

اثر انالاپریل در بهبود وضعیت سیتوکین‌های ضد التهابی در بیماران مبتلا به میگرن

دکتر شقایق حق جوی جوانمرد^۱، دکتر سید علی سنبلستان^۲، دکتر کیان حشمت^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: میگرن یکی از انواع شایع سردرد است. یکی از مکانیسم‌های احتمالی در فیزیوپاتولوژی این بیماری التهاب نورونژنیک می‌باشد که در مطالعات قبلی با تغییراتی که در میزان انواع فاکتورهای التهابی نظیر اینترلوکین‌ها، Adhesion molecule ها و واکنش‌گرهای فاز حاد انجام شده، وجود آن مطرح گردیده است. از طرفی، یکی از عملکردهای مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (Angiotensin converting enzyme inhibitors) یا ACEIs) فعالیت ضد التهابی آن‌ها می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر انالاپریل در وضعیت سیتوکین‌های ضد التهابی در بیماران مبتلا به میگرن بود.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دوسوکور با شاهد دارونما، تجویز ۱۰ میلی‌گرم انالاپریل در روز در مقایسه با دارونمای هم‌سان در ۴۰ نفر بیمار مبتلا به میگرن برای دو ماه انجام گرفت. میزان اینترلوکین ۴ (IL-4)، اینترلوکین ۱۰ (IL-10) و اینترلوکین ۱۳ (IL-13) در سرم تمام بیماران در ماه‌های ۰ و ۲ اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: مقادیر IL-4 ($P = 0/001$)، IL-10 ($P < 0/001$) و IL-13 ($P < 0/001$) در گروه مورد پس از درمان با انالاپریل افزایش معنی‌داری یافت.

نتیجه‌گیری: انالاپریل ممکن است در بهبود وضعیت التهابی بیماران مبتلا به میگرن مؤثر باشد؛ این اثر ضد التهابی می‌تواند در اثر افزایش سیتوکین‌های ضد التهابی در این بیماران ایجاد شده باشد. انالاپریل با کاهش خطر درگیری‌های مغزی-عروقی می‌تواند شانس ایجاد حملات بعدی میگرن و همچنین سایر بیماری‌های عروقی وابسته را بکاهد.

واژگان کلیدی: اندوتلیوم، میگرن، مهارکننده‌ی آنزیم مبدل آنژیوتانسین، سیتوکین، انالاپریل

ارجاع: حق جوی جوانمرد شقایق، سنبلستان سید علی، حشمت کیان. اثر انالاپریل در بهبود وضعیت سیتوکین‌های ضد التهابی در بیماران

مبتلا به میگرن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۳۲): ۴۳۳-۴۲۴

اجتماعی، اقتصادی یا نژادی وجود ندارد. از آن جایی که حدود نیمی از بیماران به پزشک مراجعه نمی‌کنند، تعیین میزان دقیق شیوع بیماری در جامعه مشکل است (۳، ۱) ولی به نظر می‌رسد که در حدود ۱۵ تا ۱۶ درصد خانم‌ها و ۵ تا ۹ درصد آقایان به آن مبتلا شوند (۱-۲)؛ بیشترین میزان شیوع میگرن بین سنین

مقدمه

میگرن یکی از انواع شایع سردرد می‌باشد (۱). سردردی عود کننده، خوش‌خیم، اغلب یک طرفه و در فواصل حملات بدون درد که به مدت ۴-۷۲ ساعت طول به طول می‌انجامد و با محرک‌های کلیشه‌ای ایجاد می‌گردد (۱-۲). برای این بیماری هیچ گونه محدودیت

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه چشم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دستیار، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سید علی سنبلستان

Email: sonbolestan_ali@yahoo.com

۴۹-۳۰ سال است (۴).

پاتوفیزیولوژی میگرن هنوز ناشناخته است؛ ولی برای آن سه مکانیسم مختلف عروقی (Vascular)، عصبی (Neurologic) و التهاب عصبی (Neuro-inflammatory) در نظر می‌گیرند (۵). بر اساس نظریه‌ی التهاب عصبی، یون‌ها و عوامل التهابی در پایانه‌های عصبی فیبرهای حسی منتر آزاد و باعث تحریک گیرنده‌های درد این ناحیه می‌شوند (۶). این التهاب در سخت شامه نیز باعث آزاد شدن مواد تحریک کننده‌ی عروق (Vaso-active) مختلف و به دنبال آن فرآیندهای مختلف وازودیلاتاسیون، خروج پروتئین‌های پلازما از عروق و آزاد شدن مدیاتورهای التهابی نظیر برادی‌کینین، پروستاگلندین‌ها و پروتئون‌ها می‌شود (۶). به همین دلیل، داروهایی مانند سوماتریپتان، ضد التهاب‌های غیر استروئیدی (NSAIDs) یا (Non-steroidal anti-inflammatory drugs) و ارگوت‌ها به خاطر مهار Extravasation به عنوان درمان مرسوم میگرن مطرح شده اند (۸-۶).

یکی از دسته‌های دارویی که در مطالعات اخیر در درمان میگرن مورد توجه قرار گرفته است، مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs یا Angiotensin converting enzyme inhibitors) قابل ذکر می‌باشند (۹-۱۰) که در حال حاضر، تجربه‌ی کمی در مورد استفاده از آن‌ها در پیش‌گیری از میگرن وجود دارد و پایه‌های نوروفیزیولوژیک اثر این دسته از داروها در جلوگیری از حملات میگرن مشخص نمی‌باشد.

با توجه به اثر ACEIs در بهبود سردردهای میگرنی، هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر انالاپریل بر وضعیت سیتوکین‌های ضد التهابی در بیماران مبتلا

به میگرن و تعیین مکانیسم احتمالی اثربخشی آن در پروفیلاکسی میگرن بود.

روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۴۰ نفر بیمار مبتلا به میگرن بدون Aura مراجعه کننده به مطب برخی از متخصصین نورولوژی در سطح شهر اصفهان در سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹ انتخاب شدند؛ این افراد همگی مطابق با معیارهای تعریف میگرن از دیدگاه (IHS) International headache society بودند (۱۱-۱۲). همچنین همگی آنان ویژگی‌های زیر را هم دارا بودند:

- حداقل از سه ماه قبل از ورود به مطالعه، سردرد میگرنی داشته، در هر ماه بیش از سه حمله‌ی میگرنی را تجربه کرده بودند.

- مشکل پزشکی جدی هم‌زمان نظیر بیماری‌های قلبی، سابقه‌ی سنگ کلیه، بیماری‌های کبدی، بدخیمی، پرفشاری خون (فشار خون بیشتر از ۱۴۰/۹۰)، دیابت (گلوکز ناشتای بیش از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، مصرف دخانیات، هیپرلیپیدمی (کلسترول تام بیشتر ۶/۴ میلی‌مول در لیتر) و بیماری‌های عروق مغز نداشتند.

- در حالت شیر دهی و یا حاملگی نبودند.

- پیش‌تر ACEIs و یا ARB (Angiotensin receptor blocker) برای درمان میگرن مصرف نکرده بودند.

از افرادی که همه‌ی ویژگی‌های فوق را داشتند، رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد. سپس، از هر فرد ۵ سی‌سی خون توسط افراد آموزش دیده گرفته و در فریزر ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد تا جهت

از کیت و ابزارهایی که بار اول مورد استفاده قرار گرفته بودند، اندازه گیری شدند. همچنین، نمونه‌گیری‌ها در ساعت مشابه با نوبت اول انجام شد. ملاحظات آماری: پس از پایان مراحل جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) آنالیز شد. جهت مقایسه‌ی نتایج بین دو گروه از آزمون Independent-t و جهت مقایسه‌ی نتایج قبل و بعد از مصرف دارو از آزمون Paired-t استفاده گردید. $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

این مطالعه توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان حمایت مالی گردید و تمامی مراحل انجام پژوهش با کسب رضایت از بیماران پس از توضیح عوارض احتمالی برای آن‌ها انجام شد. همچنین، این مطالعه با کد IRCT138711011570N1 در سیستم ملی ثبت کارآزمایی‌های بالینی (IRCT) ثبت شد.

یافته‌ها

۴۰ بیمار مبتلا به میگرن بدون Aura طبق معیارهای IHS-1.1 وارد مطالعه شدند. ۶ نفر از این افراد (۱۵ درصد) مرد و ۳۴ نفر (۸۵ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران $34/42 \pm 1/82$ سال (با محدوده‌ی سنی ۱۰ تا ۵۷ سال) بود. این بیماران به طور متوسط از $7/54 \pm 74/40$ ماه قبل از سردرد شکایت داشتند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۲۱ نفره به عنوان گروه مداخله و ۱۹ نفره به عنوان گروه شاهد تقسیم شدند.

تغییرات میزان سیتوکین‌های بررسی شده در دو گروه مداخله و شاهد در جدول شماره‌ی ۱ آمده است. ملاحظه می‌شود که میانگین میزان غلظت سرمی

اندازه‌گیری سطح سرمی اینترلوکین ۴ (IL-4)، اینترلوکین ۱۰ (IL-10) و اینترلوکین ۱۳ (IL-13) به کار رود. برای از بین بردن اثر رژیم غذایی بر نتایج آزمایش، به همهی توصیه شد تا از ۱۵ ساعت قبل از انجام خون‌گیری ناشتا باشند.

اندازه‌گیری سیتوکین‌ها با استفاده از کیت‌های شرکت Bender Med Systems (وین، اتریش) به روش Elisa توسط افراد با تجربه انجام شد.

سپس بیماران مبتلا به میگرن به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه روزانه ۱۰ mg قرص انالاپریل طی دو بار در روز هر بار ۵ mg طی دو ماه و به گروه دیگر نیز دارونما (تهیه شده در دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران) روزی ۲ بار تجویز گردید. هر دو نوع قرص یک شکل بودند (به شکل مدور با یک خط در وسط).

بیماران در طی مدت مطالعه از هیچ داروی دیگری به جز NSAIDs و Ergotamines، Triptan در هنگام حمله استفاده نمی‌کردند و مجاز به استفاده از هیچ داروی پیش‌گیری کننده‌ای نبودند.

معیارهای خروج بیماران از مطالعه شامل بروز عوارض جانبی مثل حساسیت به انالاپریل، سرگیجه، بی‌خوابی، افت فشار خون شدید، سرفه‌ی شدید، آنژیوادم و دپرسیون مغز استخوان و عدم مصرف داروها در دوره‌ی درمان بود.

در پایان ۲ ماه، از هر دو گروه بیماران بار دیگر ۵ سی‌سی خون جهت بررسی مجدد سطح سرمی IL-4، IL-10 و IL-13 گرفته شد و بار دیگر به هر دو گروه توصیه شد تا از ۱۵ ساعت قبل از انجام خون‌گیری ناشتا باشند. هر یک از کمیت‌ها با استفاده

به طور کلی، داروهای مختلفی در پیش‌گیری از حملات میگرن مورد استفاده قرار گرفته‌اند که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به داروهای β -blocker، Calcium channel blocker و داروهای ضد صرع اشاره کرد (۱۳-۱۴). در بررسی‌های جدید دسته‌های جدیدی از داروها نیز به داروهای قبلی اضافه شده‌اند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به ACEIs و بلوک کننده‌های گیرنده‌ی نوع یک آنژیوتانسین II اشاره کرد (۱۰-۱۱).

در حال حاضر، تجربه‌ی کمی در مورد استفاده از ACEIs در پیش‌گیری از میگرن وجود دارد. پایه‌های نوروفیزیولوژیک اثر این دسته از داروها در جلوگیری از حملات میگرن مشخص نمی‌باشد؛ البته، بیولوژی مولکولی اجزایی از سیستم رنین-آنژیوتانسین مغزی و محل آن در مغز را مشخص نموده است. این داروها دارای خواص Vaso-active می‌باشند و توانایی تغییر Tone سمپاتیک و همچنین تشدید تجزیه‌ی فاکتورهای پیش التهابی مانند ماده‌ی P، انکفالین و برادی‌کینین را دارند (۱۵-۱۶)، ولی همچنان علت اثربخشی آن‌ها به طور کامل مشخص نمی‌باشد.

IL-4 در گروه مورد مداخله‌ی تحت درمان با انالاپریل به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P = 0/001$)؛ در گروه شاهد تغییرات خاصی مشاهده نشد ($P = 0/821$).

در مورد میانگین میزان غلظت سرمی IL-10، مشاهده می‌شود که در گروه مورد مداخله‌ی تحت درمان با انالاپریل به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0/001$) ولی در گروه شاهد تغییرات خاصی مشاهده نشد ($P = 0/177$).

میانگین میزان غلظت سرمی IL-13 نیز در گروه مورد مداخله‌ی تحت درمان با انالاپریل به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0/001$) ولی در گروه شاهد تغییرات خاصی مشاهده نشد ($P = 0/270$).

بحث

در این کارآزمایی بالینی دوسوکور، اثر مصرف داروی انالاپریل به عنوان یک مهار کننده‌ی آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) به مدت دو ماه بر بهبود وضعیت نشانگرهای التهابی سرم خون در افراد مبتلا به میگرن بررسی شد.

جدول ۱. تغییرات میزان میانگین غلظت سرمی سیتوکین‌های مورد مطالعه در دو گروه مداخله و شاهد

مقدار P	گروه تحت درمان با دارونما			گروه تحت درمان با انالاپریل				
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	مقدار P	قبل از مداخله	بعد از مداخله	مقدار P		
۰/۰۷۵	۰/۲۳۰	۰/۸۲۱	$14/646 \pm 1/206$	$14/535 \pm 1/323$	۰/۰۰۱	$15/432 \pm 1/499$	$14/048 \pm 1/185$	ایتروکین ۴ (IL-4) (pg/ml)
۰/۱۱۴	۰/۱۱۲	۰/۱۷۷	$19/750 \pm 1/564$	$18/119 \pm 4/014$	< ۰/۰۰۱	$20/559 \pm 1/590$	$16/193 \pm 2/004$	ایتروکین ۱۰ (IL-10) (pg/ml)
۰/۵۹۰	۰/۱۸۵	۰/۲۷۰	$18/964 \pm 7/793$	$16/811 \pm 1/438$	< ۰/۰۰۱	$17/971 \pm 1/953$	$14/474 \pm 1/350$	ایتروکین ۱۳ (IL-13) (pg/ml)

منجر به ایجاد پلاک آترواسکلروتیک و تثبیت آن نقش دارد (۲۵). بسیاری از اثرات ضدالتهابی ACEIs در محیط *In-vitro* نشان داده شده است (۲۶)، ولی شواهد این اثرات ضدالتهابی قطعی نمی‌باشد. بنابراین، در این مطالعه اثر داروی انالاپریدل بر بهبود وضعیت سیتوکین‌های ضدالتهابی بررسی شد.

سیتوکین‌ها مولکول‌هایی در بدن هستند که نقش مهمی در فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک بدن مانند ایمنی، التهاب و درد ایفا می‌کنند (۲۷). اثر این پروتئین‌ها در ایجاد سردرد نشان داده شده است و مطالعات مختلفی در مورد میزان آن‌ها وجود دارد (۲۸-۲۹).

در واقع، این مولکول‌ها در مطالعات جدید به پاتوفیزیولوژی میگرد مرتبط گشته‌اند. این پروتئین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها به طور گسترده‌ای در همه‌ی انواع سلول‌های سیستم اعصاب مرکزی (CNS) یا Central nervous system حضور دارند. به عنوان مثال، TNF- α و IL-6 به صورت مرکزی یا محیطی می‌توانند باعث Hyperalgia شوند؛ به همین دلیل، امروزه سیتوکین‌ها به عنوان واسطه‌های درد مهمی در ایجاد التهاب نوروواسکولار مطرح شده‌اند و احتمال می‌رود در ایجاد میگرد نیز دخیل باشند (۳۰).

از طرف دیگر، ارتباط زیادی بین میگرد و بیماری‌های اتوئیک مثل آگزما و آسم دیده شده است که بیش از پیش وجود اختلال در سیستم ایمنی و التهابی این بیماران را مطرح می‌کند (۳۱-۳۲).

امروزه نشان داده شده است که سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α و IL-1 β (۳۳-۳۴) و همچنین سیتوکین‌های ضدالتهابی نظیر IL-10، IL-4 و IL-13 (۳۵-۳۶) نقش مهمی در تعدیل آستانه‌ی

در سه کارآزمایی بالینی نشان داده شده است که ACEIs مرگ و میر و همچنین عوارض کشنده و غیرکشنده‌ی قلبی-عروقی و مغزی-عروقی را در بیماران مبتلا به آترواسکلروز بدون اختلال عملکرد بطن چپ و نارسایی قلبی کاهش می‌دهد (۱۹-۱۷). این حقیقت که کاهش عوارض قلبی-عروقی ناشی از داروی Perinodopril بیش از آن چیزی است که فقط ناشی از کاهش فشارخون باشد (۱۷)، نشان داده است که کارایی بالینی ACEIs فقط ناشی از خواص ضد فشار خون آن‌ها نیست؛ بلکه این داروها دارای اثراتی در تنظیم تکثیر سلول‌های عضلانی صاف و مهاجرت سلولی، Cytoprotection اندوتلیال و همچنین خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدان نیز می‌باشند (۲۰). در مطالعات قبلی نشان داده شده است که انالاپریدل، به عنوان یک Plasma-type ACEI توانایی کاهش تولید IL-1 و TNF- α (Tumor necrosing factor- α) را دارد که این اثر می‌تواند ناشی از تحریک سلول‌های Mononuclear خون محیطی باشد (۲۱).

عوامل مختلفی هستند که می‌توانند برای پی‌گیری وضعیت پیشرفت فرایندهای التهابی در بیماران مورد بررسی قرار گیرند و از جمله‌ی آن‌ها سیتوکین‌های پیش‌التهابی، Adhesion molecules و واکنش‌کننده‌های فاز حاد (نظیر C-reactive protein یا CRP) قابل ذکر می‌باشند (۲۲-۲۳). این نشانگرها به طور مشخص در تشدید بیماری‌های عروقی مؤثر می‌باشند (۲۴).

همان‌طور که پیشتر اشاره شد، داروهای ACEIs می‌توانند اثرات ضدالتهابی داشته باشند؛ چرا که سیستم رنین-آنژیوتانسین در فرایندهای التهابی

باشد، هدف از انجام این مطالعه بررسی این اثر در تغییر میزان IL-10، IL-4 و IL-13 بود. طبق نتایج به دست آمده، هر سه سیتوکین مورد بررسی افزایش معنی داری به دنبال مصرف انالاپریل در گروه تحت درمان با این دارو داشتند. افزایش میزان IL-10 در زمان حملات این بیماران به اثرات ضد درد آن نسبت داده شده است. در واقع، افزایش آن برای مقابله با آزاد شدن TNF- α می‌باشد (۳۷). احتمال می‌رود که افزایش میزان IL-4 و IL-13 نیز بتواند با مهار فعالیت‌های التهابی با واسطه‌ی ایترلوکین‌های پیش‌التهابی در کاهش حملات سردرد این بیماران مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان پشتیبانی مالی این طرح پژوهشی را با شماره‌ی ۲۸۸۲۳۹ بر عهده داشته است.

درد دارند و می‌توانند در تحریک گیرنده‌های درد فیبرهای عصبی تری‌ژمینال مؤثر باشند. به طور کلی، سطح این ایترلوکین‌ها در بیماران مبتلا به میگرن نوسان زیادی دارد. در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی ارائه شده است که این اختلاف در نتایج می‌تواند به دلیل تفاوت در روش اجرا، زمان نمونه‌گیری خون، مصرف داروهای مختلف، وجود بیماری‌های التهابی هم‌زمان به صورت تحت بالینی و همچنین، تفاوت‌های فردی در میزان این مولکول‌ها باشد (۲۹).

در مطالعات قبلی سطح IL-10 در زمان حملات سردرد افزایش یافته و نزدیک به سردردها سطح بالاتری داشته است (۳۷-۳۸) ولی سطح IL-4 در زمان حملات و زمان بین حملات تغییر خاصی نداشته است (۳۸-۳۹).

با توجه به عدم وجود مطالعه‌ای که در آن اثر انالاپریل بر سیتوکین‌های ضد التهابی بررسی شده

References

1. Adams RD. Headache and other craniofacial pains. In: Adams RD, editor. Adams and victor's Principles of neurology. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2000. p. 181-3.
2. Lance YW. Headache and face pain: migraine. In: Swash M, Oxbury J, editors. Clinical neurology. 1st ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1991. p. 326-51.
3. Lipton RB, Stewart WF. Prevalence and impact of migraine. *Neurol Clin* 1997; 15(1): 1-13.
4. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002; 58(6): 885-94.
5. Silva FA, Rueda-Clausen CF, Silva SY, Zarruk JG, Guzman JC, Morillo CA, et al. Endothelial function in patients with migraine during the interictal period. *Headache* 2007; 47(1): 45-51.
6. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci* 1987; 7(12): 4129-36.
7. Saito K, Markowitz S, Moskowitz MA. Ergot alkaloids block neurogenic extravasation in dura mater: proposed action in vascular headaches. *Ann Neurol* 1988; 24(6): 732-7.
8. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 1990; 99(1): 202-6.
9. Stovner LJ. Migraine prophylaxis with drugs influencing the renin-angiotensin system. *Eur J Neurol* 2007; 14(7): 713-4.
10. Goadsby PJ. Emerging therapies for migraine. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3(11): 610-9.
11. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1): 9-160.
12. Javanmard SH, Sonbolestan SA, Heshmat-Ghahdarjani K, Saadatnia M, Sonbolestan SA. Enalapril improves endothelial function in patients with migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Res Med Sci*

- 2011; 16(1): 26-32.
13. Ramadan NM. Current trends in migraine prophylaxis. *Headache* 2007; 47(Suppl 1): S52-S57.
 14. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27(8): 410-5.
 15. Ito H, Takemori K, Suzuki T. Role of angiotensin II type 1 receptor in the leucocytes and endothelial cells of brain microvessels in the pathogenesis of hypertensive cerebral injury. *J Hypertens* 2001; 19(3 Pt 2): 591-7.
 16. Tronvik E, Stovner LJ, Schrader H, Bovim G. Involvement of the renin-angiotensin system in migraine. *J Hypertens Suppl* 2006; 24(1): S139-S143.
 17. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362(9386): 782-8.
 18. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287): 1033-41.
 19. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145-53.
 20. Kothari SA, Le MK, Gandhi PJ. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on thrombotic mediators: potential clinical implications. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 15(3): 217-25.
 21. Schindler R, Dinarello CA, Koch KM. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors suppress synthesis of tumour necrosis factor and interleukin 1 by human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine* 1995; 7(6): 526-33.
 22. Ridker PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(Suppl 1): S9-12.
 23. Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(1): 2-4.
 24. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331(7): 417-24.
 25. Guzman L. A new therapeutic target in atherosclerotic coronary artery disease: is the inhibition of the renin-angiotensin aldosterone system anti-ischemic?. *Rev Fed Arg Cardiol* 2000; 29: 305-12. [In Spanish].
 26. Lopez-Jaramillo P, Casas JP. Blockade of endothelial enzymes: new therapeutic targets. *J Hum Hypertens* 2002; 16(Suppl 1): S100-S103.
 27. Benveniste EN. Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action. *Am J Physiol* 1992; 263(1 Pt 1): C1-16.
 28. Chapman PB, Lester TJ, Casper ES, Gabilove JL, Wong GY, Kempin SJ, et al. Clinical pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5(12): 1942-51.
 29. Kemper RH, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia* 2001; 21(5): 549-57.
 30. Empl M, Sostak P, Riedel M, Schwarz M, Muller N, Forderreuther S, et al. Decreased sTNF-RI in migraine patients? *Cephalalgia* 2003; 23(1): 55-8.
 31. Terwindt GM, Ferrari MD, Tjhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology* 2000; 55(5): 624-9.
 32. Mortimer MJ, Kay J, Gawkrödger DJ, Jaron A, Barker DC. The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in general practice. *Headache* 1993; 33(8): 427-31.
 33. Jeanjean AP, Moussaoui SM, Maloteaux JM, Laduron PM. Interleukin-1 beta induces long-term increase of axonally transported opiate receptors and substance P. *Neuroscience* 1995; 68(1): 151-7.
 34. Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992; 107(3): 660-4.
 35. Vale ML, Marques JB, Moreira CA, Rocha FA, Ferreira SH, Poole S, et al. Antinociceptive effects of interleukin-4, -10, and -13 on the writhing response in mice and zymosan-induced knee joint incapacitation in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304(1): 102-8.
 36. Yao MZ, Gu JF, Wang JH, Sun LY, Lang MF, Liu J, et al. Interleukin-2 gene therapy of chronic neuropathic pain. *Neuroscience* 2002; 112(2): 409-16.
 37. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, Pignatelli F,

- Billo G, Alba S, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache* 2005; 45(7): 926-31.
38. Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V, Centonze V. Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack. *Headache* 2001; 41(8): 764-7.
39. Martelletti P, Stirparo G, Morrone S, Rinaldi C, Giacobazzo M. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), soluble ICAM-1 and interleukin-4 by nitric oxide expression in migraine patients. *J Mol Med (Berl)* 1997; 75(6): 448-53.

Archive of SID

The Effect of Enalapril on Anti-inflammatory Cytokines in Patients with Migraine: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial

Shaghayegh Haghjooy Javanmard MD, PhD¹, Seyed Ali Sonbolestan MD²,
Kiyam Heshmat MD³

Original Article

Abstract

Background: Migraine is one of the most common forms of headache. One of its possible mechanisms is neuro-inflammation in which some changes happen in inflammatory factors such as interleukins, adhesion molecules or acute phase reactants. On the other hand, one of the mechanisms by which angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) affect is anti-inflammation. The goal of this study was to evaluate the effect of enalapril on anti-inflammatory cytokines of patients with migraine.

Methods: In this randomized double-blind placebo-controlled clinical trial, 10 mg enalapril daily was compared with matched placebo in 40 patients with migraine for two months. Serum IL-4, IL-10 and IL-13 levels were measured in all patients at 0 and 2 month.

Findings: The serum level of IL-4 ($P = 0.001$), IL-10 ($P < 0.001$) and IL-13 ($P < 0.001$) increased significantly in the case group after treatment with enalapril.

Conclusion: Enalapril may be effective in improvement of inflammatory responses in patients with migraine. This improvement could be the result of anti-inflammatory cytokines and may reduce the cerebrovascular risks in these patients.

Keywords: Endothelium, Migraine, Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), Cytokines, Enalapril

Citation: Haghjooy Javanmard Sh, Sonbolestan SA, Heshmat K. **The Effect of Enalapril on Anti-inflammatory Cytokines in Patients with Migraine: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(232): 424-32

1- Associate Professor, Physiology Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Resident, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Seyed Ali Sonbolestan MD, Email: sonbolestan_ali@yahoo.com