

Možnosti zlepšení chůze u pacientů s roztroušenou sklerózou

Mgr. Klára Novotná, Ph.D.,^{1,2,3}, MUDr. Jana Lízrová Preiningerová¹

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

²Klinika rehabilitačního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

³MSrehab, z. s., Praha

Poruchy chůze jsou u roztroušené sklerózy (RS) jedním z nejvíce limitujících projevů. Cílem specifické léčby imunomodulačními léčivy (tzv. disease modifying drugs – DMD) je zastavení, nebo alespoň co největší potlačení aktivity onemocnění. Avšak i přesto se u některých pacientů objeví poruchy chůze. V tom případě je možné nabídnout symptomatickou farmakologickou léčbu nebo léčbu rehabilitační. Ze symptomatických léků je pro terapii poruch chůze určen především léčivý přípravek fampridin (Fampyra®), který je v ČR dostupný od roku 2011. V dubnu 2022 se podařilo pro tento lék získat úhradu ze zdravotního pojištění a je tedy možné, že ošetřující lékaři se nyní budou častěji setkávat s žádostmi o předpis tohoto preparátu. Cílem tohoto článku je shrnout možné benefity tohoto léčiva a popsat specifické podmínky úhrady. Dále budou zmíněny také možnosti rehabilitační terapie poruch chůze.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, chůze, fampridin, rehabilitace.

Improving gait in patients with multiple sclerosis

Gait impairment is among the most limiting symptoms in multiple sclerosis. The goal of specific treatment with immunomodulatory drugs (disease-modifying drugs, DMD) is to halt or at least suppress disease activity as much as possible. Despite this, gait impairment may occur in some patients. In such a case, it is possible to offer symptomatic pharmacological treatment or rehabilitation therapy. Symptomatic drugs intended to treat gait impairment particularly include the medicinal product fampridine (Fampyra®) which has been available in the Czech Republic since 2011. In April 2022, it became possible to receive reimbursement by health insurance for this drug; as a result, attending physicians may now be more likely to encounter requests for prescribing this preparation. The article aims to summarize possible benefits of this drug and describe specific conditions of reimbursement. Also discussed are the options of rehabilitation therapy for gait impairment.

Key words: multiple sclerosis, gait, fampridine, rehabilitation.

Úvod

Poruchy chůze jsou jedním z nejvýraznějších klinických projevů onemocnění roztroušená skleróza (RS). Konkrétně mohou být způsobeny jedním nebo kombinací více symptomů, které jsou způsobeny lokalizací zánětlivých lézí a následným neurodegenerativním poškozením. Nejčastějšími symptomy, které se na poruchách chůze u RS podílejí, jsou spastická paréza, ataxie, poruchy pro-

priocepce nebo vizu (Cameron et Wagner, 2011). Subjektivní hodnocení vlastní schopnosti chůze je také velmi ovlivněna únavou a psychosociálními faktory (Morris et al., 2002; Kalron et Aloni, 2018).

Objektivní hodnocení chůze

Na posouzení zachovalé schopnosti chůze je do značné míry založena **Kurtzkeho škála hodnocení neurologické disability (EDSS –**

Expanded Disability Status Scale), která stále představuje zlatý standart hodnocení míry neurologického deficitu. Tato škála je běžně používána u pacientů s RS v klinických studiích i každodenní praxi. Stupně 0–3,5 této škály jsou založeny na výsledcích neurologického vyšetření jednotlivých funkčních systémů. Pacienti na stupni 4,0 mají střední nebo lehkou disabilitu v několika funkčních systémech, ale jsou schopni samostatné chůze bez opory



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: Mgr. Klára Novotná, Ph.D., novotna.klara.k@gmail.com
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 00 Praha

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(3):239-244

Článek přijat redakcí: 12. 5. 2022

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2022

na minimálně 500 m. Osoby hodnocené stupněm 4,5 zvládnou chůzi bez pomůcky a bez nutnosti zastavení na minimálně 300 metrů. Při hodnocení stupněm 5,0 ujdou najednou již jen 200 metrů a na stupni 5,5 pak jen 100 metrů. Pro další stupeň EDSS 6,0 je podmínkou schopnost chůze na 100 metrů s využitím pomůcky a případně i krátkého zastavení pro odpočinek. Osoby s EDSS 6,5 pak potřebují při chůzi oboustrannou oporu (používají dvě hole nebo chodítko) a svedou takto ujit minimálně 20 metrů. Pacienti od stupně 7,0 jsou odkázáni na mobilitu s využitím mechanického nebo elektrického vozíku, přičemž na stupni 7,0 ještě přetrvává schopnost chůze s oporou cca 5 metrů. Další stupeň neurologického hodnocení se pak opírá spíše o zachovanou funkci horních končetin, stability trupu a schopnost sebeobsluhy (Kurtzke, 1983).

Kromě měření maximální vzdálenosti, kterou je pacient schopen samostatně ujit (používané pro zmiňované hodnocení EDSS), je nejběžnějším testem chůze osob s RS **Timed 25 foot walk test (T25FW)**. Při tomto testu se hodnotí maximální rychlá chůze na 7,62 metrů (tedy 25 stop). Test se provádí s využitím nezbytných kompenzačních pomůcek, které pacient běžně pro chůzi používá (např. hole, chodítko, peroneální AFO ortézy apod.). Měření chůze začíná z klidného stoje před značkou a pacient je instruován, aby šel co nejrychlejší bezpečnou chůzí za další vyznačenou značku. Test se provádí standardně dvakrát a používá se průměr z těchto dvou měření (čas v sekundách) (Fischer et al., 1999; Motl et al., 2017). Za normální hodnoty se považuje výkon 3 až 5 sekund (Kaufman et al., 2000). Osoby s výkonem 6 až 7,9 sekund mívají již omezení práce schopnosti, často potřebují pomůcku při chůzi a dopomoc při některých aktivitách svého běžného denního života. Pacienti chodící za 8 sekund a pomaleji častěji pobírají invalidní důchod a další sociální dávky. Také u nich zaznamenáváme výraznější omezení běžných aktivit a obvykle potřebují bilaterální oporu při chůzi (Goldman et al., 2013). Za klinicky významné zlepšení v testu Timed 25 foot walk test je považováno zkrácení času o 20 % (Hobart et al., 2013).

Pro doplnění celkového klinického obrazu poruch chůze je doporučené využít také

subjektivní hodnocení poruch chůze pacientem, v němž může pacient zaznamenat také vnímané změny své schopnosti chůze v terénu, po schodech, stabilitu stoje a chůze a další. K hodnocení se využívá standardizovaný dotazník **Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12)** s 12 otázkami, které se hodnotí na stupnici od 1 – žádné potíže až po stupeň 5 – extrémní omezení. Výsledné skóre se pak přepočítá na body od 0 do 100, kdy čím vyšší skóre, tím závažnější je vnímané narušení chůze (Hobart et al., 2003; Kolčava et al., 2021). Za klinicky významné se považuje snížení skóre o 8 bodů (Mehta et al., 2015). Bodové hodnocení 0–25 mívají pacienti, kteří zvládají práci mimo domov a chodí bez pomůcky, 25–49 bodů mívají pacienti s výraznými poruchami chůze, kteří již mají obtíže s mobilitou mimo domov. Pacienti, kteří svou chůzi hodnotí mezi 75 až 100 body, jsou často kvůli potížím s chůzí nezaměstnaní, často potřebují bilaterální oporu při chůzi a asistenci při denních aktivitách (Goldman et al., 2017).

Farmakologické možnosti ovlivnění poruch chůze

Cílem specifické léčby RS imunomodulačními léčivy (tzv. disease modifying drugs-DMD) je zastavení aktivity roztroušené sklerózy a dosažení tzv. stavu NEDA (No Evidence of Disease Activity) (Giovannoni et al., 2015). Symptomatická léčba u RS zahrnuje antispastickou léčbu, léčbu bolesti a další. Fampridin je jediný lék schválený ke zlepšení chůze u dospělých pacientů s RS. Lék fampridin (Fampyra®) je v ČR schválený k užívání již od roku 2011, avšak dosud nebyl hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Pacientům byl předepisován v režimu pro samoplátce nebo na zvláštní úhradu pojišťovny. V dubnu 2022 se ovšem podařilo pro tento lék získat u pacientů s EDSS 4,0–7,0 úhradu ze zdravotního pojištění, která je podmíněna doloženým efektem léčby (pomocí testu Timed 25 foot walk test a dotazníku MSWS-12). Konkrétně je úhrada podmíněna zlepšením chůze během prvních 4 týdnů léčby přípravkem Fampridin. Zlepšení chůze je pro účely úhrady definované zlepšením o 8 a více bodů v dotazníku MSWS-12 a zároveň zvýšením rychlosti chůze (změřené pomocí testu chůze Timed 25 foot walk test).

Ověření účinnosti terapie se následně provádí každých 6 měsíců. Pokud pacient nevykazuje při opakovaných měření zlepšení v dotazníku MSWS-12 nebo T25FW oproti stavu před zahájením léčby, musí být léčba ukončena.

Fampridin je blokátor draslíkových kanálů, který zlepšuje vedení akčního potenciálu na demyelinizovaných vláknech. Akční potenciál, neboli vzruch, je generovaný na membráně nervového vlákna na základě souhry napětově řízených sodíkových a draslíkových kanálů. Fyziologické rozmístění sodíkových a draslíkových kanálů na membráně je klíčové k zachování tohoto procesu.

Za normálních okolností jsou napětově řízené sodíkové kanály zodpovědné za generování akčního potenciálu nahromaděny zejména v oblasti Ranvierových zářezů a v internodální oblasti jsou zastoupeny méně. Napětově řízené draslíkové kanály, které zprostředkovávají rychlou repolarizaci membrány po akčním proudu sodíku, jsou četné zvláště v internodálních úsecích krytých myelinem. V demyelinizovaných oblastech jsou internodální draslíkové kanály odkryty, draslík může volně unikat, hladina membránového potenciálu se tak snižuje a brání rychlému přenosu vzruchu. Fampridin vazbou na odkryté draslíkové kanály snižuje únik iontového proudu a upravuje tím šíření akčního potenciálu v demyelinizovaných vláknech (McDonald et Clements, 2011).

Díky úpravě vedení vzruchu vlákny postižených drah dochází ke zlepšení funkce. Lék se podává perorálně 2× denně (10 mg po 12 hodinách). Terapeutický efekt je měřitelný již po 2–3 hodinách, kdy plazmatické hladiny dosahují terapeutické dávky (Henney et al., 2011). Efekt léku bohužel není pozorován u všech pacientů. V registračních studiích bylo použito přísné kritérium efektu léku, definované jako zlepšení rychlosti chůze nejméně u 3 ze 4 měření na léčbě v porovnání se stavem před nasazením i po vysazení léku. Tohoto kritéria dosáhlo asi 38 % pacientů, kteří byli označeni jako tzv. responderi. V klinických studiích došlo ke zlepšení rychlosti chůze u responderů v průměru o 25 %, zatímco pacienti na placebo se zlepšili o 5–7 %. Rychlost chůze byla ve studiích měřena T25FW testem (Goodman et al., 2009; Goodman et al., 2010).

INZERCE

Post hoc analýzy a poregistrační studie se zabývaly také měřením dalších funkcí a znamenaly zlepšení výkonu ve vytrvalostních testech chůze (Pavsic et al., 2015), zlepšení koordinace náročnějších testů chůze např. Six spot step test (Jensen et al., 2014) nebo Timed Up and Go test (Novotna et al., 2017). Zvýšení svalové síly bylo prokázáno pouze v některých studiích síly (Goodman et al., 2007; Jensen et al., 2014), stejně jako efekt na snížení spasticity (Goodman et al., 2007). Dlouhodobý efekt léčby fampridinem byl prokázán i po 1 a 2 letech léčby (Filli et al., 2017; Bakirtzis et al., 2018).

Metaanalýza z roku 2019 zahrnující 20 randomizovaných studií s více než 2 600 pacienty léčenými pomocí léku fampridin popisuje signifikantně významný efekt na zlepšení chůze na krátké vzdálenosti (Timed 25 foot walk test) a subjektivní hodnocení chůze (MSWS-12) (Valet et al., 2019).

Některé studie prokázaly také efekt na zlepšení jemné motoriky (v testu Nine hole peg test) (Allart et al., 2015; Pavsic et al., 2015), deprese (Pavsic et al., 2015), míry subjektivní únavy (Pavsic et al., 2015), verbální fluence (Magnin et al., 2015) a kvality života (Allart et al., 2015). Efekt na kognitivní funkce nebyl uspokojivě prokázán. Některé studie uváděly zlepšení v testu SDMT (Bakirtzis et al., 2018), jiné však neprokázaly zlepšení v testu PASAT (Pavsic et al., 2015). Jedna studie také prokázala zlepšení zrakových evokovaných potenciálů, ovšem zlepšení zrakové ostrosti prokázáno nebylo (Horton et al., 2013).

Většina studií realizovaných s lékem fampridin se zaměřovala pouze na hodnocení chůze a ostatní modality byly vyšetřovány pouze jako sekundární parametry. Ani metaanalýza z roku 2019 signifikantní efekt na zlepšení funkce ruky, kognice a únavu neprokázala (Valet et al., 2019).

Z hlediska bezpečnosti nebyly ve studiích popsány závažnější nežádoucí účinky. Mírné až středně závažné nežádoucí účinky zahrnovaly bolest hlavy, nespavost, závratě a infekce močových cest nebo nasopharyngitidy (Valet et al., 2019). V naší klinické praxi jsme zaznamenali jako nežádoucí účinek také zhoršení bolesti u pacientů s neuralgií trigeminu. Léčebný přípravek fampridin je kontraindikován u osob s anamnézou epileptických záchvatů, protože vlivem zlepšení přenosu vzruchu by

mohlo dojít k provokaci záchvatů. Při užívání tablet léku fampridin s postupným uvolňováním nedochází k dosažení plazmatických hladin, u nichž by bylo zvýšené riziko epileptogeneze. V klinických studiích se výskyt záchvatů u pacientů na placebo a pacientů na fampridinu nelišil. Postupné uvolňování fampridinu do krve a dodržení správných plazmatických koncentrací léku je zachováno pouze tehdy, je-li dodržen správný postup podávání léku, tedy užití jedné celé tablety 10 mg à 12 hod, spíše před jídlem. Pacientům je vhodné opakovaně zdůraznit, že lék se má polykat celý, nesmí se dělit, kousat, drtit či cucat. Vynechané dávky se nenahrazují a lék by neměl být užit v intervalu kratším než 8 hodin.

U osob se sníženou renální funkcí může být zpomaleno vylučování léku ledvinami a lék by měl být podáván s opatrností.

Efekt terapeutického účinku přípravku fampridine bude ilustrován na příkladu dvou kazuistik pacientů z naší klinické praxe.

Kazuistika 1

První pacientkou je 39letá žena s relaps-remitentní formou RS (s anamnézou délky trvání neurologických obtíží 15 let), v současnosti léčena natalizumabem. Klinicky dominují tyto příznaky: difúzní hypestezie HKK a DKK, snížená svalová síla HK a mírně porušená jemná motorika, síla trupu v normě, sfinkterové obtíže -urgence kombinovaná s retencí a urgentní inkontinencí, zrak je v normě. Chůze je spasticko ataktická o širší bazi, s bilaterální oporou o chodítko. Pro delší vzdálenosti používá mechanický vozík. Celkově trpí zvýšenou unavitelností. Míra neurologické disability je EDSS 6,5. Dosavadní farmakoterapie: natalizumab, cholekalciferol, aciklovir, escitalopram.

Před léčbou

Timed 25 foot walk test je 19,13 sekund. Výkon v Timed Up and Go testu (chůze na 3 metry s otočkou) je 20,13 sekund.

Po 14 dnech terapie fampridinem

Timed 25 foot walk test je 6,95 sekund (tedy klinicky významné zlepšení o 36,3 %). Výkon v testu Timed Up and Go je 8,81 sekund (tedy zlepšení o 43 %). Subjektivně pacientka vnímá výrazné zlepšení při přesunech, zlepšení rovnováhy a zmírnění spasticky dolních končetin.

Kazuistika 2

Pacient ve věku 33 let s relaps-remitentní formou RS (s anamnézou délky trvání obtíží 10 let), u kterého byla pro neefektivitu léků DMD 1. volby zvolena eskalační léčba. Z neurologických obtíží přetrvává rozostřené vidění, taktilní hypestezie na akrech HKK a DKK. Jemná motorika je v normě, taxie správná. Zrak je po prodělaných optických neuritidách zhoršen, přetrvává rozostřené vidění. Chůze je samostatná bez pomůcky s mírnou instabilitou. Motorika a další neurologické symptomy jsou výrazně zhoršeny při únavě a vlivem přehřátí. Celková míra neurologické disability hodnocena Kurtzkeho skórem EDSS 4,0.

Dosavadní farmakoterapie: natalizumab, pregabalin, cholekalciferol.

Před zahájení terapie fampridinem

Subjektivní hodnocení poruch chůze MSWS-12 je 56 bodů. Výkon v testu chůze Timed 25 foot walk test je 4,95 sekund. Svalová síla dolních končetin hodnocená testem Sit to stand 13 sekund. Hodnocení posturální stability pomocí přístroje BalanceMaster ve funkčním testu stoje za různých podmínek Sensory Organisation Test je 48 % (tedy nedostatečná posturální stabilita při klidném stoji, stoje s vyloučením zraku, stoje na labilní ploše i stoje s vestibulárními rušivými podněty).

Po 14 dnech terapie fampridinem

Subjektivní hodnocení poruch chůze MSWS-12 je 48 bodů. Výkon v testu chůze Timed 25 foot walk test je 4,11 sekund (zlepšení o 17 %). Výkon v testu Sit to stand 7,53 sekund (zlepšení o 43 %). Hodnocení posturální stability pomocí přístroje BalanceMaster ve funkčním testu Sensory Organisation Test je 71 % (přetrvává nedostatečná posturální stabilita při stoje na labilní ploše a stoje s vestibulárními rušivými podněty).

Rehabilitační možnosti ovlivnění poruch chůze

Z nefarmakoterapeutických metod se často využívá posilování oslabených svalů, ať již izolovaně nebo v rámci komplexních cviků (vycházejících z různých neurofyziologických metodik kinezioterapie), aerobní a balanční trénink. Posilování je možné s va-

INZERCE

hou vlastního těla nebo za využití cvičebních pomůcek (jako např. cvičební gumy) nebo posilovacích strojů (Kjølhed et al., 2012). Kromě izolovaného posilování svalů DKK se doporučuje také například zdravotní posilovací cvičení typu Pilates nebo praktikování jógy pro zlepšení funkce posturálních svalů trupu a dolních končetin (Fox et al., 2016). Posilování svalů je vždy potřeba doplnit také jejich následným protažením, aby nedocházelo ke kontrakturám svalů DKK, které mohou celkový funkční stav osob s RS velmi zhoršit. Osobám s vyšší mírou spastické dystonie se proto doporučuje zařadit pravidelné denní protahování svalů lýtek a stehů, aby nedošlo k rozvoji svalových kontraktur, které by dále výrazně limitovaly schopnost chůze (bez progresu neurologického nálezu) (Hoskocová et al., 2018). V případě výraznějšího motorického deficitu je někdy zapotřebí korigovat postavení kloubů nohy pomocí kompenzačních pomůcek. Pro osla-

bené dorzální flexory je možné využít aktivní posilování s využitím FES – funkční elektrostimulaci (v ČR jsou dostupné dva typy přístrojů – systém Walkaide® a systém Bioness®) (Miller et al., 2017). U této terapeuticko-kompenzační pomůcky je elektrostimulátor umístěn na manžetě pod kolenem, odkud se generuje impulz stimulující transkutánně nervus peroneus a tedy vedoucí k aktivaci dorzálních flexorů hlezna během švihové fáze kroku. Výrazná spasticita nebo zvýšená citlivost, ve smyslu parestzie nebo dysestezie může v některých případech využití pomůcky bránit, a proto je vždy na místě její individuální vyzkoušení s fyzioterapeutem. Bohužel však tato pomůcka není hrazena z veřejného zdravotního pojištění. Alternativou jsou peroneální pásky nebo peroneální ortézy (sériové nebo individuálně upravené), které pasivně podírají hlezenní kloub v neutrálním postavení a brání tak zakopnutí o nedostatečně zdvihnutou špičku při chůzi.

Vzhledem k většímu množství možných ortéz je opět vhodné pomůcku před jejím předpisem individuálně vyzkoušet, ideálně po konzultaci s fyzioterapeutem.

Závěr

V léčbě RS stále častěji dosahujeme moderními biologickými léky zastavení nebo alespoň co největší potlačení aktivity nemoci, avšak nástroj ke zlepšení pohybových funkcí máme dosud málo. Fampridin je jediný lék indikovaný ke zlepšení rychlosti chůze u pacientů s RS. Další možnost pro ovlivnění chůze představuje rehabilitační léčba prostřednictvím individuálně nastaveného cvičení, případně výběrem vhodných kompenzačních pomůcek.

Podpořeno MZ ČR-RVO-VFN64165.

Podpořeno výzkumným programem Karlovy univerzity: Cooperatio Neuroscience.

LITERATURA

- Allart E, Benoit A, Blanchard-Dauphin B, et al. Sustained-release fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life. *J Neurol*. 2015;262(8):1936-1945.
- Bakirtz 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. *J Neurol Sci*. 2018;395:106-112.
- Cameron MH, Wagner JM. Gait abnormalities in multiple sclerosis: pathogenesis, evaluation, and advances in treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(5):507-515.
- Filli L, Zörner B, Kapitza S, et al. Monitoring long-term efficacy of fampridine in gait-impaired patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2017;88(9):832-841.
- Fischer J, Rudick RA, Cutter GR, et al. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple Sclerosis Journal*. 1999;5(4):244-250.
- Fox EE, Hough AD, Creanor S, et al. Effects of Pilates-Based Core Stability Training in Ambulant People With Multiple Sclerosis: Multicenter, Assessor-Blinded, Randomized Controlled Trial. *Phys Ther*. 2016;96(8):1170-1178.
- Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(4):329-333.
- Goldman MD, Motl RW, Seagnelli J, et al. Clinically meaningful performance benchmarks in MS: timed 25-foot walk and the real world. *Neurology*. 2013;81(21):1856-1863.
- Goldman MD, Cohen JA, Cross A, et al. Identification and validation of clinically meaningful benchmarks in the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(10):1405-1414.
- 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.
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9665):732-738.
- Goodman AD, Cohen JA, Cross A, et al. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2007;13(3):357-368.
- Henney III HR, Faust B, et al. Effect of food on the single-dose pharmacokinetics and tolerability of dalfampridine extended-release tablets in healthy volunteers. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011;68(22):2148-2154.
- Hobart J, Blight A, Goodman A, et al. Timed 25-foot walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology*. 2013;80(16):1509-1517.
- Hobart J, Riazi A, Lamping DL, et al. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*. 2013;80(1):31-36.
- Horton L, Conger A, Conger D, et al. Effect of 4-aminopyridine on vision in multiple sclerosis patients with optic neuropathy. *Neurology*. 2013;80(20):1862-1866.
- Hoskocová MM, Gál O. Problematika spastické parézy u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Neurol. praxi*. 2018;17(Suppl. 4): Současné trendy v rehabilitaci pacientů s RS): 15-19.
- Jensen HB, Ravnborg M, Mamoei S, et al. Changes in cognition, arm function and lower body function after slow-release Fampridine treatment. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(14):1872-1880.
- Kalron A, Aloni R. Contrasting relationship between depression, quantitative gait characteristics and self-report walking difficulties in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;19:1-5.
- Kaufman M, Moyer D, Norton J, et al. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler*. 2000;6(4):286-290.
- Kjølhed T, Vissing K, Dalgas U, et al. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(9):1215-1228.
- Kolčava J, Sládečková M, Kočica J, et al. Validace dotazníku pro poruchy chůze u pacientů s roztroušenou sklerózou – česká verze MSWS-12; 2021.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444.
- Magnin E, Sagawa Y, Chamard L, et al. Verbal fluencies and fampridine treatment in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2015;74(5-6):243-250.
- McDonald S, Clements JN. Dalfampridine: a new agent for symptomatic management of multiple sclerosis. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011;68(24):2335-2340.
- Mehta L, McNeil M, Hobart J, et al. Identifying an important change estimate for the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12v1) for interpreting clinical trial results. *Multiple Sclerosis Journal-Experimental, Translational and Clinical*. 2015;1:2055217315596993.
- Miller L, McFadyen A, Lord CA, et al. Functional electrical stimulation for foot drop in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the effect on gait speed. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(7):1435-1452.
- Morris ME, Cantwell C, Vowels L, et al. Changes in gait and fatigue from morning to afternoon in people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002;72(3):361-365.
- Motl RW, Cohen AJ, Benedict R, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):704-710.
- Novotna K, Lizová J, Sobisek L, et al. What Variability of Treatment Effect of Fampridine Can We Expect in People with Multiple Sclerosis? *Journal of Multiple Sclerosis*. 2017;4(3):1-5.
- Pavsic K, Pelicon K, Ledinek AH, et al. Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2015;139:35-40.
- Valet M, Quoilin M, Lejeune T, et al. Effects of fampridine in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *CNS drugs*. 2019;33(11):1087-1099.