

## بررسی اثر مصرف انالاپریل بر بهبود وضعیت سائیتوکین‌های پیش‌التهابی در بیماران مبتلا به میگرن: یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۹/۱۱ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۹/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۲۱ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۳/۳۱

**زمینه و هدف:** یکی از مکانیسم‌های احتمالی در فیزیوپاتولوژی میگرن التهاب نورونیک است که در مطالعات پیشین با تغییراتی که در میزان انواع فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین‌ها، مولکول‌های چسبندگی و واکنش‌گرهای فاز حاد انجام شده است، وجود آن مطرح گردیده است. از طرفی، یکی از عملکردهای مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEIs) فعالیت ضد التهابی آن‌ها می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر انالاپریل در وضعیت سائیتوکین‌های پیش‌التهابی فاکتور نکروز تومور آلفا (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) و پپتید مرتبط با ژن کلسیتونین (Calcitonin gene-related peptide, CGRP) در بیماران مبتلا به میگرن بود.

**روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور با کنترل دارونما، تجویز ۱۰ mg انالاپریل در روز در مقایسه با دارونمای همسان در ۴۰ نفر بیمار مبتلا به میگرن بدون اورا (۲۱ نفر در گروه مداخله و ۱۹ نفر در گروه شاهد) مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از خرداد ۱۳۹۰ تا مرداد ۱۳۹۱، با میانگین سنی  $34/42 \pm 1/82$  سال برای ۲ ماه انجام گرفت. میزان TNF $\alpha$  و CGRP، در تمام بیماران در ابتدای مطالعه پیش از شروع درمان و ۲ ماه پس از آن اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** TNF $\alpha$  در گروه مورد پس از درمان با انالاپریل کاهش یافته ( $P=0/001$ ) درحالی‌که هیچ تغییر چشمگیری در گروه کنترل وجود نداشت ( $P=0/769$ ). غلظت CGRP هیچ تفاوت قابل توجهی پیش و پس از مداخله در گروه تحت مداخله با دارو و شاهد نداشت ( $P=0/795$  و  $P=0/708$ ).

**نتیجه‌گیری:** انالاپریل می‌تواند در بهبود وضعیت التهابی بیماران مبتلا به میگرن از طریق کاهش برخی از عوامل پیش‌التهابی موثر باشد.

**کلمات کلیدی:** مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین، سائیتوکین، انالاپریل، اندوتلیوم، میگرن.

شقایق حق‌جوی جوانمرد<sup>۱</sup>

سید علی سنبلستان<sup>۲\*</sup>

کیان حشمت<sup>۳</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- گروه چشم، بیمارستان شهید منتظری نجف‌آباد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

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

\* نویسنده مسئول: اصفهان، نجف‌آباد، خیابان ۱۷

شهریور. تلفن: ۰۳۱-۴۲۶۱۴۰۰۵

E-mail: sonbolestan\_ali@yahoo.com

### مقدمه

از علائم نورولوژیک آن‌را اورا (Aura) تشکیل می‌دهد.<sup>۱</sup> بر اساس مطالعات سازمان بهداشت جهانی، میگرن جزو بالاترین بیماری‌ها از نظر ناتوان‌کنندگی قرار داده شده است.<sup>۲</sup>

در حدود ۱۵ تا ۱۶٪ زنان و ۵ تا ۹٪ مردان از این بیماری رنج می‌برند<sup>۱</sup> و بیشترین شیوع آن بین سنین ۴۹-۳۰ سال است.<sup>۳</sup> پاتوفیزیولوژی میگرن هنوز ناشناخته است، ولی برای آن سه مکانیسم مختلف نورولوژیک، عروقی و عصبی-التهابی در نظر گرفته شده

میگرن سردردی عودکننده، خوش‌خیم، کمابیش یک‌طرفه می‌باشد که در فواصل حملات بدون درد است و به‌طور معمول حدود ۷۲-۴ ساعت طول می‌کشد و با محرک‌های کلیشه‌ای ایجاد می‌گردد.<sup>۱،۲</sup> این بیماری با حمله‌های مزمن و شدید سردرد همراه با فتوفوبی، تهوع، استفراغ و علائم اتونوم شناخته می‌شود و در برخی از بیماران قسمتی

## روش بررسی

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور ۴۰ بیمار مبتلا به میگرن بدون اورا مراجعه‌کننده به کلینیک‌های دانشگاه علوم پزشکی شهر اصفهان در سال‌های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۲ که همگی برپایه‌ی معیارهای تعریف میگرن از دیدگاه جامعه بین‌المللی سردرد (International Headache Society, IHS) بودند، انتخاب شدند.<sup>۱۴</sup> همچنین بیمار شرکت‌کننده در این مطالعه ویژگی‌های زیر را هم داشت:<sup>۱۳</sup>

در هر ماه بیش از سه حمله میگرنی را در طی حداقل سه ماه پیش از ورود به مطالعه تجربه کرده بود. همچنین مشکل پزشکی جدی همزمان همچون بیماری‌های قلبی، سابقه سنگ کلیه، بیماری‌های کبدی، بدخیمی، پرفشاری خون (فشارخون بیشتر از ۱۴۰/۹۰)، دیابت (گلوکز ناشتای بیش از ۱۲۶ mg/dl)، مصرف دخانیات، هیپرلیپیدمی (کلسترول کل بیش از ۶/۴ mmol/lit)، بیماری‌های عروق مغز نداشته و در حالت شیردهی و یا حاملگی نبود. پیش‌تر از داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و یا بلوک‌کننده گیرنده آنژیوتانسین برای درمان میگرن مصرف نکرده بود. بیماران در طی مدت مطالعه از هیچ داروی دیگری به‌جز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، تریپتان و ارگوتامین‌ها در هنگام حمله، استفاده نمی‌کردند و مجاز به استفاده از هیچ داروی پیشگیری‌کننده‌ای نبودند. بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه ۲۱ نفره به‌عنوان گروه مداخله و ۱۹ نفره به‌عنوان گروه شاهد تقسیم شدند. پس از دریافت رضایت‌نامه کتبی، از هر فرد ۵ ml خون توسط افراد آموزش‌دیده گرفته شد و در فریزر °C ۷۰- نگهداری شد تا جهت اندازه‌گیری سائتوکین‌های فاکتور نکروز تومور آلفا و پپتید مرتبط با ژن کلسیتونین به‌کار رود. برای از بین بردن اثر رژیم غذایی بر نتایج آزمایش، به هر دو گروه توصیه شد که از ۱۵ ساعت پیش از انجام خون‌گیری ناشتا باشند. اندازه‌گیری TNF $\alpha$  با استفاده از Bender MedSystems® kit (Vienna, Austria) و CGRP به‌وسیله Commercial CGRP ELISA kit (Cayman Chemical Corp., Ann Arbor, MI) enzyme-linked به‌روش (Cayman Chemical Corp., Ann Arbor, MI) immunosorbent assay (ELISA) توسط افراد با تجربه انجام شد.

سپس بیماران میگرنی به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه روزانه ۱۰ mg قرص انالاپریل دو بار در روز هر بار ۵ mg طی دو ماه و به گروه دیگر نیز دارونما (تهیه‌شده در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) روزی ۲ بار تجویز گردید. هر دو نوع

است.<sup>۳</sup> یکی از نظریه‌ها در مورد مکانیسم میگرن التهاب نوروزنیک است. براساس این نظریه یون‌ها و عوامل التهابی و سائتوکین‌ها همچون پپتید مرتبط با ژن کلسیتونین (Calcitonin gene-related peptide, CGRP) که در فیبرهای غیرمیلینه در گانگلیون تری‌ژمینال وجود دارد و با تحریک عصبی گانگلیون مقادیر زیادی از آن آزاد می‌شوند.<sup>۶</sup>

در پایانه‌های عصبی فیبرهای حسی منژ آزاد می‌شوند و باعث تحریک گیرنده‌های درد این ناحیه می‌شوند. از طرفی این التهاب در سخت‌شامه باعث آزاد شدن مواد وازوکتیو مختلف و به‌دنبال آن فرآیندهای مختلف وازودیلاتاسیون، خروج پروتیین‌های پلازما از عروق و آزاد شدن مدیاتورهای التهابی مانند برادی‌کینین، پروستاگلندین‌ها و پروتوتون‌ها می‌شود. به‌همین دلیل داروهایی مانند سوماتریپتان، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) و ارگوت‌ها به‌خاطر مهار خارج‌سازی از عروق به‌عنوان درمان مرسوم میگرن مطرح شده‌اند. سائتوکین‌ها پروتیین‌های کوچکی هستند که به‌وسیله اکثر سلول‌های بدن ساخته می‌شوند ولی اعمال فیزیولوژیک مختلفی برای ارتباط بین سلول‌ها انجام می‌دهند. این مولکول‌ها در مراحل فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک ایمنونولوژی، التهاب و درد نقش دارند<sup>۷</sup> و در ایجاد سردرد هم نقش دارند ولی مطالعات کمی در مورد آن‌ها در میگرن انجام شده است و در واقع به‌تازگی این مولکول‌ها به پاتوفیزیولوژی میگرن مرتبط گشته‌اند. این پروتیین‌ها و رسپتورهای آن‌ها به‌طور گسترده‌ای در همه انواع سلول‌های سیستم اعصاب مرکزی حضور دارند. به‌عنوان نمونه فاکتور نکروز تومور آلفا (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) و اینترلوکین ۶ (IL-6) به‌صورت مرکزی یا محیطی می‌توانند باعث افزایش درد شوند. به‌همین دلیل امروزه سائتوکین‌ها به‌عنوان مدیاتورهای درد مهمی در ایجاد التهاب نوروواسکولار مطرح شده‌اند و به‌احتمال در ایجاد میگرن نیز دخیل می‌باشند. با توجه به برخی مطالعات پیشین که اثر مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین همچون انالاپریل را در بهبود وضعیت بالینی و عملکرد اندوتیوم بیماران مبتلا به میگرن و همچنین بر سائتوکین‌های ضد التهابی این بیماران نشان داده‌اند.<sup>۸-۱۳</sup> هدف از این مطالعه بررسی اثر انالاپریل بر وضعیت سائتوکین‌های پیش‌التهابی به‌عنوان جزئی از پاتوژنز این بیماری بود.

قرص یک شکل بودند (به‌شکل مدور با یک خط در وسط).

معیارهای خروج بیماران از مطالعه شامل بروز عوارض جانبی مانند حساسیت به انالاپریل، سرگیجه، بی‌خوابی، هیپوتانسیون شدید، سرفه شدید، آنژیوادم و دپرسیون مغز استخوان و عدم مصرف داروها در دوره درمان بودند.

سپس در پایان ۲ ماه، از هر دو گروه بیماران دوباره ۵ ml خون جهت بررسی سائتوکین‌های  $TNF\alpha$  و CGRP گرفته شد و دوباره به هر دو گروه توصیه شد که از ۱۵ ساعت پیش از انجام خون‌گیری ناشتا باشند. هر یک از کمیت‌ها با استفاده از کیت و ابزارهایی که بار اول مورد استفاده قرار گرفته بودند، اندازه‌گیری شدند. همچنین نمونه‌گیری‌ها در ساعت مشابه با قبل انجام شد.

پس از پایان مراحل گردآوری اطلاعات، داده‌ها جهت تحلیل وارد SPSS software, version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) شد. جهت مقایسه نتایج بین دو گروه از Independent samples t-test و جهت مقایسه نتایج پیش و پس از مصرف دارو از Paired samples t-test استفاده گردید و  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

تمامی مراحل انجام پژوهش با کسب رضایت از بیماران پس از توضیح عوارض احتمالی برای آن‌ها و بر اساس اصول بیانیه هلسینکی انجام شد. این مطالعه با کد IRCT138711011570N1 در IRCT ثبت شده است.

## یافته‌ها

۴۶ بیمار مبتلا به میگرن بدون اورا وارد این مطالعه شدند. از این تعداد ۲ نفر به دلیل عدم موافقت با درمان و ۴ نفر به دلیل عدم مراجعه

جهت پیگیری‌ها از مطالعه خارج شدند. از ۴۰ نفر بیمار مورد بررسی، ۶ نفر (۱۵٪) مرد و ۳۴ نفر (۸۵٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه  $34/42 \pm 1/82$  سال بود. متوسط طول دوره سردردهای میگرنی این بیماران  $7/54 \pm 4/40$  ماه بود. تغییرات میزان  $TNF\alpha$  در دو گروه مداخله و شاهد در جدول ۱ نشان داده شده است. همان‌طور که در جدول خلاصه شده میانگین میزان  $TNF\alpha$  در گروه مورد مداخله تحت درمان با انالاپریل به‌طور معناداری کاهش یافته است ( $P=0/001$ ) ولی در گروه شاهد تغییرات خاصی مشاهده نشد ( $P=0/769$ ). با توجه به جدول ۱، میانگین میزان CGRP در گروه مورد مداخله تحت درمان با انالاپریل ( $P=0/795$ ) و در گروه شاهد تغییرات خاصی نداشته است ( $P=0/708$ ).

## بحث

در برخی مطالعات پیشین مطرح شده است که ACEIs می‌توانند باعث کاهش مرگ‌ومیر و عوارض کشنده و غیرکشنده قلبی-عروقی و مغزی-عروقی در بیماران آترواسکلروتیک شوند.<sup>۱۷-۱۵</sup> یافته‌های برخی مطالعات مبنی بر کاهش عوارض قلبی-عروقی ناشی از داروی Perinodopril که بیشتر از آن چیزی است که فقط ناشی از کاهش فشارخون باشد<sup>۱۸</sup> نشان داد که کارایی بالینی ACEIs فقط ناشی از خواص ضد فشارخون آن‌ها نمی‌باشد بلکه دارای اثراتی نیز در تنظیم مهاجرت سلولی، محافظت سلولی اندوتلیال و همچنین خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدان می‌باشند. در مطالعات پیشین نشان داده شده است که انالاپریل به‌عنوان یک Plasma-type ACEI<sup>۱۹</sup> توانایی کاهش تولید  $TNF\alpha$ ،  $IL-1$  را دارد که این اثر می‌تواند ناشی از تحریک سلول‌های

جدول ۱: تغییرات میانگین غلظت سرمی سائتوکین‌های  $TNF\alpha$  و CGRP در گروه‌های مداخله و شاهد

مقایسه دو گروه (مقدار P)		P	گروه شاهد		P	گروه مداخله	
پیش از مداخله	پس از مداخله		پیش از مداخله	پس از مداخله		پیش از مداخله	پس از مداخله
۰/۲۷۰	۰/۰۶۰	۰/۷۶۹	$14/092 \pm 2/945$	$14/132 \pm 2/865$	۰/۰۰۱	$13/120 \pm 2/489$	$15/644 \pm 1/876$ (پیکوگرم بر ml)
۰/۴۴۹	۰/۴۳۵	۰/۷۰۸	$16/811 \pm 3/823$	$16/880 \pm 3/644$	۰/۷۹۵	$17/853 \pm 4/774$	$17/899 \pm 4/509$ (پیکوگرم بر ml)

فاکتور نکروز تومور آلفا (Tumor necrosis factor  $\alpha$ ,  $TNF\alpha$ ) پپتید مرتبط با ژن کلسیتونین (Calcitonin gene-related peptide, CGRP)

سطوح کورتیکال انتقال دهد.<sup>۲۴</sup> آزادشدن CGRP در زمان حملات میگرن باعث این مسئله شد که تریپتان‌ها به‌عنوان یک عامل مهارکننده احتمالی برای آن مطرح شوند و باعث تشویق به پیدا کردن مهارکننده‌های بیشتری برای این مولکول در درمان میگرن گردید.<sup>۲۵</sup> داروهای مهارکننده CGRP دو نوع می‌باشند. دسته اول بلوک‌کننده‌های گیرنده مانند Olcegepant و Telcagepant هستند که با مهار گیرنده نوع یک باعث مهار انتقال پیام‌ها در مسیر تری‌ژمینال می‌شوند و در کارآزمایی‌های بالینی دارای اثرات مفیدی بوده‌اند.<sup>۲۷،۲۶</sup> ولی در محیط *In vivo* نیاز به مقادیر بالای آن‌ها برای اثربخشی می‌باشد که کمابیش به دلیل اتصال پروتئینی بالای آن‌ها در پلاسما و عدم عبور آزاد آن‌ها از سد خونی-مغزی می‌باشد.<sup>۲۸</sup> دسته دوم آنتی‌بادی‌های اختصاصی CGRP می‌باشند.<sup>۲۹</sup> با توجه به عدم دسترسی کافی به این داروها سعی در بررسی اثرات داروی انالاپریل در کاهش CGRP در این مطالعه انجام گرفت که کاهش چشمگیری در میزان آن مشاهده نگردید.

با توجه به مجموعه داده‌های به‌دست‌آمده، انالاپریل می‌تواند در پیشگیری از حملات سردرد بیماران میگرنی مؤثر باشد که شاید این اثر به دلیل کاهش واسطه‌های التهابی همچون TNF $\alpha$  باشد، ولی مطالعات بیشتر با حجم نمونه بیشتر برای بررسی اثربخشی بر روی سایر واسطه‌های التهابی ضروری می‌باشد.

انالاپریل می‌تواند در بهبود وضعیت التهابی بیماران مبتلا به میگرن از طریق کاهش برخی از عوامل پیش‌التهابی مانند TNF $\alpha$  مؤثر باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی اثر مصرف انالاپریل بر بهبود وضعیت ساینوکین‌های پیش‌التهابی در بیماران مبتلا به میگرن" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان در سال ۱۳۹۰ به کد ۲۸۸۲۳۸ می‌باشد که با حمایت مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان اجرا شده است.

مونونوکلر خون محیطی باشد. عوامل مختلفی از جمله ساینوکین‌های پیش‌التهابی می‌توانند برای پیگیری وضعیت پیشرفت فرایندهای التهابی در بیماران بررسی شوند. بسیاری از اثرات ضد التهابی ACEIs در محیط *In vitro* نشان داده شده است.<sup>۳۰</sup> ولی شواهد این اثرات ضدالتهابی قطعی نمی‌باشد. بنابراین در این مطالعه اثر داروی انالاپریل بر بهبود وضعیت ساینوکین‌های پیش‌التهابی بررسی شد. در مطالعات پیشین<sup>۳۱</sup> نشان داده شده که میزان TNF $\alpha$  در سرم بیماران مبتلا به میگرن به‌ویژه در زمان حملات سردرد و نزدیک به آن افزایش زیادی می‌یابد. در یک مطالعه که در بیماران میگرنی بدون اورا صورت گرفت در بین حملات مقادیر بالاتری از IL-1 و TNF $\alpha$  مشاهده شد ولی در طی حملات میزان IL-1a, b و TNF $\alpha$  افزایش نیافت.<sup>۳۲</sup> اما برخی مقالات دیگر تفاوت معناداری در میزان TNF $\alpha$  در حین و بین حملات نشان نمی‌دهند.<sup>۶</sup> در مطالعه کنونی نیز مصرف انالاپریل باعث کاهش معنادار سطح TNF $\alpha$  در بیماران مبتلا به میگرن گردید که می‌تواند این احتمال را که اثر داروهای ACEIs می‌تواند ناشی از اثرات ضدالتهابی آن‌ها باشد تقویت کند.

از طرف دیگر یکی از مولکول‌های دارای اهمیت در فرایند سردردهای میگرنی CGRP می‌باشد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که غلظت‌های فیزیولوژیک CGRP به احتمال از طریق تحریک گیرنده‌های Tcell باعث تحریک ترشح ساینوکین‌ها می‌شوند.<sup>۳۳</sup> این مولکول در سرتاسر سیستم عصبی مرکزی (CNS) و محیطی تولید و بیان می‌شود و دارای دو نوع می‌باشد: فرم  $\alpha$  CGRP که بیشتر در فیبرهای عصبی آوران C و  $\delta$  گانگلیون‌های نخاعی و تری‌ژمینال در نواحی مختلف بدن دیده می‌شود و  $\beta$  CGRP که در سیستم عصبی روده‌ای مشاهده می‌شود. در سیناپس هسته Trigeminal nucleus caudalis در سطح C1-C2 نخاع، CGRP بر روی نورون دوم اثر می‌کند تا سیگنال‌های درد را به‌صورت مرکزی از طریق ساقه مغز و مغز میانی به تالاموس و

## References

- Adams RD. Headache and other craniofacial pains. In: Victor M, Ropper AH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. P. 181-3.
- Ghorbani A, Moradi A, Gookizadeh A, Jokar S, Sonbolstan SA. Evaluation of relationship between breast cancer and migraine. *Adv Biomed Res* 2015;4:14.
- Silva FA, Rueda-Clausen CF, Silva SY, Zarruk JG, Guzmán JC, Morillo CA, et al. Endothelial function in patients with migraine during the interictal period. *Headache* 2007;47(1):45-51.
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(1):65-9.

5. 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.
6. Empl M, Sostak P, Riedel M, Schwarz M, Müller N, Förderreuther S, et al. Decreased sTNF-RI in migraine patients? *Cephalalgia* 2003;23(1):55-8.
7. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004;146(1-2):1-12.
8. 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.
9. Sonbolestan SA, Heshmat K, Javanmard SH, Saadatnia M. Efficacy of enalapril in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Prev Med* 2013;4(1):72-7.
10. Heshmat-Ghahdarjani K, Javanmard SH, Sonbolestan SA, Saadatnia M, Sonbolestan SA. Endothelial function in patients with migraine without aura during the interictal period. *Int J Prev Med* 2015;6:2.
11. Sonbolestan SA, Heshmat K, Javanmard SH, Saadatnia M. Efficacy of enalapril in migraine prophylaxis: does it work through endothelial dysfunction recovery? *Neurology* 2010;74(9):A574-A574.
12. Javanmard SH, Heshmat-Ghahdarjani K1, Mirmohammad-Sadeghi M2, Sonbolestan SA1, Ziayi A3. The effect of melatonin on endothelial dysfunction in patient undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Adv Biomed Res* 2016;5:174.
13. 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.
14. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9-160.
15. Fox KM; European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. 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.
16. PROGRESS Collaborative Group. 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.
17. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
18. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368(9535):581-8.
19. Krysiak R, Okopień B. Lymphocyte-suppressing action of angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease patients with normal blood pressure. *Pharmacol Rep* 2011;63(5):1151-61.
20. López-Jaramillo P, Casas JP. Blockade of endothelial enzymes: new therapeutic targets. *J Hum Hypertens* 2002;16 Suppl 1:S100-3.
21. 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.
22. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM, Di Venere A, Jirillo E, Buscaino GA. Exaggerated spontaneous release of tumor necrosis factor-alpha/cachectin in patients with migraine without aura. *Acta Neurol (Napoli)* 1990;12(4):257-63.
23. Cuesta MC, Quintero L, Pons H, Suarez-Roca H. Substance P and calcitonin gene-related peptide increase IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from human peripheral blood mononuclear cells. *Neurochem Int* 2002;40(4):301-6.
24. Edvinsson L. CGRP blockers in migraine therapy: where do they act? *Br J Pharmacol* 2008;155(7):967-9.
25. Edvinsson L. Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the treatment of headache. *Cephalalgia* 2004;24(8):611-22.
26. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350(11):1104-10.
27. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, et al; MK-0974 Protocol 004. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008;70(16):1304-12.
28. Edvinsson L, Nilsson E, Jansen-Olesen I. Inhibitory effect of BIBN4096BS, CGRP(8-37), a CGRP antibody and an RNA-Spiegelmer on CGRP induced vasodilatation in the perfused and non-perfused rat middle cerebral artery. *Br J Pharmacol* 2007;150(5):633-40.
29. Zeller J, Poulsen KT, Sutton JE, Abdiche YN, Collier S, Chopra R, et al. CGRP function-blocking antibodies inhibit neurogenic vasodilatation without affecting heart rate or arterial blood pressure in the rat. *Br J Pharmacol* 2008;155(7):1093-103.

## The effect of enalapril on pro-inflammatory cytokines in patients with migraine: a double-blind, randomized clinical trial

Shaghayegh Haghjooy  
Javanmard M.D., Ph.D.<sup>1</sup>  
Seyed Ali Sonbolestan M.D.<sup>2\*</sup>  
Kiyan Heshmat M.D.<sup>3</sup>

1- Department of Physiology,  
Applied Physiology Research  
Center, Isfahan University of  
Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2- Department of Ophthalmology,  
Najafabad Shahid Montazeri  
Hospital, Isfahan University of  
Medical Sciences, Isfahan, Iran.

3- Department of Cardiology,  
Faculty of Medicine, Isfahan  
University of Medical Sciences,  
Isfahan, Iran.

\* Corresponding author: 17 Shahrivar  
St., Najafabad, Isfahan, Iran.  
Tel: +98 31 42614005  
E-mail: sonbolestan\_ali@yahoo.com

### Abstract

Received: 02 Dec. 2018 Revised: 09 Dec. 2018 Accepted: 11 Jun. 2019 Available online: 21 Jun. 2019

**Background:** One of the possible mechanisms of migraine pathophysiology is neuro inflammation in which, according to previous studies, some changes happen in inflammatory factors like interleukins, adhesion molecules or acute phase reactants. Cytokines may have an essential role in the neurovascular inflammation and also in the process of pain especially in migraine patients. On the other hand, one of the mechanisms by which angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) work is anti-inflammation. The goal of this study was to evaluate the effect of enalapril as an ACEI drug, on the proinflammatory cytokines (calcitonin gene-related peptide (CGRP), tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ )) of migraine patients.

**Methods:** In this randomized double blind placebo-controlled clinical trial, 40 migraine without aura patients (mean age of 34.42 $\pm$ 1.82 years) who were referred to neurology clinics of Isfahan University of Medical Sciences, Iran, between June 2011 and July 2012 were recruited. The patients were randomly divided into two groups. 21 patients were treated with 10 mg enalapril daily for two months as the intervention group and they were compared with matched placebo treated group of 19 patients. Serum samples were collected from all of the subjects and TNF $\alpha$  and CGRP levels were measured by means of ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kits at the beginning of study (before the intervention) and after 2 months of enalapril or placebo treatment. The serum levels were compared in each group and between the groups. SPSS software, version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis.

**Results:** Six males (15%) and 34 females (85%) were enrolled in this study. The mean of migraine history among the subjects was 74.40 $\pm$ 7.54 months. Patients' TNF $\alpha$  level decreased significantly in the case group after treatment with enalapril (P=0.001) while there was no significant change in control group (P=0.769). There was no significant difference in the CGRP concentrations in the intervention and control groups (P=0.795, 0.708 respectively).

**Conclusion:** Enalapril may be effective in improvement of inflammatory responses of migraine patients by decreasing the inflammatory factors like TNF $\alpha$ .

**Keywords:** angiotensin-converting enzyme inhibitors, cytokines, enalapril, endothelium, migraine.