

Фампридин для коррекции нарушений ходьбы при рассеянном склерозе и других неврологических заболеваниях

О.С. Левин^{1, 2}, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии;

А.В. Шемякина¹, ординатор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии;

З.К. Гехаева¹, ординатор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии;

А.Ш. Чимагомедова^{1, 2}, ассистент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии;

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения России (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1).

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы (125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 5).

Нарушения ходьбы — одно из наиболее частых проявлений рассеянного склероза (РС), которое имеет различное происхождение и может быть связано с мозжечковой, пирамидной, проприоцептивной недостаточностью и некоторыми другими расстройствами. Нарушения ходьбы позволяют оценить тяжесть заболевания и неуклонно нарастают по мере его прогрессирования, приводя к утрате мобильности и снижению качества жизни пациента. Оценка ходьбы с помощью специальных количественных тестов позволяет отследить динамику заболевания и эффективность терапии. В 2010 году FDA впервые одобрило применение фампридина для коррекции нарушений ходьбы у больных РС. Фампридин — блокатор калиевых каналов, улучшающий проведение импульсов через демиелинизированные участки волокон. В статье рассмотрены данные контролируемых исследований, показывающие положительный эффект фампридина на ходьбу у больных РС, возможный механизм действия препарата, факторы, влияющие на его эффективность, а также другие возможные области применения фампридина в неврологии. В России фампридин выпускается отечественной компанией Валента Фарм под торговым наименованием Кинезиа®.

Ключевые слова: рассеянный склероз, нарушения ходьбы, фампридин, Кинезиа®, 4-аминопиридины, когнитивные нарушения.

Fampridine for the correction of walking disorders in multiple sclerosis and other neurological diseases

O.S. Levin^{1, 2}, MD, Professor, Head of the Department of Neurology with a course in Reflexology and Manual Therapy;

A.V. Shemyakina¹, Resident of the Department of Neurology with a course in reflexology and manual therapy;

Z.K. Gekhaeva¹, Resident of the Department of Neurology with a course in reflexology and manual therapy;

A.S. Chimagomedova^{1, 2}, Assistant at the Department of Neurology with a course in Reflexology and manual Therapy.

¹ Federal State budgetary educational Institution of additional professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1);

²The State budgetary Healthcare institution of the city of Moscow “S. P. Botkin City Clinical Hospital” of the Moscow Department of Health (125284, Moscow, 2nd Botkin passage, 5).

Walking disorders are one of the most common manifestations of multiple sclerosis (MS), which has various origins and may be associated with cerebellar, pyramidal, proprioceptive insufficiency and some other disorders. Walking disorders make it possible to assess the severity of the disease and steadily increase as it progresses, leading to loss of mobility and a decrease in the patient's quality of life. Assessment of walking with the help of special quantitative tests allows you to track the dynamics of the disease and the effectiveness of therapy. In 2010, the FDA approved the use of fampridine for the first time to correct walking disorders in MS patients. Fampridine is a potassium channel blocker that improves pulse conduction through demyelinated fiber sections. The article considers data from controlled studies showing the positive effect of fampridine on walking in MS patients, the possible mechanism of action of the drug, factors affecting its effectiveness, as well as other possible applications of fampridine in neurology. In Russia, fampridine is produced by the domestic company Valenta Pharm under the trade name Kinesia®.

Keywords: multiple sclerosis, walking disorders, fampridine, Kinesia®, 4-aminopyridines, cognitive impairment.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее иммуноспалительное, нейродегенеративное, идиопатиче-

ское заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным поражением белого вещества и флуктуирующим течением, которое

проявляется широким спектром неврологических и нейропсихиатрических расстройств [1].

Чаще всего РС дебютирует в возрасте от 20 до 40 лет. Первоначальное ремиттирующее течение заболевания постепенно сменяется прогрессирующим развитием (вторично прогрессирующая форма), но в некоторых случаях (чаще у лиц более зрелого возраста) заболевание с самого начала приобретает прогрессирующее течение (первично прогрессирующая форма). В основе заболевания лежит иммуно-опосредованное разрушение миелина ЦНС с воспалительной демиелинизацией, снижением проводимости и последующей дегенерацией нервных волокон [1].

Ходьба — сложный автоматизированный ритмический акт, который обеспечивается синергиями — синхронизированными, согласованными во времени и пространстве сокращениями различных групп мышц, продуцирующими целенаправленные координированные содружественные движения. Одни синергии осуществляют перемещение человека в пространстве (локомоторные синергии), другие — поддерживают его равновесие (постуральные синергии). Свойственное человеку прямохождение делает поддержание равновесия при ходьбе особенно сложным. Каждый шаг представляет, по сути, контролируемое падение и невозможен без кратковременного отклонения от равновесного состояния.

Ходьба представляет собой двигательный навык, приобретаемый в процессе индивидуального развития. Хотя базисные механизмы ходьбы у всех людей одинаковы, их реализация у данного конкретного человека с определенными биомеханическими параметрами требует тонкой, совершенствуемой тренировки, настройки различных звеньев моторной системы. Поэтому каждому человеку свойственна своя, в определенной степени уникальная манера ходьбы. Совокупность черт, характеризующих своеобразие, манеру ходьбы у данного человека или группы людей, а также при особых внешних условиях или определенных заболеваниях, обозначается как *походка*.

Ходьба складывается из шагов. Каждый шаг представляет собой элементарный локомоторный цикл, состоящий из 2 основных фаз: 1) фазы переноса, во время которой происходит перенос стопы в воздухе на следующую позицию, 2) фазы опоры, во время которой стопа контактирует с поверхностью. В норме продолжительность фазы опоры составляет 60 %, а фазы переноса — 40 % от времени каждого цикла. Опорные фазы обеих ног по времени накладываются друг на друга, и в течение примерно 20 % от продолжительности каждого локомоторного цикла человек опирается на обе ноги (фаза двойной опоры).

Генерация локомоторных и постуральных синергий и их адаптация к условиям внешней среды обеспечивается сложной иерархически организо-

ванной системой, в которой можно условно выделить 3 основных уровня: спинальный, стволово-мозжечковый, высший (корково-подкорковый).

Входящие в ее состав подсистемы решают четыре основные задачи:

- 1) поддержания равновесия в вертикальном положении;
- 2) инициация ходьбы;
- 3) генерация ритмичных шаговых движений;
- 4) изменение параметров ходьбы в зависимости от цели человека и внешних условий.

Механизмы ходьбы и поддержания равновесия (постурального контроля) тесно взаимодействуют между собой, но не совпадают друг с другом. Поэтому при разных заболеваниях, вовлекающих те или иные структуры ЦНС, они могут страдать в различной степени, что зачастую предопределяет специфику нарушения ходьбы и требует особого подхода к реабилитации.

Попеременное сокращение сгибателей и разгибателей ног, лежащее в основе ходьбы, по-видимому, генерируется **специальным** полисинаптическим механизмом, заложенным у животных в поясничных и крестцовых сегментах спинного мозга. Он включает специальные круги реципрокно соединенных вставочных нейронов, одни из которых стимулируют флексоры, другие экстензоры (спинальные генераторы ходьбы). Хотя морфологически наличие подобных структур в спинном мозге человека до сих пор не доказано, существуют косвенные подтверждения их существования. Об этом, например, свидетельствуют наблюдения за пациентами с параплегией вследствие высокого поражения спинного мозга: при их помещении на бегущую дорожку (при соответствующей поддержке) наблюдаются перешагивающие движения.

Спинальные генераторные механизмы находятся под тесным контролем нисходящих корково- и стволово-спинальных путей, которые способствуют инициации ходьбы, обеспечивают тонкую настройку ее параметров, особенно в сложных ситуациях, например, при поворотах, преодолении препятствий, ходьбе по неровной поверхности и т.д. Инициация ходьбы и ее скорость в решающей степени зависят от активности мезенцефальной локомоторной зоны, которая расположена в дорсолатеральной части покрышки среднего мозга и у человека, по-видимому, соответствует педункулопонтинному ядру. Это ядро содержит холинергические и глутаматергические нейроны, афферентация к которым поступает (посредством ГАМК-ергических проекций) от субталамического ядра, бледного шара, ретикулярной части черной субстанции, стриатума, а также мозжечка и других стволовых ядер. В свою очередь, нейроны педункулопонтинного ядра посылают импульсацию к стриатуму, компактной части черной субстанции, таламусу, стволовым и спинальным струк-

турам. Именно через педункулопонтинное ядро, по-видимому, опосредуется влияние базальных ганглиев на ходьбу и поддержание равновесия. Двустороннее поражение этой зоны (например, вследствие инсульта) может вызывать замедленность, затруднение инициации ходьбы, застывания, а также постуральную неустойчивость.

Мозжечок корректирует скорость и амплитуду движений, координирует движения туловища и конечностей, а также различных сегментов одной конечности. Регуляция ходьбы обеспечивается главным образом срединными структурами мозжечка. Получая информацию по спиноцеребеллярным и кортикопонтocereбеллярным трактам, мозжечок способен сравнивать реально осуществляемые движения с планируемыми и, если результат отклоняется от запланированного, генерировать корректирующие сигналы. Аfferентация от срединных структур мозжечка, следующая через ядра шатра, и далее, через ретикуло-, вестибуло- и руброспинальные тракты, контролирует постуральные синергии, движения туловища, модулирует параметры локомоторного цикла. Через таламус мозжечок связан с премоторной корой и принимает участие в высшем уровне регуляции ходьбы.

Высший уровень регуляции ходьбы в основном обеспечивается корой больших полушарий и связанными с ней подкорковыми структурами. Его основная функция — адаптация постуральных и локомоторных синергий к конкретным условиям окружающей среды, положению тела в пространстве, намерениям индивидуума. В нем можно выделить две основные подсистемы. Первую подсистему образуют звенья основного моторного корково-подкоркового круга. Начинаясь от различных отделов коры, он последовательно включает нейроны стриатума, паллидума, таламуса и возвращается к дополнительной моторной коре. Последняя, взаимодействуя с другими звеньями круга, обеспечивает подготовку и реализацию сложных автоматизированных, упроченных локомоторных и постуральных синергий, а также выбор и переключение программ ходьбы при изменении условий.

Основной компонент второй подсистемы высшего уровня регуляции ходьбы — премоторная кора, через которую реализуются менее автоматизированные движения, иницирующиеся и осуществляющиеся под влиянием внешних стимулов. Посредством многочисленных корково-корковых связей премоторная кора взаимодействует с ассоциативными зонами теменной коры, которые на основе получаемой зрительной, проприоцептивной, тактильной, вестибулярной, слуховой информации формируют схему тела и окружающего пространства. Через премоторную кору обеспечивается приспособление локомоторных синергий к конкретным условиям поверхности и другим осо-

бенностям внешней среды. Эта подсистема особенно важна при новых непривычных движениях или при выполнении заученных движений, но в непривычном контексте.

Нормальная ходьба и поддержание равновесия невозможны без обратной связи, которую обеспечивает сенсорная информация трех основных модальностей — соматосенсорная, вестибулярная и зрительная. Информация о положении тела в пространстве и окружающем мире поступает на все уровни регуляции ходьбы, где подвергается переработке и влияет на выбор и реализацию локомоторных и постуральных синергий. Система внутренних представлений об окружающем пространстве формируется в задних отделах теменной коры, где поступившая сенсорная информация обобщается в виде пространственных карт. Эти карты «передаются» в премоторную кору, стриатум, верхние бугорки четверохолмия, где служат основой для регуляции движений.

При поражении сенсорных путей из-за неадекватных представлений о положении тела в пространстве и внешней среде может нарушаться пространственная и временная координация движений, выбор синергий становится ошибочным. Утрата сенсорики только одной модальности обычно не приводит к расстройству равновесия или ходьбы, но выпадение двух модальностей существенно нарушает равновесие, а нарушение трех модальностей неизбежно вызывает грубые нарушения равновесия и ходьбы, обычно сопровождающиеся частыми падениями. У пожилых способность к компенсации ослабляется, и нарушения ходьбы могут быть вызваны выпадением только одной модальности или сочетанием легких нарушений нескольких модальностей [2–5].

В адаптации локомоторных и постуральных синергий к текущим условиям важное значение имеют регуляторные когнитивные функции (такие, как внимание, планирование, контроль деятельности), которые зависят от функционирования префронтальной коры. В пространственной навигации важную роль играют гиппокамп и парагиппокампальная извилина. Поражение каждого из уровней регуляции ходьбы характеризуется не только дефектностью тех или других механизмов, но и спецификой компенсаторных стратегий. Соответственно, нарушения ходьбы отражают не только дисфункцию той или иной структуры, но и включение различных компенсаторных механизмов. Как правило, чем выше уровень поражения, тем более скромны возможности компенсации дефекта.

Особенности походки при спастическом парезе (спастическая походка), вызванном поражением пирамидных трактов на уровне головного или спинного мозга, объясняются преобладанием тонуса мышц-разгибателей, в результате чего нога оказывается разогнутой в коленном и голеностоп-

ном суставах и поэтому удлиненной. При нижнем спастическом парапарезе больной идет медленно, на носках, перекрещивая ноги (вследствие повышения тонуса приводящих мышц бедер). Он вынужден раскачивать самого себя, чтобы сделать один шаг за другим. Походка становится напряженной, медленной. Нарушение походки при спастическом параличе зависит как от выраженности пареза, так и от степени спастичности.

Характерная особенность мозжечковой атаксии — увеличение площади опоры как при стоянии, так и при ходьбе. Часто наблюдаются раскачивания в латеральном и передне-заднем направлениях. В тяжелых случаях при ходьбе, а нередко и в покое, наблюдаются ритмичные колебания головы и туловища (титубация). Шаги неравномерны как по длине, так и по направлению, но в среднем длина и частота шагов уменьшаются. Устранение зрительного контроля (закрывание глаз) мало влияет на выраженность координаторных расстройств. Постуральные синергии имеют нормальный латентный период и временную организацию, но их амплитуда бывает чрезмерной, поэтому больные могут падать в направлении, противоположном тому, куда первоначально отклонились. Легкую мозжечковую атаксию можно выявить с помощью тандемной ходьбы. Нарушение ходьбы и поздних синергий наиболее выражено при поражении срединных структур мозжечка, при этом дискоординация в конечностях может быть выражена минимально.

Нарушения ходьбы у пациентов с РС могут иметь различное происхождение и по своим проявлениям бывают весьма разнообразными [6–9]. Их причиной могут быть пирамидный синдром с переменным соотношением слабости и спастичности, поражения мозжечка и его связей (в форме статолокомооторной атаксии, титубации), нарушения глубокой чувствительности, вестибулярная дисфункция и др. Нарушения ходьбы сопровождаются частыми падениями и в конечном итоге приводят к утрате мобильности пациентов. Через 15–20 лет большей части больных необходима посторонняя помощь при ходьбе. При этом более простая и понятная с точки зрения классической неврологии симптоматика со временем трансформируется в более сложную клиническую картину, где все более важную роль могут играть полисиндромные нарушения ходьбы, когнитивные и другие психопатологические изменения.

У части пациентов с РС обнаруживаются функциональные неврологические симптомы, в том числе функциональная дисбазия. Под функциональной (психогенной) дисбазией чаще всего понимают своеобразные причудливые изменения походки, наблюдаемые при конверсионном расстройстве (истерии). Больные могут ходить зигзагом, скользить, как конькобежец на катке, перекрещивать ноги по типу «плетения косы»,

передвигаться на выпрямленных и разведенных ногах (ходульная походка) или на полусогнутых ногах, наклонять при ходьбе туловище вперед (камптокармия) или откидываться назад; некоторые больные при ходьбе раскачиваются или имитируют дрожание. Подобная походка скорее демонстрирует хороший моторный контроль, нежели расстройство постуральной устойчивости и координации («акробатическая походка»). Иногда наблюдаются подчеркнутая замедленность и застывания.

Сопоставление клинических особенностей изменений ходьбы и равновесия с данными магнитно-резонансной томографии показало, что нарушения ходьбы сильнее зависят от поражения передних отделов больших полушарий, а нарушения равновесия — от тяжести поражения белого вещества в задних отделах больших полушарий. Поражения задних отделов мозга могут вовлекать не только волокна моторного круга, следующие от передней части вентролатерального ядра таламуса к дополнительной моторной коре, но и многочисленные волокна от задней части вентролатерального ядра, получающего афферентацию от мозжечка, спиноталамических и вестибулярных систем, и проецирующиеся на премоторную кору.

Независимо от генеза нарушение ходьбы характеризуется снижением ее скорости, уменьшением длины шага, нарушением ритма, уменьшением подвижности суставов, удлинением фазы двойной опоры и укорочением фазы переноса. Развитию инвалидизации помимо двигательных нарушений могут способствовать нарушения зрения, хроническая усталость, проблемы с мочеиспусканием, а также когнитивная дисфункция и нейропсихиатрические расстройства.

Нарушение ходьбы — интегративный показатель, отражающий тяжесть неврологических проявлений РС. Для количественной оценки ходьбы при РС используется несколько инструментов, таких как:

- Тест «Ходьба на 25 футов на время» (T25FW, Timed 25-Foot Walk);
- Шкала ходьбы при РС, состоящая из 12 пунктов (MSWS-12, MS Walking Scale);
- Тест вставания и ходьбы (TUG, Timed Up and Go);
- Тест на шестиминутную ходьбу (6MWT, six-minute walk test).

В клинических испытаниях для оценки нарушения ходьбы у пациентов с РС наиболее часто применяется тест на скорость ходьбы — T25FW, в ходе которого пациентам предлагается как можно быстрее пройти 25 футов (7,62 м). Оказалось, что этот метод более чувствителен к эффектам, оказываемым фампридином.

Современные препараты, изменяющие течение РС, модулируют иммунный ответ, но не воздействуют напрямую на поврежденную нервную систему.

На сегодняшний день единственным препаратом, который одобрен для лечения нарушения ходьбы у пациентов с РС, является фампридин (4-аминопиридин) пролонгированного действия, он же дальфампридин, (торговое название Кинезиа®), таблетки с пролонгированным высвобождением, 10 мг, компания Валента Фарм), относящийся к антагонистам (блокаторам) потенциал-зависимых калиевых каналов [10, 11]. По результатам нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований было показано, что фампридин повышает мышечную силу, воспринимаемую способность ходить, и не менее чем на 25 % увеличивает скорость ходьбы в 25-футовом тесте (T25FW) в среднем у одной трети пациентов (респондеров) с РС [12–20]. В метаанализе, включавшем 18 рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных с 2013 по 2019 год, было подтверждено значительное увеличение скорости ходьбы в тесте T25FW [18]. Фампридин оказывал более значительное влияние при ходьбе на короткие расстояния (по тесту T25FW) и также по шкале ходьбы при РС (MSWS-12), однако не оказал статистически значимого эффекта при ходьбе на дальние дистанции. По данным другого метаанализа на основании оценки 9 РКИ с участием 1691 пациента показано положительное (статистически более эффективное, чем на плацебо) влияние фампридина (дальфампридин) на результаты теста 6MWT, который оценивает действие на ходьбу на дальнее расстояние, а также толерантность к физической нагрузке и используется для оценки аэробных функций [22]. Два крупных двойных слепых многоцентровых РКИ у пациентов с РС показали, что фампридин пролонгированного действия увеличивает скорость ходьбы за счет частоты шагов и оказывает благоприятное влияние на кинематику походки, а также улучшает повседневную деятельность и качество жизни [23, 24]. Использование объективных оценок сенсорных и моторных компонентов походки и равновесия у пациентов с РС при применении фампридина продемонстрировало улучшение совокупных показателей походки, а также уменьшение вариабельности параметров шага.

Сравнение между респондерами и теми, кто не отвечал на лечение (нереспондерами), показало, что средние исходные показатели EDSS (Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала инвалидизации), усталости и депрессии были выше у пациентов, не ответивших на лечение. Более того, у большинства пациентов в группе, не ответивших на лечение, была прогрессирующая форма заболевания, а средняя его продолжительность в этой группе была ниже, тогда как возраст был несколько выше. Следует отметить, что дозировка препарата варьировала в разных исследованиях, но чаще всего составляла 20 мг/сут.

По-видимому, действие препарата не ограничивается влиянием на длинные двигательные пути. В связи с этим фампридин может оказывать положительное действие и на другие функции, в первую очередь когнитивные, от которых также зависит состояние двигательных функций. Хотя систематический обзор, опубликованный в 2019 году, не выявил влияния приема фампридина на когнитивные функции (-0,07; 95 % доверительный интервал (ДИ) от -0,58 до 0,45) [22], более позднее РКИ установило положительный эффект приема фампридина на показатели теста «кодирование» (средняя разница с плацебо составила 4,5 (95 % ДИ 3,91–5,02), что указывает на несомненную пользу применения фампридина [24]. Недавний ретроспективный анализ вышеупомянутого РКИ класса I показал, что положительное влияние фампридина на результаты теста «кодирование» были более очевидными при легких исходных двигательных нарушениях, но при этом не зависели от улучшения ходьбы, оцениваемого с помощью T25FWT.

Таким образом, фампридин является препаратом выбора при нарушениях ходьбы у пациентов с РС, который помогает сохранить качество их жизни, улучшает и поддерживает их повседневную активность, а также функцию внутренних органов.

Преыдушие клинические исследования 4-аминопиридина (фампридин) у пациентов с травмами спинного мозга в целом показали благоприятное влияние на мобильность, однако их результаты оказались неоднозначными. Несмотря на многочисленные исследования, показавшие улучшение способности передвигаться у пациентов с травмой спинного мозга, два крупных клинических исследования 3-й фазы не продемонстрировали положительного эффекта. Тем не менее, последнее по времени исследование фампридина при хронической травме спинного мозга показало улучшение субъективного общего впечатления и уменьшение спастичности. Благоприятное влияние на функцию ходьбы также наблюдалось у пациентов с эпизодической атаксией. При этом отмечено увеличение скорости ходьбы за счет увеличения частоты шагов, а также снижение временной вариабельности ходьбы, что позволяет предположить, что 4-аминопиридин (фампридин) оказывает благоприятное влияние на кинематику ходьбы в целом. Предполагают, что 4-аминопиридин (фампридин) повышает точность активации собственных клеток Пуркинью, которая изменена у пациентов с дегенерацией мозжечка. В связи с этим фампридин рассматривается как возможная терапия для пациентов со спиноцеребеллярной атаксией и мозжечковой формой мультисистемной атрофии.

Высказываются предположения о возможности и целесообразности применения фампридина при

болезни Паркинсона (БП) [26]. При этом заболевании нарушение ходьбы может иметь сложный генез, будучи связанным не только с поражением дофаминергических нейронов, но также с вовлечением норадренергических нейронов голубоватого пятна, серотонинергических нейронов ядер шва, холинергических и глутаматергических нейронов педункулопонтинного ядра, стриатума и лобной коры. Современные средства лечения БП, воздействующие преимущественно на дофаминергические системы, имеют ограниченную эффективность в отношении аксиальных нарушений, в том числе нарушений ходьбы и равновесия. Однако попытки применять для улучшения ходьбы, прежде всего для коррекции застываний, средства с недофаминергическим действием (антагонисты NMDA-глутаматных рецепторов амантадин и мексидин, норадренергические средства L-DOPS и атомоксетин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, прежде всего донепезил), несмотря на отдельные позитивные результаты, в целом также оказались недостаточно эффективными. Поскольку воздействие на отдельные нейротрансмиттерные системы не смогло существенно улучшить ходьбу при БП, лучшей стратегией в этой ситуации может быть одновременное воздействие на несколько нейромедиаторов. Этой цели можно достигнуть, либо назначая раннюю комбинацию разнонаправленных лекарственных препаратов, либо используя препараты с мультимодальным (плейотропным) действием, в том числе блокаторы калиевых каналов (например, фампридин), которые оказывают одновременное влияние на несколько нейромедиаторных систем, стимулируя высвобождение дофамина, норадреналина, ацетилхолина и глутамата. Более того, фампридин за счет блокады калиевых каналов не только стимулирует синаптическую передачу, но и модулирует колебательную активность мозжечковых, таламокортикальных, мозжечковых, фронтостриарных нейронных кругов, дисфункция которых может иметь значение на развернутой и поздней стадиях БП, когда нейроанатомический субстрат БП расширяется.

Вполне вероятно, что сам по себе фампридин не будет иметь эффектов, сравнимых по величине с дофамином, но может быть полезной альтернативой, сберегающей дофамин, особенно при двигательных симптомах, которые не являются исключительно дофаминергическими. Поэтому необходимы контролируемые клинические исследования фампридина для оценки безопасности и эффективности этого препарата у пациентов с БП и нарушением ходьбы.

Из довольно обширного опыта применения фампридина, прежде всего при РС и травме спинного мозга, становится ясным, что не все пациенты отвечают на лечение. Выявление респондеров будет иметь решающее значение для применения

препарата в клинической практике. Также существует вопрос по терапии нереспондеров (с РС), в течение какого времени следует применять препарат, прежде чем принять однозначное решение об отсутствии положительных клинических эффектов, возможно, 2–4 недели — это слишком короткий срок для оценки, и терапию следует пролонгировать. Еще один вопрос, на который должны ответить будущие исследования, заключается в том, одинаково ли хорошо переносится препарат в различных возрастных группах. Важно оценивать влияние фампридина не только на скорость ходьбы, но и на комплекс кинематических показателей, в том числе вариабельность параметров цикла шага. Следует учитывать, что увеличение скорости ходьбы может не быть желательным для пациентов, подверженных риску падений, но может быть полезным в случае частых застываний.

Важно контролировать и другие факторы, влияющие на походку, такие как когнитивная дисфункция, сопутствующие заболевания, принимаемые больными лекарственные средства. Необходима оптимизация терапии основного и сопутствующих заболеваний, в том числе коррекция двигательных нарушений (коррекция спастичности, тремора и др.), терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата и болевых синдромов, дыхательной и сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, артериальной гипертензии.

Важное значение имеет лечебная гимнастика, направленная на тренировку навыков инициации ходьбы, поворотов, поддержания равновесия и т.д. Распознавание основного дефекта позволяет разработать способ его компенсации путем подключения сохранных сенсомоторных систем. Регулярная посильная физическая активность позволяет предупреждать последствия ограничения подвижности (атрофия мышц от бездействия, остеопороз, детренированность сердечно-сосудистой системы), которые замыкают порочный круг и затрудняют последующую реабилитацию. Существенно улучшить качество жизни больных способны образовательные и реабилитационные программы для пациентов, обучающие их, как двигаться, чтобы избежать падений, как избежать травмы при падении, как использовать ортопедические приспособления (различные варианты костылей, ходунков, специальную обувь, приспособления, корригирующие осанку, приспособления для защиты коленных и тазобедренных суставов и т.д.

В заключение необходимо отметить, что применение препарата Кинезиа® у пациентов с РС и другими нейродегенеративными заболеваниями позволяет улучшить качество жизни этой категории пациентов, что является важным клиническим эффектом терапии.

Литература

- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020 Dec; 26(14): 1816–1821.
- Jankovic J. Gait disorders. *Neurol Clin* (2015) 33 - 249–268.
- Thompson P.D. Higher level gait disorders. *Curr Neurol. Neurosci Rep.*, 2007. –V.7. –P.290-294.
- Snijders A., van de Warrenburg B., Giladi N., et al. Neurological gait disorders in elderly people. *Lancet Neurology*, 2007. — V.6. — P.63-74
- Gold S. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler.* 2008;14(7):988-991.
- Kister I, Chamot E, Salter A, Cutter G, Bacon T, Herbert J. Disability in multiple sclerosis: A reference for patients and clinicians. *Neurology.* 2013;80(11):1018-1024. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182872855>
- Kohn CG, Baker WL, Sidovar MF, Coleman CI. Walking speed and health-related quality of life in multiple sclerosis. *Patient.* 2014;7(1):55-61. <https://doi.org/10.1007/s40271-013-0028-x>
- Salter A, Cutte G, Tyry T, Marrie R, Vollmer T. Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin.* 2009;26(2):493-500. <https://doi.org/10.1185/03007990903500649>
- Judge SI. Potassium channel blockers in multiple sclerosis: neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. *Pharmacol Ther* 2006;111:224–259
- Van Diemen HA, Polman CH, van Dongen TM, et al. The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. *Ann Neurol* 1992;32:123-130. doi: 10.1002/ana.410320203
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кинезиа® (фампридин), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытие пленочной, 10 мг. РУ ЛП-006620, дата регистрации 04.12.2020. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b3ce3bf1-6640-43c9-a16b-7bd6f69b2b04
- Goodman AD, Cohen JA, Cross A, et al. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Mult Scler.* 2007 Apr;13(3):357-68. doi: 10.1177/1352458506069538
- Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:1134-1141. doi: 10.1212/01.wnl.0000326213.89576.0e
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9665):732–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60442-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60442-6).
- Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;68(4):494–502. <https://doi.org/10.1002/ana.22240>
- Goodman AD, Bethoux F, Brown TR, et al. Long-term safety and efficacy of dalfampridine for walking impairment in patients with multiple sclerosis: Results of open-label extensions of two Phase 3 clinical trials. *Mult Scler.* 2015 Sep;21(10):1322-31. DOI: 10.1177/1352458514563591
- Hobart J, Ziemssen T, Feys P, Linnebank M, et al. Assessment of Clinically Meaningful Improvements in Self-Reported Walking Ability in Participants with Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III ENHANCE Trial of Prolonged-Release Fampridine. *CNS Drugs* (2019) 33:61–79. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0586-5>
- Ghorbanpour S, Rahimibarghani S, Rohani S, Rastkar M, Ghajarzadeh M. Fampridine for gait imbalance in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023 Sep;44(9):3059-3069. doi: 10.1007/s10072-023-06795-9
- Valet M, Quoilin M, Lejeune T, Stoquart G, Van Pesch V, El Sankari S, Detrembleur C, Warlop T. Effects of Fampridine in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs.* 2019 Nov;33(11):1087-1099. doi: 10.1007/s40263-019-00671-x
- Jensen HB, Ravnborg M, Dalgas U, et al. 4-Aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(2):97–113. <https://doi.org/10.1177/1756285613512712>
- Zörner B, Filli L, Reuter K, et al. Prolonged-release fampridine in multiple sclerosis: Improved ambulation effected by changes in walking pattern. *Mult Scler.* 2016 Oct;22(11):1463-1475. doi: 10.1177/1352458515622695
- Zhang E, Tian X, Zhou Y et al. Dalfampridine in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Feb 15;16(1):87. doi: 10.1186/s13023-021-01694-8
- Weller D, Lörincz L, Sutter T, et al. Fampridine-induced changes in walking kinetics are associated with clinical improvements in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2020 Sep 15:416:116978. doi: 10.1016/j.jns.2020.116978
- Bakirtzis C, Konstantinopoulou E, Langdon DW, et al. Long-term effects of prolonged-release fampridine in cognitive function, fatigue, mood and quality of life of MS patients: The IGNITE study. *Neurol Sci* 2019 Dec 15:395:106-112. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.004
- Luca C, Nadayil G, Dong Ch, et al. Dalfampridine in Parkinson's disease related gait dysfunction: A randomized double blind trial. *Neurol Sci.* 2017 Aug 15:379:7-11. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.011
- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020 Dec; 26(14): 1816–1821. doi: 10.1177/1352458520970841