© Анатолій Бондаренко, 2026
DOI 10.11603/1681-2727.2026.2.16506
УДК 616.36-002.2-085:615.281.8

Анатолій Бондаренко

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРЯМОЇ ДІЇ ПРОТИ ГЕПАТИТУ В ПРИ ЕТІОТРОПНІЙ ТЕРАПІЇ ГЕПАТИТУ ДЕЛЬТА

Криворізький національний університет

Проблема лікування мікст-інфікування вірусами гепатиту В (ВГВ) та гепатиту D (ВГD) залишається невирішеною через відмінності молекулярних механізмів їх реплікації та обмежену ефективність сучасних противірусних препаратів.

***Мета дослідження** – проаналізувати можливості застосування противірусних препаратів прямої дії проти ВГВ при етіотропній терапії ГD та визначити оптимальні підходи до лікування мікст-гепатиту В+D.*

Здійснено аналітичний огляд сучасних даних щодо механізмів дії противірусних препаратів, клінічних рекомендацій (EASL, AASLD) та фармакологічних особливостей нуклеозидних і нуклеотидних аналогів, інтерферонів та нових препаратів для лікування хворих на ГD.

***Результати.** Встановлено, що противірусні препарати прямої дії проти ВГВ (ентекавір, тенофовіру алафенамід, адефовір) ефективно пригнічують реплікацію ДНК ВГВ, однак не впливають на реплікацію РНК ВГD.*

Єдиною спільною терапевтичною ланкою для обох інфекцій залишаються пегільовані інтерферони. Найбільш ефективною схемою лікування хворих на ГD є комбінація пег-ІФН з булевіртидом, тоді як терапія ГВ повинна здійснюватися паралельно із застосуванням нуклеоз(т)идних аналогів за показаннями (активна реплікація HBV, цироз печінки).

Обґрунтовано доцільність застосування комбінованих схем: ентекавір + пег-ІФН + булевіртид або тенофовіру алафенамід + пег-ІФН + булевіртид.

Висновки.

1. Противірусні препарати прямої дії проти ВГВ не мають перехресної ефективності щодо ВГD.

2. Етіотропна терапія мікст-гепатиту В+D повинна включати окреме лікування кожної інфекції з використанням пег-ІФН як спільного компоненту.

3. Оптимальними є комбіновані схеми з включенням булевіртиду та нуклеоз(т)идних аналогів.

4. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на розробку універсальних противірусних підходів і нових препаратів.

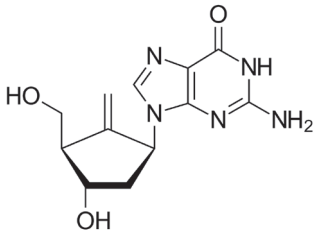
***Ключові слова:** гепатит В, гепатит D, противірусні препарати прямої дії, пегільований інтерферон, булевіртид, ентекавір, тенофовіру алафенамід, мікст-гепатит.*

Зараз для етіотропного лікування хворих на гепатит В (ГВ) використовуються тільки так звані противірусні препарати прямої дії [1–5]. За хімічною структурою ці препарати є аналогами нуклеотидів або нуклеозидів (NA). Механізм їх дії фактично універсальний – потрапляючи в макроорганізм, ці аналоги метаболізуються і в кінцевому підсумку перетворюються на аналоги чотирьох фосфорильованих рибо- або дезоксирибонуклеотидів (пуринових А – аденозину, Г – гуанозину і піримідинових Т – тимідину та Ц – цитозину, а для РНК – У – урацилу). Саме «аналогічність», а не повна копія нуклеотидів і нуклеозидів дає можливість цим противірусним препаратам гальмувати або повністю блокувати вірусні реплікази або полімерази (як ДНК, так і РНК-полімерази, у тому числі зворотні транскриптази) [6, 7]. Аналогія в молекулі нуклеотиду або нуклеозиду може бути як за азотистою основою, так і залишком рибози або дезоксирибози. Саме включення «аналогу» і саме вже «повноцінного» нуклеотиду (повністю фосфорильованого аналога нуклеозиду або аналога мононуклеотиду до їх трифосфатів) у нові молекули ДНК або РНК, що синтезуються на первинних матрицях, блокує або істотно уповільнює подальший синтез цих нових копій вірусних ДНК і РНК. Тому ці препарати прямої дії називають інгібіторами вірусних полімераз, що забезпечують і реплікацію, і траскрипцію вірусних нуклеїнових кислот. Ці препарати можна із впевненістю назвати «антисенсовими», оскільки ці аналоги нуклеотидів при включенні у структуру нових нуклеїнових кислот унеможливлюють продовження подальшого синтезу або суттєво його

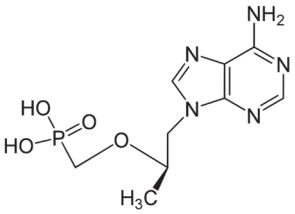
гальмують, а також блокують використання вже частково синтезованих таких дефектних нуклеїнових молекул, як матриць для реплікації та транскрипції [6, 7].

На сьогодні спектр таких препаратів прямої дії досить широкий, але для противірусної терапії хворих на ГВ він все ще досить скромний [8]. Звичайні, а потім і пролонговані пегільовані інтерферони (ІФН і пег-ІФН) як монотерапія вже втратили своє провідне значення. Сьогодні для противірусної терапії таких пацієнтів зазвичай використовуються наступні препарати прямої дії – це ентекавір і ламівудин, які є нуклеозидними аналогами, а також адефовір і тенофовіри, які є нуклеотидними аналогами (монофосфорильованими нуклеотидами) [1, 2, 4, 8].

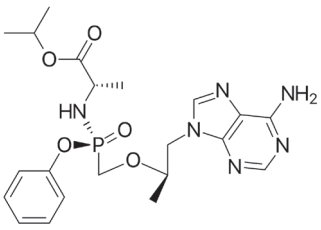
Нижче наведені стереохімічні формули цих препаратів, оскільки це вкрай важливо для розуміння їх механізмів дії як кінцевих метаболітів антисенсових нуклеотидів (вже трифосфатів) [9, 10–14].



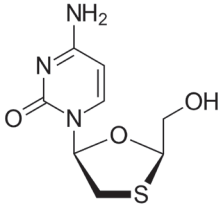
Ентекавір (аналог нуклеозиду дезоксирибонуклеозиду гуанозину) фосфорилюється до трифосфату і йде на синтез ДНК при роботі ДНК-полімерази та зворотної транскриптази.



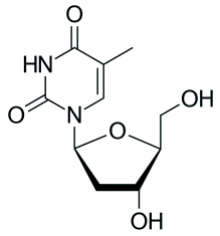
Тенофовіру дизопроксил фумарат (аналог нуклеотиду дезоксирибонуклеоду аденозину-монофосфату) фосфорилюється до дифосфату і йде на синтез ДНК при роботі ДНК-полімерази та зворотної транскриптази.



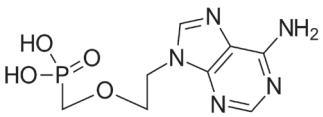
Тенофовіру алафенамід (аналог нуклеотиду дезоксирибонуклеоду аденозину-монофосфату) фосфорилюється до дифосфату і йде на синтез ДНК при роботі ДНК-полімерази та зворотної транскриптази.



Ламівудин (аналог нуклеозиду дезоксирибонуклеозиду цитозину) фосфорилюється до 5-трифосфату і йде на синтез ДНК при роботі ДНК-полімерази та зворотної транскриптази.



Телбівудин (аналог нуклеозиду дезоксирибонуклеозиду тимідину) фосфорилюється до 5-трифосфату і йде на синтез ДНК при роботі ДНК-полімерази та зворотної транскриптази.



Адефовір (ациклічний нуклеотидний аналог дезоксирибонуклеотиду аденозину монофосфату) фосфорилюється до дифосфату і йде на синтез ДНК при роботі ДНК-полімерази та зворотної транскриптази.

Європейські рекомендації 2023 р. з терапії ГD+ГВ регламентують такі положення щодо необхідності етіотропної терапії хворих на ГВ на тлі противірусної терапії ГD [4, 5].

Критерії застосування:

1. Натепер NA не рекомендуються як частина противірусної терапії при етіотропному лікуванні хворих на ГD. Тобто не призначаються при лікуванні ГD разом із булевіртидом чи лонафарнібом (лонафарніб+ритонавір+ПЕГ-ІФН-α).

2. NA показані, коли необхідний контроль реплікації HBV і доцільні переважно лише у двох сценаріях:

– активна реплікація HBV (HBV DNA >2000 МО/мл);

– для профілактики реактивації HBV.

3. NA показані у пацієнтів з цирозом печінки:

– у всіх хворих із суб- та декомпенсованим цирозом печінки, незалежно від наявності віремії HBV;

– у всіх пацієнтів із компенсованим цирозом, якщо у них виявляється сироваткова ДНК HBV, незалежно від її рівня (просто наявність ДНК HBV);

4. Лікування NA слід розглядати під час припинення прийому булевіртиду або лонафарнібу та починати у разі рецидиву реплікації HBV.

Застосування NA (аналогів нуклеозидів та нуклеотидів) при ГВ+ГD на фоні лікування булевіртидом BLV або лонафарнібом (одночасно з ними) – адефовір, ентекавір, тенофовіру фумарат, тенофовіру алафенамід. Дози стандартні – перорально щодня не менше 48 чи 96 тижнів (1-2 роки).

Проаналізувавши стан проблеми етіотропної терапії гепатиту В та гепатиту D [2, 4, 5, 8], можна сказати, що, на жаль, сьогодні противірусна терапія цих нерозривно пов'язаних інфекційних захворювань фактично розглядається ізольовано одне від одного. І якщо арсенал етіотропних препаратів для ГВ ще недостатній, але має

реальне практичне застосування, то етіотропна терапія ГD ще тільки перебуває на початку шляху. Крім цього, якщо в етіотропній терапії ГВ протягом останніх 10 років вже змінилися декілька клінічних офіційних стандартів і настанов (як закордонних, так і вітчизняних), то для лікування ГD на сьогодні такого офіційного стандарту терапії немає, а є лише окремі клінічні рекомендації. Але в останніх офіційних стандартах лікування ГВ, і в посібниках з терапії ГD противірусна терапія кожного з них розглядається окремо одна від одної. Щоправда, у цих джерелах йдеться про деякі особливості терапії мікст-гепатитів В+D, але без особливого акценту і тим більше без детального аналізу та рекомендацій. Слід відзначити, що в останніх, визнаних більшістю клініцистів як найбільш повних, детальних і найближчих до клінічної практики, клінічних посібниках з терапії ГD зазначено, що етіотропна терапія ГВ при мікст-гепатитах В+D, навіть найбільш ефективними препаратами прямої дії при ГD не показана і має бути обмежена лише у випадках наявності у пацієнта цирозу печінки, активної реплікації ВГВ для контролю його активності. Тобто немає нічого конкретного для реального практичного етіотропного лікування ГВ при мікст-гепатиті В+D.

Але проблема мікст-гепатитів В+D є і її необхідно вирішувати саме в практичному секторі медицини. Ця проблема не замовчується, але не секрет, що багато клініцистів через відсутність чітких рекомендацій щодо лікування ГВ+ГD, а також терапії власне ГD намагаються уникнути вирішення проблеми, мотивуючи це тим, що кількість таких хворих невелика і їх лікуванням повинні займатися великі спеціалізовані наукові медичні центри. Але ці центри сьогодні, на жаль, також не мають достатнього досвіду такого лікування.

Більшість хворих з мікст-гепатитами В+D – це медичні працівники, наші колеги, які інфікувалися під час своєї професійної діяльності (нерідко це спеціалісти хірургічного профілю та стоматологи). Таким чином, проблема вже переходить з ракурсу медичної проблеми та стає власне професійною проблемою клініцистів, а тому потребує невідкладного практичного вирішення.

Для початку варто проаналізувати етіотропну терапію ГВ і ГD та, можливо, знайти препарати, способи, методи й режими їх застосування, які також одночасно та ефективно могли б використовуватися для противірусної терапії і ГВ, і ГD. Можна було б сподіватися, що ефективна етіотропна терапія щодо ГВ, враховуючи високий рівень залежності життєвого циклу ВГD від ВГВ, могла б також ефективно пригнічувати або, навіть, повністю припиняти реплікацію ВГD [4, 5].

На жаль, ці надії не виправдалися. Тож етіотропна терапія ГВ не змогла привести до одночасного та ефективного пригнічення реплікації збудника ГD. І саме тому, швидше за все, дослідження і розробка ефективної противірусної терапії розділилися та пішли за різними напрямками – окремо для ГВ та окремо для ГD. Аналіз арсеналу противірусних засобів та їх ефективності при ГВ ілюструє, що найбільш ефективними на сьогодні виявилися препарати прямої дії у вигляді нуклеозидних і нуклеотидних аналогів саме дезоксирибонуклеотидів, так як в кінцевому підсумку реплікація ВГВ призводить до накопичення пулу його ДНК, а ці препарати блокують саме ДНК-полімерази [8]. Так, ці препарати можуть пригнічувати реплікацію ВГВ, але будь-яким чином впливати на реплікацію збудника ГD вони не можуть, оскільки це РНК-вірус і для своєї реплікації використовує лише клітинні ферменти. Отже, етіотропні препарати у вигляді нуклеозидних і нуклеотидних аналогів ДНК-ових нуклеотидів для етіотропної терапії ГD за молекулярним механізмом дії не можуть бути застосовані. Зазначимо, що і сьогодні противірусна терапія ГВ реально не дозволяє розраховувати на повну елімінацію вірусу у хворого, а по суті відіграє роль «стримування» реплікації збудника. Підтвердженням цього є навіть той факт, що досі не визначено профіль відміни етіотропної терапії ГВ і багато дослідників вказують на те, що така терапія може стати «пожиттєвою». Також слід зазначити, що збудник ГВ під впливом противірусної терапії нерідко мутує та розвиває резистентність до етіотропних препаратів. Не слід забувати і про «інтегративну» форму ГВ, коли вірус без активної реплікації може тривалий час зберігатися в ядрі клітини у вигляді «неактивної» проформи у вигляді кільцевої малої додаткової хромосоми (як плазміди у бактерій) або при повній інтеграції в геном клітини у вигляді «провірусу». Начебто хороший варіант для пригнічення спільної реплікації ВГD. Але це не так, тому що навіть при інтегративній формі ГВ можливий синтез поверхневих білків ВГВ (HBsAg). Як відомо, HBsAg навіть при активній реплікації ВГВ завжди синтезується клітиною у надлишкових кількостях (дуже багато «порожніх» віріонів), але навіть невеликої кількості цих білків вистачає для утворення зовнішньої оболонки для ВГD та виходу його з клітини, а також для інфікування нових гепатоцитів. Крім цього, молекулярна реплікація ВГD та утворення його первинного нуклеокапсиду повністю незалежні від ВГВ. А збудник ГD потребує тільки HBsAg і тільки для його проникнення та виходу з клітини.

Тому саме відмінності в молекулярних механізмах реплікації ВГВ і ВГD, а також їх геномах (ДНК-овий і РНК-овий), а також неможливістю сучасних противірусних засобів для терапії ГВ забезпечити повну елімінацію вірусу з організму пацієнта і призвели до реальної неефективності противірусних препаратів прямої дії для лікування мікст-гепатиту В+D [4, 5, 15–17].

Можливо, в окремих випадках за повної елімінації ВГВ при продуктивних формах ГВ можна сподіватися і на припинення реплікації ГD. Але сподіватися на таку можливість при швидкій еволюції та мутаціях збудників з розвитком швидкої та ефективної їхньої резистентності до противірусних засобів було б щонайменше наївно.

Отже, ми не змогли знайти реальної перехресної активності ефективних противірусних препаратів прямої дії для одночасного лікування хворих на ГВ та ГD, але змогли пояснити причину цього явища, використовуючи сучасні знання з молекулярної біології вірусів і молекулярної фармакодинаміки противірусних препаратів прямої дії.

Виникла начебто нерозв'язна ситуація. Але все ж таки є спільні точки дотику між етіотропною терапією ГВ і ГD. І це інтерферонотерапія. На сьогодні її популярність та практичне застосування в терапії так званих парентеральних вірусних гепатитів суттєво зменшилася. Безпосередньо це пов'язано з появою за останні 10–15 років ефективніших, доступніших і головне – простих у застосуванні (насамперед пероральних) противірусних препаратів [4, 5]. Це стосується і ГВ, і ГD. Йдеться не тільки про застосування «простих» інтерферонів (ІФН), а й пролонгованих – пегільованих (пег-ІФН типів α і β). Щодо ГВ ІФН сьогодні практично не використовуються, але при ГD пег-ІФН поки що залишаються одними з провідних препаратів, рекомендованих для етіотропної терапії ГD, що відображено в окремих клінічних рекомендаціях. При етіотропній монотерапії ГD як звичайні, так і пег-ІФН виявилися не дуже ефективними, але ще 5–6 років тому (до 2020 р.) іншої офіційно дозволеної етіотропної терапії ГD ще не було. Сьогодні ж з'явилося два нових препарати – булевіртид і лонафарніб, які використовуються як самостійно, так і в комбінації, зокрема, з пег-ІФН. Та, повторимо, що монотерапія ІФН і у терапії ГВ, і у терапії ГD майже повністю втратили своє значення [4, 5, 18, 19].

Щоправда, за останні кілька років з'явилося нове покоління пег-ІФН типу λ (лямбда). Це ІФН локальної місцевої тканинної або органної дії, яка прицільно виявляє свою активність у гепатоцитах та ентероцитах [5, 20, 21, 22]. Але поки що це лише експериментальні препарати з іще невивченим профілем активності, ефективності та безпеки застосування. Також суттєвим обмеженням застосування ІФН в терапії вірусних гепатитів стали проблеми з профілем їх безпеки, нерідкими побічними ефектами та ускладненнями терапії, що істотно обмежило кількість осіб з вірусними гепатитами, у яких можливе застосування цих препаратів.

Сьогодні в Європі вже офіційно дозволені згадані раніше блокатор клітинного рецептора NTCP для HBsAg – булевіртид та інгібітор клітинного ферменту фарнезилтрансферази, що забезпечує посттрансляційну модифікацію L-HDAg вірусу ГD, – лонафарніб, що суттєво знизило значущість інтерферонів. Можна було б сподіватися на те, що булевіртид буде однаково ефективний і в терапії ГD, і при лікуванні ГВ, але на сьогодні дані про ефективність булевіртиду щодо ГВ нечисленні, розрізнені, але все ж демонструють переважно його низьку ефективність як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з пег-ІФН [4, 5].

Саме тому й розбіглися шляхи у розробці противірусної терапії для ГВ та ГD. Але ж це не вихід. Навіть якщо врахувати просто фармакологічне навантаження препаратами при можливій ефективній терапії ГD, а це, як правило, мінімум два препарати (різні комбінації булевіртиду, лонафарнібу та пег-ІФН між собою) і ще плюс одночасно етіотропна терапія ГВ, а це як мінімум один препарат, – то ми отримуємо противірусну багатокомпонентну комбінацію. Прогнозувати можливу ефективність, взаємодію цих препаратів, їх профіль спільної переносності та безпеки з подальшою корекцією комбінацій, доз і режимів застосування дуже проблемно.

Таким чином, нові противірусні препарати та пег-ІФН, які сьогодні використовуються для етіотропної терапії хворих на ГD як окремо, так і в комбінаціях, малоефективні для противірусної терапії ГВ. Така ж ситуація склалася і щодо препаратів для терапії осіб з ГВ, які б у разі ефективної елімінації ВГВ з організму хворого могли б забезпечити повне пригнічення життєвого циклу ВГD. Але через зазначені раніше причини це неможливо.

Тому, незважаючи на сучасний рівень розвитку молекулярної біології, медицини та фармакології, ця проблема залишається невирішеною. Частково проблему можна вирішити щепленням. На сьогодні є досить ефективні вакцини проти гепатиту В. І сьогодні у багатьох країнах світу така вакцинація включена до обов'язкового календаря щеплень і здійснюється вже при народженні дитини, що суттєво знизило рівень ГВ у популяціях цих країн [23, 24]. Дійсно, імунна до ВГВ людина може інфікуватися ГD. Але ВГD не зможе пройти повний та необхідний для нього цикл розвитку в гепатоцитах цієї людини. Так, він зможе проникнути в гепатоцит, пройти етап реплікації, накопичення вірусних геномів і часткового складання, але вийти з клітини такий неповноцінний віріон не спроможний, тому що у нього немає можливості побудови зовнішньої оболонки за рахунок білків ГВ (його HBsAg-нів). Тому сьогодні, враховуючи арсенал противірусних вакцин від ГВ, питання про створення вакцин щодо ГD не стоїть.

Але це приховує дуже серйозну небезпеку. Ми вже знайомі на прикладі збудника COVID-19 з мутаціями вірусів, які потребують зміни хазяїна, а також з високим рівнем еволюційного мутагенезу, пов'язаного у вірусів з

адаптаційною необхідністю збудників (як приклад – виникнення та розвиток резистентності до етітропних препаратів). Тому втрата вірусу-помічника у вигляді збудника ГВ, ВГD, незважаючи на всю його простоту та наявність лише одного структурного гена, що кодує його поверхневий капсидний білок (інших генів у вірусу просто немає), може мутувати і білки його внутрішнього капсиду, видозмінившись, зможуть знайти відповідні рецептори на мембрані гепатоцита для ефективного проникнення в клітину з розвитком повного життєвого циклу. Так само, як ми ще раз переконалися на прикладі коронавірусів і пандемії COVID-19, такі мутації ВГD, на превеликий жаль, можуть бути і «рукотворними», що безпосередньо пов'язано з високим ступенем доступності та достатньою простотою молекулярно-генетичних біотехнологій модифікації геномів більшості доступних живих організмів, де віруси вже давно стали експериментальними моделями.

І знову ми в безвиході. Єдиною точкою перетину противірусної терапії, нехай і не найефективнішою, є ІФН. Сьогодні це офіційно дозволені та вже давно використовувані пег-ІФН типу α й β. Незважаючи на всі недоліки, у них досить зручний режим застосування, хоч і парентеральний, але підшкірний шлях введення і лише 1 раз на тиждень. Крім того, вже тестуються окремі препарати лямбда-ІФН (λ-пег-ІФН), про які згадувалося раніше [4, 5, 8, 21]. Але все-таки на сьогодні це лише дуже обмежені дослідження і лише їхній початковий етап.

Тому зупинимося на реальних препаратах пег-ІФН і спробуємо розробити способи й методи противірусної терапії одночасно для двох гепатитів – ГВ і ГD при мікст-інфекції ВГВ+ВГD. Зазначимо, що з урахуванням відмінностей у патогенезі, клінічній картині ко- та суперінфікування ВГВ+ВГD, а також при продуктивній та інтегративній формах ГВ у разі ко- чи суперінфікування ВГD методичні підходи в розробці етіотропної терапії мікст-ГВ+ГD будуть різними. Також це стосуватиметься гострих і хронічних форм ГВ+ГD та особливу увагу необхідно буде звернути на супер-інфекцію ВГD.

Тому почнемо саме з неї. Загальновідомо, що суперінфікування ВГD призводить до тяжкого ступеня мікст-гепатиту B+D, а також нерідко закінчується летально. Патогенетично це зумовлено різким посиленням імунного та автоімунного лізису інфікованих гепатоцитів. Тому використання активаторів імунної відповіді, якими, по суті, є ІФН, може призвести до ще значнішого посилення імунного лізису гепатоцитів, а отже – до найтяжкого ступеня хвороби та підвищення ризику печінкової недостатності, а також до фулмінантної форми мікст-ГВ+ГD. У цій ситуації противірусна терапія мікст-гепатиту препаратами прямої противірусної дії буде щонайменше неефективною. А імуноактивна терапія ІФН у цій ситуації категорично протипоказана й поготів. Натомість буде показане активне імуносупресивне лікування протягом значного часового періоду гострого суперінфікування ВГD. І тільки в період ранньої реконвалесценції можливе застосування вже власне противірусної терапії, але без використання препаратів ІФН.

При гострому ко-інфікуванні ВГВ та ВГD перебіг цього мікст-гепатиту мало чим відрізняється від звичайних форм гострого ГВ. Тяжкі форми хвороби трапляються достатньо рідко, що, очевидно, пов'язано з явищем інтерференції вірусів і можливим взаємним пригніченням реплікації. У цьому випадку можливе застосування препаратів прямої противірусної дії для етіотропної терапії ГВ та ГD, але без застосування ІФН. Та на сьогодні немає жодного клінічного стандарту чи офіційного клінічного керівництва, в яких було б рекомендоване противірусне лікування гострих форм мікст-гепатиту B+D.

Тепер можемо розглянути етіотропну терапію ГВ при хронічних формах мікст-гепатиту B+D. У цьому випадку необхідно повернутися до точки можливого перетину етіотропної терапії ГВ та ГD. Як було зазначено раніше, єдиною групою препаратів, які одночасно активні до обох вірусів і які офіційно дозволені для лікування і ГВ, і ГD, є інтерферони. На сьогодні це пег-ІФН. Відповідно для такої терапії є комерційні препарати різних фармвиробників. Тепер для ухвалення рішення про можливість застосування імунотерапії у вигляді ІФН-терапії при хронічному ГВ+ГD вже не матиме значення ко- або супер-інфікування ВГD, оскільки хронічним мікст-гепатитам B+D вже не властива вкрай висока активність імунного та автоімунного цитолізу гепатоцитів. Та й при хронічних формах таких гепатитів ми, як правило, не зможемо встановити яким було раніше це інфікування (ко- або супер-інфекція ГD).

Таким чином, поєднувальним початком етіотропної терапії мікст-ГВ+ГD будуть саме пег-ІФН. Застосування пег-ІФН фактично стає обов'язковою складовою саме комплексної терапії ГD, оскільки монотерапія власне ІФН, а також монотерапія булевіртидом і лонафарнібом виявилися менш ефективними, ніж у комбінації булевіртиду або лонафарнібу з пег-ІФН [4, 5]. Отже, комбінація булевіртиду чи лонафарнібу з пег-ІФН може бути базовою стартовою терапією ГD+ГВ (саме так, спочатку ГD, а потім вже і ГВ) у складі мікст-гепатиту D+B. Тому призабуті пег-ІФН на сьогодні стали обов'язковим і головним чином ефективним компонентом противірусної терапії ГВ+ГD. Фактично це, хоч і специфічна зі значною спрямованою противірусною активністю, але імунотерапія, яка запускає каскад внутрішньоклітинних антивірусних механізмів, основними з яких є активація клітинних нуклеаз, що активно руйнують вірусні нуклеїнові кислоти

та молекули їх попередників, а також активно пригнічують трансляцію саме вірусних білків.

Тепер для подальшої теоретичної розробки антивірусної терапії нам необхідно пам'ятати про абсолютно різні молекулярно-біологічні механізми реплікації ВГВ та ВГD. Найголовніша відмінність між ними в тому, що ВГD не має жодних власних засобів для реплікації своєї РНК і використовує тільки клітинні ферменти, оскільки має взагалі лише один структурний ген, а ГВ навпаки забезпечений і структурними, і регуляторними генами, а також має свою особливу ДНК-полімеразу та ще й зі зворотно-транскриптазною активністю [4, 25, 26]. Тому для пригнічення життєвого циклу обох вірусів одночасно необхідно знайти у них загальні та, головне, вкрай чутливі для обох вірусів механізми забезпечення життєвого циклу. Одним з таких етапів взаємодії вірусів з клітинами-хазяями є етап рецепції вірусу та клітини, у нашому випадку – гепатоцитів. Дійсно, він є загальним для обох вірусів, оскільки обидва мають цілком тотожний зовнішній капсид, а «посадку» на клітину забезпечує клітинний рецептор – мембранний білок гепатоцитів NTCP та L-HBsAg вірусної оболонки для обох вірусів. Також як неспецифічний мембранний рецептор, до якого будуть тропні всі види HBsAg, віруси використовують мембранні гепарансульфат-протеоглікани. Причому до цих рецепторів тропні всі три види HBsAg (L-, M- і S-) за рахунок загального в усіх трьох форм S-домена. Але найбільшу роль у такій рецепції відіграє саме S-HBsAg, який по суті і є власне цим доменом. Рецептор NTCP забезпечує ефективне специфічне зв'язування вірусів, а HSPG, хоч і зв'язується з усіма білками зовнішньої оболонки вірусів, але така посадка вірусу на клітину є неспецифічною і додатковою [4, 5, 25, 26]. Таким чином, мішенню для противірусної терапії на етапі взаємодії може бути тільки блокування або HBsAg вірусної оболонки та/або блокування власне NTCP рецепторів. Обидва варіанти вже використовуються. Зв'язати вірусні HBsAg можна фактично за рахунок специфічних антитіл, що успішно відбувається у раніше щеплених імунокомпетентних осіб, використовуючи щеплення HBsAg-вакцинами, про які йшлося раніше. Другий варіант – це застосування блокаторів клітинних NTCP-рецепторів, що вже реалізовано у вигляді препарату булевіртид. Але є два «але». Перше це те, що відбувається блокування важливих рецепторів гепатоцита, що забезпечують життєві функції клітини. Тому використання певних доз препарату може призводити до серйозних побічних ефектів та ускладнень. Справді, таке спостерігається в терапії ГD булевіртидом і має чіткий дозозалежний ефект. Знизити дозу препарату та суттєво підвищити ефективність противірусної терапії ГD дозволило використання комплексної терапії з включенням пег-ІФН. Другою перешкодою стало те, що навіть застосування такої комплексної етіотропної терапії не забезпечувало істотного впливу на реплікацію ВГВ. Використання ж комплексної терапії лонафарнібом з пег-ІФН навіть теоретично не могло мати переваги над монотерапією пег-ІФН, оскільки молекулярний механізм пригнічення вірусної реплікації лонафарнібом стосується винятково ВГD (порушує процесинг L-HDAg, блокує клітинний фермент і робить нездатним складання внутрішнього нуклеокапсиду ВГD, обриваючи його самоскладання) [4, 5].

Тому в цій ситуації, маючи ефективну противірусну терапію ГD, логічно використати для етіотропної терапії ГВ єдиний її компонент – пег-ІФН. Але для ГВ це буде фактично лише монотерапією пег-ІФН, яка не показала високої ефективності і вже давно відійшла на другий план.

Доходимо до висновку – необхідно «посилити» ефект пег-ІФН, використовуючи офіційно доступні противірусні засоби від ГВ з обов'язковим урахуванням їхньої взаємодії передусім з ІФН, а також з булевіртидом і лонафарнібом. Насамперед це стосується посилення токсичності, збільшення рівня побічних ефектів та ускладнень.

У зв'язку з цим єдиними препаратами «посилення» етіотропної терапії ГВ можуть бути засоби «прямої дії» – аналоги нуклеотидів і нуклеозидів, а саме давно відомі ламівудін, телбівудин, тенофовіру дезопроксил фумарат, і «новіші» тенофовіру алафенамід та адефовір.

Зазначені препарати через свою структуру і механізм дії жодним чином не можуть впливати на реплікацію ВГD, тому ми змушені використовувати їх тільки для лікування ГВ. Тож необхідна противірусна терапія ГВ окремо від ГD, але одночасна з нею, а також з обов'язковими застосуванням пег-ІФН [4, 5, 7, 9–14].

З усього списку прямих противірусних препаратів з урахуванням їхньої структури найбільш ефективними інгібіторами вірусної ДНК-полімерази будуть препарати, структура яких передбачає обрив ланцюга новоствореної синтезованої ДНК, оскільки до них вже неможливо буде приєднати наступний нуклеотид без попередньої модифікації. Це ламівудин, тенофовіри та адефовір [4, 5, 7, 9–14].

Ламівудин одразу скидаємо з рахунку, оскільки до нього швидко розвивається резистентність збудника і різко активується вірусна реплікація, що після відміни препарату нерідко призводило до різкої активації некрозапального процесу з розвитком печінкової недостатності. Така ситуація вимагала пролонгації терапії цим препаратом, який по суті вже не забезпечував ефективної противірусної дії, а лише мінімально стримував реплікацію збудника, запобігаючи вірусному цитолізу.

Із трьох згаданих препаратів можна залишити два – один з тенофовірів і адефовір. Відомо, що тенофовіру дезопроксил фумарат використовується у досить високій дозі, що відображається на його профілі токсичності. Тож вибір припадає на тенофовіру алафенамід, який застосовують у значно меншій дозі, він має суттєво нижчу токсичність і вищий рівень безпеки. Щодо адефовіру, то варто згадати ще недостатній досвід його застосування при ГВ для практичної оцінки ефективності, хоча він включений до багатьох зарубіжних керівництв з терапії ГВ, а також до нашого національного клінічного керівництва.

Залишилися ще два препарати – телбівудин та ентекавір. Але застосування телбівудину теоретично може не забезпечувати припинення синтезу нитки вірусної ДНК. Попри те, що досвід терапії ГВ засвідчує вищу ефективність і безпеку телбівудину, ніж ламівудину, він виявився менш ефективним, ніж ентекавір і тенофовіру алафенамід. Крім цього, з усіх зазначених препаратів тільки ентекавір є аналогом гуанозину. Але саме з цього нуклеотиду вірусна ДНК-полімераза, включаючи зворотно-транскриптазну активність, починає синтез основного мінус-ланцюга вірусної ДНК, забезпечуючи обривання її утворення вже на самому початку. А ще ентекавір може додатково пригнічувати вірусну полімеразу за рахунок включення дефектного нуклеотиду в ланцюг нової ДНК. Тож досвід застосування ентекавіру показав досить високий профіль ефективності, безпеки та низький рівень резистентності збудника ГВ навіть при багаторічному його використанні.

Незважаючи на застосування в терапії ГВ препаратів прямої противірусної дії протягом більше 20 років, профіль і критерії їх відміни досі не розроблені й нерідко припускають навіть «пожиттєве» їх призначення. Тому при рівній противірусній ефективності тенофовіру алфенаміду та ентекавіру необхідно віддавати перевагу найменш токсичному з них – тенофовіру алфенаміду.

Таким чином, для етіотропного лікування ГВ перевагу мають тенофовіру алафенамід та адефовір. Тепер слід зіставити їх сумісність із препаратами, які використовуватимуться для терапії ГD, а це пег-ІФН типу α і β, а також булевіртид або лонафарніб.

Необхідно оцінити сумісність і токсичність чотирьох противірусних комплексів: ентекавір + пег-ІФН + булевіртид; ентекавір + пег-ІФН + лонафарніб; тенофовіру алафенамід + пег-ІФН + булевіртид; тенофовіру алафенамід + пег-ІФН + лонафарніб.

Аналіз сумісності препаратів пег-ІФН з ентекавіром, тенофовіром, булевіртидом і лонафарнібом не виявив негативних наслідків при одночасному застосуванні ІФН з кожним із них. Навпаки, їх спільне використання призводить до посилення противірусного ефекту щодо збудників ГВ та ГD, що вже неодноразово було підтверджено при клінічному використанні. Щодо можливої взаємодії ентекавіру з булевіртидом і лонафарнібом у доступних інформаційних джерелах і навіть при використанні різних медичних платформ, що використовують штучний інтелект («Drug Interaction Checker» – інформаційні платформи «WebMD», «Medscape», «DrugBank», «HEP Drug interactions» та інші), даних знайти не вдалося. Також на сьогодні не вдалося відшукати інформацію про взаємодію тенофовіру з булевіртидом. А ось щодо взаємодії тенофовіру з лонафарнібом виявилося, що при спільному застосуванні лонафарніб може підвищувати ефективну концентрацію тенофовіру у крові й тканинах пацієнта. Пов'язано це з тим, що тенофовір є субстратом для Р-глікопротеїну (мембранний транспортний білок із родини АВС-транспортерів), а лонафарніб його пригнічує. Р-глікопротеїн на мембранах клітин кишечника перешкоджає всмоктуванню тенофовіру, а в клітинах печінки обмежує внутрішньопечінкову концентрацію препарату, виштовхуючи його в жовчні капіляри. Але який механізм забезпечує підвищення концентрації тенофовіру при одночасному застосуванні з лонафарнібом, невідомо.

Таким чином, сьогодні впевнено говорити про безпечне застосування можна лише про три варіанти комбінованого лікування хронічних форм ГВ+ГD за необхідності активного пригнічення реплікації збудника ГВ (застосування противірусної терапії ГВ), а саме: ентекавір + пег-ІФН + булевіртид; ентекавір + пег-ІФН + лонафарніб; тенофовіру алафенамід + пег-ІФН + булевіртид.

Отже для противірусної терапії ГВ при етіотропному лікуванні ГD+ГВ ми можемо реально використовувати два препарати – ентекавір і тенофовіру алафенамід. Але у цьому зв'язку слід зазначити, що обидва препарати мають і високу противірусну активність, і високий профіль резистентності, але потенційна токсичність, особливо при тривалому застосуванні, порівняно з ентекавіром, трохи нижча у тенофовіру алафенаміду. Тому в нас залишається обидва кандидати для етіотропної терапії ГВ при мікст-гепатиті В+D – ентекавір і тенофовіру алафенамід.

Але це ще не все. Якщо булевіртид вже включений до практичних клінічних рекомендацій щодо етіотропної терапії ГD, то лонафарніб ще проходить клінічні випробування, а отже не може використовуватися як офіційний препарат, рекомендований для практичного лікування ГD. Таким чином, у нас залишилися лише дві практичні та фактично офіційно можливі противірусні комбінації для етіотропної терапії одночасно і ГВ, і ГD при мікст-гепатиті В+D і це ентекавір + пег-ІФН + буле-

віртид та тенофовіру алафенамід + пег-ІФН + булевіртид.

Тому, підсумовуючи наше дослідження, можна дійти таких висновків.

1. Для етіотропної терапії ГD сьогодні офіційно ми можемо використовувати ефективну комбінацію противірусних препаратів у вигляді пег-ІФН + булевіртид.

2. За відсутності потреби пригнічення реплікації та контролю активності ВГВ при мікст-гепатиті D+B можемо обмежитися тільки противірусною терапією ГD, використовуючи ту ж комбінацію противірусних препаратів у вигляді пег-ІФН + булевіртид.

3. За необхідності пригнічення реплікації та контролю активності збудника ГВ при мікст-гепатиті D+B ми не можемо обмежитися тільки противірусною терапією ГD та використовуємо комбінацію противірусних препаратів з включенням до неї ентекавіру та тенофовіру алафенаміду – ентекавір + пег-ІФН + булевіртид або тенофовіру алафенамід + пег-ІФН + булевіртид.

4. Застосування противірусної терапії ГВ+ГD з включенням до неї ентекавіру та тенофовіру алафенаміду – ентекавір + пег-ІФН + булевіртид або тенофовіру алафенамід + пег-ІФН + булевіртид необхідно для пригнічення активності ВГВ:

- у всіх хворих із суб- та декомпенсованим цирозом печінки, незалежно від віремії збудника ГВ;

- у всіх пацієнтів із компенсованим цирозом, якщо у них виявляється у крові ДНК ВГВ, незалежно від її рівня (просто наявність вірусної ДНК);

5. У разі закінчення противірусної терапії ГD при мікст-гепатиті D+B (ефективна і довготривала санація від збудника ГD або серйозні ускладнення етіотропної терапії саме ГD) за наявності реплікації ВГВ необхідно продовжити або розпочати противірусне лікування ентекавіром або тенофовіру алафенамідом, а також здійснювати етіотропне лікування ГВ цими ж препаратами у всіх пацієнтів із суб- та декомпенсованим цирозом печінки, незалежно від віремії збудника ГВ.

Наприкінці можна зазначити, що сьогодні ми фактично здійснюємо одночасно противірусну терапію – окремо для ГD і також окремо для ГВ з єдиним нерозривно об'єднувальним обидві терапії суттєвим сполучним компонентом – лікуванням пег-ІФН.

Слід зауважити, що сьогодні апробується експериментальна терапія інтерферонами-λ з переважно місцевою органною дією на гепатоцити і клітини сполучної тканини. Але поки що цей вид лікування досить далекий від клінічної практики.

Слід зауважити, що на час закінчення цієї статті в мережі Інтернет стали масово з'являтися сповіщення про нову «прориву» етіотропну терапію ГD. Практично у всіх повідомленнях на багатьох інформаційних ресурсах було зазначено, що навіть американське FDA визначила цю терапію, як найбільш перспективну і значущу. Мова йде про препарат, який ще тільки проходить клінічні випробування, але вже позиціонується, як «найновітніший» та вкрай ефективний. Це препарат, який розроблений китайськими дослідниками – «Бреловітаг» (Brelovitug – BJT-778), розроблений біофармацевтичною компанією «Bluejay Therapeutics» (Китай) [27]. Однак спроби знайти таку інформацію на офіційному сайті FDA, використовуючи власну пошукову систему сайту, були безуспішними.

Відносно препарату «Brelovitug», на сьогодні це звичайні біотехнологічні повністю людські моноклональні антитіла класу IgG1, специфічні до HBsAg. Використовувані дози та режими застосування препарату дозволяють за рахунок надлишкової концентрації антитіл зв'язувати та елімінувати з організму хворого вібріони ГВ та ГD, які мають у структурі своїх нуклеокапсидів HBsAg. На сьогодні препарат перебуває на стадії клінічних випробувань (3-тя фаза, програми AZURE-1 та AZURE-2), які ще досить далекі від завершення. Передусім це стосується доз і режимів застосування препарату, особливо стосовно тривалості його застосування [27]. Слід також зазначити, що цей препарат не є єдиним у своєму класі і на сьогодні проходить клінічні випробування ще один аналогічний препарат «Тобевібарт» (Tobevibart – VIR-3434, США, біофармацевтична компанія «Vir Biotechnology, Inc.») [28].

Зараз розробляються і проходять клінічні випробування для етіотропної терапії ГD не тільки препарати з групи моноклональних антитіл до HBsAg, а й препарати з поліклональних антитіл, а також активно випробовуються препарати з групи малих інтерферувальних рибонуклеїнових кислот (small interfering RNAs – siRNAs). Варто відзначити, що ці препарати випробовуються як у вигляді моно-, так і комбінованої терапії з іншими експериментальними та вже офіційно зареєстрованими противірусними препаратами [28].

Але «все нове – це добре забуте старе» і препарати моноклональних та поліклональних антитіл за своєю суттю є звичайною імунотерапією (відомою навіть студентам медичних факультетів та університетів) для створення «пасивного специфічного імунітету», що вже більше століття використовується для етіотропної терапії та імунопрофілактики інфекційних хвороб. Не є винятком й ГВ та ГD. Ще у минулому сторіччі розроблена методика екстреної активно-пасивної імунопрофілактики ГВ, а тому і сьогодні у нашому арсеналі є зареєстровані високоселективні антитіла до HBsAg, що можуть бути використані для етіотропної терапії як ГВ, так і ГD. Дійсно це не моноклональні антитіла, а препарати специфічних до HBsAg імуноглобулінів, у них різна актив-

ність і режими застосування, але принципово це вся та ж «стара» й загальновідома імунотерапія [24, 29].

На жаль, в обмежених рамках цієї статті неможливо ретельно й докладно викласти та проаналізувати матеріли експериментальних досліджень нових противірусних до збудника ГD засобів, методів і способів. Тому ця проблема буде висвітлена у наступній аналітичній роботі.

Література

1. Міністерство охорони здоров'я України. (2025). *Наказ МОЗ України №165 від 27.01.2025 р. «Про затвердження стандартів медичної допомоги "Вірусний гепатит В у дітей", "Вірусний гепатит В у дорослих"»*. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/01/nakaz_165_27.01.2025.pdf

2. Міністерство охорони здоров'я України. (2025). *Стандарт медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих»*. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/01/smd_virusnyj-gepatyt-v-u-doroslyh.pdf

3. Міністерство охорони здоров'я України. (2025). *Вірусний гепатит В: клінічна настанова, заснована на доказах*. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/01/kn_vgv.pdf

4. Ghany, M. G., Buti, M., Lampertico, P., & Lee, H. M. (2023). Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD–EASL HBV–HDV Treatment Endpoints Conference. *Journal of Hepatology, 79*, 1254–1269.

5. European Association for the Study of the Liver. (2023). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *Journal of Hepatology, 79*, 433–460.

6. Bryan-Marrugo, O. L., Ramos-Jiménez, J., Barrera-Saldaña, H., Rojas-Martínez, A., Vidaltamayo, R., & Rivas-Estilla, A. M. (2015). History and progress of antiviral drugs: From acyclovir to direct-acting antiviral agents for hepatitis C. *Medicina Universitaria, 17*(68), 165–174.

7. Kausar, S., Khan, F. S., Rehman, M. I. M. U., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., Khan, A. H., Saleem, I., Shamim, S., & Malik, A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 35*, 1–12.

8. European Association for the Study of the Liver. (2025). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology, 83*, 502–583.

9. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). Entecavir: Compound summary. PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Entecavir

10. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). Tenofovir disoproxil. PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Tenofovir%20disoproxil

11. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). Tenofovir alafenamide fumarate. PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Tenofovir%20Alafenamide%20fumarate

12. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). Lamivudine. PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=lamivudine

13. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). Telbivudine. PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Telbivudine

14. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). Adefovir. PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=ADEFOVIR

15. Tsukuda, S., & Watashi, K. (2020). Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Research, 182*, 104925. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104925

16. İnan, N., & Tabak, F. (2015). Hepatitis B virus: Biology and life cycle. *Viral Hepatitis Journal, 21*(1), 1–7.

17. Seeger, C., & Mason, W. S. (2015). Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology, 479–480*, 672–686. https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.031

18. Wedemeyer, H., Aleman, S., Brunetto, M. R., et al. (2023). A phase 3, randomized trial of bulevirtide in chronic hepatitis D. *New England Journal of Medicine, 389*, 22–32. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300268

19. Yurdaydin, C., Keskin, O., Yurdcu, E., et al. (2022). A phase 2 dose-finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis. *Hepatology, 75*(6), 1551–1565. https://doi.org/10.1002/hep.32278

20. Lazear, H. M., Schoggins, J. W., & Diamond, M. S. (2019). Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity, 50*(4), 907–923. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.025

21. Etzion, O., Hamid, S., Lurie, Y., et al. (2023). Treatment of chronic hepatitis D with peginterferon lambda. *Hepatology, 77*(6), 2093–2103. https://doi.org/10.1002/hep.32685

22. Chan, H. L. Y., Ahn, S. H., Chang, T. T., et al. (2016). Peginterferon lambda for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology, 64*(5), 1011–1019. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.12.034

23. Міністерство охорони здоров'я України. (2018). *Наказ №947: Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні*.

24. DRLZ. (n.d.). *Енджерикс™-В (ENGERIX™-B): вакцина для профілактики вірусного гепатиту В*. http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=183CC02D67347B21C2258CA000250D70

25. Tsukuda, S., & Watashi, K. (2020). Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Research, 182*, 104925. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104925

26. Abbas, Z., & Afzal, R. (2013). Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World Journal of Hepatology, 5*(12), 666–675. https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i12.666

27. Bluejay Therapeutics. (2025, January 21). *Bluejay Therapeutics receives FDA breakthrough therapy designation for brelovitug (BJT-778)*. https://bluejaytx.com/bluejay-therapeutics-receives-u-s-fda-breakthrough-therapy-designation-for-brelovitug-bjt-778-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-delta/

28. Bardak, A. E., Ozturk, N. B., Gurakar, M., et al. (2025). Updates on recent advancements in hepatitis D virus treatment. *Viruses, 17*(8), 1100. https://doi.org/10.3390/v17081100

29. European Medicines Agency. (2015). *Guideline on the clinical investigation of hepatitis B immunoglobulins*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-hepatitis-b-immunoglobulins_en.pdf

APPLICATION OF DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS AGAINST HEPATITIS B IN THE ETIOTROPIC THERAPY OF HEPATITIS DELTA

Anatoliy Bondarenko
Kryvy Rih National University

SUMMARY. The management of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus (HDV) co-infection remains challenging due to fundamental differences in viral replication mechanisms and limited efficacy of current antiviral therapies.

Objective. *To evaluate the role of direct-acting antivirals against HBV in the etiological treatment of HDV and to define optimal therapeutic strategies for HBV/HDV co-infection.*

Materials and Methods. *A comprehensive analytical review of current literature, including EASL and AASLD guidelines, was performed focusing on mechanisms of action of nucleos(t)ide analogues, interferons, and novel anti-HDV agents.*

Results. *Direct-acting antivirals used in HBV treatment (entecavir, tenofovir alafenamide, adefovir) effectively suppress HBV DNA replication but have no impact on HDV replication due to its RNA-based life cycle.*

Pegylated interferons remain the only therapeutic component active against both viruses. The most effective current regimen for HDV includes pegylated interferon combined with bulevirtide, while HBV therapy should be administered concurrently when indicated (active HBV replication, cirrhosis).

The most rational therapeutic combinations include: entecavir + peg-IFN + bulevirtide or tenofovir alafenamide + peg-IFN + bulevirtide.

Conclusions

1. HBV direct-acting antivirals have no cross-efficacy against HDV.

2. Treatment of HBV/HDV co-infection requires parallel but pathogen-specific therapy.

3. Pegylated interferon represents the key integrative component of combined antiviral regimens.

4. Future research should focus on developing unified antiviral strategies and novel therapeutic agents.

Keywords: *hepatitis B; hepatitis D; direct-acting antivirals; pegylated interferon; bulevirtide; entecavir; tenofovir alafenamide; co-infection.*

Відомості про автора:

Анатолій Бондаренко – д. мед. наук, завідувач кафедри екології «Криворізького національного університету»; консультант лікар-інфекціоніст «Криворізької міської клінічної лікарні № 2»; e-mail: kryobon@ukr.net

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2399-6819

Information about the author:

Anatoliy Bondarenko – DSc (Medicine), Head of the Department of Ecology of Kryvy Rih National University, Ukraine; consulting infectious disease specialist of Kryvy Rih City Clinical Hospital No. 2; e-mail: kryobon@ukr.net

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2399-6819

Конфлікт інтересів / *Conflict of interest*. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів. *The author has no conflict of interest to declare.*

Інформація про фінансування / *Funding statement*. Дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування. *The review received no external funding*.

Внесок автора / *Author's contribution*. Концепція та дизайн роботи, пошук і аналіз літератури, написання тексту, редагування, остаточне затвердження публікації. *Concept and design, literature search and analysis, writing, editing, final approval.*

Заява щодо використання ШІ / *AI usage statement*. У підготовці рукопису ШІ не використовувався; зміст і наукові судження є винятково авторськими. *No AI was used in the preparation of the manuscript; all content and scientific judgments are solely the author's.*

Надійшла до редакції / *Received for editorial office on* 4.09.2025.

Прийнята після рецензування / *Accepted after review on* 22.12.2025.

Подана до друку / *Submitted for printing on* 05.05.2026.