



# Пегилированный интерферон в российской клинической практике. Фокус на эффективную терапию умеренно-активного течения рассеянного склероза

*Несмотря на появление ряда эффективных лекарственных средств, лечение больных рассеянным склерозом остается сложной задачей практической неврологии. Обсуждению вопросов эффективности и безопасности терапии пегилированным интерфероном бета-1а был посвящен симпозиум, организованный в рамках Международного конгресса «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания – 2022».*

## **Пегилированный интерферон: стабилизация и защита молекулы как основа преимуществ для использования в клинической практике**

**Р**азработка и внедрение в клиническую практику препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), позволили улучшить результаты патогенетического лечения заболевания. Как отметила Мария Вафаевна ДАВЫДОВСКАЯ, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, президент МАВРС, оптимальный ответ на терапию ПИТРС определяется критерием NEDA (No Evidence of Disease Activity). Этот критерий подразумевает отсутствие обострений и прогрессирования инвалидности (по шкале EDSS – Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки инвалидизации), отсутствие признаков

активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) (отсутствие новых или увеличенных очагов на T2-взвешенных изображениях или очагов, накапливающих контраст, на T1-взвешенных изображениях)<sup>1</sup>.

Барьеры на пути достижения терапевтических целей в отношении РС обусловлены проблемой выбора оптимального препарата, отсутствием приверженности терапии, переносимости, ответа на лечение. Безусловно, при выборе терапии необходимо учитывать важность назначения наиболее эффективной терапевтической опции в каждом конкретном случае исходя из факторов, связанных с пациентом (беременность, коморбидность, прогноз, индивидуальные риски, предпочтения), и факторов, касающихся лекарственного средства

(преимущество терапии, безопасность, мониторинг, путь введения и частота, цена, эффективность)<sup>1,2</sup>.

Профессор М.В. Давыдовская рассмотрела особенности строения пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) бета-1а (Плегриди), его эффективность и безопасность. Пегилирование является методом изменения свойств белковой структуры препарата, заключающимся в модификации физико-химических свойств молекулы за счет присоединения цепи полиэтиленгликоля<sup>3, 4</sup>. Общий молекулярный вес полиэтиленгликоля (более 20 кДа) способствует уменьшению скорости гломерулярной фильтрации и увеличению периода полувыведения<sup>5</sup>. При увеличении размера молекулы возможно снижение ее биологической активности из-за уменьшения взаимодействия активного сайта с рецептором. Полиэтиленгликоль с разветвленной структурой способен охватывать

<sup>1</sup> Rotstein D., Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2019; 15 (1): 1.

<sup>2</sup> Alonso R., Contentti E.C., Alonso G.I., et al. Barriers against a successful MS treatment: The importance of effectiveness beyond efficacy. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 30: 129–135.

<sup>3</sup> Kang J.S., Deluca P.P., Lee K.C. Emerging PEGylated drugs. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2009; 14 (2): 363–680.

<sup>4</sup> Fishburn C.S. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. *J. Pharm. Sci.* 2008; 97 (10): 4167–4183.

<sup>5</sup> Bailon P., Wong C.Y. PEG-modified biopharmaceuticals. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2009; 6 (1): 1–16.



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

большую площадь белковой молекулы и влиять на параметры фармакокинетики и фармакодинамики. При этом место прикрепления молекулы полиэтиленгликоля к белковой молекуле не должно влиять на активность белка. Эти свойства были учтены при разработке данного препарата.

Каждая молекула полиэтиленгликоля связывает две молекулы воды, что увеличивает общий молекулярный вес препарата. Как следствие, повышаются растворимость и биодоступность препарата, с одной стороны, и замедляется протеолиз путем защиты от воздействия протеолитического фермента – с другой. Одним из наиболее значимых преимуществ пегилирования является удлинение периода полувыведения препарата, что приводит к пролонгированному действию при однократном дозировании и сокращению частоты введения. Важно, что пегилирование может снизить антигенность и иммуногенность белка благодаря способности блокировать распознавание белковых эпитопов иммунной системой и реже вызывать выработку нейтрализующих антител. Так, к ПЭГ-ИФН-бета-1а образуется менее 1% нейтрализующих антител<sup>3,4</sup>.

Кроме того, пегилирование повышает стабильность препарата, расширяя диапазон pH и температур, а также повышает мобильность в растворе, что приводит к увеличению его срока хранения. Пегилированный препарат сохраняет

эффективность исходного лекарственного средства, приобретая большую стабильность в плазме<sup>4</sup>. Немаловажно, что меньшая кратность дозирования пегилированного препарата обеспечивает лучший профиль безопасности. К тому же низкая частота введения улучшает приверженность пациентов терапии и становится дополнительным фактором повышения эффективности<sup>5</sup>.

Пегилирование увеличивает молекулярную массу препарата Плегриды (ПЭГ-ИФН-бета-1а) до 44 кДа, что способствует большему времени циркуляции препарата в крови<sup>4,6,7</sup>. В исследовании Плегриды продемонстрировал на 60% более высокую концентрацию за двухнедельный период введения по сравнению с высокодозным ИФН-бета-1а при подкожном введении<sup>8</sup>. Установлено, что Плегриды характеризуется наименьшей частотой введения среди инъекционных ПИТРС первой линии – 26 подкожных инъекций в год (в соответствии с частотой введения каждые две недели в течение 52 недель)<sup>9</sup>.

Высокая эффективность препарата Плегриды в лечении пациентов с РС подтверждена данными ряда исследований. При непрямом сравнении с внутримышечно вводимым ИФН-бета-1а получены доказательства более выраженного позитивного влияния Плегриды на частоту обострений и прогрессирование инвалидизации после двух лет терапии<sup>10</sup>.

Кроме того, установлено, что в отличие от подкожно вводимого ИФН-бета-1а 44 мкг Плегриды помогает пациентам достигать лучших клинических исходов (клиническая NEDA) после двух лет терапии ( $p < 0,0001$ )<sup>11</sup>.

Безопасность считается существенным фактором при выборе препарата. К наиболее частым нежелательным явлениям (НЯ) на фоне применения ИФН-бета в рутинной практике относится гриппоподобный синдром (ГПС). В исследовании ALLOW медиана продолжительности ГПС при использовании Плегриды на 3,2 часа превысила таковую при использовании непегилированных ИФН. В то же время суммарная продолжительность ГПС в течение четырехнедельного периода снизилась на фоне терапии Плегриды по сравнению с непегилированными ИФН на 49–78%<sup>12</sup>. Пациенты, переведенные с непегилированных ИФН на Плегриды, имели низкий риск возникновения новых ГПС. По оценкам, у 89,6% пациентов отсутствовали новые симптомы либо значительное ухудшение уже существовавших симптомов. В целом ГПС, который считается частым НЯ, связанным с Плегриды, не ограничивал терапию у большинства пациентов, переведенных с других ПИТРС. В данном аспекте важно сохранять доверительные отношения между пациентом и лечащим врачом, поскольку понимание пациентом преимуществ приверженности терапии ПИТРС наиболее значимо<sup>12,13</sup>.

<sup>6</sup> Hale T.W., Siddiqui A.A., Baker T.E. Transfer of interferon  $\beta$ -1a into human breastmilk. *Breastfeed. Med.* 2012; 7 (2): 123–125.

<sup>7</sup> Houtchens M., Manieri M.C., Houtchens T.M., et al. Interim analysis of peginterferon beta-1a in the breast milk of lactating patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2020; 94 (15): 2790.

<sup>8</sup> Hu X., Shang S., Nestorov I., et al. COMPARE: Pharmacokinetic profiles of subcutaneous peginterferon beta-1a and subcutaneous interferon beta-1a over 2 weeks in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016; 82 (2): 380–388.

<sup>9</sup> Pardo G., Jones D.E. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J. Neurol.* 2017; 264 (12): 2351–2374.

<sup>10</sup> Scott T., Shang S., Castrillo-Viguera C. A Matching-adjusted indirect comparison of clinical effectiveness of subcutaneous peginterferon beta-1a and intramuscular interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Neurology.* 2017; 88 (16): P6.374.

<sup>11</sup> Coyle P.K., Shang S., Xiao Z., et al. Matching-adjusted comparisons demonstrate better clinical outcomes with SC peginterferon beta-1a every two weeks than with SC interferon beta-1a three times per week. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018; 22: 134–138.

<sup>12</sup> Naismith R.T., Henden B., Wray S., et al. Patients transitioning from non-pegylated to pegylated interferon beta-1a have a low risk of new flu-like symptoms: ALLOW phase 3b trial results. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2019; 5 (1): 2055217318822148.

<sup>13</sup> Smith E., et al. Is multiple sclerosis knowledge related to medication adherence? *ECTRIMS*, 2021. P784.

**Терапия рассеянного склероза в диалоге между пациентом и врачом**

**З**аведующая отделением для пациентов с рассеянным склерозом и аутоиммунными заболеваниями Городского центра рассеянного склероза в Санкт-Петербурге, к.м.н. Мария Васильевна ШУМИЛИНА сфокусировала свое выступление на основных преимуществах ПЭГ-ИФН-бета в качестве терапевтической опции для конкретного пациента с учетом определенных факторов.

В исследовании оценивали предпочтения пациентов в отношении характеристик инъекционных препаратов<sup>14</sup>. Установлено, что пациенты с различной активностью РС придают сопоставимо большее значение более редким инъекциям, более высокой эффективности терапии и длительности ГПС после инъекции.

Одно из преимуществ Плегриды – наименьшая частота введений (26 инъекций в год) среди инъекционных ПИТРС первой линии<sup>9, 15</sup>. Более низкая частота инъекций препарата Плегриды потенциально способна улучшить приверженность пациента терапии даже при сопоставимой выраженности НЯ с НЯ на фоне применения обычных ИФН-бета.

Еще одно преимущество препарата – отсутствие развития новых ГПС или ухудшения уже существующих ГПС при переходе с терапии непегилированными ИФН на пегилированную форму<sup>12</sup>. Кроме того, средняя суммарная продолжительность ГПС после переключения с непегилированных ИФН на Плегриду снижается. Суммарная

продолжительность ГПС в течение четырехнедельного периода на фоне терапии Плегриды уменьшается на 49–78% по сравнению с непегилированными ИФН-бета-1a (внутримышечно и подкожно), ИФН-бета-1b (подкожно)<sup>12</sup>.

Значимым фактором для пациента при выборе терапевтической опции может быть планирование беременности. По словам М.В. Шумиловой, пациентки с умеренной активностью РС могут планировать беременность и продолжение терапии некоторыми лекарственными средствами. Вопрос применения препарата Плегриды может рассматриваться при беременности в случае клинической необходимости. Плегриды также может использоваться в период грудного вскармливания<sup>15</sup>.

Большое количество данных (более 1000 исходов беременности) из регистров и пострегистрационного опыта применения показывают отсутствие признаков повышения риска серьезных врожденных аномалий после воздействия ИФН-бета в период до зачатия или в первом триместре беременности. По данным исследования ROP, 86% пациенток на терапии Плегриды родили живых младенцев без аномалий развития<sup>16</sup>. Показано, что в грудное молоко проникает лишь 0,0054% Плегриды от терапевтической дозы матери<sup>7</sup>.

Как уже отмечалось, пегилирование обеспечивает препарату Плегриды более стабильную концентрацию и более низкую частоту введения<sup>8</sup>. Препарат

имеет приемлемый профиль безопасности. По данным исследования ALLOW, наиболее частыми НЯ на фоне применения препарата являются эритема в месте инъекции (39,8%), реакции в месте введения (21,9%) и ГПС (11,9%). В подавляющем большинстве случаев отмечаются НЯ легкой (34,3%) и средней степени (47,3%). Важно, что большинство пациентов (89,6%) не испытывают новых или значительного ухудшения существующих ГПС<sup>12</sup>.

Пациенты, получающие Плегриды, должны быть проинформированы о предполагаемой тяжести, продолжительности ГПС и их лечении. Для снижения рисков появления выраженного ГПС в начале терапии можно использовать ступенчатое повышение дозы препарата, так называемое титрование дозы<sup>12, 15</sup>.

Чтобы сравнить клиническую эффективность Плегриды и других инъекционных ПИТРС в реальной практике, был проведен ретроспективный наблюдательный анализ эффективности препаратов Плегриды, ИФН-бета-1a (подкожно) и глатирамера ацетата (ГА) у пациентов с подтвержденным диагнозом РС в возрасте 18–65 лет (свыше 12 месяцев достартового наблюдения и 90 дней постстартового наблюдения). Они получали терапию препаратом Плегриды 125 мкг (подкожно) каждые две недели, либо ИФН-бета-1a 22 или 44 мкг (подкожно) три раза в неделю, либо ГА 40 мг (подкожно) три раза в неделю или 20 мг еженедельно. Согласно результатам анализа, через два года терапии Плегриды пациенты достигли лучших клинических исходов, чем пациенты, использовавшие

<sup>14</sup> Poulos C., Kinter E., Yang J.-C., et al. A discrete-choice experiment to determine patient preferences for injectable multiple sclerosis treatments in Germany. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016; 9 (2): 95–104.

<sup>15</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Плегриды (РУ ЛП-003959) от 09.06.2021.

<sup>16</sup> Salvetti M., et al. Safety and clinical effectiveness of peginterferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis: plegriды observational program fourth interim results fourth. 8<sup>th</sup> Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, 2020. P0914.



## Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

ИФН-бета-1а и ГА<sup>17</sup>. Важно, что и через пять лет терапии отмечалось более выраженное замедление прогрессирования инвалидизации у пациентов, получавших Плегриди, по сравнению с пациентами, принимавшими ГА<sup>18</sup>.

Данные реальной клинической практики также демонстрируют преимущество Плегриды перед терифлуномидом у пациентов с РС. Через два года терапии показатели среднегодовой частоты обострений (СЧО) у пациентов, получавших Плегриды, были ниже, чем у пациентов, принимавших терифлуномид<sup>19</sup>.

В наблюдательной программе Adelphi эффективность терапии оценивали по результатам опросов врачей и пациентов из США и пяти европейских стран с 2015 по 2018 г. Цель программы заключалась в сравнении СЧО и частоты госпитализаций у пациентов, получавших Плегриды и препараты из группы BRACE. Применение Плегриды ассоциировалось со снижением СЧО и более низкой долей госпитализаций по причине обострений<sup>20</sup>. Положительный терапевтический эффект препарата Плегриды по параметру СЧО сохраняется в течение пяти лет: на пятом году терапии СЧО на 77% ниже, чем в первый год лечения<sup>21</sup>.

У пациентов с РС при использовании препарата Плегриды отмечается стабильно высокий уровень NEDA в течение четырех лет<sup>22</sup>.

Таким образом, Плегриды демонстрирует лучшие клинические исходы по сравнению с ИФН-бета-1а 44 мкг (подкожно и внутримышечно), ГА и терифлуномидом<sup>17-22</sup>. «Благодаря особенностям фармакодинамики за двухнедельный период введения Плегриды достигает настолько высокой концентрации в крови, что позволяет снизить частоту инъекций и повысить приверженность пациентов терапии», – подчеркнула М.В. Шумилина в заключение.

### Международные и российские данные реальной клинической практики по применению пегилированного интерферона – накопленный опыт

В начале выступления Екатерина Владимировна ПОНЕВЕЖСКАЯ, заведующая межотделением рассеянного склероза (МОРС) ЗАО «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича», представила данные опубликованного в 2016 г. сетевого метаанализа FOGARTY по оценке сравнительной эффективности ПИТРС при ремиттирующем РС (РРС) по таким показателям, как СЧО и прогрессирование инвалидизации. В нем были проанализированы данные 28 рандомизиро-

ванных плацебо-контролируемых прямых сравнительных исследований с участием 17 040 больных РРС. Показано, что Плегриды снижает СЧО на 36%, прогрессирование инвалидизации на 38% по сравнению с плацебо<sup>23</sup>.

В сравнительных исследованиях оценивали эффективность ПИТРС первой линии в реальной клинической практике. Согласно полученным данным, среднегодовая частота обострений после двух лет терапии Плегриды была статистически значимо ниже, чем при использовании

ИФН-бета-1а (подкожно), ГА, терифлуномида. На основании результатов был сделан вывод, что Плегриды демонстрирует сопоставимые или лучшие исходы, чем ИФН-бета-1а (подкожно), ГА, терифлуномид. При этом среднегодовое число госпитализаций, общая продолжительность пребывания в стационаре и потребность в медицинском оборудовании длительного пользования были сходными при использовании Плегриды и препаратов сравнения<sup>17, 19</sup>.

Исследование долгосрочных исходов терапии Плегриды у пациентов с РС показало стабильно высокий уровень NEDA в течение четырех лет. Эта позитивная тенденция нашла отражение в достижении

<sup>17</sup> Reder A.T. Real-world effectiveness of peginterferon beta-1a versus interferon beta-1a and glatiramer acetate in US MS patients. Consortium of Multiple Sclerosis Centers, 2020. DXT06.

<sup>18</sup> Braune S., Bergmann A., Rosnagel F., et al. Effectiveness of peginterferon beta-1a versus non-pegylated interferons and glatiramer acetate in a real-world setting using propensity score matching. Congress of the European Committee for Treatment and research in multiple sclerosis, 2020. P0073.

<sup>19</sup> Roman C. Real-world effectiveness of peginterferon beta-1a versus teriflunomide in US MS patients, Consortium of Multiple Sclerosis Centers, 2020. DXT12.

<sup>20</sup> Hammes F. Peginterferon beta-1a is associated with reduced relapse rates and hospitalisations due to relapse compared with other first-line injectable therapies for multiple sclerosis: findings from a real-world cross-sectional study ISPOR, 2018. PND8.

<sup>21</sup> Newsome S.D., Scott T.F., Arnold D.L., et al. Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIn. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2018; 11: 1756286418791143.

<sup>22</sup> Arnold D., Shang S., Dong Q., et al. Peginterferon  $\beta$ -1a every 2 weeks increased achievement of no evidence of disease activity over 4 years in the ADVANCE and ATTAIn studies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2018; 11: 1756286418795085.

<sup>23</sup> Fogarty E., Schmitz S., Tubridy N., et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis. Mult. Scler. Relat. Disord. 2016; 9: 23–30.



клинической и общей NEDA, данных МРТ NEDA<sup>21</sup>.

Как известно, наиболее частым НЯ при терапии ИФН-бета в реальной клинической практике является ГПС. Процент пациентов с ГПС и реакциями в месте инъекции на терапии ПЭГ-ИФН-бета-1a снижается в течение пяти лет применения<sup>21</sup>.

При клинической необходимости препарат Плегриди можно применять при беременности и в период грудного вскармливания<sup>15</sup>.

По состоянию на 20 мая 2022 г. в МОРС при ГКБ им. М.Е. Жадкевича терапию препаратом Плегриди получали 74 пациента с РС, в частности 61 пациент – в течение 1–3 лет. У 29 пациентов имел место ГПС: в 19 случаях – легкой степени, в десяти – средней.

Чтобы более детально продемонстрировать возможность применения препарата Плегриди в рутинной практике, Е.В. Поневежская привела два клинических случая.

*Клинический случай 1.* Пациентка 1979 г. р. заболела в 1999 г. ретробульбарным нефритом (РБН). С 2000 г. получала ИФН-бета-1a 44 мкг (Ребиф). При переводе на Генфаксон отмечала выраженную болезненность инъекций с образованием обширных (до 7 см в диаметре) участков гиперемии, отеком кожи, кожным зудом, в связи с чем периодически пропускала инъекции и нарушала схему лечения РС. В 2014 г. случилось обострение в виде чувствительных нарушений. Последние годы получала Ребиф в рамках индивидуального обеспечения без обострений и выявления отрицательной динамики на МРТ. Однако у пациентки сохранялся ГПС, по поводу которого она длительно (три раза в неделю) принимала комбинированный препарат ибупрофен/парацетамол.

В марте 2022 г. появились боли в эпигастрии. Проведенная 24 марта 2022 г. эзофагогастродуоденоскопия показала картину субатрофической гастропатии

с гемorragиями, послеязвенные рубцы антрального отдела желудка. Гастроэнтеролог рекомендовал максимально ограничить потребление ulcerогенных препаратов. Из-за приверженности больной терапии ИФН-бета-1a в силу эффективности, а также наличия ГПС было принято решение о переводе пациентки с эрозиями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), на терапию препаратом Плегриди для уменьшения частоты введения и приема НПВП.

21 мая 2022 г. пациентке выполнили первую инъекцию препарата Плегриди. Возникший ГПС средней степени тяжести был купирован приемом одной таблетки парацетамола 500 мг.

*Клинический случай 2.* Пациентка 1974 г. р. Дебют заболевания произошел в 2010 г. в виде двоения, выпадения поля зрения справа, слабости в правой руке. МРТ выявила глиозные очаги белого вещества правого полушария головного мозга. В 2012 г. пациентку включили в исследование «Авонекс», получала плацебо. В 2013 г. после обострения с появлением двоения в глазах была переведена на терапию ГА. В мае и ноябре 2016 г. имели место два обострения. МРТ показала очаговые изменения в белом веществе больших полушарий головного мозга. В течение последующих четырех лет у пациентки отмечались одно или два обострения в год. При этом она получала терапию ГА нерегулярно, нарушая схему лечения из-за нежелания часто выполнять инъекции. В декабре 2019 г. терапия ГА была прекращена из-за липоатрофии и частых инъекций.

В июне 2020 г. после очередного обострения (EDSS 4 балла) ей назначили препарат Плегриди и провели первую инъекцию. После инъекции отмечались

лейкопения, нейтропения, лимфопения 1–2-й степени с восстановлением показателей к следующей инъекции. Терапия Плегриди продолжается. Наблюдаются умеренный ГПС без повышения температуры, покраснение в местах инъекций. За время лечения не зафиксировано ни одного случая обострения. Отрицательная динамика на МРТ отсутствует. В 2022 г. пациентка перенесла коронавирусную инфекцию в виде легкого острого респираторного вирусного заболевания. Пациентка привержена терапии препаратом Плегриди.

Неврологический статус: менингеальных знаков нет; легкое ослабление конвергенции; легкая гипестезия на лице справа; двоение и болезненность при взгляде в стороны; легкий адиадохокinez справа; снижение силы на правой руке до 4,5 балла, в правой ноге – 3–3,5 балла; сухожильные рефлексы повышены, больше справа; патологические рефлексы не вызываются; мышечный тонус сохранен; координационные пробы выполняет с мимоподанием справа и атаксией; тремор конечностей; чувствительные нарушения не выявлены; нарушения функции тазовых органов в виде императивных позывов, периодического недержания мочи; дистанция ходьбы до 500 м; EDSS 4,5 балла. Пациентка с РС в стадии ремиссии.

## Заключение

Подводя итог, председатель симпозиума профессор М.В. Давыдовская отметила, что разработка и внедрение в клиническую практику ПЭГ-ИФН-бета-1a (Плегриди) расширяют возможности врача и пациента в достижении терапевтических целей в отношении РС. Препарат Плегриди позволяет решить вопросы неудовлетворенности и низкой приверженности пациентов терапии. \*

