [-3,7; 1,86] (n=43)	-0,41 [-2,72; 1,91] (n=10)
Вирусологический ответ, %	53,3	53,3	81,3	63,0	7,7
<i>Биохимический ответ</i>					
АЛТ, Ед/л, медиана [мин; макс]					
Исходно	75,0 [44; 344]	115,0 [51; 231]	96,0 [32; 341]	98,5 [32; 344]	91,0 [36; 267]
Через 24 нед лечения	50,0 [21; 138] (n=15)	41,0 [23; 95] (n=13)	37,0 [19; 72] (n=16)	41,5 [19; 138] (n=44)	75,0 [32; 196] (n=10)
Нормальный уровень АЛТ, %					
Исходно	0	0	0	0	0
Через 24 нед лечения	40,0 (n=15)	40,0 (n=13)	56,3 (n=16)	45,7 (n=44)	0 (n=10)
<i>Плотность ткани печени, кПа, медиана [мин; макс]</i>					
Исходно	16,90 [12,0; 28,4] (n=12)	21,20 [9,0; 46,4] (n=14)	19,20 [16,6; 36,9] (n=11)	19,20 [9,0; 46,4] (n=37)	19,10 [9,6; 34,8] (n=9)
Через 24 нед лечения					
Изменение от исходного уровня, кПа, медиана [мин; макс]	-3,40 [-8,3; 2,9] (n=12)	-4,50 [-12,6; 11,8] (n=13)	-6,50 [-9,1; 2,8] (n=11)	-4,55 [-12,6; 11,8] (n=36)	0,80 [-1,3; 5,3] (n=6)
Отсутствие прогрессирования фиброза печени, %	73,3 (n=12)	66,7 (n=13)	56,3 (n=11)	65,2 (n=36)	15,4 (n=6)

2) пациенты mITT- и FAS-популяций, завершившие период лечения без значительных отклонений от протокола, с наличием результатов оценки эффективности в момент завершения лечения (популяция пациентов по протоколу); для оценки безопасности – пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата во время исследования.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SAS® (Statistical Analysis Software, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) версии 9.4.

Исследования MYR202, MYR203 проводились в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией и принципами Надлежащей клинической практики, согласно действующему российскому законодательству. Перед началом исследований получены разрешения Совета по этике Минздрава России. Протоколы исследования и информационные листки пациента одобрены Независимым этическим комитетом каждого центра, принимавшего участие в исследовании. Каждым участником исследования подписано информированное согласие до проведения процедур исследования.

В исследованиях преобладали пациенты европейской расы, мужского пола, с генотипом 1 HDV, исходно высокой вирусной нагрузкой, повышенным уровнем АЛТ, в возрасте от 18 до 64 лет. Основными критериями не включения в исследования являлись некомпенсированный цирроз печени (классы В и С по Чайлду–Пью), коинфекция HCV или ВИЧ, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, уровень общего билирубина в крови более 2 мг/дл.

Результаты исследований продемонстрировали преимущества булевиртида в эффективности по сравнению с тенофовиром и ПЕГ-ИФН и позволили рекомендовать препарат в качестве 1-й линии лечения ХГД [1]. Эффективность лечения повышалась с увеличением длительности лечения с 24 до 48 нед.

При монотерапии булевиртидом 2 мг в течение 48 нед частота вирусологического ответа составила 60% (медиана снижения уровня HDV РНК -2,84 log₁₀ МЕ/мл от исходного), частота нормализация АЛТ – 73%.

Двойная терапия булевиртидом (2 мг) в течение 48 нед продемонстрировала наиболее высокие показатели от-

Таблица 3. Вирусологический и биохимический ответ при монотерапии булевиртидом 2 мг у пациентов с циррозом и без цирроза (исследование MYR202)**Table 3. Virological and biochemical responses with Bulevirtide 2 mg monotherapy in patients with and without cirrhosis (MYR202 study)**

Популяция mITT (булевиртид 2 мг, монотерапия)	Пациенты с циррозом (n=15)	Пациенты без цирроза (n=13)	Всего (n=28)
<i>Вирусологический ответ</i>			
HDV РНК, log₁₀ МЕ/мл, медиана [мин; макс]			
Исходно	5,54 [3,86; 7,11]	5,73 [1,70; 6,86]	5,60 [1,70; 7,11]
Через 24 нед лечения	3,62 [1,70; 6,51] (n=15)	4,26 [0,00; 6,15] (n=13)	3,63 [0,00; 6,51] (n=28)
Снижение от исходного уровня, log ₁₀ МЕ/мл, медиана [мин; макс]	-2,16 [-3,70; 1,86]	-1,92 [-3,16; -0,06]	-2,14 [-3,70; 1,86]
Вирусологический ответ, %	53,3	53,8	53,6
<i>Биохимический ответ</i>			
АЛТ, Ед/л, медиана [мин; макс]			
Исходно	75,0 [44; 344]	74,0 [33; 217]	74,5 [33; 344]
Через 24 нед лечения	50,0 [21; 138]	37,0 [17; 83]	44,0 [17; 138]
Нормальный уровень АЛТ, %			
Исходно	0	15,4	7,1
Через 24 нед лечения	40,0	46,2	42,9

вета на лечение, когда-либо сообщенные в исследованиях при ХГД (вследствие синергизма препаратов с разным механизмом действия – предотвращения инфицирования интактных и делящихся гепатоцитов под влиянием булевиртида и ИФН, соответственно [24]). Частота вирусологического ответа составила 100% (медиана снижения уровня HDV РНК -5,21 log₁₀ МЕ/мл от исходного), частота достижения неопределяемого уровня HDV РНК – 80%, сохранения вирусологического ответа через 24 нед после лечения – 73%, снижения уровня HBsAg – 47% (в том числе исчезновения HBsAg – 20%, HBsAg-сероконверсии – 13%).

Монотерапия и двойная терапия характеризовались высоким уровнем безопасности и хорошей переносимостью, отсутствием серьезных нежелательных явлений (НЯ) во время лечения и случаев отмены препарата из-за нежелательных явлений; наблюдалась высокая приверженность пациентов лечению.

Исходя из поздней диагностики HDV-инфекции в реальной практике и высоких темпов прогрессирования ХГД представляют интерес возможности терапии булевиртидом у пациентов с циррозом печени – наиболее тяжелой и часто встречающейся к моменту установления диагноза категории пациентов.

В связи с этим нами проанализированы результаты применения булевиртида в регистрационных исследованиях у пациентов с циррозом печени HDV-этиологии.

Эффективность Исследование MYR202

Группы лечения исходно были стратифицированы по признаку цирроза печени (есть/нет), пациенты с циррозом равномерно распределены между группами. К началу исследования цирроз печени имели 59 (50%) пациентов, в том числе в группах булевиртида: 2 мг – 15 (53,6%); 5 мг – 15 (46,9%); 10 мг – 16 (53,3%), в группе тенофовира – 13 (46,4%) пациентов. Всего лечение булевиртидом получили 46 пациентов с циррозом.

Исходная характеристика

Медиана уровня HDV РНК в группах булевиртида составляла от 5,11 до 5,58 log₁₀ МЕ/мл, в группе тенофовира – 6,11 log₁₀ МЕ/мл; показатели HDV РНК были сопоставимы у пациентов с циррозом и без. Все пациенты имели повышенный уровень АЛТ. Плотность ткани печени при эластомерии в группах булевиртида варьировала в диапазоне от 16,90 до 21,20 кПа, в группе тенофовира составила 19,10 кПа.

Проведены анализ вирусологического и биохимического ответа и динамики плотности ткани печени при эластомерии у пациентов с циррозом печени в группах булевиртида по сравнению с контрольной группой (тенофовир); **табл. 2**, а также сравнение показателей вирусологического и биохимического ответа у пациентов с циррозом и без (**табл. 3**).

Вирусологический ответ

Через 24 нед лечения показатели вирусологической эффективности в группах булевиртида превосходили показатель в группе тенофовира. Частота вирусологического ответа составила: в группе булевиртида 2 мг – 53,3% (8/15 пациентов), 5 мг – 53,3% (8/15), 10 мг – 81,3% (13/16), в группе тенофовира – 7,7% (1/13); **рис. 1**. Снижение медианы уровня HDV РНК от исходного уровня – -2,16, -2,29 и -2,64 и -0,41 log₁₀ МЕ/мл соответственно ($p < 0,0001$); **рис. 2**.

Показатели вирусологической эффективности были сопоставимы у пациентов с циррозом и без: частота вирусологического ответа в группе булевиртида 2 мг – 53,3% (8/15 пациентов) и 53,8% (7/13), снижение медианы уровня HDV РНК от исходного – -2,16 и -1,92 log₁₀ МЕ/мл соответственно ($p < 0,05$); **см. табл. 3, рис. 3**.

Биохимический ответ

Через 24 нед лечения показатели биохимического ответа в группах булевиртида превосходили показатели в груп-

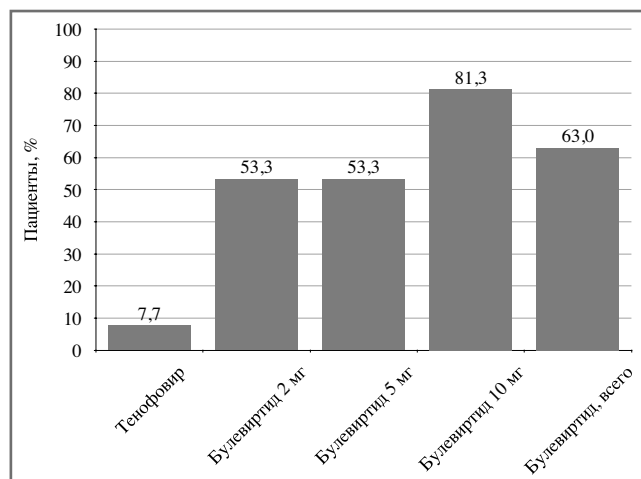


Рис. 1. Частота вирусологического ответа у пациентов с циррозом, %, 24 нед лечения (исследование MYR202), $p < 0,0001$ (группы бупревиртида по сравнению с группой тенофовира).

Fig. 1. Virologic response rate in cirrhotic patients, %, 24 weeks of treatment (MYR202 study), $p < 0,0001$ (Bulevirtide groups vs Tenofovir group).

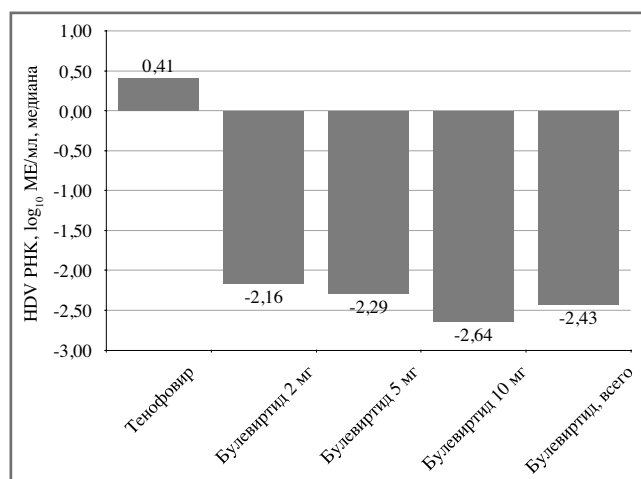


Рис. 2. Динамика HDV РНК у пациентов с циррозом, \log_{10} МЕ/мл, медиана, 24 нед лечения (исследование MYR202), $p < 0,05$ (группы бупревиртида по сравнению с группой тенофовира).

Fig. 2. Dynamics of HDV RNA in cirrhotic patients, \log_{10} IU/ml, median, 24 weeks of treatment (MYR202 study), $p < 0,05$ (Bulevirtide groups vs Tenofovir group).

пе тенофовира: частота нормализации АЛТ в группах бупревиртида (2, 5 и 10 мг) составила 40,0% (6/15 пациентов), 40% (6/15) и 56,3% (9/16) соответственно, в группе тенофовира ни в одном случае не наблюдалось нормализации АЛТ ($p < 0,05$); **рис. 4**. Медиана уровня АЛТ снизилась от исходного (74,5, 103,0, 101,5, 93,0 Ед/л) до 44,0, 40,5 и 43,0 и 75 Ед/л соответственно (**рис. 5**).

У пациентов с циррозом и без в группе бупревиртида 2 мг наблюдалась сопоставимая частота нормализации уровня АЛТ: 40% (6/15) и 46,2% (6/13) соответственно (см. табл. 3, **рис. 3**).

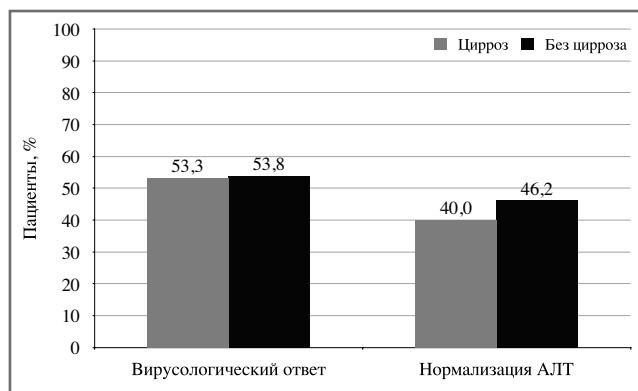


Рис. 3. Частота вирусологического ответа и нормализации АЛТ у пациентов с циррозом и без цирроза, %, 24 нед лечения (исследование MYR202).

Fig. 3. Virologic response and alanine aminotransferase (ALT) normalization rates in cirrhotic and non-cirrhotic patients, %, 24 weeks of treatment (MYR202 study).

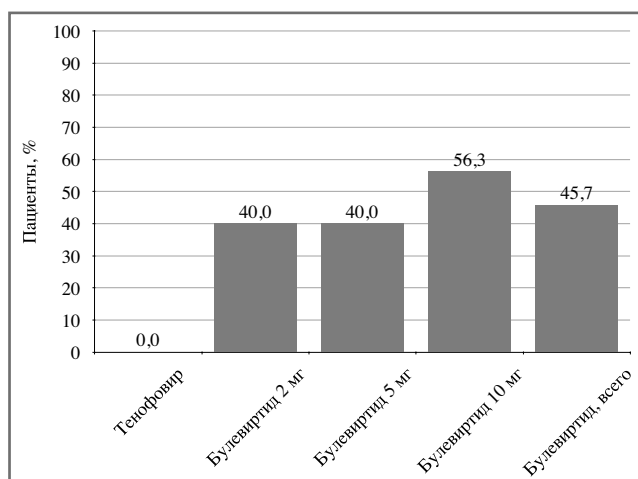


Рис. 4. Частота нормализации АЛТ у пациентов с циррозом, %, 24 нед лечения (исследование MYR202), $p < 0,05$ (группы бупревиртида по сравнению с группой тенофовира).

Fig. 4. ALT normalization rate in cirrhotic patients, %, 24 weeks of treatment (MYR202 study), $p < 0,05$ (Bulevirtide groups vs Tenofovir group).

Динамика плотности ткани печени при эластометрии

Через 24 нед лечения в группах бупревиртида (2, 5, 10 мг) наблюдалось снижение плотности ткани печени при эластометрии от исходного уровня: на 3,40, 4,50, 6,50 кПа соответственно, в группе тенофовира отмечалось повышение плотности ткани печени на 0,8 кПа (**рис. 6**); отсутствие признаков прогрессирования фиброза (отсутствие увеличения плотности ткани печени) наблюдалось у 73,3, 66,7 и 56,3% пациентов в группах бупревиртида соответственно и у 15,4% в группе тенофовира (**рис. 7**).

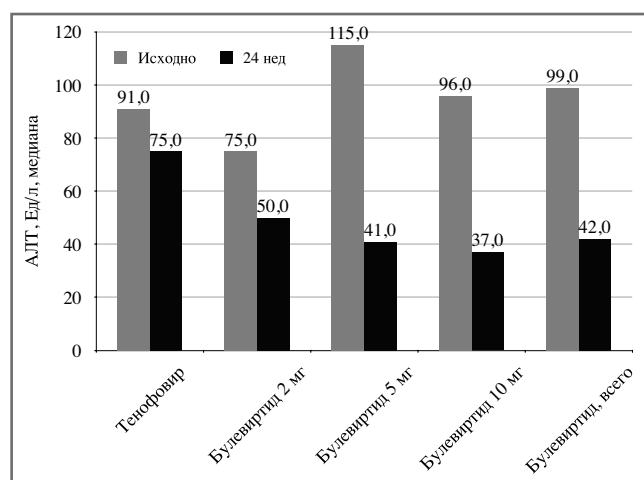


Рис. 5. Динамика уровня АЛТ у пациентов с циррозом, Ед/л, медиана, исходно и через 24 нед лечения (исследование MYR202).

Fig. 5. Dynamics of ALT levels in cirrhotic patients, U/l, median, at baseline and after 24 weeks of treatment (MYR202 study).

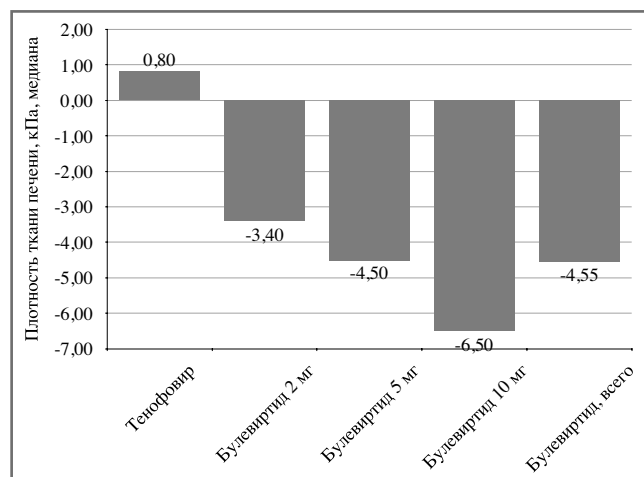


Рис. 6. Динамика плотности ткани печени при эластометрии у пациентов с циррозом, кПа, медиана, 24 нед лечения (исследование MYR202).

Fig. 6. Dynamics of liver tissue stiffness with elastometry in cirrhotic patients, kPa, median, 24 weeks of treatment (MYR202 study).

Исследование MYR203

К началу исследования цирроз печени диагностирован у 14 (23,3%) пациентов, в том числе в группе ПЕГ-ИФН – у 4 (26,6%), в группе булевиртида 2 мг + ПЕГ-ИФН – у 2 (13,2%), в группе булевиртида 5 мг + ПЕГ-ИФН – у 5 (33,3%), в группе булевиртида 2 мг – у 3 (19,8%) пациентов. Всего лечение булевиртидом получали 10 пациентов с циррозом. Снижение уровня HDV РНК более 2 log₁₀ МЕ/мл в группах булевиртида (монотерапии и двойной терапии суммарно) наблюдалось у 8 (80%) пациентов через 24 и 48 нед лечения, нормализация уровня АЛТ – у 7 (70%) больных через 48 нед лечения (рис. 8).

Безопасность и переносимость

Проанализированы объединенные данные 56 пациентов с циррозом, получавших булевиртид в исследованиях

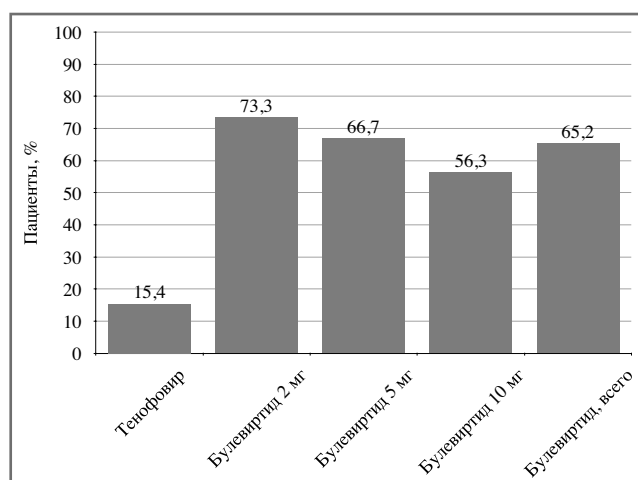


Рис. 7. Отсутствие прогрессирования фиброза печени при эластометрии у пациентов с циррозом, %, 24 нед лечения (исследование MYR202).

Fig. 7. No progression of liver fibrosis with elastometry in cirrhotic patients, %, 24 weeks of treatment (MYR202 study).

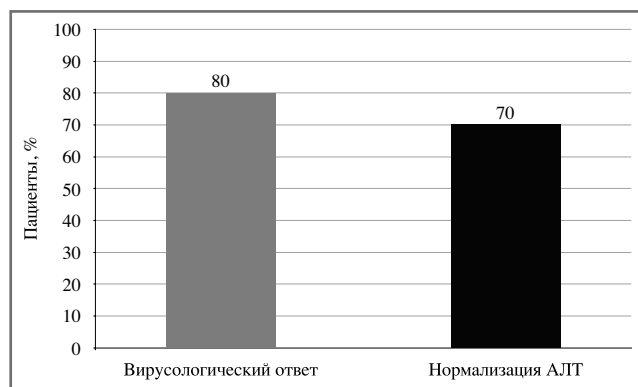


Рис. 8. Частота вирусологического ответа и нормализации АЛТ у пациентов с циррозом, %, 48 нед лечения (исследование MYR203), булевиртид ± ПЕГ-ИФН.

Fig. 8. Virologic response and ALT normalization rates in cirrhotic patients, %, 48 weeks of treatment (MYR203 study), Bulevirtide ± Pegylated interferon (PEG-IFN).

MYR202 (46 пациентов в течение 24 нед в режиме монотерапии) и MYR203 (10 пациентов в течение 48 нед в режиме монотерапии и двойной терапии).

Нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 42 (75%) из 56 пациентов; у 33 (58,9%) НЯ расценены как связанные с булевиртидом. Серьезные НЯ, связанные с булевиртидом, и случаи отмены лечения из-за НЯ отсутствовали (табл. 4).

Наиболее часто отмечалось повышение уровня желчных кислот (44,6%); повышение уровня АЛТ, АСТ [после завершения лечения булевиртидом, связанное с реактивацией вируса] (7,1%), тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения, головная боль, покраснение в месте инъекции (5,4%). Частота НЯ у пациентов с циррозом не превышала таковую у пациентов без цирроза (табл. 5).

Изучение динамики уровня желчных кислот проводилось с учетом механизма действия булевиртида – ингибирование

Таблица 4. Нежелательные явления (НЯ) в группах булевиртида**Table 4. Adverse events (AE) in Bulevirtide groups**

	Цирроз (n=56), n (%) *	Без цирроза (n=79), n (%) *	Всего (n=135), n (%) *
НЯ	42 (75,0) 296	64 (81,0) 520	106 (78,5) 816
НЯ, связанные с булевиртидом	33 (58,9) 128	52 (65,8) 210	85 (63,0) 338
Серьезные НЯ	0	0	0
Отмена лечения из-за НЯ	0	0	0

Примечание: n (%) * – число пациентов с НЯ (доля пациентов, %), число НЯ.

Таблица 5. Нежелательные явления (НЯ) в группах булевиртида* с частотой 5% и более**Table 5. AE in Bulevirtide groups* with a rate of 5% or more**

	Цирроз (n=56), n (%) **	Без цирроза (n=79), n (%) **	Всего (n=135), n (%) **
Повышение уровня желчных кислот	25 (44,6) 44	40 (50,6) 79	65 (48,1) 123
Повышение уровня АЛТ	4 (7,1) 5	5 (6,3) 6	9 (6,7) 11
Повышение уровня АСТ	4 (7,1) 5	6 (7,6) 7	10 (7,4) 12
Тромбоцитопения	3 (5,4) 4	4 (5,1) 5	7 (5,2) 9
Лейкопения	3 (5,4) 4	5 (6,3) 7	8 (5,9) 10
Лимфопения	3 (5,4) 4	1 (1,3) 1	4 (3,0) 4
Головная боль	3 (5,4) 4	3 (3,8) 3	6 (4,4) 6
Покраснение в месте инъекции	3 (5,4) 4	4 (5,1) 4	7 (5,2) 8

Примечание: *булевиртид + тенофовир (n=90), булевиртид (n=15), булевиртид + ПЕГ-ИФН (n=30); n (%) ** – число пациентов с НЯ (доля пациентов, %), число НЯ. АСТ – аспартатаминотрансфераза.

транспорта желчных кислот вследствие блокады NTCP. Повышение уровня желчных кислот характеризовалось дозозависимостью, обратимостью (возвращением к норме после отмены препарата), отсутствием симптомов (кожного зуда) и негативного влияния на эффективность лечения.

Обсуждение

Результаты регистрационных исследований булевиртида MYR202 и MYR203 у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХГД продемонстрировали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость монотерапии и двойной терапии с ПЕГ-ИФН.

Монотерапия булевиртидом в течение 24 нед в исследовании MYR202 позволила у всех пациентов достичь общепринятого суррогатного маркера вирусологической эффективности лечения ХГД – снижения уровня HDV РНК более $2 \log_{10}$ МЕ/мл от исходного; у 45,7% пациентов – нормализации уровня АЛТ, значительно превысив результаты в контрольной группе (тенофовир).

Показатели вирусологического ответа и нормализации АЛТ при монотерапии в течение 24 нед у пациентов с циррозом и без оказались сопоставимыми.

Высокая эффективность булевиртида у пациентов с циррозом подтверждена в течение 48 нед монотерапии и двойной терапии с ПЕГ-ИФН (суммарно) в исследовании MYR203: частота вирусологического ответа составила 80%, нормализации АЛТ – 70%.

Применение булевиртида у пациентов с циррозом не сопровождалось ухудшением переносимости по сравнению с пациентами без цирроза, в том числе в отношении количе-

ства тромбоцитов, лейкоцитов, что наряду с отсутствием серьезных НЯ и случаев отмены лечения из-за НЯ позволяет рассматривать булевиртид в качестве лечения выбора данной категории пациентов.

Определенными ограничениями настоящего анализа являются относительно небольшая популяция пациентов, различия в дизайне исследований, не позволяющие провести метаанализ на этом этапе, недостаточность данных для оценки гистологического ответа.

Тем не менее полученные данные подтверждают обоснованность стратегии ингибирования входа вируса в клетку с помощью булевиртида при компенсированном циррозе печени, в том числе монотерапии – единственной в ряде случаев опции лечения пациентов с продвинутой стадией заболевания в случае невозможности двойной терапии ввиду непереносимости ПЕГ-ИФН или противопоказаний к ПЕГ-ИФН.

Недавние публикации наблюдений из клинической практики подтверждают сделанные нами выводы. А. Loglio и соавт. [29] описали положительный опыт применения булевиртида в дозе 10 мг в течение 48 нед у 3 пациентов в рамках программы адресного лечения (пациенты также получали тенофовир). Наблюдались выраженное снижение уровня HDV РНК [у 2 пациентов – с 4,4 и 5,6 \log_{10} МЕ/мл до неопределяемого, у 1 пациента – с 6,8 \log_{10} копий/мл до 500 копий/мл ($-4,1 \log_{10}$ копий/мл), нормализация АЛТ через 20, 12 и 28 нед от начала лечения (снижение уровня АЛТ со 140 до 21, с 232 до 24, с 244 до 35 Ед/л соответственно)], а также улучшение показателей портальной гипертензии, функции печени, снижение уровня α -фетопротеина у 2 пациентов, нормализация уровня γ -глобулинов и имму-

ноглобулина G в сыворотке у 1 пациента с гистологическими и клиническими признаками аутоиммунного гепатита. Отмечены хорошая переносимость лечения, отсутствие серьезных НЯ; повышение уровня желчных кислот не сопровождалось кожным зудом. Планировалось продолжение лечения всех пациентов после 48 нед.

T. Asselah и соавт. [30, 31] опубликовали результаты применения булевиртида 2 мг у 6 пациентов с циррозом (2 в режиме монотерапии, 4 – двойной терапии), включенных в наблюдательное проспективное несравнительное многоцентровое исследование BuleDelta, проводимое под эгидой Национального института здоровья и медицинских исследований Франции (INSERM) и Национального агентства исследований в области ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов Франции (ANRS) у 400 пациентов с компенсированным циррозом, или тяжелым фиброзом, или умеренным фиброзом (по данным биопсии печени или эластометрии) и стойким повышением уровня АЛТ (более 2 верхних границ норм в течение 6 мес и более).

У 5 из 6 пациентов достигнут вирусологический ответ (у 3 – через 4, 8 и 24 нед двойной терапии, у 2 – через 8 и 28 нед монотерапии); у 4 пациентов – снижение HDV РНК до неопределяемого уровня (в том числе у 1 пациента – через 8 нед монотерапии), у 3 пациентов – нормализация АЛТ (у 1 пациента – через 4 нед монотерапии, у 2 – через 4 и 56 нед двойной терапии).

Отмечена хорошая переносимость лечения. У 4 пациентов наблюдалось снижение количества тромбоцитов [в 3 случаях обусловленное ПЕГ-ИФН, с отменой лечения у 1 пациента на 12-й неделе из-за персистирующей тромбоцитопении ($20 \times 10^9/\text{л}$), несмотря на положительную динамику HDV РНК]. Повышение уровня желчных кислот у 3 пациентов не сопровождалось кожным зудом.

Заключение

С введением в клиническую практику булевиртида осуществлен прорыв в лечении ХГД – наиболее тяжелой формы вирусного гепатита с крайне неблагоприятным прогнозом.

Результаты проведенного нами анализа у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХГД позволяют рекомендовать булевиртид у данной категории пациентов в качестве безальтернативного лечения в режиме монотерапии и двойной терапии с ПЕГ-ИФН.

Накапливающиеся данные, свидетельствующие о потенциальной возможности излечения от HDV-инфекции

при применении булевиртида, требуют определения новых критериев эффективности противовирусной терапии (предикторов) с точки зрения прогнозирования устойчивого ответа на лечение; представляются целесообразными оценка в дальнейших исследованиях скорости достижения и полноты вирусологического ответа (динамика количественного уровня HDV РНК, HBsAg) в зависимости от стадии фиброза печени, уточнение оптимальной дозы и длительности лечения (в том числе при некомпенсированном циррозе, учитывая хорошую переносимость и безопасность препарата), изучение влияния лечения на клинические исходы: прогрессирование заболевания, риск развития печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы, выживаемость пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Funding. No financial support has been provided for this work.

Соответствие принципам этики. При выполнении исследований MYR202 (NCT03546621) и MYR203 (NCT02888106) получено информированное согласие пациентов.

Compliance with ethical principles. In carrying out the studies MYR202 and MYR203, written informed consent was obtained from all patients.

Коллектив авторов выражает благодарность:

Ю.В. Лобзину (Санкт-Петербург), Т.В. Степановой (Москва), Н.И. Гейвандовой (Ставрополь), В.Н. Городину (Краснодар), В.Г. Морозову (Самара), М.Ф. Осипенко (Новосибирск), И.М. Хаертыновой (Казань), С.Ю. Романовой (Санкт-Петербург), М.Г. Русановой (Москва), И.Г. Бакулину (Москва), Е.В. Волчковой (Москва), И.Г. Никитину (Москва), А.А. Яковлеву (Санкт-Петербург), П.П. Огурцову (Москва), Д.Т. Абдурахманову (Москва), М.В. Мавеской (Москва), В.Е. Сюткину (Москва), Н.А. Шуб (Москва), С.В. Коблову (Москва), Н.А. Барсуковой (Москва), К.М. Рощиной (Москва).

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
НЯ – нежелательное явление
ПЕГ-ИФН – пэгинтерферон альфа-2а
ХГД – хронический гепатит D

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV – вирус гепатита В
HDV – вирус гепатита D
NTCP – натрий-таурохолат котранспортный полипептид
TDF – тенофовир

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rizzetto M. The discovery of the hepatitis D Virus: three princes of serendip and the recognition of autoantibodies to liver-kidney microsomes. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;16(Suppl. 1):1-11. DOI:10.1002/cld.1033
- Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(3):523-32. DOI:10.1016/j.jhep.2020.04.008
- Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(3):512-21. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316601
- Da B, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(4):231-45. DOI:10.1093/gastro/goz023
- Mentha N, Clément S, Negro F, et al. From virology to new therapies. *J Adv Res*. 2019;17:3-15. DOI:10.1016/j.jare.2019.03.009
- Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4580-97. DOI:10.3748/wjg.v25.i32.4580
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011;364(4):322-31. DOI:10.1056/NEJMoa0912696
- Scheller L, Hilgard G, Anastasiou O, et al. Poor clinical and virological outcome of nucleos(t)ide analogue monotherapy in HBV/HDV co-infected patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(28):e26571. DOI:10.1097/MD.00000000000026571
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):275-86. DOI:10.1016/S1473-3099(18)30663-7
- Bremer B, Anastasiou O, Hardtke S, et al. Residual low HDV viremia is associated with HDV RNA relapse after PEG-IFNa-based antiviral treatment of hepatitis D (delta): results from the HIDIT-II study. *J Hepatol*. 2020;73(Suppl. 1):S868.
- Abdrakhman A, Ashimkhanova A, Almawi WY. Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antiviral Res*. 2021;185:104995. DOI:10.1016/j.antiviral.2020.104995
- Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012;3:10.7554/eLife.00049. DOI:10.7554/eLife.00049
- Gripon P, Cannie I, Urban S. Efficient inhibition of hepatitis B virus infection by acylated peptides derived from the large viral surface protein. *J Virol*. 2005;79(3):1613-22. DOI:10.1128/JVI.79.3.1613-1622.2005
- Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014;147(1):48-64. DOI:10.1053/j.gastro.2014.04.030
- Blank A, Markert C, Hohmann N, et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol*. 2016;65(3):483-9. DOI:10.1016/j.jhep.2016.04.013
- Li W, Urban S. Entry of hepatitis B and hepatitis D virus into hepatocytes: Basic insights and clinical implications. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl.):S32-S40. DOI:10.1016/j.jhep.2016.02.011
- Blank A, Eidam A, Haag M, et al. The Ntcp-inhibitor Myrcludex B: Effects on Bile Acid Disposition and Tenofovir Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):341-8. DOI:10.1002/cpt.744
- Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Буевров А.О., и др. Эффективность и безопасность бупивирдина в лечении хронического гепатита D – результаты рандомизированных контролируемых исследований. *Инфекционные болезни*. 2020;18:153-62 [Bogomolov PO, Ivashkin VT, Bueverov AO, et al. Efficacy and safety of bupivirtide in the treatment of chronic hepatitis D: results of randomized controlled trials *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2020;18:153-62. (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2020-4-153-162
- Kang C, Syed YY. Bupivirtide: First Approval. *Drugs*. 2020;80(15):1601-5. DOI:10.1007/s40265-020-01400-1.
- Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol*. 2016;65(3):490-8. DOI:10.1016/j.jhep.2016.04.016
- Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, et al. Final results of a multicenter open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HBV/HDV infection. *J Hepatol*. 2018;68(1):S3. DOI:10.1016/S0168-8278(18)30224-1
- Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. Interim results of a multicentre, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Peg-Interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *Hepatology*. 2018;68:S11A.
- Asselah T, Loureiro D, Tout I, Castelnau C, Boyer N, Marcellin P, et al. Future treatments for hepatitis delta virus infection. *Liver Int*. 2020;40(Suppl. 1):54-60. DOI:10.1111/liv.14356
- Sandmann L, Cornberg M. Experimental Drugs for the Treatment of Hepatitis D. *J Exp Pharmacol*. 2021;13:461-8. DOI:10.2147/JEP.S235550
- Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol*. 2019;70(5):1008-15. DOI:10.1016/j.jhep.2018.12.022
- Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: The role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol*. 2021;74(3):686-99. DOI:10.1016/j.jhep.2020.11.032
- Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol*. 2021;74(5):1200-11. DOI:10.1016/j.jhep.2021.01.014
- Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021;70(9):1782-94. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323888
- Loglio A, Ferenci P, Renteria S, et al. Excellent safety and effectiveness of high-dose myrcludex-B monotherapy administered for 48 weeks in HDV-related compensated cirrhosis: A case report of 3 patients. *J Hepatol*. 2019;71(4):834-9. DOI:10.1016/j.jhep.2019.07.003
- Asselah T, Loureiro D, Le Gal F, et al. Early virological response in six patients with hepatitis D virus infection and compensated cirrhosis treated with Bupivirtide in real-life. *Liver Int*. 2021;41(7):1509-17. DOI:10.1111/liv.14950
- Masetti C, Aghemo A. Bupivirtide for treatment of patients with HDV infection and compensated cirrhosis: A (huge?) step in the right direction. *Liver Int*. 2021;41(7):1441-2. DOI:10.1111/liv.14967

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.08.2021



OMNIDOCTOR.RU