

Ką naujo sužinojome apie galvos skausmą per COVID-19 pandemiją? Literatūros apžvalga

E. Januškevičiūtė*

J. Grigaitė**

K. Ryliškienė**

**Vilniaus universitetas,
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universitetas,
Medicinos fakultetas,
Neurologijos centras*

Santrauka. Galvos skausmas – vienas dažniausių su koronavirusu 2019 (COVID-19) susijusių neurologinių simptomų, kuris gali imituoti pirminių galvos skausmų fenotipus. COVID-19 ir karantinas turėjo įtakos ir pirminiam galvos skausmui bei gydymo prieinamumui. Aktualus tapo migrenos gydymo anti-CGRP (angl. *calcitonin gene-related peptides*) monokloniniais vaistais saugumas. Pradėjus vykdyti masinę vakcinaciją, susidurta su dar vienu iššūkiu – su vakcina susijusiu galvos skausmu, kuris yra dažniausias neurologinis nepageidaujamas reiškinys, ir retesne komplikacija – smegenų veninių sinusų tromboze. Šiame straipsnyje trumpai apžvelgiamas COVID-19 sukeltas galvos skausmas, jo charakteristikos, vakcinacijos sukeltas galvos skausmas. Aptariamas COVID-19 ir karantino poveikis pirminiam galvos skausmui, anti-CGRP monokloninių antikūnų saugumas, nuotolinio ligojų konsultavimo privalumai ir trūkumai.

Raktažodžiai: COVID-19 sukeltas galvos skausmas, pirminis galvos skausmas, karantinas, nuotolinės konsultacijos, anti-CGRP monokloniniai antikūnai.

ĮVADAS

Praėjus keleriems metams nuo koronaviruso 2019 (COVID-19) pandemijos pradžios, jau žinoma, kad sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2 (SARS-CoV-2) paveikia ne tik kvėpavimo takus, bet ir centrinę bei periferinę nervų sistemas, sukeldamas galvos skausmą, svaigimą, sąmonės sutrikimą, anosmiją, ageuziją ar apetito praradimą [1, 2]. Galvos skausmas yra vienas dažniausių su COVID-19 susijusių neurologinių simptomų, kuris gali imituoti pirminių galvos skausmų fenotipus [3, 4]. Jis gali pasireikšti dar prodromo metu ir, manoma, tai yra susiję su trumpesne COVID-19 eiga bei geresne prognoze. Kita vertus, skausmas gali išlikti ir pasveikus, ypač, jei ūminėje infekcijos fazėje stebėta didelė citokinų audra [5]. Be to, ne tik COVID-19 pandemija, bet ir pats karantinas turėjo įtakos pirminiam galvos skausmui, iškilo

klausimų dėl migrenos gydymo anti-CGRP (angl. *calcitonin gene-related peptide*) monokloniniais antikūnais saugumo ir efektyvumo, CGRP veikiančių vaistų naujų taikymo galimybių COVID-19 infekcijai gydyti [6]. Pradėjus vykdyti masinę vakcinaciją, teko susidurti su dar vienu iššūkiu – su vakcina susijusiu galvos skausmu, kuris yra dažniausias neurologinis nepageidaujamas reiškinys [7–10].

Šiame straipsnyje apžvelgiama COVID-19 sukulto galvos skausmo epidemiologija, patofiziologija, skausmo charakteristika, fenotipai, gydymas ir prognozė. Taip pat aptariamas galvos skausmas po persirgus COVID-19 infekcijos ir vakcinacijos sukeltas galvos skausmas. Išanalizuojamas COVID-19 ir karantino poveikis pirminiam galvos skausmui, gydymo anti-CGRP preparatais taikymo galimybės ir nuotolinio konsultavimo iššūkiai karantino metu.

COVID-19 SUKELTAS GALVOS SKAUSMAS

Epidemiologija

Tikslus galvos skausmo pasireiškimo dažnis, sergant COVID-19, yra neaiškus. Galvos skausmo paplitimas

Adresas:

*Edvina Januškevičiūtė
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
El. paštas edvina.januskeviciute@gmail.com*

© Neurologijos seminarai, 2022. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

1 lentelė. Galvos skausmo paplitimo dažnis, sergant COVID-19 infekcija [12–15]

Autorių pavardės, metai	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų grupės	Galvos skausmo paplitimo dažnis	Skirtumai tarp grupių
Islam ir kt., 2020 [12]	14 275	– Kritiškai sunkūs ir lengva COVID-19 forma sergantys – Išgyvenę ir neišgyvenę COVID-19 pacientai	10,1 %	Nėra reikšmingo skirtumo tarp grupių.
Fernández-de-las-Peñas ir kt., 2021 [13]	28 438	Nehospitalizuoti ir hospitalizuoti COVID-19 pacientai	10,2 %	Ūminiu ligos periodu galvos skausmas dažniau pasitaikė tarp nehospitalizuotų pacientų (58 %), lyginant su hospitalizuotais (31,1 %).
Mutiawati ir kt., 2021 [14]	104 751	Sergantys COVID-19 ir sergantys kitomis kvėpavimo takų virusinėmis infekcijomis	25,2 %	Galvos skausmas 1,7 karto labiau paplitęs tarp sergančiųjų COVID-19, lyginant su pacientais, sergančiais kitomis kvėpavimo takų virusinėmis infekcijomis (ŠS 1,7, p = 0,04).
Misra ir kt., 2021 [15]	145 721	Pacientai, sergantys COVID-19	13 %	–

COVID-19 – koronavirusas 2019, ŠS – šansų santykis.

2 lentelė. Galvos skausmo fenotipų, būdingų COVID-19, diagnostiniai kriterijai pagal Tarptautinę galvos skausmo klasifikaciją, 2018 m. [24]

	Sisteminės virusinės infekcijos sukeltas galvos skausmas	Migrena be auros	Įtampos tipo galvos skausmas	Kosulio sukeltas galvos skausmas
A	Bet kokios trukmės galvos skausmas, atitinkantis C kriterijų	Bent 5 priepuoliai, atitinkantys B–D kriterijus	Bent 10 galvos skausmo epizodų, pasireišusių vidutiniškai < 1 dieną per mėnesį (< 12 dienų per metus) ir atitinkančių B–D kriterijus	Bent du galvos skausmo epizodai, atitinkantys B–D kriterijus
B	Atitinka abu kriterijus: 1. diagnozuota sisteminė virusinė infekcija; 2. nėra meningito ar encefalito požymių.	Galvos skausmo priepuoliai, trunkantys 4–72 val. (kai negydoma arba nesėkmingai gydoma)	Trunka nuo 30 min. iki 7 d.	Atsiranda ir yra susiję tik su kosuliu, stanginimusi ir (ar) atliekant kitą Valsalvos manevrą.
C	Priežastinio ryšio įrodymas bent 2 požymiais: 1. galvos skausmas atsirado tuo pačiu metu, kaip ir virusinė infekcija; 2. galvos skausmo pablogėjimas siejamas su sisteminės virusinės infekcijos paūmėjimu; 3. galvos skausmo intensyvumo sumažėjimas siejamas su sveikimu dėl sisteminės virusinės infekcijos; 4. galvos skausmas turi 1 arba 2 skausmo charakteristikas: a) difuzinis skausmas; b) vidutinio ar didelio intensyvumo.	Galvos skausmas turi bent 2 iš toliau išvardintų 4 charakteristikų: 1. vienpusis, 2. pulsuojantis, 3. vidutinio ar stipraus intensyvumo, 4. pasunkėjantis įprasto fizinio aktyvumo metu (vaikstant, lipant laiptais) arba fizinio krūvio vengimas.	Galvos skausmas turi bent 2 iš toliau išvardintų 4 charakteristikų: 1. abipusis, 2. spaudžiantis ar veržiantis (nepulsuojantis), 3. lengvo ar vidutinio intensyvumo, 4. nepasunkėja įprasto fizinio aktyvumo metu (vaikstant, lipant laiptais).	Staigi pradžia
D	Negali būti priskiriamas kitai galvos skausmo diagnozei, remiantis TGSK-III klasifikacija.	Galvos skausmo metu yra bent vienas iš toliau išvardintų simptomų: 1. pykinimas ir (ar) vėmimas, 2. fotofobija ir fonofobija.	Atitinka abu toliau išvardintus kriterijus: 1. nėra pykinimo ar vėmimo, 2. nėra arba yra vienas iš šių: fotofobija arba fonofobija.	Trunka nuo 1 sekundės iki 2 valandų.
E		Negali būti geriau paaiškina- mas kita galvos skausmo diagnoze, remiantis TGSK-III klasifikacija.	Negali būti geriau paaiškina- mas kita galvos skausmo diagnoze, remiantis TGSK-III klasifikacija.	Negali būti geriau paaiški- namas kita galvos skausmo diagnoze, remiantis TGSK-III klasifikacija.

TGSK-III – III tarptautinė galvos skausmo klasifikacija

svyruoja nuo 10 iki 70 %, priklausomai nuo atlikto tyrimo ir jo metodikos: retrospektyviniuose tyrimuose siekia 10–20 %, o skerspjūvio ir perspektyviniuose kohortiniuose tyrimuose – virš 50 % [11]. Skiriasi ir sisteminių apžvalgų bei metaanalizių duomenys (1 lentelė) [12–15].

22–26 % pacientų galvos skausmas yra COVID-19 prodromo simptomas, 62 % tiriamųjų skausmas pasireiškė per pirmąsias 24 val. nuo pirmųjų ligos simptomų pradžios [5, 8]. Nustatyta, kad pacientai, patyrę anosmiją / hiposmiją, hipogeuziją / ageuziją, galvos skausmą patyrė beveik 5,5 karto dažniau, nei pacientai, nepatyrę šių simptomų [16]. 2020 m. atliktame tyrime nustatyta, kad karščiuojančių pacientų (69,8 %), lyginant su nekarščiuojančiais (30,2 %), galvos skausmo dažnis ir intensyvumas buvo didesni ($p = 0,003$) [17]. Yra duomenų, kad COVID-19 metu galvos skausmą dažniau patiria moterys ir 51–59 m. amžiaus pacientai [5, 18]. Ūminiu COVID-19 susirgimo laikotarpiu galvos skausmu dažniau skundėsi pacientai, kurie jau turėjo pirminį galvos skausmą, lyginant su tais, kurie neturėjo (atitinkamai 81 % ir 36 %, šansų santykis (ŠS) – 5,4, $p < 0,001$; atitinkamai 52,9 % ir 47,1 %, $p = 0,001$) [17, 19].

Patofiziologija

Galvos skausmo išsivystymas, susirgus COVID-19, aiškiamas nespecifiniais ir specifiniais mechanizmais [11]. Vienas iš nespecifinių galvos skausmo mechanizmų yra karščiavimas ir uždegiminių citokinų kiekio didėjimas [5]. Kitas – hipoksijos sukeltas galvos smegenų kraujagyslių išsiplėtimas [20, 21]. SARS-CoV-2, pasižymintis periferiniu neurotropizmu, gali būti aptinkamas trišakio nervo šakose ir mazge, todėl galimas specifinis galvos skausmo atsiradimo mechanizmas – tiesioginė trigeminovaskulinės sistemos aktyvacija [22]. Virusio patekimas į centrinę nervų sistemą (CNS) uoslės keliu per neuronų transsinapsinius ryšius paaiškina dažnai kartu atsirandančius simptomus – galvos skausmą ir anosmiją [23]. SARS-CoV-2, per kraujotaką patekęs į smegenų dangalus, taip pat gali prisijungti prie smegenų kraujagyslių endotelio ląstelių per ACE2 (angl. *angiotensin-converting enzyme 2*) receptorių ir aktyvinti neutrofilus, makrofagus bei komplemento kelius, kurie sukelia hematoencefalinio barjero pralaidumą ir specifiškai suaktyvina trigeminovaskulinę sistemą [22].

Charakteristika

SARS-CoV-2 sukeltas ūminis galvos skausmas dar neturi patvirtinto aiškaus apibrėžimo [16]. Remiantis III tarptautine galvos skausmo klasifikacija (TGSK-III), ūminis galvos skausmas, susijęs su COVID-19, diagnozuojamas, jei atitinka „sisteminės virusinės infekcijos sukulto galvos skausmo“ kriterijus [24] (2 lentelė). Išskiriami šie, su COVID-19 susiję, galvos skausmo fenotipai: migrenos, įtampos tipo, kosulio galvos skausmas (2 lentelė) [16, 24].

94 % sergančiųjų COVID-19 galvos skausmas atitinka skausmo, susijusio su sisteminė virusine infekcija, kriterijus, dažniausias fenotipas (54–86 %) – įtampos tipo galvos skausmas, rečiau pasitaiko migreninis galvos skausmas (14–25 %) ar kosulio sukeltas galvos skausmas (16,4 %) [4, 16, 19]. Infekcijos metu skausmas dažniausiai yra kasdienis, dieną trunkantis valandomis (vidutinė trukmė – 6 val.), stiprus (pagal skaitmeninę skausmo skalę intensyvumo mediana – 7 balai iš 10) [17]. Dažniausiai skauda kaktą (70,9 %), rečiau – smilkinius (43,9 %). Nurodomas galvos skausmo sustiprėjimas fizinio krūvio metu (66,9 %), lydintys reiškiniai: fotofobija (33,3 %) ir fonofobija (32,3 %) [25].

Gydymas

Ūmiu COVID-19 infekcijos periodu sukeltam galvos skausmui specifinio gydymo nėra ir vaistai skausmui mažinti parenkami atsižvelgiant į galvos skausmo fenotipą [11].

Prognozė

Galvos skausmas gali būti ne tik vienas pirmųjų COVID-19 požymių, bet ir prognostiniu COVID-19 žymeniu. Galvos skausmas yra siejamas su geresne COVID-19 eiga ir viena savaite trumpesne ligos trukme, lyginant su neturėjusiais galvos skausmo (atitinkamai $23,9 \pm 11,6$ ir $31,2 \pm 12,0$ dienų; $p = 0,028$) ir mažesne mirtingumo rizika (ŠS 0,4, $p = 0,007$) [18]. Tai patvirtino metaanalizės rezultatai: stebėta 2 kartus didesnė išgyvenamumo tikimybė sergantiems COVID-19 ir patiriantiems galvos skausmą, lyginant su tais, kurie nesiskundė galvos skausmu (reliatyvioji rizika – 2,2, $p < 0,0001$) [26]. Geresnę prognozę patvirtina ir mažesni uždegiminiai rodikliai (C-reaktyvinis baltymas (CRB), interleukinas-6) galvos skausmą patiriantiems pacientams [21, 27]. Prognozei gali būti svarbus skausmo fenotipas: nustatyta, kad įtampos tipo galvos skausmas yra susijęs su mažesniu CRB ir prokalcitonino kiekiu bei geresne prognoze, o į migreną panašaus skausmo metu stebėta limfopenija kraujyje ir blogesnė ligos baigtis [28].

Galvos skausmas po persirgus COVID-19 infekcijos

Praėjus beveik 2 metams nuo pandemijos protrūkio, viena dažnai kylančių sveikatos problemų yra pokovidinis sindromas [29]. Nuolatinis galvos skausmas yra vienas iš simptomų, kurį gali patirti COVID-19 infekcija persirgęs asmenys ir dėl kurio dažnai kreipiamasi į neurologus [30]. Vienos iš metaanalizių, vertinusios hospitalizuotų ir nehospitalizuotų pacientų rodiklius, duomenimis, ūminiu ligos periodu galvos skausmas pasireiškė 47,1 % pacientų, po ligos diagnozavimo praėjus 30 dienų – 10,2 %, po 60 dienų – 16,5 %, po 90 dienų – 10,6 %, o po daugiau nei 180 dienų – 8,4 % [13]. Duomenų apie specifinį galvos skausmo po persirgus COVID-19 infekcijos gydymą šiuo metu nėra [29].

3 lentelė. Vakcinų sukulto galvos skausmo rodikliai [7, 9, 31]

Autorių pavardės, metai	Pacientų skaičius	Vakcina	Skausmo dažnis	Skausmo apibūdinimas				
				Lokalizacija	Skausmo tipas	Stiprumas	Trukmė	Dažniausi lydintys simptomai
Göbel ir kt., 2021 [7]	2 349	BNT162b2 mRNA („BioNTech“, „Pfizer“)	Įtraukti visi, turėję galvos skausmą po vakcinacijos (2 349 pacientai)	Abipusis – 73,1 %, kaktinė sritis – 38,0 %, smilkininė sritis – 32,1 %	Spaudžiantis – 49,2 %, bukas – 40,7 %	Vidutinio sunkumo – 46,2 %, stiprus – 32,1 %, labai stiprus – 8,2 %	14,2 val.	Nuovargis – 38,8 %, išsekimas – 25,7 %, raumenų skausmas – 23,4 %
Göbel ir kt., 2021 [9]	2 464	ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)	Įtraukti visi, turėję galvos skausmą po vakcinacijos (2 464 pacientai)	Abipusis – 75,8 %, kaktinė sritis – 40,0 %, smilkininė sritis – 31,4 %	Spaudžiantis – 50,4 %, bukas – 37,7 %	Stiprus – 38,7%, vidutinio stiprumo – 35,2 %, labai stiprus – 15,5 %	16,3 val.	Nuovargis – 44,8 %, šaltkrėtis – 36,1 %, išsekimas – 34,9 %
Silvestro ir kt., 2021 [31]	841 (visi turintys migreną)	mRNR vakcinomis („Comirnaty“ arba „mRNA-1273“) – 78,4 %, virusinėmis vektorinėmis vakcinomis („Vaxzevria“ arba „Janssen“) – 21,6 %	– Po pirmos vakcinos – 66,5 %, po antros vakcinos – 60,15 %. – Galvos skausmo priepuoliai po COVID-19 vakcinacijos rečiau pasitaikė pacientams, kurie skiepyti mRNR vakcinomis, lyginant su virusinėmis vektorinėmis vakcinomis (p = 0,03)	Sergantieji migrena, patyrę povakcininį skausmą, anamnezėje turėjo dažnesnius migrenos priepuolius (p < 0,001), dažniau vartojo medikamentinę profilaktiką (p < 0,001) ir buvo sirgę COVID-19 infekcija (p = 0,04). 57,6 % sergančiųjų migrena nurodė migrenos pablogėjimą po vakcinacijos: 50,6 % skausmas buvo intensyvesnis, 52,8 % – ilgesnis, 49,7 % įvardijo, kad skausmą malšinančių vaistų poveikis buvo silpnesnis.				

COVID-19 – koronaviruso liga 2019

Vakcinacija ir galvos skausmas

Galvos skausmas yra vienas dažniausių neurologinių simptomų po vakcinacijos [7]. Nustatyta, kad antroji BNT162b2 mRNA („BioNTech“, „Pfizer“) vakcinos dozė galvos skausmą sukėlė dažniau (39–52 %), lyginant su pirmąja doze (25–42 %) [8]. ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vakcina po pirmos ir antros dozių galvos skausmą sukėlė 57,5 % pacientų [9]. TGSK-III nenurodo diagnostinių kriterijų su vakcinacija nuo COVID-19 susijusiems galvos skausmams, nes skausmo charakteristika ir fenotipas nėra plačiai ištyrinėti [7, 24]. Dažniausiai Europoje naudotų vakcinų sukulto galvos skausmo rodikliai pateikti 3 lentelėje [7, 9, 31].

Galvos skausmas po vakcinacijos yra dažnesnis jau turintiems pirminį galvos skausmą. 171 paciento, skiepyto BNT162b2 mRNA vakcina, duomenimis, povakcininis galvos skausmas kilo 71,4 % tiriamųjų, kurie turėjo ne migreninio galvos skausmo anamnezę, 69,2 % sirgo migrena ir tik 37,9 % tiriamųjų – be galvos skausmo anamnezės (p < 0,001) [10].

Labai retas nepageidaujamas reiškinys po vakcinacijos virusinėmis vektorinėmis vakcinomis yra smegenų veninių sinusų trombozė (SVST). Dauguma šių atvejų pasireiškė per pirmąsias 8 dienas – 2 savaites po vakcinacijos ir dažniausiai buvo nustatyta jaunesnėms nei 60 m.

amžiaus moterims [32, 33]. Sharifian-Dorche ir kt. atliktoje sisteminėje apžvalgoje aprašyti 169 SVST atvejai po ChAdOx1 („AstraZeneca“) COVID-19 vakcinos. Smegenų veninių sinusų trombozė stebėta ir po Ad26.COV2 („Johnson & Johnson“) vakcinos, tačiau pasitaikė rečiau – šioje sisteminėje apžvalgoje pateikta 13 atvejų [32]. SVST patogenezė pagrįsta atsiradusia vakcinos sukelta imunine trombozine trombocitopenija (angl. *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*). Daugeliu atvejų, įvykus SVST, pacientai turi identifikuojamus trombozės rizikos veiksnius, pavyzdžiui, nėštumą, gimdymą, autoimunines ligas, vartoja geriamuosius kontraceptikus. Įvykus SVST, gali ne tik skaudėti galvą, bet ir išsivystyti židininė neurologinė simptomatika, imituojanti insultą. Greita diagnostika ir gydymas gali pagerinti klinikines išiteis, todėl kiekvienas gydytojas turi įtarti SVST, jei galvos skausmas atsirado praėjus savaitei po vakcinacijos ir yra apibūdinamas kaip stiprus progresuojantis bei atsparus gydymui. Tokių naujai atsiradusių galvos skausmą būtina išsamiai kliniškai įvertinti, atidžiai stebėti ir atlikti laboratorinius tyrimus: bendrą kraujo tyrimą, periferinio kraujo tepinėlį, fibrinogeno, D-dimerų koncentraciją, protrombino laiką, dalinį tromboplastino laiką. Tinkamiausi diagnostikai vaizdiniai tyrimai – kompiuterinės tomografijos venografija su kontrastine medžiaga arba magnetinio rezonanso tomografijos venogra-

fija su kontrastine medžiaga. Esant SVST, laboratoriniuose tyrimuose gali būti stebima trombocitopenija, padidėjusi D-dimerų koncentracija, o vaizdiniuose tyrimuose – venų ir sinusų užsipildymo defektai [32, 33]. Be to, nustatyta, kad dėl SVST išsivystęs galvos skausmas, atsiradęs po vakcinacijos, buvo susijęs su didesne intrakranijinio kraujavimo tikimybe ($\bar{S}S = 7,4$, $p < 0,001$), bet nesusijęs su didesne mirties rizika ($\bar{S}S = 0,5$, $p = 0,213$) [33].

PIRMINIS GALVOS SKAUSMAS IR COVID-19

COVID-19 poveikis pirminiam galvos skausmui

Po COVID-19 stebimas pirminio galvos skausmo (migrenos ir įtampos tipo) priepuolių trukmės pailgėjimas (prieš COVID-19 – $8,7 \pm 7,5$ ir po ligos – $11,1 \pm 8,5$ dienos per mėn., $p < 0,006$), įtampos tipo galvos skausmo epizodo sustiprėjimas (prieš COVID-19 – $5,6 \pm 1,9$ skausmo balo ir po ligos – $7,0 \pm 2,3$, $p = 0,033$), įtampos tipo galvos skausmo epizodų padažnėjimas (prieš COVID-19 – $7,0 \pm 6,3$ karto per mėn. ir po ligos – $12,7 \pm 8,0$, $p = 0,006$), išaugęs vaistų nuo migrenos vartojimas (prieš COVID-19 dienų vidurkis su vaistais per mėn. – $2,3 \pm 1,7$ ir po ligos – $3,1 \pm 2,1$, $p = 0,002$) [34]. Pirminio galvos skausmo pablogėjimas susijęs su priešūždegiminių citokinų ir chemokininų sukeliama centrine ir periferine nociceptinės sistemos sensitizacija bei skausmo slenksčio sumažėjimu [35, 36].

Pirminis galvos skausmas ir karantinas dėl COVID-19 pandemijos

Karantinas dėl COVID-19 pandemijos turėjo skirtingą poveikį sergančiųjų migrena populiacijai. 2020 m. atlikta elektroninė apklausa, kurią užpildė 1 018 sergančiųjų migrena, parodė, kad, lyginant su laikotarpiu prieš pandemiją, 59,6 % pacientų migrenos priepuoliai padažnėjo ir tik 16,0 % tapo retesni. 10,3 % tiriamųjų migrena tapo lėtinė, o 64,1 % apklaustųjų nurodė, kad priepuoliai tapo sunkesni. 58,7 % pacientų išaugo vaistų nuo skausmo suvartojimas. Net 61,5 % pacientų nebuvo konsultuojami neurologo per pandemijos laikotarpį. Migrenos pablogėjimas buvo susijęs su per dažnu vaistų vartojimu ($\bar{S}S = 11,6$, $p < 0,001$), miego sutrikimais ($\bar{S}S = 2,1$, $p = 0,001$), bendravimo su gydančiu neurologu trūkumu ($\bar{S}S = 2,0$, $p = 0,001$), valgyimo įpročių pasikeitimais ($\bar{S}S = 1,7$, $p = 0,005$), darbo pakitimais pandemijos laikotarpiu ($\bar{S}S = 1,4$, $p = 0,005$), tinkamų vaistų prieinamumo sutrikimais ($\bar{S}S = 1,0$, $p = 0,040$) [37]. Kito tyrimo rezultatai nustatė, kad socialinė izoliacija ($\bar{S}S = 1,5$, $p = 0,05$), nepakankamas fizinis krūvis ($\bar{S}S = 1,3$, $p = 0,02$) taip pat didino migrenos pablogėjimo riziką [38]. Kita vertus, kai kuriuose atliktuose tyrimuose stebėta ir priešinga tendencija – teigiamas pandemijos poveikis patiriantiems pirminį galvos skausmą. Migrenos pagerėjimui buvo svarbus teigiamas požiūris į karanti-

ną ($\bar{S}S = 4,1$, $p = 0,03$) ir gyvenimas šalia gamtos ($\bar{S}S = 2,3$, $p = 0,009$) [38]. Manoma, kad teigiamas poveikis migrenai gali būti siejamas su darbu iš namų, mažesniais socialiniais įsipareigojimais, atsiradusia galimybe laisviau planuoti laiką [39].

Anti-CGRP monokloniniai antikūnai ir COVID-19

CGRP gali paskatinti uždegimą, nes yra vazodilatatorius ir didina kraujagyslių sienos pralaidumą, bet kartu gali ir apsaugoti nuo uždegimo, didindamas ciklinio adenozino monofosfato koncentraciją [40]. Uždegiminis atsakas buvo suvaldytas ir išgyvenamumas prailgintas pelių *S. aureus* pneumonijos modeliuose skiriant CGRP blokuojančius preparatus [41]. Šiuo metu vykdomas tyrimas, kuriuo siekiama nustatyti, ar intranazalinis CGRP antagonistas vazegepantas susilpnina sunkų COVID-19 sukeltą uždegiminį atsaką alveolėse [42]. Profilaktiškai gydant sunkią migreną anti-CGRP monokloniniais antikūnais, tapo svarbu žinoti, ar gydymas turi poveikį COVID-19 sunkumui. Išnagrinėjus 300 migrena sergančių ligonių, iš kurių 51,7 % buvo gydomi anti-CGRP monokloniniais antikūnais, duomenis, buvo įvertintos COVID-19 charakteristikos specifinę migrenos profilaktiką naudojančioms pacientams. Iš šių tiriamųjų 13,7 % buvo patvirtinta COVID-19, bet reikšmingo sergamumo skirtumo tarp gydytų ir negydytų anti-CGRP preparatais nebuvo (atitinkamai 16,1 % ir 11,0 % pacientų sirgo COVID-19, $p = 0,320$). Su COVID-19 susijusio galvos skausmo dažnio skirtumo tarp sergančių COVID-19 bei gaunančių anti-CGRP gydymą ir sergančių COVID-19, bet negaunančių gydymo anti-CGRP preparatais, taip pat nenustatyta (atitinkamai 84 % ir 81,3 %, $p = 1,000$). Tarp kitų COVID-19 infekcijos sukeltų simptomų (kosulio, karščiavimo, mialgijos, dusulio, anosmijos, odinofagijos) skirtumų grupėse nebuvo, tik viduriavimas buvo statistiškai reikšmingai retesnis gaunančių gydymą anti-CGRP monokloniniais antikūnais grupėje ($p = 0,022$). Remdamiesi gautais rezultatais, tyrėjai apibendrino, kad anti-CGRP gydymas yra saugus ir neturi ryšio su padidėjusia rizika sunkiau sirgti SARS-CoV-2 [6].

Nuotolinis konsultavimas karantino metu

Literatūros apžvalgos duomenimis, būtent pirminiais galvos skausmais, tokiais kaip įtampos tipo galvos skausmas ir migrena, sergantys pacientai yra tinkamiausia grupė nuotolinėms konsultacijoms [43]. Nuotoliu konsultuojant pirminio galvos skausmo pacientus, pasiekiami ne prastesni rezultatai, lyginant su kontaktinėmis konsultacijomis. Nuotolinių konsultacijų efektyvumą didina tinkamas ligonio pasirošimas joms, galvos skausmo kalendoriaus pildymas [44]. Pacientų ir galvos skausmo specialistų nurodyti telekonsultacijų privalumai ir trūkumai pateikiami 4 lentelėje [45, 46].

Amerikos migrenos fondas sukūrė standartizuotą elektroninį klausimyną ir siekė įvertinti nuotolinių konsultacijų dėl galvos skausmo patirtį. Į tyrimą įtraukti 1 098 tiria-

4 lentelė. Nuotolinio konsultavimo privalumai ir trūkumai [45, 46]

Pacientų nuomonė apie nuotolinį konsultavimą		Gydytojų nuomonė apie nuotolinį konsultavimą	
Privalumai	Trūkumai	Privalumai	Trūkumai
<ul style="list-style-type: none"> • Mažiau kontakto su kitais pacientais laukiamajame (24 %) • laiko sutaupymas (20 %) • išlaidų dėl kelionių sumažėjimas (15 %) • trumpesnė pirmoji konsultacija (13 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mažiau verbalinio bendravimo (50 %) • skundų vertinimas mažiau vertingas (43 %) • netinka kaip pirmoji konsultacija (7 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patogiau pacientui (97 %) • streso dėl kelionių pacientui sumažėjimas (91 %) • išlaidų dėl kelionių sumažėjimas (79 %) • lankstumas asmeniniams reikalams (67 %) • galimybė pacientui neišeiti iš namų (60 %) • vartojamų vaistų turėjimas šalia (52 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nėra galimybės atlikti klinikinę (62 %) ir neurologinę (83 %) ištyrimą • socioekonominiai barjerai (48 %)

mieji, iš kurių dauguma (93,8 %) iki pandemijos turėjo galvos skausmo diagnozę. Dažniausiai (62,1 %) nuotolinės konsultacijos buvo vertinamos „labai gerai“ ir net 89,8 % nurodė, kad ir toliau tęstų nuotolinius vizitus dėl galvos skausmo [47]. Atsižvelgiant į tai, kad dauguma pacientų ir gydančių specialistų teigiamai vertino nuotolines konsultacijas pandemijos metu, verta apsvarstyti tolesnę šios konsultavimo formos taikymą ir platesnę prieinamumą [45–47].

IŠVADOS

- Galvos skausmas – dažnas ir vienas pirmųjų COVID-19 infekcijos simptomų, siejamas su trumpesne ligos trukme ir geresne prognoze. COVID-19 sukeltas galvos skausmas yra dažnesnis ir sunkesnis pirminio galvos skausmo anamnezę turintiems ligoniams. Užsitęsęs galvos skausmas gali būti vienas iš pokovidinio sindromo simptomų.
- Galvos skausmas yra dažniausias neurologinis simptomas po vakcinacijos ir dažniau pasitaiko turintiems pirminio galvos skausmo anamnezę. Smegenų venų ir sinusų trombozė yra labai reta vektorinių vakcinų komplikacija.
- Migrenos ir įtampos tipo galvos skausmo pacientai, susirgę COVID-19, patiria daugiau, ilgesnių ir stipresnių galvos skausmo priepuolių. Karantino poveikis pirminių galvos skausmų eigai buvo dvejopas: dažniausiai bloginantis – jei sutrinkdama kasdienė rutina, sumažėja fizinis aktyvumas, sutrinka įprastinio gydymo prieinamumas, bet gali būti ir gerinantis – jei mažėja įtampos dėl socialinių išpareigojimų, didėja fizinis aktyvumas.
- Sergančiųjų migrena gydymas anti-CGRP monokloniniais antikūnais yra saugus ir nedidina rizikos sunkiau sirgti COVID-19.
- Nuotolinės konsultacijos teigiamai vertinamos ne tik pacientų, turinčių pirminio galvos skausmo diagnozę, bet ir konsultuojančių gydytojų.

Literatūra

1. Toptan T, Aktan Ç, Başarı A, et al. Case series of headache characteristics in COVID-19: headache can be an isolated symptom. *Headache* 2020; 60(8): 1788–92. <https://doi.org/10.1111/head.13940>
2. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, et al. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci* 2020; 41(7): 1667–71. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04486-3>
3. Kacprzak A, Malczewski D, Domitrz I. Headache attributed to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 related headache – not migraine-like problem-original research. *Brain Sci* 2021; 11(11): 1406. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111406>
4. López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: an ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia* 2020; 40(13): 1432–42. <https://doi.org/10.1177/0333102420965146>
5. Caronna E, Ballvé A, Llauredó A, et al. Headache: a striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia* 2020; 40(13): 1410–21. <https://doi.org/10.1177/0333102420965157>
6. Caronna E, José Gallardo V, Alpuente A, et al. Safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients with migraine during the COVID-19 pandemic: present and future implications. *Neurologia* 2021; 36(8): 611–7. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.03.003>
7. Göbel CH, Heinze A, Karstedt S, et al. Clinical characteristics of headache after vaccination against COVID-19 (coronavirus SARS-CoV-2) with the BNT162b2 mRNA vaccine: a multicentre observational cohort study. *Brain Commun* 2021; 3(3): fcab169. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab169>
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383(27): 2603–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
9. Göbel CH, Heinze A, Karstedt S, et al. Headache attributed to vaccination against COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) with the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a multicenter observational cohort study. *Pain Ther* 2021; 10(2): 1309–30. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00296-3>
10. Sekiguchi K, Watanabe N, Miyazaki N, et al. Incidence of headache after COVID-19 vaccination in patients with his-

- tory of headache: a cross-sectional study. *Cephalalgia* 2021; 42: 266–72. <https://doi.org/10.1177/03331024211038654>
11. Caronna E, Pozo-Rosich P. Headache as a symptom of COVID-19: narrative review of 1-year research. *Curr Pain Headache Rep* 2021; 25(11): 73. <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00987-8>
 12. Islam MA, Alam SS, Kundu S, et al. Prevalence of headache in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 14,275 patients. *Front Neurol* 2020; 11: 562634. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.562634>
 13. Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: a meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol* 2021; 28(11): 3820–5. <https://doi.org/10.1111/ene.15040>
 14. Mutiawati E, Syahrul S, Fahriani M, et al. Global prevalence and pathogenesis of headache in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research* 2021; 9: 1316. <https://doi.org/10.12688/f1000research.27334.2>
 15. Misra S, Kolappa K, Prasad M, et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19. *Neurology* 2021; 97(23): E2269–81. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012930>
 16. Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia* 2020; 40(13): 1443–51. <https://doi.org/10.1177/0333102420966770>
 17. Magdy R, Hussein M, Ragaie C, et al. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: a cross sectional study. *Cephalalgia* 2020; 40(13): 1422–31. <https://doi.org/10.1177/0333102420965140>
 18. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *J Headache Pain* 2020; 21(1): 94. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01165-8>
 19. Vacchiano V, Riguzzi P, Volpi L, et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. *Neurol Sci* 2020; 41(8): 2029–31. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04525-z>
 20. Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. *Headache* 2020; 60(7): 1422–6. <https://doi.org/10.1111/head.13841>
 21. Gonzalez-Martinez A, Fanjul V, Ramos C, et al. Headache during SARS-CoV-2 infection as an early symptom associated with a more benign course of disease: a case-control study. *Eur J Neurol* 2021; 28(10): 3426–36. <https://doi.org/10.1111/ene.14718>
 22. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021; 24(2): 168–75. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>
 23. Dubé M, Le Coupance A, Wong AHM, et al. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J Virol* 2018; 92(17): e00404–18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00404-18>
 24. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
 25. García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, et al. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 14674. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94220-6>
 26. Shapiro E, Gallardo V, Caronna E, et al. The impact of headache disorders on COVID-19 survival: a world population-based analysis. Cold Spring Harbor Laboratory Press, medRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21253280>
 27. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, et al. Headache as a cardinal symptom of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Headache* 2020; 60(10): 2176–91. <https://doi.org/10.1111/head.13967>
 28. Planchuelo-Gómez Á, Trigo J, de Luis-García R, et al. Deep phenotyping of headache in hospitalized COVID-19 patients via principal component analysis. *Front Neurol* 2020; 11: 583870. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.583870>
 29. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open* 2021; 4(2): 8–11. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>
 30. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020; 6(4): 00542–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
 31. Silvestro M, Tessitore A, Orologio I, et al. Headache worsening after COVID-19 vaccination: an online questionnaire-based study on 841 patients with migraine. *J Clin Med* 2021; 10(24): 5914. <https://doi.org/10.3390/jcm10245914>
 32. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination: a systematic review. *J Neurol Sci* 2021; 428: 117607. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117607>
 33. García-Azorín D, Do TP, Gantenbein AR, et al. Delayed headache after COVID-19 vaccination: a red flag for vaccine induced cerebral venous thrombosis. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 108. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01324-5>
 34. Al-Hashel JY, Abokalawa F, Alenzi M, et al. Coronavirus disease-19 and headache; impact on pre-existing and characteristics of de novo: a cross-sectional study. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 97. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01314-7>
 35. Speciali JG, Fleming NRP, Fortini I. Primary headaches: dysfunctional pains. *Rev Dor* 2016; 17(Suppl 1): 72–4. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160053>
 36. Schankin CJ, Straube A. Secondary headaches: secondary or still primary? *J Headache Pain* 2012; 13(4): 263–70. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0443-8>
 37. Al-Hashel JY, Ismail II. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on patients with migraine: a web-based survey study. *J Headache Pain* 2020; 21(1): 115. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01183-6>
 38. Schiano di Cola F, Caratozzolo S, Di Cesare M, et al. Migraine monitoring in the time of COVID-19: triggers and protectors during a pandemic. *Pain Med* 2021; 22(11): 2728–38. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab202>
 39. Verhagen IE, van Casteren DS, de Vries Lentsch S, et al. Effect of lockdown during COVID-19 on migraine: a longitudinal cohort study. *Cephalalgia* 2021; 41(7): 865–70. <https://doi.org/10.1177/0333102420981739>
 40. Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2014;

- 94(4): 1099–142. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2013>
41. Baral P, Umans BD, Li L, et al. Nociceptor sensory neurons suppress neutrophil and T cell responses in bacterial lung infections and lethal pneumonia. *Nat Med* 2018; 24(4): 417–26. <https://doi.org/10.1038/nm.4501>
 42. Robertson CE. Could CGRP antagonists be helpful in the fight against COVID-19? *Headache* 2020; 60: 1450–2. <https://doi.org/10.1111/head.13853>
 43. Robblee J, Starling AJ. E-consultation in headache medicine: a quality improvement pilot study. *Headache* 2020; 60(10): 2192–201. <https://doi.org/10.1111/head.13981>
 44. Noutsios CD, Boisvert-Plante V, Perez J, et al. Telemedicine applications for the evaluation of patients with non-acute headache: a narrative review. *J Pain Res* 2021; 14: 1533–42. <https://doi.org/10.2147/JPR.S309542>
 45. Minen MT, Szperka CL, Kaplan K, et al. Telehealth as a new care delivery model: the headache provider experience. *Headache* 2021; 61(7): 1123–31. <https://doi.org/10.1111/head.14150>
 46. Dias L, Martins B, Pinto MJ, et al. Headache teleconsultation in the era of COVID-19: patients' evaluation and future directions. *Eur J Neurol* 2021; 28(11): 3798–804. <https://doi.org/10.1111/ene.14915>
 47. Chiang CC, Halker Singh R, Lalvani N, et al. Patient experience of telemedicine for headache care during the COVID-19 pandemic: an American Migraine Foundation survey study. *Headache* 2021; 61(5): 734–9. <https://doi.org/10.1111/head.14110>

E. Januškevičiūtė, J. Grigaitė, K. Ryliškiene

WHAT WE LEARNED ABOUT HEADACHE DURING THE COVID-19 PANDEMIC: LITERATURE REVIEW

Summary

Headache is one of the most common neurological symptoms associated with coronavirus disease 19 (COVID-19), which can mimic primary headache phenotypes. COVID-19 and quarantine have affected both the course of primary headache and patient care strategies. The safety of migraine treatment with anti-CGRP (calcitonin gene-related peptides) monoclonal drugs has become important. Another challenge posed by the introduction of mass vaccination is vaccine-related headache, the most common neurological adverse event, and a less common complication, cerebral venous thrombosis. The article provides a brief overview of COVID-19 induced headache and its features, vaccination-induced headache, the impact of COVID-19 and quarantine on primary headache, the safety of anti-CGRP monoclonals, and the advantages and disadvantages of remote consultations on primary headaches.

Keywords: COVID-19 induced headache, primary headache, quarantine, remote consultations, anti-CGRP monoclonal antibodies.

Gauta:
2022 05 02

Primta spaudai:
2022 05 13