

Первичные цефалгии и нарушения когнитивных функций — патогенетически связанные коморбидные состояния

Искра Д.А., Лобзин В.Ю., Калыгин С.А.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проблема первичных головных болей имеет важное медико-социальное значение, поскольку до 3% взрослых лиц в популяции теряют возможности полноценного трудового и социального функционирования. Феномен центральной сенситизации является одним из основных патофизиологических звеньев первичной цефалгии. NMDA-рецепторы вовлечены как в инициацию, так и в поддержание механизмов долговременной центральной сенситизации. Активация этих рецепторов возбуждающим нейромедиатором глутаматом имеет значение в инициации первичных головных болей. В свою очередь, в развитии когнитивных нарушений важную роль играют механизмы глутаматергической эксайтотоксичности, также возникающий вследствие гипервозбудимости NMDA-рецепторов. Таким образом, очевидно, что механизмы изменения антиноцицептивной системы при первичных головных болях и развития глутаматергической эксайтотоксичности при деменциях тесно взаимосвязаны.

Взаимоотношение между соматическими симптомами, такими как головная боль при деменции и ее клиническими проявлениями, представляется в настоящее время большим, чем просто коморбидность. В отношении мигрени и головной боли напряжения показана четкая связь между выраженностью цефалгии и тяжестью когнитивных расстройств.

Таким образом, прослеживается достоверная взаимосвязь между развитием первичной головной боли и интеллектуально-мнестическим снижением, учитывая общность патофизиологических механизмов, что имеет важное практическое значение с позиции возможной коррекции препаратами-модуляторами NMDA-рецепторов. Мемантин оказывает терапевтический эффект не только в отношении когнитивных нарушений, но и существенно влияет на частоту и выраженность первичной головной боли.

Ключевые слова: первичная головная боль, деменция, мигрень, болезнь Альцгеймера, головная боль напряжения, сенситизация, NMDA-рецепторы

Primary headaches and cognitive disorders — pathophysiologically associated and comorbidity conditions.

Iskra D.A., Lobzin V.Yu., Kalygin S.A.

Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Abstract. Primary headaches (migraine, tension-type headache and other primary headaches) cause 3% of all disability cases in adult population, fully decrease possibilities of social functioning. The phenomenon of the central sensitization is one of the fundamental pathophysiological units of primary headaches. NMDA receptors are involved both in initiation and in maintaining of mechanisms of a long-term central sensitization. NMDA activation by glutamate play important role in the initiation of primary headaches. Cognitive impairment development also conducted with NMDA-excitotoxicity due to hyper excitability of NMDA receptors. Thus, it is evident that mechanisms of antinociceptive changes in primary headaches and development of a glutamate excitotoxicity are strongly interdependent.

Relationship between somatic symptoms, such as headache in dementia and cognitive symptoms now is represented more widely than just a comorbidity. The gravity of migraine, tension-type headache and severity of cognitive impairment are strongly connected.

Thus, the reliable interrelation between development of primary headache and cognitive decrease is traced, considering a community of pathophysiological mechanisms that has important practical value due to possible correction by NMDA-antagonists. Memantine not only slows the progression of cognitive symptoms in dementia, but also significantly influences the frequency and expressiveness of primary headache.

Key words: primary headache, dementia, migraine, Alzheimer's disease, tension-type headache, central sensitization, NMDA receptors

Когнитивные нарушения являются наиболее частым и распространённым клиническим проявлением дегенеративной и цереброваскулярной патологии головного мозга. В настоящее время деменция зарегистрирована у 47,5 млн. пациентов в общей популяции, а ежегодный

рост заболеваемости составляет 7,7 млн. больных. Нельзя не отметить, что когнитивные расстройства значительно ухудшают социальную адаптацию пациентов, являясь одной из основных причин инвалидизации лиц старшей возрастной группы. Однако выявление данной патологии на ран-

них стадиях позволит начать своевременное патогенетическое лечение, способствующее замедлению или предотвращению развития когнитивных нарушений, что, безусловно, приведет к повышению уровня жизни таких пациентов [1, 2].

Основываясь на приведенных данных, особое внимание необходимо уделять факторам риска развития когнитивных нарушений, а также прогрессирующим стадиям когнитивных расстройств. В настоящее время известно, что риск развития когнитивных нарушений сосудистого и нейродегенеративного генеза повышается при диабете, гипергомоцистеинемии, дислипидемии, токсическом ожирении, артериальной гипертензии, метаболическом синдроме, генетических мутациях [3]. В течение последних лет написаны единичные работы о возможном определении первичных головных болей как фактора риска когнитивных нарушений [4, 5, 6, 7]. Учитывая, что первичные цефалгии имеют довольно высокую частоту встречаемости, достигающую в общей популяции при головной боли напряжения 80%, а при мигрени — 14%, разбор результатов статистических анализов, проведенных в этих исследованиях, с последующей оценкой, будет довольно важен и перспективен для теоретической и практической медицины [8].

Цель исследования: посредством анализа данных отечественных и зарубежных литературных источников определить роль и место первичных головных болей в развитии когнитивных расстройств.

Результаты проведенных исследований на больших выборках пациентов с использованием методов и средств современной статистики свидетельствуют о подтвержденном повышении риска развития болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и деменции с тельцами Леви у пациентов с мигренью [5, 6, 9]. Достоверные причины пока не ясны. Первоначально данное обстоятельство объяснялось сходными факторами риска развития этих патологий. В настоящее же время принята нейроваскулярная концепция патогенеза мигрени, предполагающая опосредованное участие сосудистого компонента в развитии болевой атаки [8]. Таким образом, микроангиопатии при сахарном диабете, артериальная гипертензия, сосудистые факторы в рамках других коморбидных состояний, которые способствуют развитию когнитивных расстройств, могут иметь определенное значение и для динамики мигрени.

Коморбидность мигрени и сосудистой патологии достаточно хорошо изучена, а вышеуказанные факторы риска играют важнейшую роль в дебюте прогрессировании сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [10, 11, 12]. У данной группы пациентов инсульты встречаются в 1,5 раза, а инфаркт миокарда примерно в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Так же обращает на себя внимание повышение вероятности выявления в головном мозге очагов сосудистого генеза при нейровизуализации у пациентов с субклиническим течением сосудистого процесса и ми-

гренью с аурой почти в 14 раз. Приблизительно на 40% у пациентов с мигренью возрастает риск смертности от сосудистых заболеваний.

Однако статистический анализ валидных выборок пациентов показал отсутствие связи ассоциации мигрени и сосудистой патологии с факторами риска развития последних. Вероятность развития сосудистых расстройств у пациентов с факторами риска была повышена в равной степени как при мигрени, так и без нее. В то же время гендерная принадлежность (женский пол) представлялась более значимой причиной выявленной коморбидности. В связи с этим, к возможным причинам ассоциации мигрени с сосудистой патологией относятся: провоспалительный и прокоагулянтный статус пациентов; приём пациентами триптанов; микроэмболии при патологии овального окна; периодические эпизоды ишемии мозга, сопровождающие феномен распространяющейся корковой депрессии при мигренозных атаках [6, 13, 14].

В результате анализа причин ассоциации мигрени и когнитивных расстройств были получены схожие результаты. Вероятность развития когнитивных расстройств у пациентов с факторами риска развития данной патологии была повышена в равной степени как у пациентов с мигренью, так и у пациентов без нее. Частота возникновения когнитивных расстройств достоверно повышалась у женщин с мигренью, а также у пациентов с тяжелыми частыми эпизодическими и хроническими формами цефалгий [5, 6].

Норвежские учёные с 1984 по 2008 год проводили лонгитюдное трехстадийное исследование, направленное на поиск ассоциаций между цефалгиями немигренозного происхождения и когнитивными расстройствами. По результатам исследований была подтверждена взаимосвязь данных патологий [7]. Исследование действительно проводилось по всем правилам доказательной медицины, однако авторы не учли одного существенного недостатка — однозначно определить форму немигренозных головных болей, повышающих вероятность возникновения когнитивных расстройств, не представлялось возможным в результате специфики критериев отбора.

Однако, основываясь на опыте предыдущих исследователей, группа учёных из Тайваня провела национальное ретроспективное популяционное когортное исследование, изучающее головную боль напряжения как фактор риска развития когнитивных нарушений [4]. База данных для статистического анализа насчитывала почти 14 тысяч пациентов с диагностированной головной болью напряжения в период с 2000 по 2006 год. Более 55 тысяч респондентов составляли контрольную группу, а набор материала завершился в 2011 году. В обеих выборках выделялись подгруппы с наличием факторов риска развития когнитивных нарушений (диабет, сердечная недостаточность, инсульт, депрессия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, мигрень, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, черепно-мозговая трав-

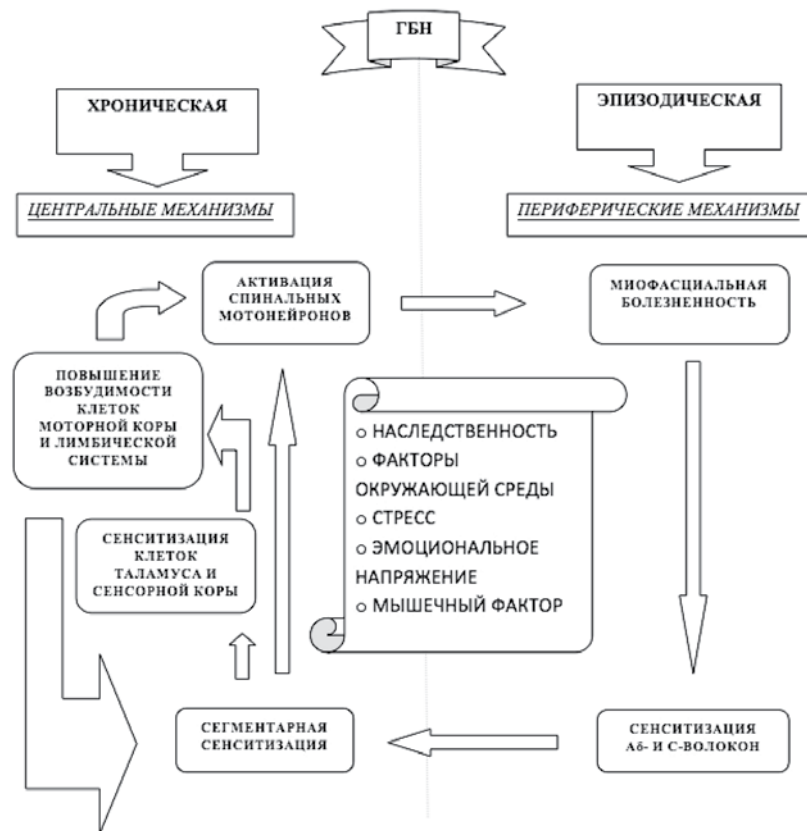


Рис. 1. Этиопатогенез головной боли напряжения

ма, болезнь Паркинсона, хроническая обструктивная болезнь легких). В результате исследований повышенная вероятность развития когнитивных нарушений была определена у пациентов с головной болью напряжения. При этом когнитивные расстройства также чаще возникали в старших возрастных группах, у лиц женского пола и при хронических формах цефалгии. Коморбидная патология, не являясь определяющим фактором, увеличивала вероятность возникновения когнитивных нарушений.

Риск развития когнитивных нарушений действительно повышается у пациентов с головной болью напряжения, однако, общие факторы риска этих заболеваний, в данном случае, не играют значимой роли, но определяется прямо пропорциональная зависимость между тяжестью цефалгий и частотой отсроченно развивающихся когнитивных расстройств. Такие данные свидетельствуют о том, что механизмы развития хронической головной боли одновременно могут являться и факторами, предрасполагающими к деменции. Феномен центральной сенситизации — повышение возбудимости церебральных и спинальных нейронов ноци- и антиноцицептивной систем, играет важнейшую роль в генезе хронических форм цефалгий.

Основываясь на результатах исследования патогенеза головной боли напряжения можно утверждать, что хроническая форма цефалгии развивается из частой эпизодической боли, а по-

добное прогрессирование цефалгии наблюдается у лиц, в свою очередь предрасположенных к центральной сенситизации (Рисунок 1). В результате длительной болевой импульсации стриггерных зон избыточно тонизированных перикраниальных мышц и мышц верхнего плечевого пояса у этих пациентов повышается возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва. Можно предположить, что эта сенситизация также потенцируется нарушениями супрануклеарного и супраспинального торможения ноцицептивной передачи. В результате нарушения нисходящего контроля изменяется функционирование афферентных $A\beta$ -волокон клеток задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва, они начинают стимулировать ноцицептивные нейроны, вместо должного ингибирования $A\delta$ - и C -волокон по механизму пресинаптического торможения. Это приводит как к снижению порога их возбуждения, так и к увеличению числа клеток, задействованных в обработке болевого сигнала на стволовом и спинальном уровне. Значительно возрастающая афферентация с расширенных рецептивных полей влечет за собой сенситизацию нейронов сенсорной коры и таламуса. Посредством этих структур осуществляется активация эфферентных модулей лимбической системы и моторной коры. Активация этих зон приводит к ослаблению эфферентного торможения и, следовательно, к значительному ухудшению ноцицеп-

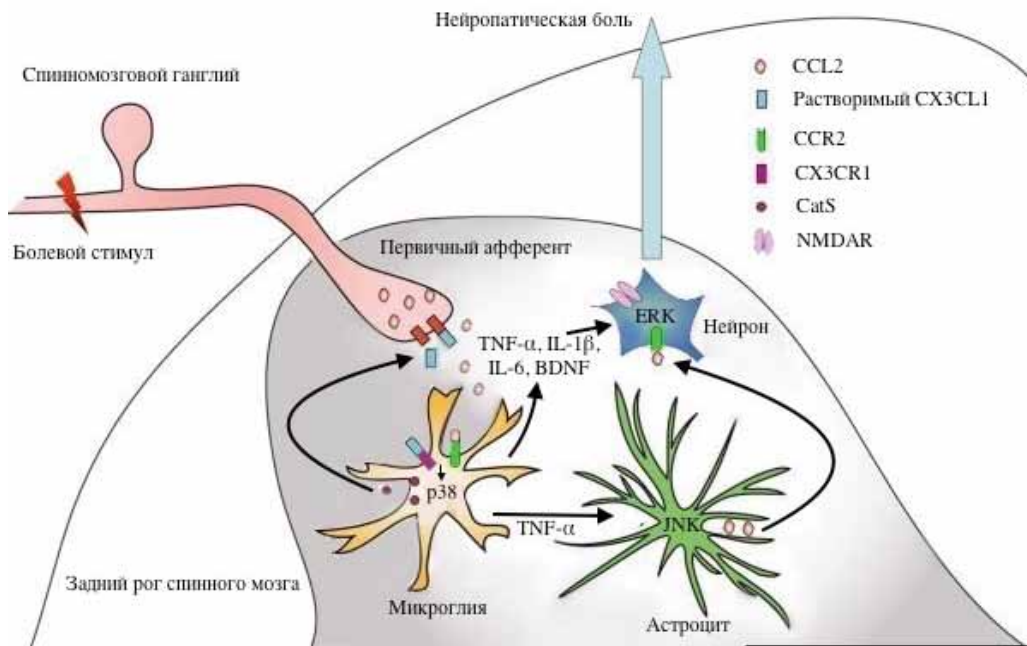


Рис. 2. Механизмы центральной сенситизации при нейропатической боли (Адаптировано из [15])

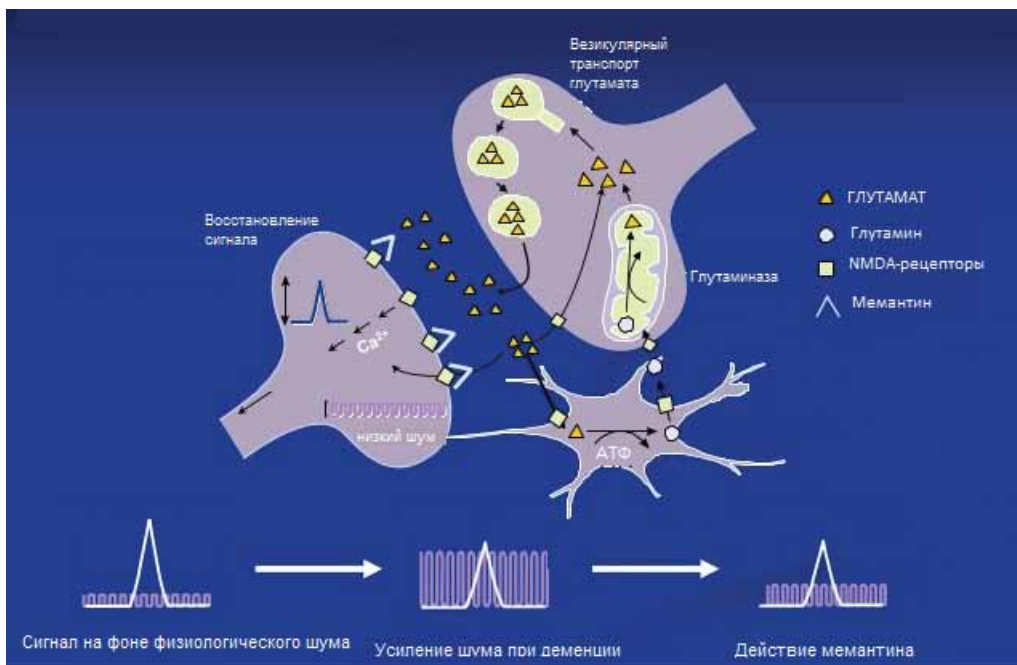


Рис. 3. Глутамин-глутаматная NMDA-рецепторная система в норме и при деменции (адаптировано из [28]).

тивной передачи с развитием так называемой генерализованной гипералгезии. Кроме того, активация периферических мотонейронов стволового и спинального уровня потенцирует напряжением перикраниальных мышц и мышц плечевого пояса.

Развитие центральной сенситизации реализуется посредством NMDA (N-метил D-аспартат) рецепторов — основных анатомических субстратов синапсов нейронов задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва, ответственных за прием и кодировку болевого сигнала. Активация NMDA-рецепторов происходит под воздействием главного быстро возбуждающего нейротрансмиттера центральной нервной системы — глутамата. При хроническом болевом синдроме заметно изменяется функционирование глиальных элементов (микроглии и астроцитов) в зоне первого переключения ноцицептивного сигнала (Рис.2). Болевая импульсация приводит к выделению хемокинов (CX3CL1 и CCL2) с поверхности нейронов спинномозговых ганглиев и экспрессии хемокиновых рецепторов (CX3CR1 и CCR2) микроглиальных клеток. Активация этих рецепторов индуцирует внутриклеточное фосфорилирование по p38 сигнальному пути (p38 — митоген-активируемая протеинкиназа), что приводит к образованию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 — интерлейкин 1 β , интерлейкин 6), факторов роста (TNF- α — фактор некроза опухоли альфа, BDNF — нейротрофический фактор головного мозга), а также некоторых протеаз (CatS — лизосомальная цистеиновая протеаза катепсин S). Последняя расщепляет хемокин CX3CL1 на поверхности нейронов спинномозговых ганглиев и астроцитов в сером веществе спинного мозга, что приводит к дальнейшей активации микроглии. Провоспалительные цитокины и факторы роста тонизируют NMDA-рецепторы нейронов спинного мозга. Кроме того TNF- α активирует сигнальный путь JNK (c-Jun-N-terminal kinase — митоген-активируемая протеинкиназа) в астроцитах, что вызывает выделение ими хемокина CCL2 и экспрессию хемокиновых рецепторов CCR2 нейронов спинного мозга. В последних запускается сигнальный путь ERK (extracellular signal-regulated kinase — митоген-активируемая протеинкиназа), что также ведет к активации NMDA-рецепторов спинальных нейронов и центральной сенситизации. Посредством вышеуказанных процессов усиливается выработка провоспалительных цитокинов и хемокинов, повышающих тонус ноцицептивного рецепторного аппарата. Такие изменения приводят к облегчению действия глутамата на NMDA-рецепторы, а каскад последующих биохимических превращений ведет к накоплению внутриклеточного кальция и высвобождению болевых медиаторов [15, 16, 17, 18].

Схожие механизмы лежат в основе патогенеза когнитивных расстройств, при которых наблюдается патологическая глутаматная активация NMDA-рецепторов, наряду с холинергическими механизмами (Рис.3). Патологиче-

ски измененная (избыточная) глутаматергическая передача препятствует распознаванию учающих сигналов на фоне постоянного высокого уровня «шума» (непрерывной активации NMDA-рецепторов). При возбуждении NMDA-рецепторов повышается мембранная проницаемость для ионов кальция, а при избыточной стимуляции наблюдается кальциевая эксайтотоксичность, митохондриальная нейрональная дисфункция и запуск механизмов апоптоза [19].

Отдельное внимание стоит уделить анальгетическим эффектам антагонистов NMDA-рецепторов у пациентов с головными болями в рамках гипотезы о патогенетической общности когнитивных нарушений и хронических цефалгий [20, 21]. Значительно более хорошие результаты были получены при лечении цефалгий у женщин. В этой связи было высказано интересное предположение о причинах, позволяющих объяснить гендерную тропность хронических цефалгий и их более частую ассоциацию с когнитивными расстройствами у пациентов женского пола. В основе высказанной гипотезы лежат экспериментальные данные, указывающие на значительно более высокую (в 2,8 раза) активность NMDA-рецепторов в нейронах ганглиев спинного мозга самок крыс по сравнению с самцами. При этом активность NMDA-рецепторов у самок крыс при добавлении эстрадиола возрастала существенно больше, чем у самцов [21]. Предложенная гипотеза требует подробного клинического изучения, однако она, безусловно, имеет право на существование, так как можно привести несколько общеизвестных фактов, а именно: женщины обладают более высокой способностью к обучению, особенно в первые годы жизни (речь, ходьба), но также и болезнь Альцгеймера у лиц женского пола встречается в 3 раза чаще.

Механизм действия антагониста NMDA-рецепторов мемантина (акатинола) связан с возможностью препарата физиологически активировать NMDA-рецепторы при передаче сигнала и одновременно блокировать чрезмерную патологическую стимуляцию. При длительном применении данного препарата наблюдается блокада NMDA-рецепторов и закрытие ионотрофных каналов, что приводит к стабилизации клеточной мембраны, нормализации гомеостаза кальция, тем самым реализуется нейропротективный эффект мемантина. Эффективность оригинального мемантина в отношении профилактики мигрени и уменьшения частоты приступов была выявлена в результате четырех крупных исследований, при применении дозировки 10 мг/сутки [22]. Кроме того, был выявлен положительный эффект в отношении рефрактерной мигрени в дозе 20 мг/сут., когда спустя месяц активного применения интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале у таких больных снизилась с 8,8 до 3,6 баллов. Показана эффективность применения оригинального мемантина в дозах 10–20 мг в сутки у пациентов с рефрактерной мигренью, устойчивой к различным вариантами противорецидивной терапии [20]. Отмечено

снижение частоты и интенсивности мигренозных атак. В другом плацебо-контролируемом исследовании при участии 60 пациентов с мигренью, применение оригинального мепамтина в течение 12 недель снижало частоту приступов в 2,3 раза (95% ДИ 1,1-3,5). Отмечено уменьшение числа дней в течение месяца, во время которых пациенты испытывали мигренозные атаки до 2,7 (0,6) по сравнению с 8,1 (0,8) в группе, получавшей плацебо [23]. Получены положительные сведения и в отношении редукции кластерных головных болей (в особенности эпизодических) [24].

Гипотеза о патогенетической общности когнитивных нарушений и хронических цефалгий подтверждается, в том числе, терапевтической эффективностью повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции. Похожие протоколы проведения процедуры успешно используются как для лечения когнитивных расстройств, так и в терапии головной боли напряжения и мигрени [25]. Выявлена эффективность высокочастотной стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры в дополнении с когнитивным обучением в лечении легкой болезни Альцгеймера [26]. Доказано, что эффекты данного метода реализуются, в том числе, через глутаматергическую систему [27].

Выводы. По результатам проведенного нами исследования установлено, что первичные цефал-

гии и когнитивные расстройства — это коморбидная патология, имеющая общие звенья патогенеза. Вероятность возникновения деменции у пациентов с цефалгией возрастает при хронических или тяжелых эпизодических формах краниалгий, у женщин в возрасте старше 65 лет, а также в случае наличия сопутствующих факторов риска развития когнитивного дефицита. В дополнение стоит отметить, что лица, страдающие первичными головными болями в молодом возрасте, имеют более высокий риск развития интеллектуально-неместических нарушений.

Определение взаимосвязи отдельных звеньев патогенеза первичных головных болей и когнитивных расстройств позволит прогнозировать вероятность развития последних у пациентов с различными формами цефалгий и проводить профилактику в соответствующих группах риска (препаратами, снижающими выраженность центральной сенситизации), а также своевременно назначать корректное лечение обоих патологических состояний с применением модуляторов NMDA-рецепторов (акаинола). При введении с стандартную практику оценку когнитивных функций у пациентов с цефалгиями, а особенно с головной болью напряжения, можно добиться раннего выявления когнитивного дефицита в определенных случаях.

Литература

1. Деменция. Информационный бюллетень №362 // Всемирная организация здравоохранения. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru/> (Дата обращения: 21.07.2017 г.)
2. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д., Самородов А.В., Мясогедов С.Н., Бокшиа И.С. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение). — *Журневрол и психиатр.* — 2013. — №113. — С. 45-53.
3. Reitz C., Brayne C., Mayeux R. *Epidemiology of Alzheimer disease.* — *Nature Reviews Neurology.* — 2011. — Vol.7. — P. 137-152.
4. Yang F-C, Lin T-Y, Chen H-J, Lee J-T, Lin C-C, Kao C-H *Increased Risk of Dementia in Patients with Tension-Type Headache: A Nationwide Retrospective Population-Based Cohort Study.* *PLOS ONE.* — 2016. — Vol.11. e0156097.
5. Fereshtehnejad S.M., Damangir S., Cermakova P., Aarsland D., Eriksdotter M., Religa D. *Comorbidity profile in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease: a linkage study between the Swedish Dementia Registry and the Swedish National Patient Registry.* — *Alzheimers Res Ther.* — 2014. — Vol.6. — P. 65.
6. Hagen K., Stordal E., Linde M., Steiner T.J., Zwart J.A., Stovner L.J. *Headache as a risk factor for dementia: a prospective population-based study.* — *Cephalalgia.* — 2014. — Vol. 34. — P. 327-335.
7. Rottereng A.K.S, Bosnes O., Stordal E., et al. *Headache as a predictor for dementia: The HUNT Study.* — *The Journal of Headache and Pain.* — 2015. — Vol.16. — P. 89.
8. Осипова В.В. *Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: практическое руководство.* — Москва: Мед. информ. агентство: Российское о-во по изучению головной боли. — 2014. — 329 с.
9. Morton R., Tyas S. *Does a history of migraines increase the risk of Alzheimer's disease or vascular dementia?* — *Alzheimers Dement.* — 2012. — Vol.8. — P. 504.
10. Bigal M.E., Kurth T., Santanello N., et al. *Migraine and cardiovascular disease: A population-based study.* — *Neurology.* — 2010. — Vol.74. — P. 628-635.
11. Kruit M.C., van Buchem M.A., Launer L.J., Terwindt G.M., Ferrari M.D. *Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA-study.* *Cephalalgia: an international journal of headache.* — 2010. — Vol.30. — P. 129-136.
12. Kurth T., Winter A.C., Eliassen A.H., Dushkes R., Mukamal K.J., Rimm E.B., Willett W.C., Manson J.E., Rexrode K.M. *Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study.* *BMJ.* 2016. 353 : i2610
13. Goulart A.C., Santos I.S., Lotufo P.A., Benseñor I.M. *Cephalalgia. Gender aspects of the relation-*

- ship between migraine and cardiovascular risk factors: A cross-sectional evaluation in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). — 2015. — Vol.35. — P. 1103-1114.
14. Sacco S., Pistoia F., Degan D., Carolei A. Conventional vascular risk factors: their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. — *Cephalalgia*. — 2015. — Vol.35. — P.146-164.
 15. Gao Y.J., Ji R.R. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain. — *Pharmacol Ther.* — 2010. — Vol.126. — P. 56-68.
 16. Gao Y.J., Ji R.R. Targeting astrocyte signaling for chronic pain. *Neurotherapeutics*. 2010. Vol. 7(4). P. 482-493.
 17. D'Mello R., Marchand F., Pezet S., McMahon S.B., Dickenson A.H. Perturbing PSD-95 interactions with NR2B-subtype receptors attenuates spinal nociceptive plasticity and neuropathic pain. *MolTher*. 2011. Vol. 19(10). P. 1780-1792.
 18. Mantyh P.W., Koltzenburg M., Mendell L.M., Tive L., Shelton D.L. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology*. 2011.Vol. 115(1). P. 189-204.
 19. Лобзин, В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 11. С. 72-79.
 20. Huang L., Bocek M., Jordan J.K., Sheehan A.H. Memantine for the prevention of primary headache disorders. — *Ann Pharmacother.* — 2014. — Vol.48. — P. 1507-1511.
 21. Lindelof K., Bendtsen L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache—a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia*. 2009. Vol. 29(3). P. 314-21.
 22. Spengos K., Theleritis C. and Paparrigopoulos T. Memantine and NMDA Antagonism for Chronic Migraine: A Potentially Novel Therapeutic Approach? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008. Vol. 48. P. 284–286.
 23. Noruzzadeh R., Modabbernia A., Aghamollai V., Ghaffarpour M, Harirchian MH, Salahi S, Nikbakht N, Noruzi N, Tafakhori A. Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Headache*. 2016. Vol. 56(1). P. 95-103.
 24. Venturelli E., Rao R., Charles A. Memantine for prevention of cluster headache: a possible new treatment? *J Headache Pain*. 2010. Vol. 11(suppl 1):S63.
 25. Искра Д.А., Фрунза Д.Н. Повторная транскраниальная магнитная стимуляция в лечении хронических головных болей напряжения. — *Вестник Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова*. — 2012. — Т.39. — С.34–38.
 26. Benussi A., Padovani A., Borroni B. Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Disease and Cortical Dementias. — *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. — 2015. — Vol.5. — P.197.
 27. DosSantos M.F., Ferreira N., Toback R.L., Carvalho A.C., DaSilva A.F. Potential Mechanisms Supporting the Value of Motor Cortex Stimulation to Treat Chronic Pain Syndromes. *Front Neurosci*. 2016. 10:18.
 28. Kwok R.P.S., Lundblad J.R., Chrivia J.C., et al. Nuclear protein CBP is a coactivator for the transcription factor CREB. — *Nature*. — 1994. — Vol.370. — P. 223–226.

Сведения об авторах

Искра Дмитрий Анатольевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: iskradm@mail.ru

Лобзин Владимир Юрьевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Калыгин Серафим Андреевич — врач-невролог, кафедра нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: ksaask.spb@mail.ru