

IL TRATTAMENTO CON CAPTOPRIL RIDUCE L'ESPRESSIONE DEL FATTORE TISSUTALE CIRCOLANTE NEI RATTI STROKE-PRONE

M. Brambilla¹, P. Gelosa¹, L. Rossetti¹, B. Perancin¹, L. Castiglioni², L. Sironi², E. Tremoli^{1,2}, M. Camera^{1,2}

¹Centro Cardiologico Monzino IRCCS, ²Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano

Introduzione e scopo. Gli ACE inibitori si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'incidenza di eventi ischemici ricorrenti, suggerendo un potenziale effetto antitrombotico a carico di questi farmaci che va oltre la loro azione anti-ipertensiva.

A questo proposito, dati ottenuti nel nostro laboratorio suggerivano che il captopril era in grado di ridurre l'espressione di Fattore Tissutale (TF), il principale attivatore di coagulazione del sangue, in monociti umani in coltura. Anche le piastrine (sia umane che di ratto), che con il TF svolgono un ruolo chiave nella formazione di un trombo, esprimono TF.

Scopo dello studio è stato quindi quello di valutare se il captopril era in grado di modulare l'espressione del TF sulla superficie delle piastrine di ratti SHRSP, animali spontaneamente ipertesi caratterizzati da sviluppo precoce di lesioni vascolari cerebrali.

Metodi. 20 ratti maschi del ceppo SHRSP sono stati randomizzati in tre gruppi sperimentali trattati per 4 settimane con: 1) dieta standard (n=4); 2) dieta ipersalina (n=6); 3) dieta ipersalina e captopril (somministrato negli ultimi 7 giorni, 50 mg/kg/die, n=12). Al sacrificio è stata analizzata l'espressione di TF su piastrine, leucociti e microvescicole mediante citofluorimetria e l'attività procoagulante del plasma mediante saggio di generazione di trombina.

Risultati. Gli animali trattati con dieta ipersalina hanno sviluppato ipertensione, proteinuria e ischemia cerebrale nell'arco di 4 settimane. In questi animali, la percentuale di leucociti ($0.34 \pm 0.01\%$ vs $5.8 \pm 3.2\%$; $p=0.006$), di piastrine ($6.7 \pm 0.8\%$ vs $10.8 \pm 1.2\%$; $p=0.0003$) e di microvescicole (600 vs 1800 MP/ μ l) che esprimono TF risultava significativamente superiore rispetto a quello degli animali mantenuti con dieta standard. Il trattamento con captopril riduceva la percentuale di leucociti (5.8 ± 3.2 vs 0.5 ± 0.2 $p=0.006$), di piastrine (10.8 ± 1.2 vs $4.4 \pm 1\%$; $p<0.0001$) e di microvescicole, sia di origine leucocitaria ($29 \pm 15\%$ vs $7.6 \pm 5\%$; $p=0.012$) che piastrinica ($81.3 \pm 25\%$ vs $38.4 \pm 21\%$; $p=0.05$), che esprimevano TF. Anche la capacità del plasma di generare trombina risultava significativamente ridotta dopo trattamento con captopril.

Conclusioni. Questi dati suggeriscono come il captopril sia in grado di ridurre non solo l'espressione di TF leucocitario, ma anche quello espresso dalle piastrine e dalle microvescicole plasmatiche. L'effetto antitrombotico è inoltre confermato dalla sua efficacia nel ridurre la capacità plasmatica di generare trombina.