



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Introduzione allo studio di stent coronarici

M. Grigioni, C. Daniele, M. Abbate e V. Barbaro

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

99/30

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Introduzione allo studio
di stent coronarici**

Mauro Grigioni, Carla Daniele, Maria Abbate e Vincenzo Barbaro
Laboratorio di Ingegneria Biomedica

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN
99/30

Istituto Superiore di Sanità

Introduzione allo studio di stent coronarici.

Mauro Grigioni, Carla Daniele, Maria Abbate e Vincenzo Barbaro
1999, iii, 105 p. Rapporti ISTISAN 99/30

Lo stent è un dispositivo innovativo che permette di trattare in modo non invasivo le stenosi arteriose dovute alla presenza di placche ateromatose nei casi in cui non è sufficiente un semplice intervento di angioplastica. Lo stent viene descritto in maniera approfondita soffermandosi sulle tecniche di impianto e sui possibili rischi per il paziente, mettendo in evidenza le caratteristiche geometriche e meccaniche che deve possedere per svolgere al meglio la funzione di sostegno della parete arteriosa. Facendo riferimento al caso di stent coronarici vengono introdotti i modelli attualmente esistenti sul mercato, fornendo i dati tecnici e descrivendo in maniera critica le caratteristiche. Sono infine presentati i modelli sperimentali su cui i ricercatori stanno lavorando per cercare di superare alcuni limiti intrinseci del dispositivo.

Parole chiave: Angioplastica transluminale percutanea coronarica, Aterosclerosi, Endoprotesi vascolari, Restenosi, Stent.

Istituto Superiore di Sanità

Coronatic stent introductory study.

Mauro Grigioni, Carla Daniele, Maria Abbate e Vincenzo Barbaro
1999, iii, 105 p. Rapporti ISTISAN 99/30 (in Italian)

The stent is an innovative device used for the non-invasive treatment of artery stenosis due to the presence of atheromatous plaques, when a simple angioplasty fails. The stent is described in depth, dwelling upon implantation techniques and potential hazards to the patient, pointing out the geometrical and mechanical characteristics that stents must have to better perform the scaffolding function of the artery wall. Making reference to coronatic stents, the models existing today on the market are introduced, furnishing their technical data and a critical description of their characteristics. The sperimental models on which reserchers are working in order to overcome some of their intrinsic limitations, are finally presented.

Key words: Atherosclerosis, Coronary artery, Percutaneous transluminal coronary angioplasty, Restenosis, Stent, Vascular endoprosthesis.

INDICE

INTRODUZIONE	1
1. IL SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO	3
1.1. Generalità	3
1.2. La circolazione sistemica	5
1.2.1. Le arterie	5
1.2.2. I capillari	7
1.2.3. Le vene	7
1.3. La circolazione polmonare	8
1.4. Le coronarie	8
1.5. L'aterosclerosi	10
2. TECNICHE NON INVASIVE PER IL TRATTAMENTO DI STENOSI ARTERIOSE	13
2.1. L'Angioplastica Transluminare Percutanea	14
2.1.1. Complicazioni	15
2.1.2. La restenosi	17
2.2. Tecniche alternative per il trattamento percutaneo di stenosi arteriose	20
3. STENTS INTRAVASCOLARI	22
3.1. Generalità	22
3.2. Impianto di stent e possibili complicazioni	24
3.2.1. La restenosi	26
3.2.2. L'embolia dello stent	28

3.3. Cenni storici	30
3.4. Stato dell'arte	38
3.5. Caratteristiche	43
3.6. Verifica delle caratteristiche degli stents tramite tests	47
4. Classificazione degli stents intravascolari	50
4.1. Stents metallici	51
4.1.1. Stents autoespandibili	51
4.1.1.1. Wallstent	52
4.1.1.2. Coronary Cardiocoil	54
4.1.1.3. Radius	55
4.1.2. Stents espandibili con palloncino	56
4.1.2.1. Stent di Palmaz-Schatz	57
4.1.2.2. GR II	59
4.1.2.3. Stent di Wiktor	61
4.1.2.4. GFX	63
4.1.2.5. MultiLink	64
4.1.2.6. Crossflex	65
4.1.2.7. Coronary Angiostent	66
4.1.2.8. NIR	67
4.1.2.9. Bard XT	69
4.1.2.10. Tensium	70
4.1.2.11. Freedom	71
4.1.2.12. BeStent	72
4.1.2.13. BX	73
4.1.2.14. Tenax	74
4.1.2.15. Accuflex	75
4.1.2.16. Jostent	76
4.1.2.17. Pura	78

4.1.2.18. DivYsio	79
4.1.2.19. Iris	79
4.1.2.20. Paragon	81
4.1.2.21. PSJ-3	82
4.1.2.22. V-Flex	83
4.1.2.23. Saint-Comé	83
4.1.2.24. InFlow	84
4.2. Stents ricoperti	84
4.2.1. Stents ricoperti da sostanze antitrombogeniche	85
4.2.2. Stents ricoperti da polimeri	88
4.3. Stents polimerici	88
4.4. Stents temporanei: removibili in metallo o biodegradabili	90
4.5. Stents radioattivi	92
GLOSSARIO	94
BIBLIOGRAFIA	99

INTRODUZIONE

Nel mondo occidentale la principale causa di mortalità è attualmente rappresentata dalle malattie a carico del sistema cardiovascolare e, tra queste, soprattutto a quelle che colpiscono direttamente il cuore e i suoi vasi. La ricerca scientifica ha portato numerose innovazioni in questo campo e tra queste l'introduzione degli stent coronarici ha rivoluzionato il mondo della cardiologia interventistica. Questi dispositivi permettono di risolvere alcuni problemi legati all'angioplastica coronarica e negli ultimi anni il loro utilizzo ha subito un enorme incremento, al di fuori di ogni possibile previsione.

Attualmente questi dispositivi non vengono più impiegati soltanto dopo il fallimento totale o parziale di interventi di angioplastica ma, in seguito agli ottimi risultati ottenuti, vengono adoperati direttamente su categorie di pazienti sempre più ampie.

Grazie all'esperienza acquisita dagli operatori e alla versatilità delle nuove generazioni di stent oggi è possibile intervenire anche in condizioni prima ritenute proibitive come, ad esempio, su vasi di calibro ridotto ($< 3\text{mm}$), su lesioni ostiali o in rami collaterali, in presenza di altri stent già collocati e su categorie di pazienti che erano ritenuti a rischio (in presenza di infarto miocardico, di lesioni restenotiche, in caso di diabete etc), col risultato che gli stent vengono impiegati in più del 50% dei casi di interventi non chirurgici delle coronarie.

Dall'analisi dei dati riportati negli articoli di letteratura lo stent coronarico appare un dispositivo abbastanza sicuro ma se colleghiamo le piccole percentuali dei rischi connessi all'impianto di stent al grande numero di pazienti che viene ogni giorno sottoposto all'impianto stesso in tutto il mondo appare evidente che il numero di individui che vanno incontro alle complicazioni associate non è certo esiguo ed è destinato ancora ad aumentare.

Per questo motivo condurre un'analisi dei rischi appare utile per conoscere meglio il dispositivo e cercare di limitare i rischi connessi al suo uso. L'analisi dei rischi

con le stesse tecniche dell'angioplastica, e viene espanso contro la parete vasale in modo da creare un sostegno permanente e impedirne il collasso.

Gli stents inizialmente sono stati utilizzati nel caso di fallimento dell'angioplastica tradizionale con lo scopo tutt'altro che banale di evitare l'intervento di bypass. Negli ultimi anni però il loro uso ha subito un enorme incremento e questi dispositivi non vengono più impiegati soltanto dopo il fallimento totale o parziale dell'angioplastica ma, in seguito agli ottimi risultati ottenuti, vengono adoperati direttamente su categorie di pazienti sempre più ampie.

Grazie all'esperienza acquisita dagli operatori e alla versatilità delle nuove generazioni di stents oggi è possibile intervenire anche in condizioni prima ritenute proibitive come, ad esempio, su vasi di calibro ridotto ($< 3\text{mm}$), su lesioni ostiali o in rami collaterali, in presenza di altri stents già collocati e su categorie di pazienti che erano ritenuti a rischio (in presenza di infarto miocardico, di lesioni restenotiche, in caso di diabete etc) col risultato che gli stents vengono impiegati in più del 50% dei casi di interventi non chirurgici delle coronarie.

1. IL SISTEMA CIRCOLATORIO

1.1 Generalità

Il sistema circolatorio è costituito da una serie di condotti che formano due grossi circuiti distinti, detti grande e piccola circolazione (rispettivamente circolo sistemico e circolo polmonare) che partono e arrivano entrambi al cuore. La loro funzione è di trasportare il sangue pompato dal cuore all'interno dell'organismo in modo da assicurare l'ossigenazione e il nutrimento dei tessuti e la rimozione dei prodotti metabolici di rifiuto. Oltre ai gas respiratori (ossigeno e anidride carbonica), ai materiali nutritivi e ai prodotti di degradazione il sangue trasporta alcuni messaggeri chimici e inoltre il calore.

Entrambi i circuiti sono costituiti da differenti tipi di vasi che in base alla loro dislocazione, calibro e struttura svolgono diverse funzioni fisiologiche strettamente dipendenti dalle proprietà delle loro pareti. Tali vasi si possono dividere in due grandi gruppi: le arterie e le vene.

Considerando come punto di partenza il ventricolo sinistro del cuore il percorso compiuto dal sangue è il seguente: il sangue ossigenato viene spinto dal ventricolo sinistro nell'aorta, che rappresenta la principale arteria del circolo sistemico, percorre tutto il sistema arterioso attraversando prima le arterie, poi le arteriole di calibro più piccolo e infine i capillari, sede degli scambi di sostanze con i tessuti. Dai capillari il sangue passa alla circolazione venosa, percorre venule e vene per arrivare all'atrio destro attraverso le vene cave superiore e inferiore. A questo punto passa al ventricolo destro e viene spinto nelle arterie polmonari, arriva ai polmoni dove cede anidride carbonica e assorbe ossigeno e, infine, ritorna all'atrio destro del cuore attraverso le vene polmonari.

La struttura del sistema cardiocircolatorio è mostrata in Figura 1.

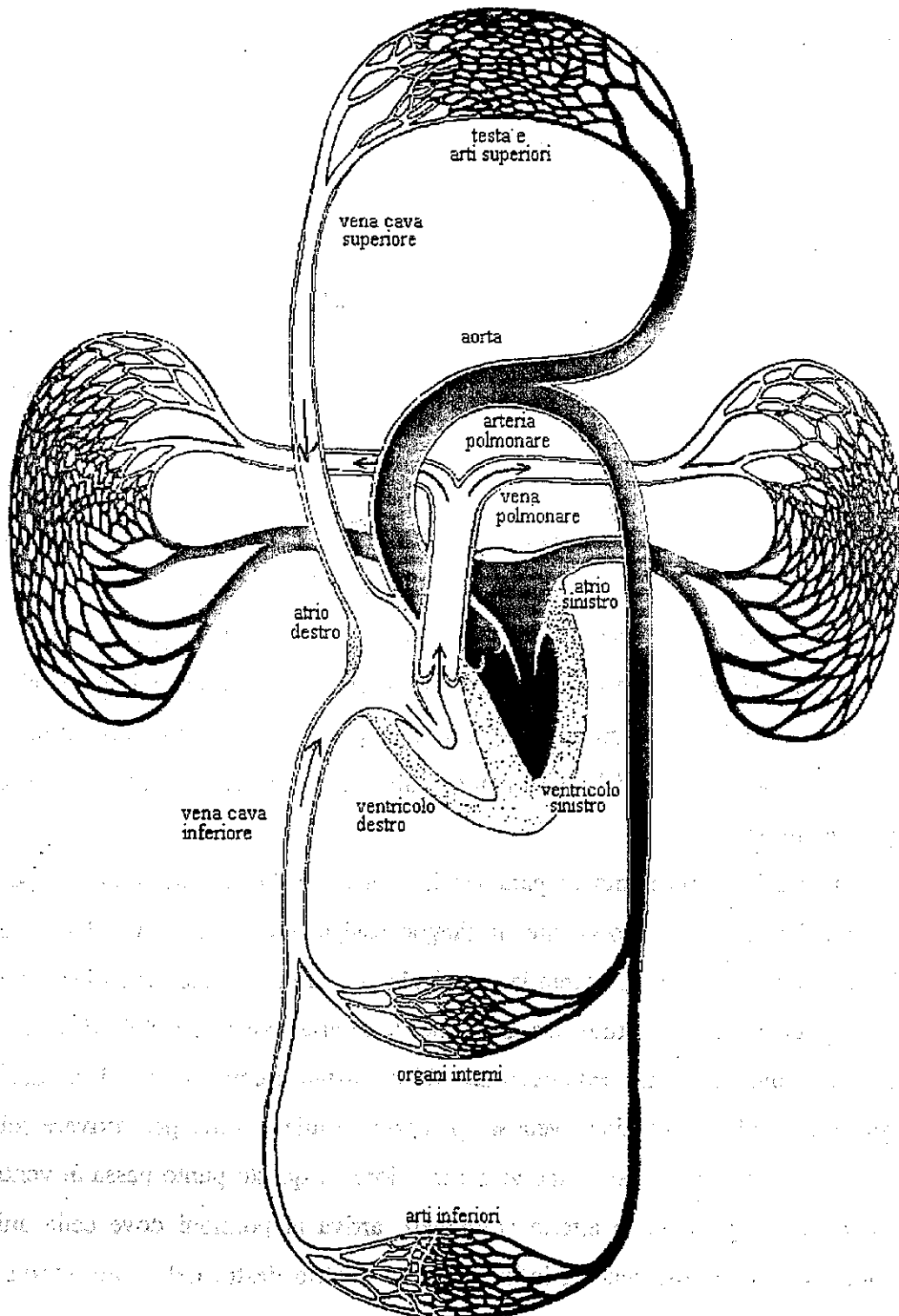


Figura 1. - Grande e piccola circolazione: rappresentazione schematica.

1.2. La circolazione sistemica

1.2.1. Le arterie.- Le successive biforcazioni dell'aorta generano una serie di vasi sempre più piccoli, le arterie sistemiche, che trasportano il sangue dal cuore verso i capillari, dove avvengono gli scambi di materiali nutritivi e prodotti di rifiuto tra sangue e cellule.

Le arterie più grosse, grazie alla loro elasticità, accumulano durante la sistole una parte dell'energia sviluppata dalla contrazione cardiaca e la forniscono durante la diastole, contribuendo a convertire l'eiezione intermittente del cuore in un flusso continuo attraverso i capillari. Le arterie più piccole, invece, insieme agli sfinteri capillari costituiscono una rete a resistenza variabile in grado di controllare l'apporto di sangue ai vari tessuti.

Istologicamente un'arteria è costituita da tre strati sovrapposti detti tunica intima, media ed adventitia (Figura 2). Quello più interno, la tunica intima, è rivestito da uno strato di cellule endoteliali molto appiattite e disposte in modo da creare una superficie continua estremamente liscia e compatta che costituisce un'interfaccia compatibile con il sangue.

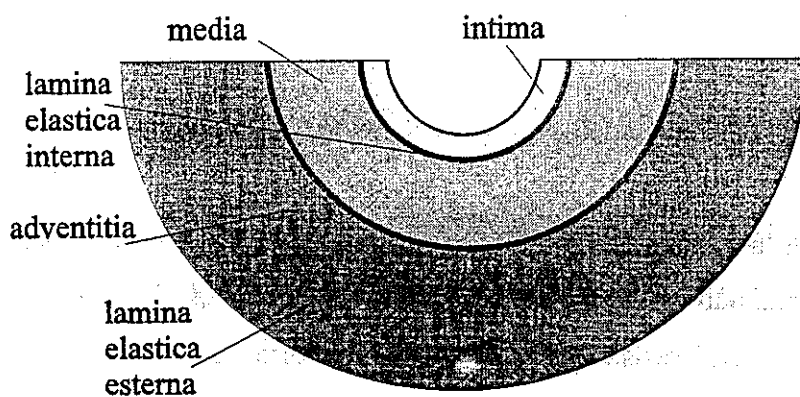


Figura 2. - Rappresentazione schematica della parete arteriosa.

Lo strato endoteliale è sostenuto da una membrana basale formata da elementi connettivali che possiede una permeabilità selettiva consentendo il passaggio di alcune molecole, come ad esempio lipoproteine a bassa densità (Low Density Lipoprotein o LDL), mentre costituisce una superficie completamente impermeabile al passaggio di altre. La tunica intima è separata dalla tunica media dalla lamina elastica interna.

La tunica media è costituita da fibre elastiche e da cellule muscolari lisce innervate dal sistema simpatico. Le ultime mostrano caratteristiche di autoeccitabilità quando sono stimulate da particolari sollecitazioni, come ad esempio lo stiramento. La media delle arterie più grosse, che devono sostenere e accumulare l'energia proveniente dal lavoro del cuore, contiene una maggiore quantità di fibre elastiche; nelle arterie più piccole la media è invece costituita prevalentemente da tessuto muscolare. Col passare del tempo le fibre elastiche delle arterie vengono progressivamente sostituite da tessuto fibroso e diventano meno distensibili provocando un aumento della pressione sistolica (ipertensione).

L'ultima tunica, detta "adventitia", è separata dalla media da una membrana detta lamina elastica esterna ed è costituita da fibre elastiche intrecciate con collagene che si fondono con il tessuto connettivo che circonda l'arteria. Questa tunica è vascularizzata da un intreccio di piccole arterie e vene che costituiscono i "vasa vasorum".

Fra le arterie e i capillari sono presenti dei piccoli vasi, detti arteriole, di diametro inferiore ai 50 μm che non presentano tutte e tre le tuniche ma sono costituite da uno strato di cellule muscolari lisce a disposizione circolare ricoperto all'interno da cellule endoteliali. Lo strato muscolare risulta fortemente innervato dal sistema simpatico che, regolandone la contrazione o il rilasciamento, permette il controllo del flusso di sangue nei tessuti che può essere variato a seconda delle esigenze. Le arteriole rappresentano i principali elementi resistivi del sistema circolatorio ed infatti sono responsabili della maggior parte della caduta di pressione dell'intero sistema.

Le arteriole sono collegate alle venule da una rete di metarteriole costituite da cellule endoteliali ricoperte solo parzialmente da tessuto muscolare, da questa rete si dipartono i capillari. In alcuni tessuti sono presenti dei collegamenti diretti tra arteriole e venule

detti anastomosi “artero-venose” che rappresentano una rete a bassa resistenza e forniscono al sangue un percorso più diretto e veloce che non attraversa i capillari (sulla cute ad esempio servono a dissipare velocemente il calore).

1.2.2. *I capillari.*- Insieme alle arteriole e alle venule più piccole costituiscono la microcircolazione. Si dipartono ad angolo retto dalle metarteriole, sono costituiti da un singolo strato di cellule endoteliali circondate da una membrana basale e presentano un diametro compreso tra i 20 e i 5 μm .

Attraverso le pareti dei capillari avviene, prevalentemente per diffusione e per gradienti pressori, uno scambio di sostanze tra il plasma, che fornisce nutrienti alla cellula, e il liquido interstiziale che elimina i prodotti metabolici. La permeabilità delle pareti vasali ai vari tipi di molecole varia da tessuto a tessuto consentendo uno scambio di sostanze che risulta altamente selettivo.

1.2.3. *Le vene.*- La funzione di trasportare il sangue dai capillari verso il cuore è svolta dal sistema venoso. Le vene, istologicamente, sono simili alle arterie ma presentano una parete più sottile, priva quasi totalmente di fibre elastiche, costituita prevalentemente da collagene e fibre muscolari disposte longitudinalmente. Sono più distensibili delle arterie e quindi, a parità di pressione intravascolare, sono in grado di trattenere un volume di sangue maggiore; per questo motivo costituiscono un serbatoio di sangue a bassa pressione che può venire utilizzato dall'organismo in caso di un'improvvisa necessità, come ad esempio nel caso di un'emorragia.

Anche le vene sono innervate dal sistema simpatico e la loro contrazione genera uno spostamento di un certo volume di sangue verso la circolazione arteriosa o polmonare. Le vene degli arti inferiori sono dotate di valvole che servono a contrastare il ritorno del sangue dovuto all'effetto della forza di gravità.

1.3. La circolazione polmonare

La circolazione polmonare si differenzia dalla circolazione sistemica per alcune caratteristiche legate al differente ruolo fisiologico che deve svolgere e cioè l'ossigenazione del sangue e la rimozione dell'anidride carbonica.

Innanzitutto è un sistema a bassa pressione con un valore medio di 17 mmHg nell'arteria polmonare contro i 90 mmHg della circolazione arteriosa sistemica e con $7\div 10$ mmHg nei capillari polmonari contro i $25\div 35$ mmHg di quelli sistemici. Questi valori di pressione sono spiegati dalla piccola distanza esistente tra cuore e polmoni rispetto a quella tra cuore e cervello. Inoltre, la circolazione polmonare è molto più omogenea di quella sistemica poiché le richieste di flusso sanguigno nei diversi distretti polmonari non sono soggette nel tempo a grosse variazioni.

Non dovendo sopportare grosse pressioni, i vasi della circolazione polmonare sono leggermente diversi da quelli del circolo sistemico, le arterie sono più sottili e la tunica media presenta una minore quantità di fibre muscolari. Le pareti del ventricolo destro e dell'arteria polmonare sono spessi circa un terzo rispetto a quelle del ventricolo sinistro e dell'aorta ed è stato calcolato che la tensione agente sull'arteria polmonare è circa 30000 dine/cm mentre sull'aorta agiscono circa 200000 dine/cm.

Infine, la circolazione polmonare risponde in maniera minore a stimoli di tipo nervoso o farmacologico. Alcune risposte dei vasi polmonari sono addirittura opposte a quelle dei rispettivi vasi sistemici, ad esempio l'ipossia produce nei primi vasocostrizione e nei secondi vasodilatazione.

1.4. Le coronarie

Le prime arterie che si dipartono dall'aorta sono le coronarie che svolgono il compito fondamentale di irrorare il tessuto miocardico (Figura 3).

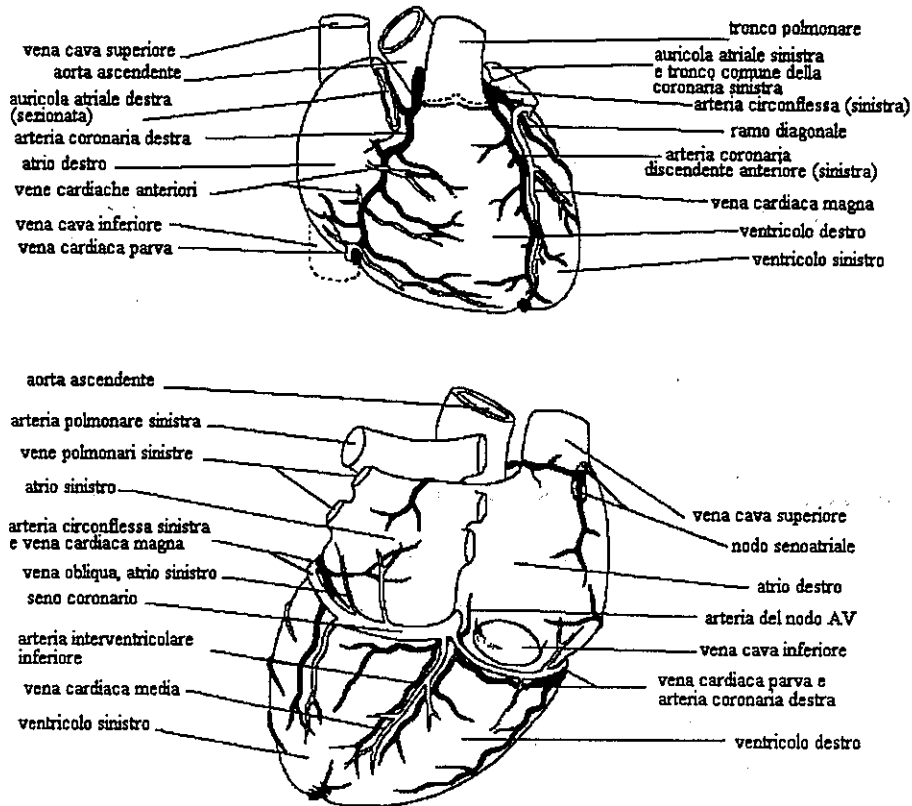


Figura 3.- Principali arterie (scure) e vene (chiare) del cuore

Le tre arterie coronarie principali, due di sinistra e una di destra, circondano il cuore emettendo piccoli vasi che penetrano all'interno del miocardio ad angolo retto. La coronaria principale di sinistra, infatti, si divide molto presto in due rami detti arteria coronaria discendente anteriore sinistra (DAS) e arteria coronaria circonflessa sinistra, a volte è presente una terza diramazione detta arteria diagonale o coronaria intermedia. La DAS percorre la superficie anteriore del cuore e gira attorno all'apice cardiaco dando origine a molti rami verso destra e a uno o più rami diagonali verso sinistra. L'arteria circonflessa sinistra si sviluppa ad angolo retto rispetto alla DAS e raggiunge la superficie posteriore del cuore suddividendosi in collaterali detti vasi marginali. Solitamente la DAS alimenta circa il 40% del cuore, l'arteria circonflessa sinistra alimenta la parete laterale del ventricolo sinistro e parte di quella posteriore mentre

l'arteria coronaria destra irroro il ventricolo destro, parte della parete posteriore di quello sinistro, ed inoltre i nodi atrioventricolare e senoatriale. Solitamente l'arteria posteriore discendente deriva dalla parte terminale dell'arteria coronaria destra (dominanza destra), nel 10% dei casi invece è fornita dall'arteria circonflessa sinistra e in questo caso si parla di dominanza sinistra.

1.5. L'aterosclerosi

Una delle più comuni patologie che colpiscono le arterie è lo svilupparsi all'interno della parete di una placca aterosclerotica che può comportare, a seconda della gravità ed estensione della lesione, diversi problemi che vanno da una riduzione del flusso ematico fino all'occlusione totale del vaso interessato (Figura 4).

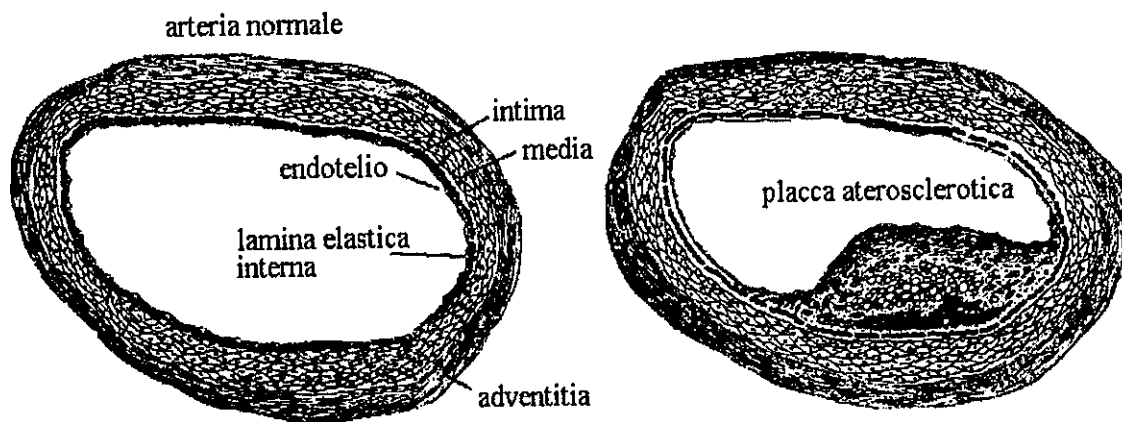


Figura 4. – *Riduzione del lume arterioso causato da una placca aterosclerotica*

Le lesioni aterosclerotiche sono caratteristiche dello strato più interno delle pareti arteriose e si distinguono in strie adipose, placche fibrose e lesioni complicate. Le prime sono lesioni piatte contenenti lipidi formate da macrofagi e cellule muscolari lisce, che migrano nell'intima da finestre della lamina elastica interna. Le strie adipose si possono

formare sin dai primi anni di vita e non determinano ostruzioni delle arterie tali da richiedere interventi clinici. Le placche fibrose sono lesioni più avanzate generalmente costituite da un cappuccio di tessuto connettivo che ricopre un deposito di cellule muscolari lisce ricche di lipidi, lipidi extracellulari e detriti cellulari. Si presentano come ispessimenti della parete arteriosa di colore biancastro e possono occludere il lume dell'arteria al punto di compromettere totalmente la vascolarizzazione dei tessuti circostanti. Con l'avanzare dell'età le placche fibrose possono degenerare ulteriormente in lesioni complicate caratterizzate dalla vascolarizzazione della placca e dalla calcificazione del nucleo. In questi casi l'intima può ulcerarsi provocando emorragie ed episodi trombotici che possono portare ad occlusioni dell'arteria. In alcuni casi la presenza della lesione può portare ad un'atrofia della tunica media sottostante e alla comparsa di un aneurisma.

Esistono molte ipotesi circa le cause dell'aterogenesi, uno dei principali fattori scatenanti sembra essere l'aumento nel plasma delle lipoproteine a bassa densità, inoltre è stata proposta una teoria monoclonale che sostiene che ogni lesione aterosclerotica deriva da una singola cellula malata. Le lesioni aterosclerotiche sono inoltre causate da alterazioni del rivestimento endoteliale che possono essere provocate da vari fattori come l'ipercolesterolemia, l'aumento dello sforzo di taglio nella parete (wall shear stress) o l'azione di agenti lesivi di natura chimica o meccanica. Queste alterazioni possono portare al distacco tra cellule contigue o tra cellule e tessuto connettivo determinando l'esposizione dello strato subendoteliale ai vari componenti del plasma. In particolare, la presenza di macrofagi subendoteliali (o cellule schiumose) causa l'aggregazione di piastrine e la formazione di trombi murali. Inoltre il liberarsi del Platelet Derived Growth Factor (PDGF), un mitogeno molto potente contenuto nei granuli delle piastrine, stimola la proliferazione di cellule muscolari lisce sia di natura intima sia provenienti dalla media da cui migrano per raggiungere la sede della lesione. Il fattore di crescita stimola anche altre attività cellulari, tra cui la sintesi di proteine, e quindi la formazione di tessuto connettivo.

Se le cause che hanno prodotto l'alterazione del rivestimento endoteliale scompaiono l'endotelio può riuscire a rigenerarsi e la lesione può anche regredire lasciando sulla parete arteriosa soltanto un lieve ispessimento, in caso contrario la lesione può progredire fino a comportare l'occlusione totale del lume dell'arteria. In genere la capacità dell'endotelio di rigenerarsi è compromessa dalla presenza di vari fattori di rischio tra i quali, oltre alla presenza di alti livelli di LDL nel plasma, i principali sono l'ipertensione, il fumo, il diabete mellito e l'appartenenza al sesso maschile.

2. TECNICHE NON INVASIVE PER IL TRATTAMENTO DELLE STENOSI ARTERIOSE

La presenza di una placca aterosclerotica all'interno di un'arteria provoca un restringimento del lume vasale che comporta una riduzione dell'afflusso di sangue nella zona servita dall'arteria lesa (riduzione della perfusione). La stenosi di un'arteria periferica a seconda della gravità può portare anche all'amputazione dell'arto, ma la situazione è ancora più rischiosa quando la lesione è situata nelle coronarie poiché un'inadeguata irrorazione del miocardio può provocare nei casi più gravi la morte conseguente a un grave infarto.

Fino alla fine degli anni '60 nessun tipo di terapia o di intervento chirurgico consentiva di eliminare l'ostruzione delle coronarie allo scopo di ripristinare la pervietà dell'arteria. In seguito, l'introduzione della *coronary artery bypass surgery* rappresentò la prima valida soluzione del problema. Secondo una procedura denominata CABG (Coronary Artery Bypass Grafting) segmenti di vene o arterie (naturali o artificiali) possono essere collegati, tramite suture, a monte e a valle del tratto di arteria ostruita, bypassando i tratti arteriosi stenotici e ripristinando il flusso ematico. Il bypass coronarico, un intervento ad alta invasività che comporta il blocco temporaneo dell'attività cardiaca, non sempre rappresenta una soluzione definitiva del problema, i segmenti di vaso utilizzati, infatti, possono andare soggetti anch'essi a stenosi costringendo dopo qualche anno i pazienti a un nuovo intervento associato a maggiori percentuali di rischio.

Negli ultimi decenni, per diminuire le percentuali di rischio per i pazienti, notevoli sforzi sono stati fatti per cercare di sviluppare, in alternativa al trattamento chirurgico, nuove tecniche non invasive per il trattamento di varie patologie dei vasi e, in particolare, per risolvere i problemi delle stenosi arteriose dovute proprio all'aterosclerosi. Tra queste ha avuto particolare successo la cosiddetta angioplastica

transluminale percutanea (PTA) che attraverso lo schiacciamento della placca aterosclerotica consente la dilatazione del tratto stenotico arterioso.

2.1. L'angioplastica transluminare percutanea

L'angioplastica transluminale percutanea è stata introdotta negli Stati Uniti da Dotter nel '64 per il trattamento delle ostruzioni aterosclerotiche di arterie femorali. Nei primi anni negli Stati Uniti questa procedura non ebbe molto successo ma, al contrario, fu largamente adoperata in Europa dove Grüntzig propose una modifica della tecnica originale introducendo l'uso di un catetere per la dilatazione provvisto di un palloncino gonfiabile [1].

Dal '74 la PTA cominciò ad essere utilizzata prima in arterie iliache e femoropoplitee e poi in arterie renali riscuotendo una popolarità sempre crescente. Successivamente venne impiegata sulle coronarie col nome di angioplastica coronarica transluminare percutanea (o PCTA) riscuotendo un successo tale che, già nel 1995, si potevano contare un totale di 500.000 interventi effettuati negli Stati Uniti (che superavano il numero di interventi tradizionali di "bypass").

La procedura introdotta da Grüntzig prevede l'utilizzo di due cateteri; il primo viene inserito attraverso una guaina solitamente nell'arteria femorale all'altezza dell'inguine e viene portato fino all'aorta in corrispondenza della coronaria lesa. All'interno di questo catetere viene a questo punto inserito un sottile filo guida che viene avanzato nella coronaria finché non raggiunge e supera la stenosi in modo da fornire una guida al secondo catetere. Quest'ultimo detto "a palloncino", poiché porta sulla punta un piccolissimo palloncino gonfiabile strettamente ripiegato, viene inserito nella coronaria e posizionato perfettamente in corrispondenza della placca aterosclerotica. Infine il palloncino viene gonfiato al fine di ottenere il ripristino del diametro interno del vaso attraverso lo stiramento e il conseguente schiacciamento della placca verso le pareti vasali. Per stimare l'estensione della placca e l'effetto della dilatazione si utilizzano

tecniche angiografiche ed anche il palloncino viene riempito con liquido di contrasto in modo da essere perfettamente visibile.

Questo tipo di procedura permette di dilatare la maggior parte delle stenosi delle arterie, ma purtroppo, anche se col passare degli anni sono stati fatti molti passi avanti, la percentuale di riuscita degli interventi rimane limitata dal presentarsi di alcune complicazioni tra cui le principali sono la chiusura acuta del vaso e la restenosi.

2.1.1. Complicazioni. - Le complicazioni associate all'angioplastica sono innanzitutto quelle collegate al cateterismo cardiaco (aritmie, embolismo, tossicità al mezzo di contrasto, danno vascolare alla sede di ingresso del catetere), complicate peculiari sono, invece, quelle dipendenti dalla dilatazione coronarica. Durante l'intervento possono presentarsi occasionalmente episodi di angina o aritmia determinati da una temporanea mancanza di perfusione dovuta alla presenza del palloncino, solitamente di breve durata e che non comportano nessuna conseguenza. Il palloncino, e qualche volta il catetere, possono causare un danno a carico dell'intima e nei casi più gravi della media, detto dissezione, caratterizzato dallo scollamento di lembi di tessuto dalla parete che possono ostacolare gravemente il flusso ematico. In realtà, la dissezione è proprio il meccanismo principale con cui l'angioplastica allarga il lume dell'arteria attraverso la distruzione della parete vasale, causata dall'azione del palloncino. Questo tipo di dissezione normalmente interessa una zona molto piccola e in questo caso viene definita "terapeutica"; nel caso in cui, invece, interessa una porzione più ampia della parete diventa patologica e può essere definita una "complicazione". Viene definita patologica una dissezione che interessa più del 50% della circonferenza del vaso e supera 1 cm di lunghezza. Una dissezione di tipo patologico, che si presenta con maggiore probabilità in caso di stenosi lunghe (>2 cm), eccentriche o curvilinee, comporta un aumento della probabilità che si presenti una complicazione molto più seria, la chiusura acuta del vaso. Questa è causata dai lembi della tunica intima o della media che sollevandosi dalla parete possono determinare un rallentamento o un blocco totale del flusso ematico, soprattutto quando sono orientati in direzione contraria al flusso. L'esposizione degli

strati interni della parete arteriosa scatena, inoltre, la deposizione sulla lesione di aggregazioni di piastrine e la proliferazione di fibroblasti con conseguente formazione di trombi, favorendo l'insorgere di una trombosi. La chiusura acuta del vaso, in assenza di fattori di rischio (come presenza di trombi, età avanzata, lunghezza della lesione, etc.) si presenta in circa il 2 % dei casi ma in presenza di una seria dissezione può salire anche a più del 30 %. Metà dei casi sono risolvibili con una PTCA ripetuta, ma la restante metà richiede un intervento di CABG di emergenza per i segni clinici ed elettrocardiografici di infarto in atto. Nonostante un pronto intervento si ha spesso un infarto miocardico i cui esiti sono la causa dello 0.4% di mortalità della PTCA elettiva [3].

L'occlusione acuta può esser determinata anche dalla contrazione istantanea della muscolatura liscia delle arterie, detta vasospasmo, o da un grave ritorno elastico (recoil) delle pareti del vaso che determina un collasso totale dell'arteria. Queste stesse cause possono determinare non subito ma nei primi giorni dopo l'intervento, un'occlusione del vaso che può risultare parziale o totale [4].

Altre complicazioni possibili sono la perforazione dell'arteria, causata dal movimento del catetere o dal gonfiaggio del palloncino, che si verifica molto raramente (circa lo 0,1% dei casi) con una maggiore prevalenza in donne e soggetti anziani, e le trombosi acute (spesso associate alla chiusura acuta e subacute).

Inoltre, si parla di riuscita "subottimale" dell'angioplastica quando dopo l'intervento la stenosi residua del vaso risulta essere > del 30 %.

Per quanto riguarda le complicazioni tardive circa un terzo delle arterie trattate con angioplastica è soggetta ad un nuovo lento restringimento del lume del vaso, detto restenosi, che può determinare nel tempo un'occlusione che può essere parziale o anche totale e può richiedere un nuovo intervento. Lo sviluppo di restenosi è stato collegato al danno che la parete interna del vaso subisce in seguito alla manovra di posizionamento e gonfiaggio del palloncino che può riguardare soltanto lo strato endoteliale o interessare anche gli strati più profondi come la lamina elastica interna e persino la tunica media.

2.1.1.1. *La restenosi*. - Da pochi giorni dopo l'intervento fino ad alcuni mesi dopo, si può osservare in circa il 30% dei pazienti un ispessimento della parete del vaso che può essere causata sia dall'aggregazione di trombi di piastrine e fibrina che si formano nel sito della lesione sia, molto più frequentemente, da un fenomeno detto intima iperplasia, scatenato da complesse interazioni tra piastrine aderenti alla parte di intima danneggiata, macrofagi, cellule endoteliali e cellule muscolari lisce della tunica media [4]. Patologicamente, l'iperplasia dell'intima è caratterizzata da una crescita abnorme di quest'ultimo tipo di cellule che migrano dalla media verso l'intima. Ricordiamo che le cellule muscolari lisce rappresentano il principale componente della parete arteriosa e partecipano attraverso processi proliferativi sia alle risposte di tipo infiammatorio a stimoli chimici o meccanici sia ai processi riparativi conseguenti a danni tissutali.

I meccanismi che scatenano la proliferazione di queste cellule in seguito alla PTA sono molto complessi e dipendono da varie cause tra cui le principali sono l'estensione e la profondità del danno causato dall'azione meccanica del palloncino da angioplastica, la natura della lesione e le caratteristiche locali del flusso ematico. Il danno subito dalla parete del vaso provoca infatti l'alterazione di alcuni delicati equilibri tra fattori inibenti e stimolanti la crescita delle cellule muscolari lisce. Il principale fattore inibente è rappresentato dall'eparina e dai suoi derivati, prodotti in gran parte dalle stesse cellule e dalle cellule endoteliali. Le piastrine, i macrofagi ed anche le cellule endoteliali producono invece i principali fattori che stimolano la crescita tra cui il Platelet Derived Growth Factor (PDGF).

Nel normale stato quiescente le cellule muscolari lisce proliferano molto lentamente poiché prevale l'azione inibente mentre se si verifica un danno tissutale la situazione si capovolge e la produzione del fattore di crescita viene incrementata in modo da stimolare la crescita cellulare e determinare il processo riparativo.

Nel caso di PTA, studi condotti su animali hanno permesso di analizzare dettagliatamente gli eventi che seguono il gonfiaggio del palloncino. In presenza di un danno endoteliale si può osservare innanzitutto l'adesione sulla zona lesa di piastrine che liberano il PDGF contenuto nei loro granuli, il PDGF viene liberato inoltre dalle

cellule lese sia di tipo endoteliale che muscolari lisce e dai macrofagi. Anche se non esiste un'evidenza diretta che la liberazione del fattore di crescita causi l'intima iperplasia esso è ritenuto uno dei principali fattori coinvolti nel processo. In seguito allo stimolo le cellule muscolari lisce vengono richiamate dalla media, escono dallo stato quiescente e cominciano il processo di crescita che si protrae al massimo per due settimane. Da questo momento, anche se il numero di cellule resta praticamente costante, si può osservare col passare del tempo un'ulteriore ispessimento della parete del vaso dovuto all'aumento di volume delle cellule e dalla sintesi ed accumulo di materiale extracellulare e tessuto connettivo. Evidentemente il numero iniziale di cellule attivate determina l'insorgenza o meno della restenosi, risulta quindi fondamentale capire quali fattori determinano questo numero. Un ruolo importante è svolto dal numero di cellule endoteliali danneggiate, è stato osservato infatti che l'ispessimento della parete è direttamente proporzionale all'area danneggiata e quindi al numero di cellule endoteliali coinvolte. Ma ancora più importante dell'estensione risulta la profondità della ferita, infatti mentre un leggero danno all'endotelio si risolve quasi sempre con l'adesione di piastrine e la ricostruzione della superficie danneggiata, un danno più profondo che interessa la media è spesso seguito dalla proliferazione cellulare nell'intima anche se la sua estensione è minore.

La natura del danno della parete del vaso dipende strettamente dalla misura del pallone, dalla pressione e dal tempo di gonfiaggio ma può dipendere anche dalla struttura della placca aterosclerotica e in particolare dalla sua composizione e forma. Alcune lesioni contengono infatti un maggior numero di cellule muscolari lisce e queste lesioni saranno molto probabilmente più soggette a risolvere in restenosi. Studi clinici hanno mostrato ad esempio come lesioni ad alto grado di attività vasomotrice, legata alla presenza di un alto numero di cellule muscolari, sono più soggette alla restenosi.

Altri fattori di rischio sono: la presenza di lesioni eccentriche (lesioni che non occupano in maniera concentrica il lume arterioso) che può comportare un contatto diretto tra il pallone e il segmento di parete privo di placca, e la tortuosità del vaso poiché la geometria irregolare può determinare un danno più esteso.

Il processo di evoluzione dell'intima iperplasia sembra inoltre legato alle caratteristiche regionali del flusso e in particolare alla presenza di zone delle pareti a basso shear stress. Studi condotti su animali e su cadaveri umani hanno mostrato che l'intima iperplasia tende spesso ad essere localizzata proprio in queste zone. Altri studi hanno mostrato che alterazioni del valore del "wall shear stress" scatenano dei meccanismi adattativi che tendono a ripristinare le condizioni di partenza, ciò significa che ad aumenti o diminuzioni del "wall shear stress" corrispondono rispettivamente aumenti e diminuzioni del diametro del vaso. Le variazioni di diametro possono essere determinate, inoltre, da variazioni di natura strutturale (e non da semplice contrazione o rilasciamento delle cellule muscolari lisce) e quindi nel caso di bassi valori del "wall shear stress" si può verificare un aumento della produzione di tessuto mediale che restringe meccanicamente il lume dell'arteria.

Tornando alla PTA, il gonfiaggio del palloncino determina essenzialmente due eventi: un danno più o meno profondo della parete dell'arteria e una brusca variazione del suo diametro con una conseguente variazione del flusso e del "wall shear stress". A questo punto si scatenano due tipi di processi, uno di tipo riparativo ed uno teso al ripristino delle condizioni locali di flusso, che coinvolgono entrambi la proliferazione di cellule della media verso l'intima. Se il danno subito dall'arteria non è molto grave e se le condizioni emodinamiche locali sono favorevoli questi processi dovrebbero portare alla riparazione dei tessuti e al ripristino di normali condizioni di flusso, cosa che in genere accade. Ma se sono presenti uno o più fattori aggravanti il processo potrebbe autoalimentarsi scatenando un'iperproliferazione cellulare. Se si suppone ad esempio che la lesione non sia stata dilatata perfettamente e sia presente una stenosi residua, considerando che le regioni poststenotiche sono spesso sede di bassi "shear stress", è facile supporre che questa condizione contribuisca allo sviluppo di una iperplasia; in aggiunta si potrebbero presentare altri fattori aggravanti come l'eccentricità della lesione e la tortuosità del vaso.

La restenosi è molto difficile da prevedere e ancora più difficile da evitare proprio perchè è determinata dal sommarsi di una serie di cause principali, ancora non

perfettamente comprese, a cui possono essere affiancati altri fattori secondari come ad esempio l'età, il livello di colesterolo o il fumo.

2.2. Tecniche alternative per il trattamento percutaneo di stenosi arteriose

Per cercare di risolvere i problemi legati all'angioplastica sono stati proposti vari dispositivi per la ricanalizzazione dei vasi occlusi, l'ablazione dei restringimenti e per la prevenzione delle restenosi ma purtroppo tra questi solo pochi hanno soddisfatto le aspettative mentre gli altri sono stati abbandonati quasi subito.

Le tecniche che attualmente vengono utilizzate più frequentemente sono l'aterectomia, il laser e soprattutto gli stents intravascolari che, visti i risultati ottenuti, sembrano essere i più promettenti in tutto il panorama mondiale.

L'*aterectomia* viene utilizzata per rimuovere il materiale in eccesso che forma la placca restringendo il lume dell'arteria. Attualmente negli Stati Uniti sono a disposizione tre dispositivi utilizzati nelle coronarie che vengono portati fino alle coronarie con metodologie analoghe all'angioplastica:

- il dispositivo più antico, utilizzato durante la DCA (Directional Coronary Atherectomy), presenta sulla punta una lama circolare rotante (2000 rpm) che viene spinta verso la placca gonfiando un palloncino. Tutto il materiale tagliato dalla lama viene raccolto da un piccolo cono di plastica sulla punta del catetere in modo da evitare eventuali embolie. I risultati di alcuni studi che mettono a confronto DCA e PTCA hanno mostrato una minore incidenza di restenosi ma una maggiore percentuale di complicazioni e un aumento dei costi;
- il TEC (Transluminal Extraction-Endarterectomy Catheter) è costituito invece da due lame poste in cima ad un catetere che ruotano a 750 rpm. I frammenti della placca vengono eliminati aspirandoli attraverso il catetere. E' risultato particolarmente utile per trattare placche presenti all'interno di graft arterovenosi o lesioni complicate dalla presenza di trombi e infine nei casi di pazienti già colpiti da attacchi di cuore;

- infine il Rotablator, costituito da una rotella di ottone coperta di frammenti di diamante che gira a 180000 rpm polverizzando la placca in particelle minutissime, che viene utilizzato soprattutto in presenza di lesioni calcificate ed eccentriche.

Anche il *laser* può essere utilizzato per rimuovere la placca attraverso il forte calore prodotto. Tuttavia la maggior parte dei prototipi proposti si sono rivelati inadeguati poiché causavano un notevole danno termico alle pareti del vaso e provocavano nei pazienti un dolore eccessivo durante l'intervento. L'unico ancora utilizzato è l'Excimer Laser (EXCited diMER Laser) che agisce attraverso una vera e propria vaporizzazione del materiale che costituisce la placca e non danneggia eccessivamente i tessuti della parete. I risultati preliminari sembrano particolarmente favorevoli nel caso di lesioni ostiali e di ostruzioni totali.

Per quanto riguarda gli stents dedicheremo loro un intero capitolo essendo il soggetto di questa ricerca.

3. STENTS INTRAVASCOLARI

3.1. Generalità

Con il termine *stent intravascolare* viene indicata una protesi espandibile che, collocata all'interno di arterie, vene o "graft" venosi, che presentano ostruzioni parziali o totali, svolge un'azione di sostegno della parete del vaso impedendone la chiusura.

La protesi è costituita da una struttura tubolare flessibile realizzata utilizzando materiali altamente biocompatibili lavorati in modo da ottenere una superficie non continua, che può essere ottenuta a partire da un filo lavorato a maglia o a spirale ("mesh" e "coil" stents) o da un tubo ("slotted tube" stents).

La novità rispetto all'angioplastica è che la dilatazione del tratto stenotico viene resa permanente per mezzo di una struttura progettata appositamente per sostenere la parete vasale che non può più collassare.

Poiché la dimensione del vaso che deve ospitare la protesi può risultare superiore a quella dei vasi da attraversare, lo stent deve potere assumere inizialmente una configurazione che presenta un diametro molto piccolo, mentre una volta *in situ* deve poter essere espanso fino a raggiungere il diametro del vaso trattato, in modo da ricoprire e sostenere la parete arteriosa. Inoltre, il ridotto diametro iniziale dello stent consente l'utilizzo di cateteri più sottili, dotati di maggiore manovrabilità, e permette di minimizzare il rischio di danneggiare i vasi attraversati.

Inizialmente gli stents sono stati utilizzati esclusivamente come strumenti di supporto alla PTA in caso di insuccesso totale o parziale della procedura e precisamente: subito dopo la PTA quando non era possibile dilatare una lesione (ad esempio fortemente calcificata o in presenza di un forte recoil), quando sopravvenivano complicazioni acute della PTA (come chiusure acute) al fine di evitare una procedura invasiva come un "bypass" chirurgico e, infine, anche quando dopo un intervento apparentemente riuscito

si presentava una restenosi a distanza di tempo [6]. Più recentemente, visti gli ottimi risultati ottenuti, si è cominciato a considerare l'ipotesi di utilizzare gli stents in maniera *elettiva* e cioè come trattamento primario delle malattie vascolari in associazione alla PTA.

Oltre che all'interno di arterie gli stents vengono utilizzati in presenza di varie sindromi venose nei casi in cui è necessario ripristinare la pervietà di un vaso come, ad esempio, in caso di tumori che comprimono le pareti del vaso, in presenza di fibrosi dovute a radiazioni, per la sindrome di Budd-Chiari (occlusione dell'ostio della vena epatica prodotta da una flebite progressiva), nel caso di "shunt" arterovenosi per l'emodialisi [6] e infine per dilatare tratti stenotici di "graft" venosi [7]. Inoltre possono essere utilizzati anche in distretti non strettamente circolatori, come le vie biliari, per rendere pervi tratti destinati alla circolazione di fluidi biologici.

Come abbiamo accennato lo stent si comporta come un'impalcatura che svolge essenzialmente due funzioni:

- sorregge la parete dell'arteria, migliorando la geometria vasale e il flusso ematico, eliminando quasi totalmente il problema del recoil del tratto patologico;
- la protegge fissando alla parete eventuali lembi esposti (Figura 5).

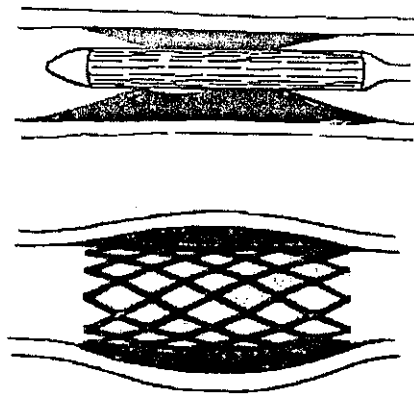


Figura 5 - Principio di funzionamento dello stent.

Gli stents si possono dividere in due grossi sottogruppi, autoespandibili ed espandibili con palloncino, che si distinguono per le modalità con cui viene ottenuta l'espansione.

I primi sono costituiti da strutture che, lasciate libere, tendono a dilatarsi fino ad un valore di diametro predeterminato e possono essere portati ad una configurazione a diametro ridotto per mezzo di una membrana di costrizione; questi stents vengono inseriti nell'arteria ricoperti dalla membrana che viene sfilata solo all'ultimo momento per consentirne l'espansione.

I secondi sono costituiti da strutture incapaci di espandersi autonomamente e quindi prima dell'impianto vengono montati su un palloncino da angioplastica e vengono espansi mediante il gonfiaggio del palloncino; lo stent viene quindi forzato ad assumere il diametro del palloncino e, quando quest'ultimo viene sgonfiato, non può più collassare poiché durante l'espansione il metallo subisce una deformazione plastica.

L'efficienza dell'espansione degli stents dipende principalmente dal meccanismo con cui l'espansione stessa viene ottenuta e cioè dalla forza di espansione intrinseca nel caso di protesi autoespandibili o da quella del pallone in caso appunto di stents espandibili con palloncino; inoltre altri fattori importanti sono il diametro e la pressione intramurale del vaso in cui vengono collocati.

Va comunque detto che l'utilizzo di stents viene tuttora sconsigliato se si presentano una o più delle seguenti circostanze: diametro del vaso < di 3 mm (alcuni stents possono arrivare fino a 2,5 mm), flusso lento e ipercoagulabilità.

3.2. Impianto dello stent e possibili complicazioni

L'impianto di uno stent viene effettuato dopo una predilatazione della coronaria ottenuta mediante una angioplastica di tipo convenzionale, in questo caso però conviene non dilatare eccessivamente la lesione per prevenire il verificarsi di complicazioni. Gli stent attualmente in commercio vengono spesso forniti già premontati su un catetere,

altrimenti devono essere montati manualmente al momento dell'impianto. Il sistema stent-catetere viene quindi inserito dentro il catetere guida e seguendo il filo guida portato sino alla zona da trattare. Il posizionamento preciso dello stent viene facilitato dalla presenza sul catetere e spesso sullo stent stesso di piccoli markers radiopachi, ben visibili angiograficamente, che ne mettono in risalto le estremità. Quando lo stent si trova perfettamente in corrispondenza della lesione, in modo da coprirla completamente, si può sfilare la membrana di costrizione (nel caso di stent autoespandibili, Figura 6) o si può iniziare lentamente a gonfiare il palloncino (nel caso di stent espandibili con palloncino) con incrementi di pressione di circa 2 atm, fino ad un valore massimo dipendente dal tipo di stent; a procedura ultimata il palloncino può essere sgonfiato e rimosso.

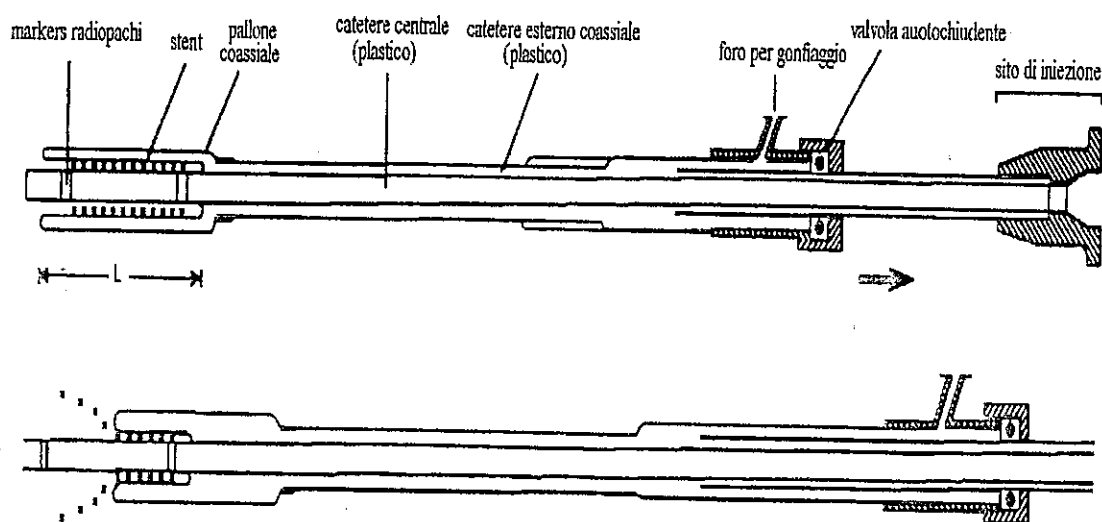


Figura 6 - Esempio di stent autoespandibile (Wallstent) completo di catetere.

Quando il valore della stenosi residua accertato angiograficamente risulta minore del 30% si ottiene il cosiddetto successo angiografico. Se contemporaneamente al successo angiografico il paziente lascia il laboratorio di emodinamica senza che si verifichino i seguenti eventi: morte, infarto miocardico o bypass chirurgico di emergenza si ottiene il successo totale della procedura detto appunto successo procedurale. Alcune definizioni includono nel successo procedurale anche incidenti cerebrovascolari, necessità di una

il successo totale della procedura detto appunto successo procedurale. Alcune definizioni reperibili in letteratura includono nel successo procedurale anche incidenti cerebrovascolari, necessità di una nuova PTCA e serie complicazioni vascolari o estendono il periodo di osservazione al periodo di ospedalizzazione o a 30 giorni.

La percentuale di successo relativa all'impianto di stent si è ormai stabilizzata su valori molto alti (maggiore del 95% per quanto riguarda il successo angiografico e leggermente di meno per quanto riguarda quello procedurale) tuttavia possono verificarsi alcune complicazioni che possono risultare sia di natura acuta che cronica. Queste complicazioni sono praticamente le stesse che interessano l'angioplastica ordinaria ma talvolta hanno cause differenti.

Per quanto riguarda la chiusura acuta le cause più comuni in questo caso sono il sovradimensionamento dello stent che determina una brusca riduzione del diametro del vaso nella sezione di transizione e la mancanza di flessibilità che può indurre l'inginocchiamento dell'arteria. La perforazione della coronaria ha percentuali più alte rispetto all'angioplastica quando si utilizzano palloni per alte pressioni [3]. Un fattore di rischio è quindi presentato dal tentativo di ottimizzare un risultato non troppo soddisfacente utilizzando un pallone per alte pressioni per ottenere una dilatazione più efficace dello stent. Talvolta si osservano episodi emorragici ed ematomi nel sito di accesso e, più raramente, pseudoaneurismi, casi di infezione o occlusioni di rami collaterali coperti per errore dagli estremi dello stent.

La più comune complicazione cronica anche in questo caso è la restenosi che si presenta però con percentuali più basse rispetto all'angioplastica (22% contro 32% nel Benestent I, [8]) e presenta delle caratteristiche peculiari.

3.2.1. *La restenosi.*- Per quanto riguarda la restenosi, esperimenti condotti su animali e dati patologici relativi all'uomo hanno mostrato che accanto ai meccanismi comuni alla PTA il fenomeno della restenosi è influenzato dalle reazioni tra lo stent e la parete del vaso in un modo non del tutto chiarito. L'analisi di "bypass" venosi di coronarie

recuperati da alcuni pazienti mostra, ad esempio, che alcune caratteristiche istologiche osservate in presenza di stents appaiono uniche [4].

Gli stents non solo possono produrre dei danni nella parete del vaso durante l'impianto ma anche, rimanendo permanentemente in contatto con le pareti, rappresentano un continuo stimolo per il rilascio di mitogeni, come il PDGF, responsabili della proliferazione cellulare [9]. Osservazioni fatte su animali dimostrano che la progressione dell'intima iperplasia dopo "stenting" continua per un periodo di tempo molto più lungo che dopo PTA [10], alimentando l'idea dello stimolo continuato peggiorato dalle caratteristiche di elasticità dei nuovi dispositivi. Alcuni studi hanno mostrato che lo stent una volta impiantato viene ricoperto molto presto da uno strato di cellule endoteliali che contiene al suo interno cellule miofibrillari e macrofagi (precursori, secondo alcuni, del processo di restenosi) che si dipartono dalle zone in cui questo è adiacente alla lamina elastica interna formando strutture allungate. Negli animali questo processo può portare alla completa occlusione dell'arteria in meno di un mese [9]. Inoltre, non bisogna sottovalutare il fatto che i modelli animali solitamente non presentano lesioni aterosclerotiche e che quindi va fatta notevole attenzione al momento di estrapolare i dati sull'uomo [10].

Probabilmente un ruolo importante nell'evolversi della restenosi è svolto dalla geometria dello stent. Per valutare questa ipotesi alcune prove sono state effettuate su conigli utilizzando stents identici sotto tutti gli aspetti (materiale, massa, lunghezza, diametro) tranne che nel numero di giunzioni tra i vari segmenti, maggiori in un caso del 30%. Lo stent che presentava un numero minore di giunzioni ha mostrato una minore percentuale di iperplasia dell'intima (38% in meno) e una minore adesione di monociti, legati alla presenza di iperplasia, alla parete dell'arteria (22.5% contro 31.1%). Anche le trombosi si sono presentate in percentuale minore (15% contro 42%). Il fenomeno è stato spiegato considerando che la differente configurazione comporta una differenza nel modo in cui la forza di espansione viene applicata alla parete dell'arteria, in particolare, la frequenza di applicazione della forza radiale viene ridotta della stessa percentuale della diminuzione di giunzioni e cioè del 30% [11].

Nel caso di stents di Palmaz-Schatz si è osservato che la restenosi si presenta maggiormente sull'articolazione dello stent. In particolare, la differenza tra il valore del diametro misurato subito dopo lo "stenting" e quello misurato dopo 6 mesi ("late loss") risulta massima per l'articolazione ma l'indice di perdita ("loss index") e cioè il rapporto tra il "late loss" e il guadagno iniziale risulta massimo per le estremità. Questo probabilmente è dovuto al fatto che le estremità tendono a dilatarsi maggiormente rispetto al corpo dello stent immergendosi più profondamente nelle pareti col risultato di servire da ancoraggio, impedendo eventuali migrazioni, ma contemporaneamente danneggiando più profondamente la parete stessa. Inoltre le estremità forniscono un minore supporto meccanico, per la mancanza di "links" strutturali, e questi due motivi contribuiscono al risultato di rendere massimo il "loss index". Al contrario l'articolazione riceve un contributo al supporto meccanico dal corpo dello stent da entrambi i lati e questo permette di abbassare il valore del "loss index". Il maggiore valore di "late loss" si può invece spiegare pensando che l'articolazione, trovandosi al centro dello stent, si trova quasi sempre nell'area più colpita dalla stenosi. Per limitare questi problemi potrebbe essere utile rivedere il disegno dello stent [12].

Per finire è stato suggerito di non utilizzare gli stents per intervenire su restenosi successive a PTA poiché probabilmente lo stent potrebbe fornire un'ulteriore stimolo ad un processo di restenosi già in atto. La percentuale di restenosi risulta infatti molto minore nel caso in cui lo stent viene utilizzato come intervento primario [9].

3.2.2. L'embolia dello stent.- Il posizionamento di uno stent è una manovra molto delicata soprattutto in condizioni svantaggiose come ad esempio in presenza di tratti tortuosi, lesioni fortemente calcificate o angoli maggiori di 45°. Molto raramente, durante questa manovra può verificarsi la cosiddetta embolia dello stent e cioè il dislocamento del dispositivo dal pallone e nei casi più gravi anche dal filo guida, che può essere causata dallo scivolamento dello stent dal pallone o a causa della rottura di quest'ultimo [13,14]. La probabilità di embolia aumenta nel caso di stents montati manualmente o che non presentano membrana di protezione. Nonostante la "perdita" di

uno stent sia un evento abbastanza raro, è bene osservare alcuni accorgimenti per evitarla come, ad esempio, non rimuovere mai la membrana di protezione prima che lo stent abbia raggiunto una posizione sufficientemente distale rispetto alla lesione. La membrana infatti, oltre a proteggere lo stent, gli impedisce di scappare dal pallone ma la sua funzione viene meno se viene rimossa prematuramente per cercare di superare tratti particolarmente stretti o tortuosi. L'operatore, inoltre, non dovrebbe mai forzare lo stent attraverso una lesione, anche se questa manovra può avere una buona probabilità di successo. Nel caso in cui l'embolia si presenti la prima cosa da fare è cercare di recuperare lo stent, a questo scopo sono state proposte una serie di tecniche che, mediante l'uso di particolari dispositivi [15,16], nella maggior parte dei casi consentono di effettuare, più o meno facilmente, il recupero. Infine, bisogna fare molta attenzione al caso in cui lo stent, ancora sul pallone, subisca un danno a causa di una lesione calcificata o dell'eccessiva tortuosità, cosa probabile se il sistema è stato forzato eccessivamente; in questo caso infatti, in caso di un dislocamento anche parziale, è difficile che lo stent ormai deformato rientri nel catetere guida. Lo stesso problema può presentarsi se a causa della tortuosità del vaso non c'è allineamento tra lo stent sul pallone e il catetere. Per evitare un'embolia cerebrale è allora consigliabile arretrare tutto l'insieme costituito dal catetere guida e dal sistema pallone e stent fino all'aorta discendente prima di provare a reinserire il sistema dentro il catetere.

Nel caso in cui risulti impossibile recuperare lo stent, poiché naturalmente non è possibile abbandonarlo all'interno dell'arteria, l'unica alternativa è quella di bloccarlo sulla parete. Se lo stent è ancora sul filo guida si può utilizzare un pallone dalle dimensioni ridottissime (1,5 mm) che inserito dentro lo stent può servire a spostarlo delicatamente nella posizione migliore o, se ciò non è possibile, almeno a predilatarlo quel tanto che basta per potere inserire dentro un pallone di dimensioni appropriate con cui effettuare la dilatazione. Se lo stent è sfuggito anche dal filo guida l'ultima possibilità che rimane è quella di schiacciarlo contro la parete del vaso inserendo un catetere a palloncino nella coronaria e gonfiandolo al suo fianco; infine, se il risultato raggiunto non è soddisfacente o è presente una dissezione occlusiva è necessario

deporre un altro stent coassialmente al primo in modo da assicurare la pervietà del vaso [17].

3.3. Cenni storici

L'idea di un dispositivo espandibile che collocato all'interno di un vaso permetta di mantenere un lume appropriato, impedendo meccanicamente la sua chiusura, è dovuta a Dotter che la presentò per la prima volta nel '64, in un famoso lavoro sull'angioplastica [1]. Questa protesi endovascolare avrebbe assolto l'importante funzione di evitare il trattamento chirurgico d'urgenza nel caso di insuccesso di un intervento di angioplastica percutanea e, inoltre, agendo come un'impalcatura avrebbe sostenuto la parete dell'arteria impedendone un nuovo restringimento dovuto a restenosi.

Nel '69 Dotter mise in pratica la sua idea e presentò i primi risultati ottenuti impiantando su arterie poplitee di cani uno stent costituito da una spirale in acciaio inossidabile di dimensioni fisse [18]. Lo stent veniva montato coassialmente su un filo guida e posizionato per mezzo di un catetere. Gli impianti eseguiti da Dotter riuscirono perfettamente, dimostrando la fattibilità della procedura, ma il diametro massimo delle spirali utilizzate era condizionato sia dalle dimensioni del vaso di accesso (in questo caso l'arteria femorale) sia dagli eventuali vasi da attraversare. Per questo motivo Dotter poteva utilizzare soltanto stent di dimensioni molto piccole e a causa del limite intrinseco della procedura il lavoro fu abbandonato. Nel frattempo, con la diffusione degli interventi di angioplastica, cominciarono a divenire evidenti i problemi correlati con questa procedura e sorse l'esigenza di soluzioni alternative [19]. Dopo alcuni anni vennero presentati alcuni lavori nei quali veniva utilizzato il nitinolo, una lega di titanio e nichel, per realizzare dei filtri per la vena cava; questo materiale ha la proprietà di presentare due stati cristallini differenti, in due campi di temperatura, a cui si possono fare corrispondere due diverse configurazioni geometriche. Durante la lavorazione al metallo può essere imposta una determinata configurazione che viene memorizzata dalla

struttura cristallina in modo permanente. Se il nitinolo in seguito viene raffreddato diventa nuovamente malleabile e può venire deformato senza distruggerne la memoria. La temperatura di transizione tra gli stati può essere regolata variando le percentuali di titanio e nichel nella composizione della lega.

Era evidente che questa proprietà poteva essere sfruttata per superare il problema degli stents, bastava modellare un filamento di nitinolo a forma di spirale e fare corrispondere alle due configurazioni due diametri diversi delle spire: uno più piccolo da utilizzare durante il posizionamento e uno più grande definitivo. In questo modo poteva essere inserito attraverso un catetere in un'arteria e poi portato alla temperatura di transizione in modo che si espandesse e assumesse la configurazione definitiva. Così dopo circa dieci anni l'idea dello stent venne riconsiderata e nell'83 furono proposti, dallo stesso Dotter e da Cragg, i primi stents in nitinolo (Figura 7).

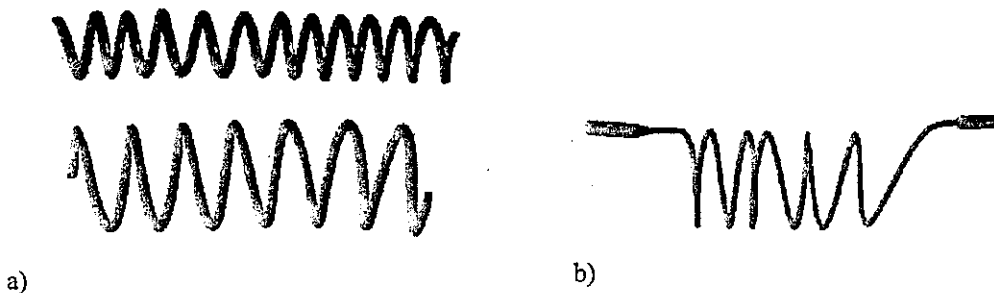


Figura 7. - *Gli stents in nitinolo di Dotter a) e Cragg b).*

Per quanto riguarda la temperatura di transizione la scelta più semplice era sicuramente il valore della temperatura corporea [20]. In questo caso, prima di venire inserito nell'arteria, lo stent veniva raffreddato per avere il tempo di effettuare l'impianto; questa procedura è molto semplice ma presentava il rischio che lo stent si espandesse prima di essere posizionato correttamente, soprattutto nel caso in cui la temperatura di transizione non era rappresentata da un valore molto preciso.

Per questo motivo Dotter aveva preferito una temperatura più alta (circa 60 °C) che veniva raggiunta iniettando per pochi secondi nel catetere una soluzione salina riscaldata; questo consentiva di controllare meglio la transizione in modo da effettuarla solo al momento voluto [20,21].

Da questo momento vari autori cominciarono a presentare una serie di studi preliminari dove venivano proposti diversi tipi di stents e metodologie di impianto. Oltre agli stents a memoria termica furono realizzati stents autoespandibili o espandibili per mezzo di un palloncino da angioplastica. Questi stents erano realizzati in acciaio inossidabile, la cui biocompatibilità era più certa di quella del nitinolo, e sfruttavano un meccanismo di espansione sicuramente più controllabile [22-24]. La Tabella 1 riporta in ordine cronologico i primi tipi di stent proposti.

Tabella 1.- Cronologia dei primi stent proposti [6]

Tipo di stent	Autore	Anno di presentazione
Stent in acciaio inossidabile	Dotter	1969
Spirale doppia elica	Maass et al.	1982
Spirale in nitinolo	Dotter et al.	1983
Gianturco zig-zag stent	Wright et al.	1985
Stent di Palmaz-Schatz	Palmaz et al.	1985
Stent di Gianturco-Roubin	Roubin et al.	1986
Wallstent	Sigwart et al.	1986
Stent articolato di Palmaz-Schatz	Duprat et al.	1987
Nylon Gianturco stent	Yoshioka et al.	1988
Stent di Strecker	Strecker et al.	1988

I primi esperimenti furono condotti su arterie animali con tre principali obiettivi: dimostrare la fattibilità dell'intervento, verificare la pervietà dei dispositivi e studiare la risposta dell'organismo ospite all'impianto permanente dello stent almeno a breve termine [20,22],[24-27]. Le arterie degli animali utilizzati negli esperimenti non presentavano però nessun tipo di processo aterosclerotico e quindi, per testare l'abilità

dello stent a dilatare eventuali stenosi, alcuni impianti furono effettuati su arterie rese appositamente stenotiche sia su animali [23,28-29] che su cadaveri umani [30] ottenendo l'auspicata dilatazione della lesione e sugli animali una pervietà del 100% e la completa endotelizzazione dopo una settimana.

Dopo i primi successi ottenuti su vari tipi di arterie, il passo successivo fu di verificare la possibilità di impianti in arterie coronarie. Le prove vennero eseguite inizialmente su arterie di calibro sempre più piccolo (ad esempio su arterie addominali aterosclerotiche di conigli), allo scopo di avvicinarsi alle dimensioni delle coronarie [31] e in seguito proprio su coronarie animali. In un lavoro di Palmaz e Schatz stents furono impiantati in arterie coronarie di 20 cani. Tutti gli animali sopravvissero e non venne rilevato nessun tipo di complicazione, come infarto, spasmo, rottura delle arterie o formazione di aneurismi, durante il "follow-up" che durò in media un anno [32].

Esperimenti furono inoltre condotti per verificare la possibilità di utilizzare gli stents per dilatare vene sistemiche e arterie polmonari che in particolare risultavano molto difficili da trattare chirurgicamente e non rispondevano bene all'angioplastica, a causa di una forte tendenza al "recoil". Mullins e coll. impiantarono stents in arterie polmonari e in tributarie delle vene precava e postcava di cani ottenendo risultati molto incoraggianti. Tutti gli stents risultarono pervi al "follow-up" (da 2 a 9 mesi) e furono osservate pochissime complicazioni di cui la maggior parte imputabili ad errori di posizionamento più che a problemi legati agli stents in sé [33].

Il primo tentativo di utilizzare una copertura non metallica dello stent, al fine di creare un'interfaccia tra il metallo e la parete arteriosa, risale infine ad un lavoro del 1988 dove viene proposta una versione dello stent di Gianturco ricoperto di nylon. Gli stents vennero impiantati su arterie addominali di cani e risultarono tutti pervi al "follow-up" anche se fu osservato quasi sempre un restringimento del lume dell'arteria. Uno svantaggio di questo tipo di stent era sicuramente il diametro del catetere richiesto per l'impianto (12 Fr) molto più grosso di quelli usati per gli altri stents [34].

Una volta verificata sugli animali la fattibilità e la sicurezza della procedura gli stents cominciarono ad essere utilizzati sull'uomo. Il primo "report" clinico di un impianto in

arterie coronarie venne presentato da Sigwart nell'87 [35]. In questo lavoro sono riportati i risultati di impianti di stents in 10 arterie periferiche e 24 coronarie. Venne utilizzato uno stent autoespandibile in maglia di acciaio inossidabile chirurgico il cui diametro poteva essere ridotto se sottoposto a una leggera elongazione e che ritornava alla dimensione prefissata se rilasciato (Wallstent della Medinvent). Il posizionamento venne effettuato montando lo stent su un catetere dopo averlo ricoperto con una membrana di costrizione che lo manteneva chiuso. Raggiunto il sito la membrana veniva progressivamente rimossa permettendone l'apertura. Il posizionamento risultava facilitato dalla presenza di due "markers" radiopachi sul catetere che consentivano l'identificazione degli estremi della protesi. I risultati ottenuti furono molto incoraggianti infatti non venne riscontrato nessun caso di restenosi né alcun effetto collaterale in un periodo di osservazione che andava da due a nove mesi dopo l'impianto.

Nell'88 ancora Sigwart presentò il primo "report" di impianti di stents in situazioni di emergenza (bailout) e in particolare nel caso di occlusioni acute delle coronarie dopo interventi di angioplastica [36].

Lo stesso anno furono presentati da Palmaz e Schatz i risultati preliminari di impianti in coronarie dell'omonimo stent nella prima versione (BEIS) e subito dopo nella nuova versione articolata (ABEIS) destinata a diventare in futuro lo stent più popolare [37,38] (Figura 8) col nome di serie PS153.

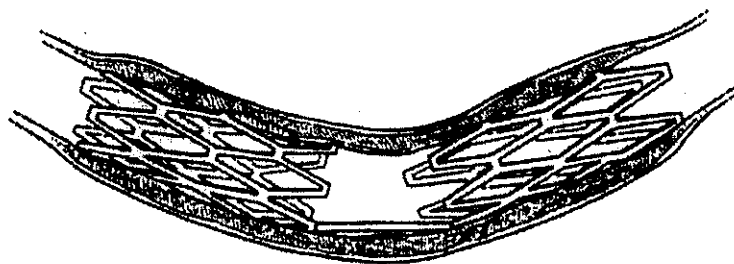


Figura 8.- ABEIS: la versione articolata dello stent di Palmaz-Schatz.

Un anno più tardi Roubin propose un altro tipo di stent, il cui prototipo risaliva all'83, costituito nella versione definitiva da un filamento in acciaio inossidabile che forma una spirale incompleta sempre espandibile con palloncino [39]. Lo stent venne impiantato in arterie coronarie prima su animali e poi sull'uomo, utilizzando questa volta una terapia anticoagulante per limitare il rischio di trombosi osservate in precedenti esperimenti condotti dagli autori su animali. I risultati furono promettenti anche se misero in evidenza qualche problema durante il posizionamento legato soprattutto all'inesperienza. Infatti, su 16 pazienti, vennero impiantati con successo solo 10 stents dei 16 previsti ma per tutti si ottiene il ripristino della pervietà del vaso, tranne in un caso in cui lo stent era stato sottodimensionato.

Nel frattempo gli stents cominciarono ad essere impiantati in vari tipi di arterie ed anche in vene e grafts venosi che risultano spesso difficili da dilatare e sono altamente soggetti a fenomeni di restenosi. Nell'86 Charnsangavej presentò il primo impianto di stents nella vena cava [40] in cui riporta il successo della procedura e l'immediata scomparsa dei sintomi nei due pazienti trattati; più tardi Zollikofer presentò i risultati di impianti in vene e in "grafts" venosi [41]. La possibilità di utilizzare gli stents nel sistema venoso risultò molto interessante per risolvere il grave problema delle compressioni generate sulle vene da grosse masse tumorali che spesso non possono essere trattate né chirurgicamente né tramite PTA e inoltre per trattare la sindrome di Budd-Chiari che causa l'occlusione della vena cava inferiore [42].

Per quanto riguarda le arterie periferiche, come ad esempio quelle iliache, l'impianto di stents avrebbe potuto risolvere alcune limitazioni dell'angioplastica che, mentre risultava molto efficace nel trattamento di lesioni corte e concentriche, non lo era altrettanto in presenza di lesioni lunghe e irregolari. In un lavoro di Palmaz dell'88 sono riportati i risultati preliminari di impianti di stents in arterie iliache aterosclerotiche di 15 pazienti che vengono dilatate utilizzando per le lesioni più lunghe fino a 3 stents. Dopo l'impianto tutti i pazienti mostrano un sostanziale miglioramento della situazione emodinamica che viene mantenuto per tutto il periodo di osservazione che va da 6 a 12 mesi [43]. Nell'89 vengono presentati da Gunther i risultati di un anno di esperienza con

il Wallstent che viene impiantato in arterie iliache e femorali di 45 pazienti. Il Wallstent è caratterizzato da una maggiore flessibilità longitudinale e si presta ad impianti in vasi tortuosi perché si adatta meglio all'andamento della parete. Tuttavia anche questo tipo di stent presenta dei problemi, infatti Gunther osserva che tende ad accorciarsi dopo il rilascio e qualche volta, in presenza di lesioni molto rigide, non riesce a dilatarle. In 16 pazienti vengono utilizzati stents multipli fino a un massimo di 6 utilizzati per coprire una lesione lunga 27 cm che però risulta nuovamente occlusa 12 ore dopo l'intervento. Durante il periodo di osservazione che va da 2 a 12 mesi vengono rilevati inoltre tre casi di restenosi. In un altro lavoro del '90 viene utilizzato ancora il Wallstent su 48 pazienti con buoni risultati e poche complicazioni legate più all'uso di anticoagulanti e ai problemi di posizionamento in lesioni particolarmente complicate. Gli stents secondo gli autori risolvono alcuni problemi della PTA in arterie iliache come la forte tendenza al "recoil" dovuta alla consistenza definita "gommosa" delle lesioni [44].

Da questo momento gli stents cominciarono ad essere utilizzati sempre più frequentemente con un conseguente proliferare di lavori che presentavano nuovi modelli e nuove tecniche di posizionamento [19,45].

Durante questo primo periodo gli stents venivano impiegati esclusivamente dopo l'angioplastica, per il trattamento delle occlusioni acute e delle restenosi, ed erano utilizzati valutandone l'utilità immediata senza per altro poter fare riferimento a studi che documentavano la risposta a lungo termine di un vaso in cui veniva impiantato un corpo estraneo. Inoltre all'inizio i pazienti trattati erano molto pochi e non rappresentavano certo un valido campione statistico. Dopo un po' di tempo e un maggior numero di impianti l'entusiasmo seguito ai primi successi fu presto sostituito dal dubbio quando i primi gruppi di pazienti trattati iniziarono a presentare trombosi dello stent. Al fine di prevenire le occlusioni trombotiche cominciò ad essere raccomandata un'intensa terapia anticoagulante col risultato di dover escludere a priori tutti i pazienti a rischio e di dover fare i conti con un'alta incidenza di emorragie e con un non trascurabile aumento dei costi delle procedure e di ospedalizzazione del paziente.

I primi studi multicentrici di impianti in coronarie riportano infatti, una serie di problemi [46], in parte dipendenti dal tipo di stent utilizzato, come un'alta incidenza di trombosi (fino al 20% in Europa), perdita dello stent durante l'impianto, embolie (soprattutto nei Palmaz-Schatz) o scorretto posizionamento (soprattutto per il Wallstent), emorragie legate all'uso di anticoagulanti e occlusione dei vasi. Inoltre lo stent non sembra risolvere uno dei maggiori problemi dell'angioplastica e cioè la restenosi che continua a presentarsi circa nel 30% dei casi.

Per quanto riguarda le arterie periferiche i risultati sperimentali confermano che l'angioplastica unita allo "stenting" permette di ottenere un miglioramento della situazione emodinamica superiore a quello che si può avere con la sola angioplastica. Studi condotti da vari autori su arterie iliache e femoropoplitee confermano la sicurezza e l'efficacia degli stents per il trattamento di lesioni aterosclerotiche. Per quanto riguarda la restenosi risultati migliori si ottengono nel caso delle arterie iliache mentre nel caso di arterie di diametro minore come le femorali e le poplitee, l'incidenza è pari anche in questo caso al 30% dei casi [47].

Così, fino agli inizi degli anni '90, i risultati ottenuti apparivano a molti non troppo convincenti. Per ottenere un'accettazione su larga scala degli stents, come alternativa all'angioplastica convenzionale, bisognava innanzitutto riuscire a dimostrare la loro sicurezza ed efficacia ed inoltre contenere l'aumento dei costi. I vantaggi dello "stenting" delle arterie, come l'ottimo "rapporto di espansione" ottenibile, erano dimostrati ma restava sempre il problema della restenosi che presentava un'incidenza inaccettabile. L'incapacità di comprendere a pieno quali fossero i fattori responsabili della restenosi, come ad esempio le complesse reazioni biologiche scatenate dall'impianto dello stent o i problemi legati alle tecniche di impianto, non permettevano ancora di sfruttare a pieno il potenziale di questo nuovo dispositivo.

Oltre ai problemi legati alla restenosi e ai suoi meccanismi di attivazione in questi anni cominciano ad essere presi in considerazione gli effetti che gli stents potevano generare nei vasi dove venivano impiantati permanentemente come irritazioni delle pareti o reazioni allergiche in soggetti predisposti e, inoltre, gli effetti a lungo termine

del continuo barotrauma a cui veniva sottoposto il vaso. Uno studio sul rapporto forza-espansione per il Wallstent (che essendo una molla tenta di assumere la sua configurazione di equilibrio) concludeva che le spire dello stent generano pressioni significative sulle pareti del vaso che si aggiungono alla pressione media fisiologica e possono avere importanti conseguenze (come alcune zone di necrosi osservate in prossimità delle spire) specialmente nel caso di stent sovradimensionati [4].

Inoltre era molto importante riuscire a determinare quali fattori contribuivano ad aumentare il rischio di trombosi dello stent in modo da poter valutare la qualità della terapia anticoagulante da prescrivere al paziente. Un lavoro sullo stent di Gianturco-Roubin relativo ad impianti in coronarie indica come alti fattori di rischio l'eccentricità delle lesioni e la comparsa di fenomeni di angina instabile nel paziente [48] a questi si uniscono altri fattori già indicati in studi sullo stent di Palmaz-Schatz e sul Wallstent attribuibili sia al paziente come nel caso di dimensioni ridotte (< 3 mm) o tortuosità del vaso, bassi valori di flusso o eccessiva presenza di piastrine che all'operatore come nel caso di impianti di stents multipli o sottodimensionamento del diametro.

3.4. Stato dell'arte

Col passare del tempo la situazione comincia a migliorare grazie al perfezionamento delle tecniche, alla migliore selezione dei pazienti da trattare e all'esperienza accumulata dagli operatori. Lo stent comincia ad essere visto come una procedura di supporto alla angioplastica percutanea transluminare oltre che come trattamento della sue complicanze. Per quanto riguarda il Wallstent, ad esempio, dei 105 pazienti trattati inizialmente il 24% ha subito un'occlusione dell'arteria tra il 1° e il 14° giorno, per i successivi 100 si è scesi al 13%. Nel caso dello stent Palmaz-Schatz risulta che l'esperienza degli operatori gioca un ruolo fondamentale e infatti su 226 pazienti la percentuale di successo nel posizionamento passa dall'89% dei primi 50 pazienti al 98% degli ultimi 50. L'uso di anticoagulanti, inoltre, permette di ottenere una forte

diminuzione dell'incidenza iniziale di occlusioni (dal 16% allo 0.6%) ma questo rappresenta un pesante compromesso poiché il rovescio della medaglia è proprio l'aumento del rischio di emorragie.

Nel '94 vengono pubblicati finalmente due grossi studi multicentrici, lo STRESS [49] e il BENESTENT I [8], che paragonano l'angioplastica con l'impianto dello stent di Palmaz-Schatz in coronarie. Grazie probabilmente all'accurata selezione dei pazienti i risultati ottenuti da entrambi gli studi mostrano un miglioramento nella percentuale di successo della procedura e soprattutto una minore incidenza di restenosi dopo 6 mesi (Tabella 2).

Tabella 2.- Confronto tra angioplastica e stent: risultati ottenuti nei due studi multicentrici BENESTENT e STRESS

		Numero Pazienti	Morti %	PCTA ripetuta %	Successo %	Emorragie %	Restenosi %	Giorni di ricovero
BENESTENT I	angiopl.	257	0,4	23,3	98,1	3,1	32	3,1
	stent	259	0,8	13,5	96,9	13,5	22	8,5
STRESS	angiopl.	202	1,5	12,4	89,6	4	42	
	stent	205	1,5	11,2	96,1	7,3	31	

L'ulteriore perfezionamento degli stents e delle tecniche di impianto ha permesso di ridurre la percentuale di trombosi successive all'impianto di uno stent e questo ha consentito di limitare o addirittura eliminare l'uso di anticoagulanti risolvendo quasi completamente il problema delle emorragie, che portavano alla necessità di una trasfusione con percentuali variabili dal 7% al 20% [50,51].

Un notevole passo avanti è stato realizzato cominciando ad utilizzare gli ultrasuoni intravascolari ("Cardiovascular Ultrasound Guidance") per guidare il posizionamento dello stent accanto alle tradizionali tecniche angiografiche. L'angiografia infatti presenta diverse limitazioni che vanno dall'incapacità di visualizzare l'ampiezza reale dell'ateroma alla difficoltà nell'identificare esattamente gli estremi di una dissezione, inoltre le immagini angiografiche spesso non mettono sufficientemente in risalto il

corpo dello stent realizzato spesso con metalli (come l'acciaio inossidabile) che non risultano abbastanza radiopachi.

Studi condotti utilizzando accanto alle classiche tecniche angiografiche anche gli ultrasuoni intravascolari hanno dimostrato che la causa principale delle trombosi era legata a una alterazione del flusso ematico più che alle caratteristiche trombogeniche degli stents. Più dell'80% degli stents che secondo i risultati angiografici erano stati impiantati con successo risultavano dilatati non sufficientemente o asimmetricamente, o posizionati in modo da non coprire completamente le lesioni, le cui dimensioni spesso risultavano sottostimate [52,53].

L'immagine angiografica, infatti, essendo di tipo longitudinale, permette una visione complessiva del vaso in tutta la sua lunghezza consentendo di apprezzare una variazione di diametro, ma può non rivelare correttamente la geometria tridimensionale dello stent. Al contrario, le immagini ottenibili con gli ultrasuoni sono di tipo trasversale e visualizzano le sezioni del vaso consentendo una valutazione precisa della posizione assunta dallo stent al suo interno (Figura 9).

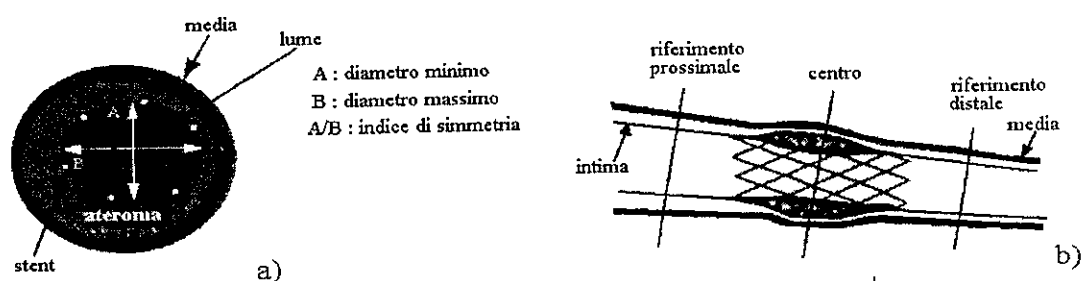


Figura 9. - Immagine ad ultrasuoni a) ed angiografica b).

Gli ultrasuoni consentono inoltre di misurare accuratamente il diametro del vaso in modo da scegliere in maniera ottimale il diametro dello stent e soprattutto del relativo palloncino. Per cercare di dilatare meglio gli stents e schiacciare il più possibile le lesioni alla parete all'inizio è stato utilizzato all'inizio il criterio di dimensionare i palloncini secondo il massimo diametro del vaso misurato con gli ultrasuoni; questo

comportava un sovradimensionato rispetto ai criteri angiografici e quindi il rischio di provocare la rottura dei vasi. In seguito, utilizzando nuovi palloncini indeformabili, resistenti a pressioni più elevate (> 20 atm) e dimensionati secondo i normali risultati angiografici, le percentuali di rottura sono passate dall' 1,2 % a 0.

L'effetto della compressione sulle pareti arteriose dovuto all'alta pressione è stato studiato per determinare eventuali conseguenze sia nel tratto coperto dallo stent sia nei tratti prossimali e distali. I risultati hanno mostrato che la restenosi osservata in seguito all'impianto di stents di Palmaz-Schatz è dovuta esclusivamente alla proliferazione di tessuto intimale (particolarmente consistente al centro dello stent sia in presenza che in assenza di articolazione) e non dipende da fenomeni di compressione e ancora che i tratti prossimali e distali non presentano nessuna modifica di diametro o geometria [54].

Inoltre l'uso degli ultrasuoni permette una visione migliore dell'estensione delle lesioni che possono essere coperte completamente utilizzando, se necessario, stents multipli. In questo modo si riduce drasticamente il rischio di trombosi e, soprattutto, si possono eliminare le terapie anticoagulanti sostituendole con la somministrazione di semplici antiaggreganti come aspirina e ticlopidina. Seguendo questi accorgimenti il risultato finale è stato quello di ottenere una bassissima percentuale di trombosi dello stent e cioè l'1% contro il 3-4% riscontrato seguendo le vecchie tecniche [50,55]. Per quanto riguarda la restenosi anche in questo caso la percentuale di casi osservati dopo 6 mesi di "follow-up" si mantiene abbastanza contenuta (circa il 13%) grazie al maggiore guadagno ottenibile inizialmente sul diametro della sezione sottoposta a "stenting". I costi superiori a quelli delle tecniche convenzionali e il maggiore dispendio di tempo rimproverati a questa procedura, erano compensati dal ridursi delle complicazioni, dei tempi di ricovero e dei costi associati all'uso di terapie anticoagulanti [51].

La necessità di utilizzare gli ultrasuoni è stata messa un po' in discussione da studi condotti in Francia [56] nei quali, utilizzando la sola angiografia, si è ottenuta ugualmente una riduzione dell'incidenza di trombosi subacute dal 10,4% a circa l'1,2% impiegando una nuova terapia basata su antiaggreganti che prevedeva la

somministrazione di aspirina e ticlopidina più eparina a basso peso molecolare solo per poche settimane.

In realtà delle due grandi innovazioni introdotte da Colombo et al., e cioè gli ultrasuoni e i palloncini ad alta pressione, non è chiaro quale sia la chiave che permette di eliminare l'uso di una pesante terapia anticoagulante. Inoltre rimane da dimostrare quale effetto potrebbe avere l'uso di alte pressioni sulla delicata struttura di alcuni stent che presentano una minore resistenza (soprattutto gli stent a spirale) [57].

Attualmente in molti centri si ottengono ottimi risultati impiantando gli stents (soprattutto Palmaz- Schatz e Gianturco) in angiografia utilizzando palloncini ad alta pressione e prescrivendo in seguito semplici terapie antiaggreganti. Anche se l'utilizzo degli ultrasuoni non appare più essenziale per limitare il verificarsi di trombosi rimane comunque da verificare il ruolo che può avere nel migliorare l'efficacia dell'impianto a lungo termine e quindi nel limitare la restenosi; a questo scopo sono in corso alcuni studi come lo STRUT (Stent Treatment Region assessed by Ultrasound Guidance).

Lo stent è divenuto quindi uno strumento estremamente efficiente sia per risolvere i problemi legati all'angioplastica convenzionale che come primo intervento sui vasi [51]. Per alcune categorie di pazienti sembra inoltre avere effettivamente un effetto antirestenosi, anche se il problema si continua a presentare nel 10-15% dei casi. Lo stent, infatti, permette di avere un guadagno iniziale di volume maggiore di quello della sola angioplastica ed inoltre elimina il problema del "recoil", ne consegue che alla fine anche se l'ispessimento intinale si continua a presentare (e forse anche in misura maggiore) il diametro finale risulta comunque più ampio grazie al grosso guadagno iniziale.

Nonostante i risultati ottenuti l'impianto degli stents è ancora una procedura poco codificata il cui successo dipende in gran parte dall'esperienza degli operatori. L'incidenza delle trombosi subacute, la più grave complicazione, varia ad esempio dall'1% al 33% [58,59] a seconda delle casistiche (Piovaccari 6-33%, Schneider <1%) e dipende principalmente da problemi legati al posizionamento, alla selezione dei pazienti e alla scelta delle terapie pre e post-intervento [60]. Per questo motivo è sconsigliato

l'uso di stents nel caso di vasi di diametro inferiore ai 2,5 mm o per lesioni di lunghezza superiore a 15 mm.

3.5. Caratteristiche

La caratteristica più importante per un dispositivo che deve essere impiantato permanentemente all'interno di un vaso è sicuramente la "biocompatibilità". Generalmente un materiale si definisce biocompatibile se non causa né irritazioni, né reazioni di tipo allergico, immunitario o cancerogeno nei tessuti con cui viene a contatto e inoltre se non subisce processi di degradazione dipendenti dalle interazioni coi tessuti stessi. Nel caso di materiali che devono entrare in contatto col sangue è richiesto inoltre che questi non danneggino gli elementi cellulari del sangue e soprattutto che non siano trombogenici [61].

La biocompatibilità di un materiale dipende strettamente dai fenomeni che si verificano tra la superficie del materiale e il tessuto ospite. Nel caso degli stents il tessuto è costituito dallo strato endoteliale e dal sangue mentre, limitandoci al caso di stents metallici, la superficie è costituita da un sottile strato di ossido che dipende dalla composizione chimica della lega metallica e dai processi di lavorazione utilizzati.

Per quanto riguarda la scelta della lega metallica bisogna tenere conto che gli elementi che compongono il sangue sono caricati negativamente per cui risultano molto più biocompatibili i metalli elettronegativi, mentre quelli elettropositivi (che purtroppo sono la maggior parte) risultano trombogenici, anche se di contro sono più resistenti alla corrosione. Inoltre, anche il tantalio, utilizzato proprio perché dopo un'adeguata pulitura presenta una carica superficiale negativa, ritorna positivo se esposto per qualche ora all'aria o a soluzioni elettrolitiche [62,63].

La trombogenicità tuttavia può essere ridotta da un opportuna finitura delle superfici per cui anche l'acciaio inossidabile chirurgico, anche se elettropositivo, presenta una buona biocompatibilità e viene largamente utilizzato per la realizzazione di stents. In

particolare per gli stents viene adoperata la serie 300 che contiene oltre al ferro un'alta percentuale di cromo e in certi casi molibdeno. Per quanto riguarda la finitura superficiale può essere realizzata mediante elettropulitura o abrasione. Nel primo caso vengono rimossi dalla superficie la maggior parte dei componenti della lega lasciando un'alta percentuale di cromo, per cui esponendo lo stent all'aria si forma un sottile strato di ossido di cromo che stabilizza la superficie impedendo successive ossidazioni. Se la pulitura viene realizzata mediante abrasione rimarrà sulla superficie un miscuglio di tutti i componenti della lega i cui cristalli saranno orientati in modo casuale generando una superficie granulosa. Queste imperfezioni possono portare dopo l'impianto ad alterazioni delle proteine o scatenare alcune reazioni cellulari e comunque rendono lo stent più trombogenico [63]. La finitura della superficie determina, oltre la rugosità, altri importanti parametri fisici come la carica elettrica e l'energia libera superficiale. Quest'ultima determina la bagnabilità influenzando il comportamento dei liquidi a contatto con essa e cioè la capacità delle goccioline di liquido di spandersi o meno sulla superficie. Una misura di questa proprietà è rappresentata dalla tensione critica superficiale che può ricavarsi misurando l'angolo di contatto tra superficie e gocciolina di fluido. Una superficie solida si può definire tromboresistente quando la tensione critica superficiale è compresa tra 20 e 30 dyn/cm. La maggior parte dei metalli presenta in realtà valori più alti ma i fenomeni che avvengono immediatamente dopo il contatto col sangue risolvono in parte la situazione.

Subito dopo l'impianto, infatti, l'elettropositività del materiale consente di attrarre in pochi secondi alcune proteine del plasma che depositano sullo stent un sottile strato di fibrinogeno che, prima dell'arrivo delle piastrine, passiva la superficie. Questo consente di diminuire la trombogenicità sia perché attenua l'elettropositività stessa ma anche perché il fibrinogeno possiede un valore di tensione critica superficiale all'interno del range indicato e protegge il metallo dall'aggressione delle piastrine.

Per avere le migliori prestazioni uno stent metallico deve quindi presentare basso potenziale superficiale, minimo quantitativo di impurità, superficie liscia, profilo aerodinamico e immunità alla corrosione a lungo termine; inoltre è importante che

presenti un'area minima, in modo da non scatenare fenomeni di intolleranza, e una superficie non continua: è stato dimostrato infatti che la presenza di spazi tra le spire degli stents riduce l'ispessimento dello strato neointimo e quindi la restenosi [64].

Oltre alla biocompatibilità gli stents devono soddisfare alcuni requisiti necessari per il corretto svolgimento della loro funzione. Innanzitutto devono presentare un buon compromesso tra flessibilità e rigidità. La flessibilità della struttura è molto importante soprattutto in caso di stents che devono attraversare percorsi stretti e tortuosi, come nelle coronarie, o che devono essere collocati in tratti curvi; dopo l'espansione, però, lo stent deve presentare una certa rigidità e una superficie stabile per evitare slittamenti che non consentirebbero la crescita agevole dell'endotelio. Per questo, per realizzare stents più lunghi, spesso sono stati utilizzati segmenti più corti disposti in cascata che, dopo l'espansione, si dispongono in modo da costituire una superficie stabile. Alcuni stents dell'ultima generazione sono invece stati realizzati utilizzando particolari strutture che presentano la caratteristica di essere molto flessibili prima dell'espansione mentre dopo l'espansione diventano superfici quasi rigide. Inoltre, per minimizzare la trombogenicità, la struttura degli stents deve presentare la minima superficie metallica possibile e il minimo spessore [65].

Le caratteristiche richieste allo stent per diminuirne la trombogenicità purtroppo contrastano con la necessità che la struttura dello stent sia ben visibile in angiografia e cioè che lo stent sia radiopaco. La radiopacità, ovvero la capacità di un materiale di essere visibile radiograficamente, dipende innanzitutto dalla capacità dello stesso di assorbire raggi x e quindi dal numero atomico del materiale (cioè dal numero di elettroni che possiede). Il corpo umano, ad esempio, non è molto radiopaco poiché l'elemento più pesante presente in una certa quantità è il calcio con numero atomico 20, mentre il liquido di contrasto usato in angiografia contiene iodio (n° atomico 53). L'acciaio utilizzato comunemente per gli stent non ha un numero atomico molto alto (26), il basso numero atomico associato alla piccola massa e alla struttura non continua del dispositivo gli conferiscono una scarsa radiopacità. Per questo alcuni stents vengono realizzati utilizzando altri materiali più pesanti come il tantalio (n° atomico 73) o delle

leghe che li contengono. Per facilitare il posizionamento, gli stents meno visibili vengono muniti alle estremità di piccoli markers radiopachi, realizzati con metalli più pesanti come l'oro o il platino. La visibilità radiografica, però, non dipende soltanto dal tipo di materiale ma anche dalla qualità (l'energia dei fotoni) e dalla quantità (dose) della radiazione. L'energia dei fotoni utilizzata in fluoroscopia ed in angiografia non è sempre la stessa, un'energia più alta risulta necessaria in caso di pazienti obesi o se la radiazione deve attraversare uno spessore considerevole di tessuto. All'aumentare dell'energia dei fotoni diminuisce l'assorbimento e aumenta lo scattering col risultato di un'immagine con meno contrasto in cui si perdono i dettagli. Per quanto riguarda la dose se è troppo bassa l'immagine dello stent si perde in mezzo al rumore di fondo, se è troppo alta provoca un eccessivo scattering che forma un velo grigio che nasconde lo stent, questo significa che non è detto che maggiore energia o una dose più alta rendano un dispositivo poco radiopaco più visibile, ma si deve cercare la giusta via di mezzo che permette di ottenere l'immagine migliore.

La scelta del materiale da utilizzare per la realizzazione degli stents risulta quindi molto complessa dovendo soddisfare contemporaneamente la biocompatibilità, la radiopacità e la necessità di particolari caratteristiche meccaniche. Un metallo che presenta caratteristiche interessanti per il buon compromesso tra radiopacità ed elasticità è il tantalio, mentre l'oro o il platino risultano adeguatamente radiopachi ed inoltre altamente biocompatibili, ma non vengono utilizzati, perché presentano altri problemi come il costo elevato e il modulo elastico inadeguato. Attualmente, comunque, la maggior parte degli stents viene realizzata in acciaio inossidabile 316L già ampiamente testato in campo cardiovascolare. Per ottenere un valido compromesso tra caratteristiche meccaniche, biocompatibilità e radiopacità sono state proposte alcune versioni di stent in acciaio ricoperto da un sottile strato d'oro.

Lo stent ideale, inoltre, deve avere un buon rapporto di espansione (il rapporto tra i diametri espanso e non espanso) per essere montato su un catetere più piccolo possibile. Inoltre, nel caso di stent autoespandibili, è importante che lo stent si espanda esattamente al valore predeterminato del diametro per evitare eventuali

sovradimensionamenti che possono generare traumi delle pareti (rapporto stent/vaso $>1,2$) o sottodimensionamenti che possono provocare uno spostamento dello stent e quindi un'embolia (rapporto stent/vaso <1).

Infine, è determinante la situazione in cui lo stent viene a trovarsi, in particolare la presenza di un flusso molto lento [39] può ridurre notevolmente le sue prestazioni a lungo termine.

3.6. Verifiche delle caratteristiche degli stents tramite test

In letteratura esistono pochissimi lavori relativi a test effettuati sugli stents per valutare o confrontare le loro caratteristiche meccaniche.

Il primo lavoro è molto probabilmente quello di Fallone in cui le proprietà elastiche dello zig-zag stent di Gianturco vengono studiate definendo un coefficiente di rigidità k che viene caratterizzato valutandone la dipendenza da alcuni parametri come il calibro del filo, il raggio e la lunghezza dello stent. Lo stent viene compresso radialmente per mezzo di un collare rigido fissato ad un'estremità e collegato all'altra a un peso variabile. I risultati ottenuti mostrano che k è indipendente dal raggio dello stent ma dipende linearmente dal calibro C e dall'inverso della lunghezza $1/L$. Viene determinata inoltre la relazione che lega la pressione esercitata sulla parete del vaso dallo stent con la tensione della parete stessa che può essere utilizzata per scegliere in maniera appropriata la misura dello stent [66].

Lo stesso apparato di misura viene utilizzato da Agraval per determinare la relazione tra la pressione esercitata sullo stent (P) e il diametro (D) nel caso di stent polimerici. La curva ottenuta riportando la riduzione del diametro dello stent in funzione della compressione radiale non mostra un andamento lineare come nel caso dei metalli ma presenta una regione lineare seguita da una non lineare corrispondente a una riduzione del diametro di circa la metà. La pendenza del tratto lineare risulta dipendente dal diametro iniziale dello stent e dal rapporto di allungamento (draw-ratio) del

monofilamento. Tale rapporto dipende dal tipo di lavorazione del monofilamento e può essere definito come segue: ogni monofilamento di una determinata lunghezza iniziale L_1 viene riscaldato e stirato longitudinalmente fino a raggiungere una lunghezza finale L_2 , il draw-ratio è proprio il rapporto tra L_2 ed L_1 . In particolare, la riduzione di diametro risulta direttamente proporzionale sia al diametro iniziale dello stent sia al draw-ratio. Stents con rapporti di allungamento minori risultano quindi più robusti, probabilmente a causa delle diverse proprietà del monofilamento. Inoltre, a causa della natura viscoelastica del materiale, al cessare della compressione lo stent non riacquista immediatamente il valore iniziale di diametro ma recupera istantaneamente l'80-90% e il resto solo dopo 2-3 minuti [67].

Un lavoro interessante è quello di Flueckinger del '94 che mette a confronto forza, elasticità e plasticità di 5 tipi di stents (Palmaz-Schatz, Strecker, Gianturco-Roubin, Wallstent e Cragg). Scopo del lavoro, anche in questo caso, è quello di ottenere una serie di dati sperimentali di cui servirsi come guida per la scelta del tipo di stent da utilizzare nei vari casi clinici che possono presentarsi. Gli stent vengono sottoposti a tre tipi di stress con carico distribuito (che corrisponde a una lesione di forma allungata), puntuale (che corrisponde a una lesione eccentrica) e circolare. Nel primo caso viene utilizzato un piatto di 50 mm di diametro che copre l'intera lunghezza dello stent, nel secondo un'asta con punta circolare di 5 mm, mentre per quanto riguarda il carico circolare viene applicato il metodo di Fallone. Per simulare le condizioni di impianto le stesse prove vengono ripetute avvolgendo gli stents in un sottile foglio adesivo che riproduce la parete del vaso nel caso di un contatto ottimale tra stent e pareti. Per tutti i tipi di stress lo stent di Palmaz-Schatz mostra la maggiore resistenza ma la minore elasticità e risulta quindi adatto a coprire lesioni particolarmente rigide; al contrario lo stent di Gianturco è il meno resistente ma il più elastico e può essere utilizzato ad esempio in grossi vasi vicino a strutture pulsanti. Lo stent di Strecker e il Wallstent mostrano una maggiore resistenza se ricoperti dal foglio adesivo e quindi necessitano un buon contatto con le pareti del vaso per svolgere al meglio la loro funzione. Gli altri stents non mostrano differenze nei due casi. Infine il Wallstent sottoposto a carico

puntuale mostra una riduzione del diametro in un lungo tratto per cui non risulta adatto a coprire lesioni eccentriche [68].

4. CLASSIFICAZIONE DEGLI STENTS INTRAVASCOLARI

Sono trascorsi ormai 15 anni dall'introduzione dei primi stents costituiti da semplici molle a spirale e durante questo periodo sono state introdotte molte varianti che differiscono profondamente in geometria (tubi, reti o fili singoli), composizione (leghe in metallo o polimeri plastici) e proprietà meccaniche (espansione attiva o passiva).

Per cercare di risolvere i problemi legati all'uso degli stents metallici, attualmente gli unici commercializzati, sono stati portati avanti una serie di studi nel tentativo di creare uno stent che risulti il più possibile biocompatibile e che non causi restenosi a lungo termine. Molti sforzi sono stati fatti per diminuire la trombogenicità, sia utilizzando nuove leghe e ottimizzando il trattamento delle superfici sia analizzando la risposta a diverse geometrie. Si è anche provato a ricoprire gli stents con varie sostanze (anticoagulanti, vari tipi di polimeri o addirittura elementi radioattivi) che possono essere legate alla superficie dello stent in modo permanente o essere rilasciate lentamente nel tempo. Il primo tentativo risale ad esempio all'89 con Dichek che cercò di ricoprire gli stents con cellule endoteliali [69].

Una alternativa al metallo è costituita da stents completamente realizzati mediante polimeri, materiali testati già ampiamente in campo cardiovascolare, che costituiscono una speranza per un prossimo futuro.

Infine, per risolvere il problema della restenosi, legato al fatto che lo stent viene impiantato in modo permanente, sono state proposte soluzioni temporanee in cui lo stent può essere recuperato un certo tempo dopo l'impianto o può venire realizzato in materiale biodegradabile in modo da essere assorbito nel tempo dall'organismo.

Gli stents vengono utilizzati in molti distretti del sistema cardiocircolatorio, per rendere pervi vasi affetti da vari tipi di disturbi, tra questi gli stents coronarici svolgono la delicata funzione di ripristinare il flusso ematico nelle arterie che irrorano il cuore.

Attualmente gli unici stents coronarici in commercio sono realizzati in metallo, anche se vari studi sono in corso per ricercare soluzioni alternative. Di seguito viene riportata la descrizione dei principali modelli in commercio e un breve panorama delle proposte attualmente in studio.

4.1. Stents metallici

Sono gli unici stents attualmente presenti sul mercato e nella maggior parte dei casi sono realizzati in acciaio inossidabile, presentano strutture abbastanza diverse e, indipendentemente da queste, possono essere divisi in due grandi famiglie in relazione al loro meccanismo di espansione (Figura 10):

- a) espansione attiva: stents autoespandibili
- b) espansione passiva: stents espandibili con palloncino.

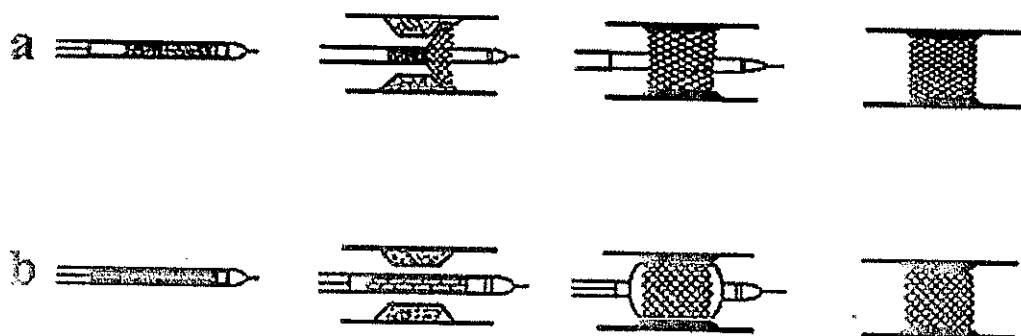


Figura 10. - Meccanismi di espansione degli stent:
a) stent autoespandibili; b) stent espandibili con palloncino.

4.1.1. *Stents autoespandibili.*- Sono costituiti in genere da strutture elastiche elicoidali, a zig-zag o a maglia e, in genere, vengono montati su un catetere ricoperti da una membrana di costrizione che li forza ad assumere una configurazione a diametro ridotto. Dopo il posizionamento la membrana viene lentamente rimossa e gli stents possono espandersi spontaneamente fino a raggiungere il diametro predeterminato.

Alcuni di questi stents continuano ad espandersi per molte ore dopo l'impianto e questo fenomeno deve essere tenuto in considerazione sia al momento della scelta della misura sia al momento del controllo dopo il posizionamento, per evitare sovradimensionamenti. E' importante tenere in conto anche eventuali sottodimensionamenti, poiché il diametro finale di uno stent autoespandibile non può essere "corretto" in fase di espansione aumentando il diametro del pallone da angioplastica. Inoltre bisogna verificare accuratamente la lunghezza finale a cui si porta lo stent una volta espanso per evitare di non riuscire a coprire tutta la lesione.

4.1.1.1. *Wallstent*.- Il Wallstent è costituito da una rete, formata da maglie romboidali, realizzata nell'ultimo modello mediante un filamento di platino rivestito da una lega al cobalto.

Tabella 3.- Wallstent

Stent	MAGIC WALLSTENT
Ditta	Schneider
Materiale	platino ricoperto da una lega al cobalto
Radiopacità	buona
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	14
Profilo non espanso (mm)	1.6
Lunghezze (mm)	15-50
Accorciamento (%)	15-20
Diametri (mm)	4-6
Flessibilità longitudinale	eccellente
Forza radiale	-
Recoil (%)	-
Markers	due alle estremità, uno sulla copertura
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	autoespandibile
Ulteriore espansione	se serve

Viene fornito premontato su un catetere ricoperto da una membrana protettiva e compresso dalla membrana di costrizione che viene rimossa dopo la collocazione consentendone la dilatazione (Figura 11).

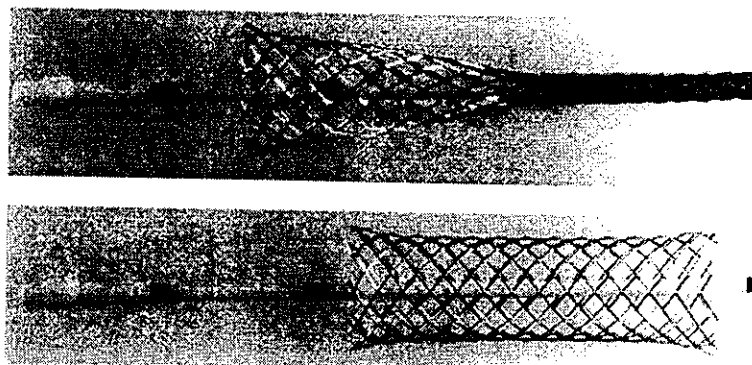


Figura 11. – Wallstent

Nella scelta della lunghezza bisogna tenere in conto che il Wallstent è soggetto ad un accorciamento del 15-20 % o più per cui le lunghezze definitive in realtà sono un po' minori. Anche il diametro dovrebbe essere scelto di un valore leggermente superiore al diametro del vaso (da 0,5 a 1,5 mm in più). I pregi del Wallstent sono l'alta flessibilità longitudinale e l'ottimo effetto "impalcatura" dipendente dalla struttura compatta [3].

E' stato il primo stent impiantato in arterie coronarie a partire dal 1986 e nei primi anni è stato ampiamente utilizzato in molti tipi di arterie [70]. In seguito è stato utilizzato sempre meno perché il primo tipo presentava vari problemi tra i quali una percentuale troppo alta di trombosi e brusche occlusioni dei vasi dovute all'estensione della superficie. Risultava difficile da posizionare a causa della sua scarsa radiopacità, nonostante la presenza dei marker radiopachi, e dell'accorciamento a cui è soggetto.

Uno studio retrospettivo del '91 sulle variabili angiografiche associate al rischio di restenosi nelle coronarie in seguito ad impianti di Wallstents riporta che i maggiori fattori di rischio sono la presenza di stents multipli, che sovrapponendosi determinano delle zone soggette a una doppia azione di dilatazione, e il sovradimensionamento ($>0,7$ mm); questo problema è legato alla capacità del Wallstent di continuare a dilatarsi nelle 24 ore successive all'impianto a differenza degli stents espandibili con palloncino che raggiungono la massima dilatazione al momento dell'espansione [71].

Dal '94 è stato riutilizzato per il trattamento di lesioni di graft di vene per le quali è tuttora consigliato [51] inoltre, per la sua alta resistenza alla compressione, è indicato nelle malattie di vecchi "bypass" arterovenosi [60].

Il tentativo di ricoprire lo stent in oro (Biogold-coated Wallstent) per diminuirne la trombogenicità non ha portato grossi miglioramenti [70], per risolvere il problema è stato allora modificato il suo disegno (Magic Wallstent) diminuendo però la resistenza allo stress radiale. Il nuovo modello, introdotto nel '91 e approvato nel '95 per trattare lesioni in coronarie native e "graft" venosi, sta ottenendo prestazioni migliori. Uno studio del '96 [72] riporta un successo all'impianto del 100% e una percentuale di restenosi dopo 6 mesi molto bassa (16%).

4.1.1.2. *Coronary Cardiocoil*.- E' costituita da una semplice spirale in nitinolo che termina con due piccole sfere utilizzate per fissare le estremità dello stent sul catetere, da cui può essere rilasciato tramite un apposito filo di ritenzione; non necessita membrana di costrizione (Figura 12).

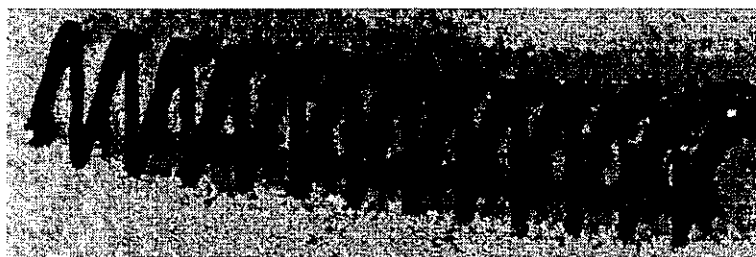


Figura 12.-*Coronary Cardiocoil*

E' nato nell'89 per impianti in urologia, ma dal '93 è stato impiantato anche in coronarie. Nel '96 è stata introdotta una nuova versione realizzata con un filo a sezione piatta e non rotonda che si adatta meglio alla parete vasale. Presenta un'eccellente flessibilità longitudinale e una buona radiopacità e forza radiale. Queste ultime due caratteristiche lo rendono adatto al trattamento di lesioni ostiali. Essendo autoespandibile, si porta ad una misura predeterminata, per cui è necessaria un'accurata

scelta della dimensione. La gradualità dell'espansione riduce il danneggiamento della parete arteriosa e potenzialmente la restenosi ma alcune spire potrebbero non espandersi in presenza di tratti non-compliant delle lesioni.

Tabella 4.- Coronary Cardiocoil

Stent	CORONARY CARDIOCOIL
Ditta	Medtronic
Materiale	nitinolo
Radiopacità	media
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	12-15
Profilo non espanso (mm)	1.5
Lunghezze (mm)	10-15-20-25
Accorciamento (%)	essendo autoespandibile si accorcia fino alla lunghezza predeterminata
Diametri (mm)	2.5-3-3.5-4
Flessibilità longitudinale	eccellente
Forza radiale	-
Recoil (%)	-
Markers	sul catetere segnano la lunghezza finale dello stent
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	autoespandibile
Ulteriore espansione	10-16 atm

4.1.1.3. *Radius.* - Stent autoespandibile in nitinolo realizzato da segmenti multipli interconnessi da piccoli segmenti rettilinei (Figura 13).

Viene espanso mediante la rimozione della membrana di costrizione e, pur essendo autoespandibile, non presenta un accorciamento significativo all'espansione. Si adatta bene alla parete arteriosa e non presenta recoil.

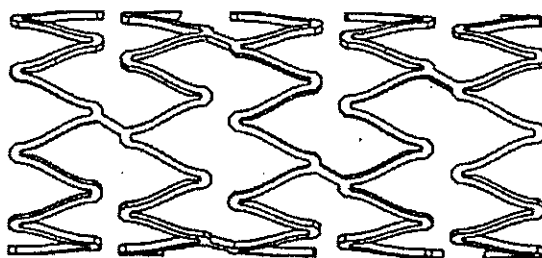


Figura 13.- *Radius: particolare della struttura.*

Tabella 5.- *Radius*

Stent	RADIUS
Ditta	SciMED
Materiale	nitinolo
Radiopacità	moderata
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	20
Profilo non espanso (mm)	1.55
Lunghezze (mm)	14-20-31
Accorciamento (%)	<5
Diametri (mm)	3-3.5-4 per vasi da 2.75 a 4.25
Flessibilità longitudinale	alta
Forza radiale	-
Recoil (%)	0
Markers	alle estremità
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	autoespandibile
Ulteriore espansione	se serve

4.1.2. *Stents espandibili con palloncino.*- Gli stents appartenenti a questa famiglia vengono serrati su un normale palloncino da angioplastica posto in cima ad un catetere e, una volta impiantati, vengono espansi tramite il gonfiaggio del palloncino che successivamente viene sgonfiato ed estratto dal circolo.

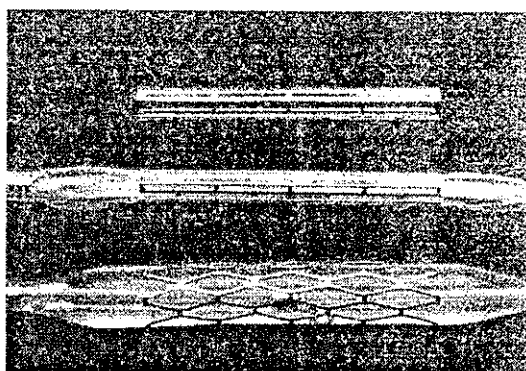
4.1.2.1. *Stent di Palmaz-Schatz*.- Lo stent di Palmaz-Schatz è sicuramente il più utilizzato e studiato. Disegnato specificatamente per interventi sulle coronarie è costituito da maglie rettangolari sfalsate, in acciaio inossidabile, che dopo l'espansione assumono la forma di losanghe.

Tabella 6.- Palmaz-Schatz

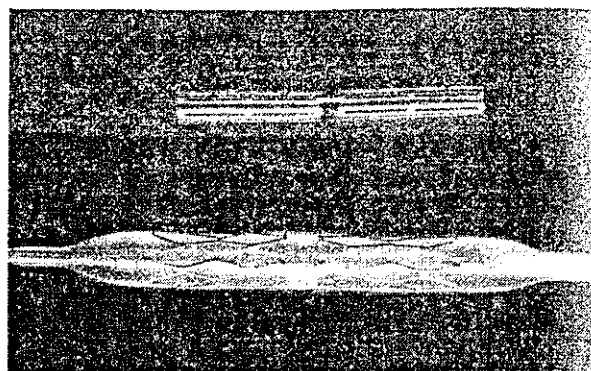
Stent	P-S 153	SPIRAL	CROWN
Ditta	Cordis per Johnson & Johnson	Cordis per Johnson & Johnson	Cordis per Johnson & Johnson
Materiale	acciaio 316L	acciaio 316L	acciaio 316L
Radiopacità	bassa	bassa	buona
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	<20%	<20%	<20%
Profilo non espanso (mm)	1,5	1,5	1,4
Lunghezze (mm)	15	8-9-14-18	15-19-30
Accorciamento (%)	2,5-5,3	2,5-13,2	2,5-9,5
Diametri (mm)	3-3,5-4	3-3,5-4-5	3-3,5-4
Flessibilità longitudinale	bassa	bassa	media
Forza radiale	alta	eccellente	buona
Recoil (%)	minimo	minimo	minimo
Markers	alle estremità	alle estremità	alle estremità
Montaggio	premontato e non	singolo	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	4	6	6
Ulteriore espansione	si	si	se serve

Il disegno iniziale dello stent prevedeva un'unico pezzo (Balloon Expandable Intravascular Stent o BEIS) di 15 mm (Figura 14-a) e aveva presentato qualche problema in presenza di vasi tortuosi [19].

Per questo è stata progettata una nuova versione "articolata" (Expandable Intravascular Stent o ABEIS adesso serie PS153) lunga sempre 15 mm ma costituita da due parti snodabili di 7 mm collegate da una parte centrale di 1 mm (Figura 14-b) che presenta una migliore manovrabilità [38]. Questa versione dello stent viene fornita insieme al sistema di posizionamento e rappresenta la soluzione usata più frequentemente in tutto il mondo. Viene utilizzato soprattutto nelle coronarie ma anche in arterie iliache e renali [6,47].



a)



b)

Figura 14. - a) BEIS e b) ABEIS

Lo stent presenta una buona resistenza alla compressione e non tende a scivolare sul pallone ma possiede una scarsa flessibilità longitudinale, viene prodotto in un'unica misura e tende un pò ad accorciarsi con l'espansione, specialmente nel caso di diametri elevati. Per questo motivo, anche nelle coronarie, per diametri superiori a 5 mm (come nel caso di alcuni graft venosi) si preferisce impiantare stent di Palmaz-Schatz periferici ("biliary" stent) [73]. Per questo tipo di stent, relativamente al caso di impianto in coronarie, si è ottenuta un'alta percentuale di successo (95%), una bassa incidenza di trombosi subacute (3,7%), una minore incidenza di restenosi rispetto all'angioplastica ordinaria (20% contro 33%) se utilizzato come intervento primario. E' stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 1994 per l'utilizzo elettivo in coronarie per prevenire la restenosi post-angioplastica [74]. L'approvazione è seguita alla valutazione di circa 2000 casi clinici in 48 centri medici in Nord America ed Europa.

Ultimamente, per soddisfare le richieste di una forza radiale ancora maggiore (per trattare lesioni calcificate), la Jonhson & Jonhson ha presentato un nuovo tipo di stent (Spiral Palmaz-Schatz Coronary stent) in cui è stata modificata l'articolazione sostituendola con un tratto a spirale (Figura 15).



Figura 15.- *Spiral Palmaz-Schatz.*

La sostituzione però ha avuto l'effetto indesiderato di diminuire ulteriormente la flessibilità longitudinale quindi è stato ridotto lo spessore della parete e il numero di tratti a losanghe e spirali per creare una nuova versione (Improved Spiral Palmaz-Schatz Coronary Stent) un po' più flessibile e con un profilo non espanso ancora più basso ma nuovamente in una sola misura (15 mm).

Infine, l'ultimo stent della famiglia Palmaz-Schatz è il Crown (Figura 16) che, grazie al disegno innovativo, mantiene tutti i pregi del primo stent ma presenta una migliore flessibilità longitudinale, senza la presenza di punti di articolazione.



Figura 16.- *Crown*

4.1.2.2. *GR II.* - Il nuovo modello dello stent di Gianturco-Roubin, il GR II, presenta ancora la struttura a spirali contrapposte del vecchio modello ma è realizzato mediante un filamento a sezione rettangolare, al posto della precedente versione rotonda, che consente una migliore aderenza alla parete dopo l'espansione (Figura 17). Poiché il suo disegno piatto non causa lesioni alle pareti arteriose con cui viene a contatto non necessita di una membrana di protezione.

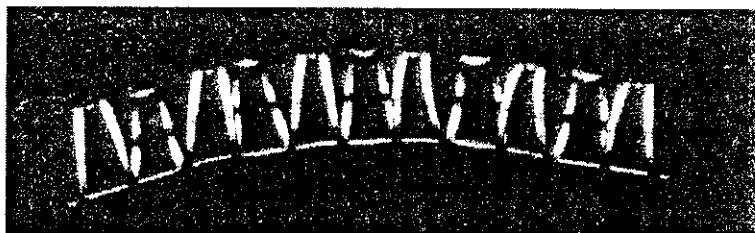


Figura 17.-GR II

Unisce la semplicità dello stent di Palmaz-Schatz più una considerevole flessibilità e una buona resistenza alla compressione. Grazie alla sua flessibilità è molto adatto all'impiego in vasi piccoli e tortuosi e in caso di lesioni poste su curve [60], mentre non si presta ad essere utilizzato in grossi vasi, infatti ha un basso "rapporto di espansione" per cui necessiterebbe di un catetere troppo grosso per il posizionamento [47]. Il palloncino da utilizzare deve essere 0.5 mm più largo della misura richiesta per prevenire una sua leggera tendenza al "recoil".

Tabella 7.- GR II

Stent	GR II
Ditta	Cook Inc.
Materiale	acciaio 316L
Radiopacità	buona
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	15-20
Profilo non espanso (mm)	1.42-1.85
Lunghezze (mm)	12-20-40-60
Accorciamento (%)	nessuno
Diametri (mm)	2.5-5 step 5
Flessibilità longitudinale	eccellente
Forza radiale	-
Markers	alle estremità
Montaggio	premontato
Recoil (%)	9-11
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	4-6
Ulteriore espansione	12-14 se serve

Il vecchio modello è stato approvato dalla Food and Drug Administration nel 1992 per le indicazioni di "bailout" dopo l'analisi dei risultati di varie esperienze cliniche, tra cui alcuni importanti studi multicentrici in cui è stata valutata la risposta all'impianto coronarico di stent sia elettivo che in "bailout" [75,76]. I risultati hanno mostrato che l'impianto dello stent in "bailout" è preferibile al trattamento chirurgico di "bypass" in quanto comporta una minore incidenza di infarti miocardici (5% contro 25%) e una percentuale minore di decessi (3% contro 2-25%). Questi risultati sono probabilmente dovuti al fatto che lo stent consente un rapido ristabilirsi del flusso coronarico ed evita i tempi di trasferimento del paziente in sala operatoria e di organizzazione del team chirurgico. Il nuovo modello ha ricevuto l'approvazione dell'Investigational Device Exemptions (IDE) nel '95 per iniziare la sperimentazione clinica.

4.1.2.3. *Stent di Wiktor*. - Sempre in tantalio, ma a struttura elicoidale, è lo stent di Wiktor-GX. Questo stent presenta un'area molto piccola (7-9 %), un'ottima radiopacità e una buona flessibilità longitudinale ma, al contrario di altri stent, subisce dopo l'impianto un certo grado di "recoil" (3 %) dipendente probabilmente dalla sua bassa resistenza alla compressione (Figura 18). Per questo motivo il suo diametro va scelto il 10-15 % più largo del diametro del vaso da trattare.

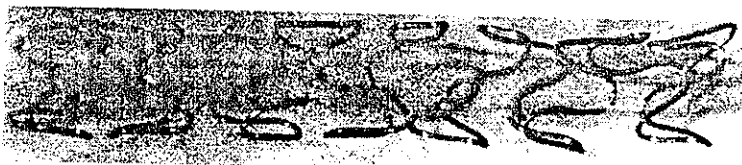


Figura 18 - *Stent di Wiktor*

Lo stent di Wiktor necessita di alcune cautele durante l'impianto. Risulta infatti necessario predilatate completamente la lesione prima di porre lo stent per evitare possibili alterazioni della sua geometria. Inoltre, può essere soggetto sia ad accorciamenti, se viene forzato troppo dal sistema di posizionamento, che ad allungamenti, se viene cambiato il pallone da angioplastica durante la procedura per

correggere una subespansione [77]. In uno studio condotto su maiali, inoltre, è stata riscontrata una reazione infiammatoria al tantalio nel 66% dei casi [78].

Tabella 8.- Stent di Wiktor

Stent	Wiktor GX	Wiktor i "dense wave"
Ditta	Medtronic	Medtronic
Materiale	tantalio	tantalio
Radiopacità	eccellente	eccellente
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	7-9	8-9.5
Profilo non espanso (mm)	1.27-1.50	1.27-1.50
Lunghezze (mm)	16	10-15-20-30
Accorciamento (%)	<5	<5
Diametri (mm)	3-3.5-4-4.5	2.5-3-3.5-4
Flessibilità longitudinale	eccellente	eccellente
Forza radiale	-	-
Recoil (%)	3	3
Markers	uno al centro del pallone	uno al centro del pallone
Montaggio	premontato	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	8	8
Ulteriore espansione	opzionale	opzionale

La sua struttura molto aperta non consente, inoltre, di mettere bene a parete le dissezioni [60]. Uno studio condotto su 50 pazienti ha riportato un'alta percentuale di successo nell'impianto (98%), ma il 22% di complicazioni emorragiche e soprattutto il 10% di trombosi subacute, valore paragonabile a quello ottenuto per il Wallstent ma molto superiore allo 0,6% del Palmaz-Schatz.

Lo stent di Wiktor è stato approvato per l'uso in Europa, in Canada e in Giappone mentre attende l'approvazione della FDA. Per migliorarlo è stato proposto un nuovo modello già presente sui mercati internazionali, Stati Uniti esclusi. Il Wiktor-i (Implantable coronary stent) presenta un nuovo tipo di elica che copre una maggiore superficie (8-9,5 %) per offrire una maggiore forza radiale [51].

4.1.2.4. *GFX*.- Il GFX rappresenta la terza generazione di stent della AVE (dopo il Microstent e il Microstent II). Il Microstent aveva già fornito ottimi risultati, con successi procedurali del 96% e successi angiografici del 100% [79] nell'utilizzo in "bailout" dopo PCTA. Nonostante l'utilizzo in "bailout" non si era verificata nessuna trombosi dello stent, né acuta né subacuta, probabilmente grazie alla piccola superficie metallica che presenta (8.4% nel caso di diametro di 3.5 mm).

Tabella 9.- *GFX*

Stent	GFX
Ditta	AVE
Materiale	acciaio 316L
Radiopacità	moderata
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	20
Profilo non espanso (mm)	1.5-1.6
Lunghezze (mm)	8-12-18-24 GFX-XL 30-40
Accorciamento (%)	nessuno
Diametri (mm)	2.5-3-3.5-4
Flessibilità longitudinale	eccellente
Forza radiale	alta
Recoil (%)	<2
Markers	alle estremità
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	9
Ulteriore espansione	opzionale

Il secondo modello, il Micro Stent II, è stato uno dei primi stents utilizzabili in vasi < di 3 mm. La manovrabilità di questo stent gli permette di raggiungere qualsiasi destinazione raggiungibile dal pallone e di passare dentro altri stents già collocati. Il Micro Stent è stato venduto in più di 30 paesi al di fuori degli Stati Uniti.

Il nuovo GFX è costituito da anelli sinusoidali connessi tramite fusione laser che sono stati accorciati dai 3 mm del modello precedente a 2, gli anelli sono stati portati da 4 a 6 e il filo prima rotondo è stato realizzato a sezione ellittica per migliorare la funzione di impalcatura (Figura 19). E' disponibile in un ampio range di lunghezze, che nella versione più lunga arrivano a 40 mm. Il basso profilo, la flessibilità e l'ottima

manovrabilità lo rendono adatto al trattamento di lesioni distali e al posizionamento in vasi tortuosi. Ha una buona forza radiale, un'eccellente copertura della parete arteriosa e grazie alla radiopacità è indicato per lesioni ostiali.



Figura 19.-.GFX

4.1.2.5. *MultiLink*.- L'ACS (Advanced Cardiovascular Systems) MultiLink stent è uno stent esclusivamente coronarico costituito da vari anelli in acciaio collegati tra loro da collegamenti multipli (Figura 20). Presenta un'eccellente combinazione di flessibilità e forza radiale ma è uno degli stents meno radiopachi.



Figura.20-. *Multilink: particolare della struttura.*

Un'analisi agli elementi finiti ha permesso di inserire più metallo nelle parti soggette a maggiore stress e limitare il numero dei punti di intersezione tra anelli e collegamenti, col risultato di diminuire la restenosi negli studi su modello animale.

Viene fornito premontato su un catetere che presenta una particolarità, infatti, tra lo stent e il palloncino è stata inserita una membrana che serve a distribuire le forze durante la dilatazione per assicurare un'espansione concentrica dello stent.

Tabella 10.- *Multilink*

Stent	MULTILINK
Ditta	Guidant ACS
Materiale	acciaio 316L
Radiopacità	bassa
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	15
Profilo non espanso (mm)	1.35-1.38
Lunghezze (mm)	RX 15-25-35 RXHP 15 OTW/OTWHP 15
Accorciamento (%)	2.7
Diametri (mm)	RX 2.5-3-3.5-4 OTW 3-3.25-3.5 3.75-4
Flessibilità longitudinale	alta
Forza radiale	eccellente
Markers	alle estremità
Montaggio	premontato
Recoil (%)	4.8
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	6-7 normale 10 alta pressione
Ulteriore espansione	indicata per alta pressione

Inoltre tutto il blocco è coperto da una membrana protettiva. E' stato approvato in Europa nel '95 ed è in valutazione negli Stati Uniti.

4.1.2.6. *Crossflex*.- E' realizzato da un filo singolo in tantalio, modellato prima in una stretta sinusoide, per aumentare la percentuale di ricoprimento, e poi avvolto ad elica (Figura 21).

Figura 21.- *Crossflex*.

L'ottima manovrabilità dovuta all'eccellente flessibilità e al basso profilo permette di trattare lesioni non raggiungibili da altri stent (distali e in piccoli vasi tortuosi) ma l'assenza di una membrana di protezione può causare problemi durante il posizionamento [72]. Consente un facile accesso ai rami collaterali e ha una buona radiopacità che permette un posizionamento accurato.

Tabella 11.- Crossflex

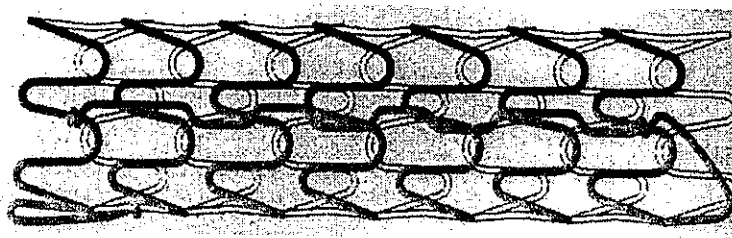
Stent	CROSSFLEX
Ditta	Cordis
Materiale	acciaio 316L
Radiopacità	moderata
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	20
Profilo non espanso (mm)	1.5-1.6
Lunghezze (mm)	8-12-18-24 GFX-XL 30-40
Accorciamento (%)	nessuno
Diametri (mm)	2.5-3-3.5-4
Flessibilità longitudinale	eccellente
Forza radiale	alta
Recoil (%)	<2
Markers	uno al centro del pallone
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	9
Ulteriore espansione	opzionale

4.1.2.7. *Coronary Angiostent*.- E' realizzato da un singolo filo in platino-iridio, modellato prima in una stretta sinusoidale e poi avvolto ad elica, con le estremità connesse da un filo longitudinale (Figura 22).

L'ottima flessibilità e radiopacità consentono un posizionamento preciso in vasi tortuosi. E' meno trombogenico degli stent in acciaio, per cui può essere utilizzato in lesioni trombotiche. E' adatto per l'uso in rami collaterali e, grazie all'alta forza radiale, anche per trattare lesioni calcificate.

Tabella 12.- *Coronary Angiostent*

Stent	ANGIOSTENT
Ditta	Angio Dynamics
Materiale	90% platino 10% iridio
Radiopacità	alta
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	9.4-12.5
Profilo non espanso	5 Fr
Lunghezze (mm)	15-25-35
Accorciamento (%)	<7
Diametri (mm)	3-3.5-4
Flessibilità longitudinale	eccellente
Forza radiale	alta
Recoil (%)	<7
Markers	alle estremità, più uno sulla copertura
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	12-15
Ulteriore espansione	se serve

Figura 22. -*Coronary Angiostent: particolare della struttura*

4.1.2.8. *NIR*.- E' stato progettato con l'intento di creare uno stent che presentasse un'ottima flessibilità durante il posizionamento e un'alta forza radiale dopo l'espansione dovuta alle celle a forma di diamante (Figura 23) che si irrigidiscono dopo l'espansione.

Fornisce un supporto continuo della parete arteriosa non avendo articolazioni o tratti non collegati che possono muoversi indipendentemente dagli altri. La ridotta dimensione delle celle non consente prolapsi di tessuto o protrusioni della placca e permette di distribuire meglio la pressione sulle pareti del vaso.

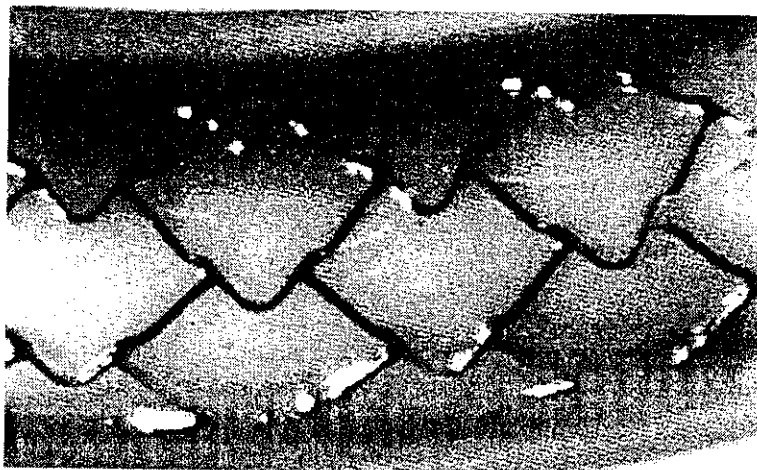


Figura 23.- Particolare della struttura del NIR.

Grazie alla resistenza radiale è indicato per lesioni ostiali; il profilo molto basso e l'alta flessibilità lo rendono adatto al trattamento di lesioni distali in vasi tortuosi.

Tabella 13.- NIR

Stent	NIR	NIROYAL
Ditta	SCIMED	SCIMED
Materiale	acciaio inossidabile 316 LMV	acciaio inossidabile 316 LMVcoperto d'oro
Radiopacità	media	eccellente
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	11-18	11-18
Profilo non espanso (mm)	<1	<1
Lunghezze (mm)	9-16-25-32	9-16-25-32
Accorciamento (%)	<3	<3
Diametri (mm)	2-5 step 0.5	2-5 step 0.5
Flessibilità longitudinale	eccellente prima dell'espansione, bassa dopo	eccellente prima dell'espansione, minore dopo
Forza radiale	alta	alta
Recoil (%)	<1	<0.5
Markers	alle estremità	alle estremità
Montaggio	premontato e singolo	premontato e singolo
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	7-14	7-14
Ulteriore espansione	no	no

La versione ricoperta d'oro, grazie alla ottima radiopacità, può essere utilizzata nei casi in cui la visibilità sotto fluoroscopia diventa determinante. Viene impiantato in coronarie dal 1995.

4.1.2.9. *Bard XT*.- E' uno stent in acciaio 316 LVM costituito da moduli a zig-zag collegati da una spina centrale flessibile molto radiopaca (Figura 24).

Tabella 14.- *BARD XT*

Stent	BARD XT
Ditta	Bard
Materiale	acciaio 316LVM
Radiopacità	alta
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	-
Profilo non espanso (mm)	-
Lunghezze (mm)	6-11-15-19-24-30-37
Accorciamento (%)	0
Diametri (mm)	da 2,5 a 4
Flessibilità longitudinale	buona
Forza radiale	alta
Recoil (%)	-
Markers	due sul pallone
Montaggio	premontato e singolo
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	8
Ulteriore espansione	no

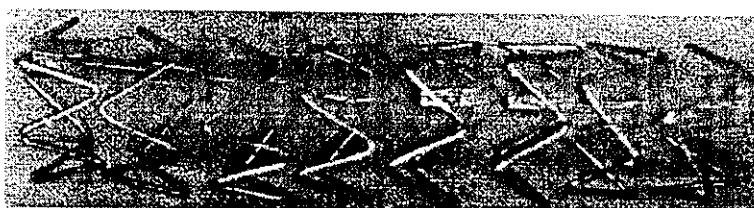


Figura 24. - *Bard XT*.

Presenta una buona flessibilità longitudinale, un'ampia gamma di lunghezze e non è soggetto ad accorciamento. Una volta espanso assume una forma circolare molto

regolare, per questo non necessita ulteriori espansioni ad alte pressioni. E' in studio dal '95 per impianti in coronarie.

4.1.2.10. *Tensium*.- Stent in tantalio realizzato a losanghe con due articolazioni e ricoperto da un particolare rivestimento ceramico (carburo di silicio) ipotrombogenico (Figura 25).

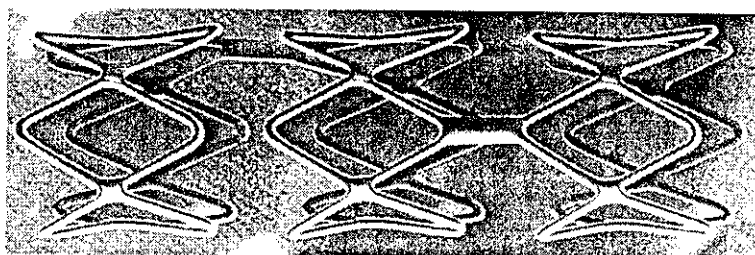


Figura 25. - *Tensium*.

Presenta un'ottima radiopacità, infatti non ha bisogno di markers, e un'eccellente flessibilità. L'ottima visibilità lo candida all'impianto in lesioni ostiali, vicino biforcazioni o in rami collaterali. Viene impiantato in coronarie dal '95.

Tabella 15.- *Tensium*

Stent	TENSIUM
Ditta	Biotronic
Materiale	tantalio ricoperto daa-SiC:H
Radiopacità	alta
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	14% a 4 mm
Profilo non espanso (mm)	<1
Lunghezze (mm)	8.9-13.6-18.3
Accorciamento (%)	<7
Diametri (mm)	da 2.5 a 4
Flessibilità longitudinale	moderata
Forza radiale	alta
Recoil (%)	<5
Markers	non necessari
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	8
Ulteriore espansione	no

4.1.2.11. *Freedom*.- Costituito da un'unico filamento in acciaio accuratamente ripulito e modellato a lisca di pesce, presenta una media radiopacità e un'eccellente flessibilità (Figura 26).



Figura 26.- *Freedom*.

Tabella 16.- *Freedom*.

Stent	FREEDOM
Ditta	Global Therapeutics
Materiale	acciaio 316L
Radiopacità	media
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	10.7-15.4
Profilo non espanso	0.054 inch
Lunghezze (mm)	16-20-24-26-30-36-40-46-56
Accorciamento (%)	<5
Diametri (mm)	da 2.5 a 6
Flessibilità longitudinale	eccellente
Forza radiale	-
Recoil (%)	5-7
Markers	nessuno
Montaggio	premontato - in certi mercati anche singolo
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	12
Ulteriore espansione	se serve

Rimane molto flessibile anche all'aumentare della lunghezza e per questo può essere prodotto fino a 56 mm, consentendo la copertura di lesioni lunghe con un solo stent. In questo modo si evita la sovrapposizione di stent, riducendo la possibilità di complicazioni (trombosi, restenosi) e i costi di impianto. Il primo impianto in coronarie risale al '93.

4.1.2.12. *BeStent*. - Anche questo stent è realizzato sfruttando il principio di realizzare una struttura flessibile che si irrigidisce con l'espansione (Figura 27).



Figura 27.- *Bestent*.

Ricavato mediante taglio laser da un tubo di acciaio, è realizzato da anelli a serpentina e tratti longitudinali anch'essi ondulati collegati in modo tale da minimizzare gli stress. Le giunzioni, infatti, ruotano durante l'apertura raddrizzando i segmenti sia in senso longitudinale che radiale che si portano in posizione ortogonale.

Tabella 17.- *Bestent*

Stent	BESTENT
Ditta	Medtronic
Materiale	acciaio 316L
Radiopacità	bassa
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	26 BES 32 BEL
Profilo non espanso (mm)	1.7
Lunghezze (mm)	8-15-25
Accorciamento (%)	0
Diametri (mm)	BES 2.5-3 BEL 3-5.5 Mini 2-2.5
Flessibilità longitudinale	alta
Forza radiale	Fino a 450 mmHg
Recoil (%)	<5
Markers	alle estremità più uno sul pallone
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	8-12
Ulteriore espansione	se serve 10-14

Questo meccanismo permette di avere una buona resistenza radiale unita ad una alta flessibilità e soprattutto di non avere accorciamento dopo l'espansione. Per questo lo stent risulta versatile e può essere impiegato sia in casi di routine che in casi complessi.

La moderata radiopacità dell'acciaio è compensata da due markers radiopachi presenti alle estremità dello stent che non presenta accorciamento nè recoil. L'assenza di accorciamento e la presenza dei markers consentono un posizionamento preciso in lesioni ostiali e rami collaterali e facilitano l'uso in tandem. Il basso profilo e l'alta flessibilità consentono un facile passaggio in vasi tortuosi. E' stato impiantato in coronarie nel '96.

4.1.2.13. *BX*- Questo stent è realizzato mediante due diversi tipi di celle caratterizzate da due diversi tipi di collegamenti: un tipo ad H che conferisce una maggiore rigidità alla struttura ed un tipo ad S (celle ad S) che garantisce una maggiore flessibilità. Le celle si alternano tranne che nella parte centrale dove sono presenti 3 celle ad S per consentire un facile accesso ai collaterali (Figura 28).

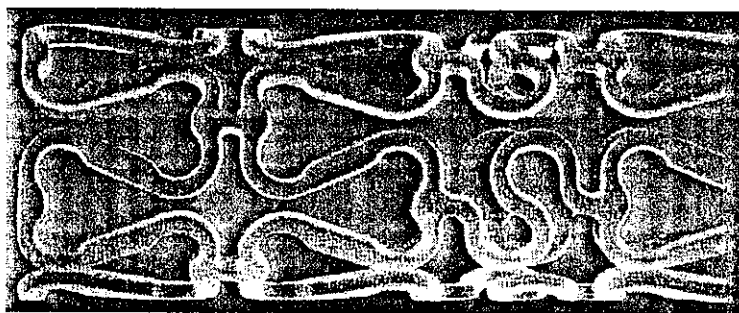


Figura 28. - Particolare della struttura del BX stent.

Studi su animali hanno mostrato che questo stent danneggia molto poco la parete arteriosa con una conseguente riduzione dello sviluppo di iperplasia [17]. E' uno stent versatile che può essere utilizzato per quasi tutte le indicazioni. E' prevista una versione radioattiva.

Tabella 18.- BX

Stent	BX stent
Ditta	IsoStent
Materiale	acciaio 316L
Radiopacità	bassa
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	16
Profilo non espanso	4.5 Fr
Lunghezze (mm)	15-25
Accorciamento (%)	2.5 a 3 mm
Range di espansione (mm)	da 2.5 a 4
Flessibilità longitudinale	eccellente
Forza radiale	alta
Recoil (%)	minimo
Markers	nessuno
Montaggio	singolo
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	-
Ulteriore espansione	-

4.1.2.14. *Tenax*.- Secondo stent della Biotronic anch'esso ricoperto da carburo di silicio ma realizzato in acciaio (Figura 29).

Tabella 19 .-Tenax

Stent	TENAX
Ditta	Biotronik
Materiale	acciaio 316L ricoperto da a-SiC:H
Radiopacità	bassa
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	14% a 4 mm
Profilo non espanso (mm)	<1
Lunghezze (mm)	10-15-20-25-30-35
Accorciamento (%)	0
Diametri (mm)	da 2.5 a 4.5
Flessibilità longitudinale	eccellente
Forza radiale	alta
Recoil (%)	-
Markers	due sul pallone
Montaggio	premontato e singolo
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	8
Ulteriore espansione	si 12-14 atm

Ha una eccellente flessibilità e un basso profilo. I due anelli radiopachi presenti alle estremità consentono un preciso posizionamento e lo rendono adatto all'uso in lesioni ostiali e biforcazioni. La sua struttura aperta è adatta all'uso in rami collaterali.

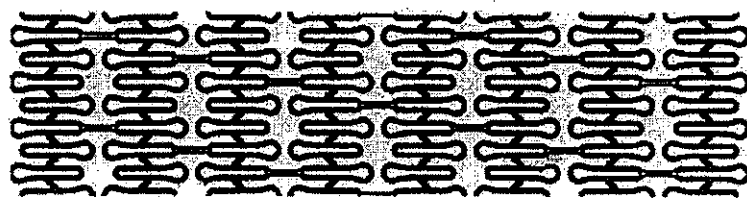


Figura 29.- *Tenax: particolare della struttura.*

4.1.2.15. *Accuflex*. - E' caratterizzato da un disegno innovativo costituito da anelli collegati da due bande longitudinali che all'apertura si allargano fino alla dimensione prestabilita e si bloccano per mezzo di un esclusivo meccanismo di aggancio (Figura 30). La scelta del diametro dello stent deve essere fatta con massima accuratezza proprio perché il meccanismo di bloccaggio non consente allo stent di raggiungere diametri maggiori di quello prefissato sostituendo il pallone utilizzato con uno più largo. L'acciaio utilizzato è particolarmente resistente e garantisce un'ottima forza radiale anche con uno spessore molto inferiore rispetto alla media (0.025 mm contro 0.08-0.1 mm). Lo stent può essere quindi collocato anche in vasi molto piccoli (a partire da 2.3 mm).

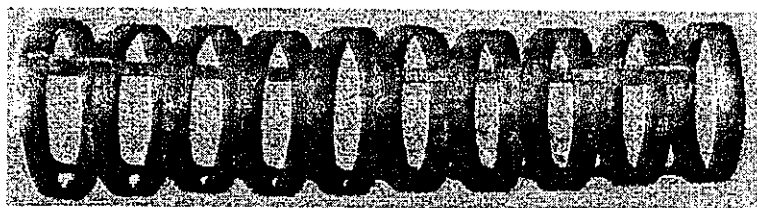


Figura 30.- *Accuflex*

Questo stent non necessita l'uso di alte pressioni per il posizionamento, riducendo lo stress della parete arteriosa e quindi lo stimolo alla restenosi.

Lo spessore ridotto limita la formazione di trombi cosa molto importante per le applicazioni in piccoli vasi che risultano particolarmente trombogenici. Non presenta recoil dopo l'espansione e consente quindi di ottimizzare il guadagno di volume iniziale, inoltre, la particolare elasticità dell'acciaio limita le possibili deformazioni tardive dello stent.

Tabella 20.- Accuflex

Stent	ACCUFLEX
Ditta	Navius Corporation
Materiale	acciaio 316L
Radiopacità	bassa ma con markers
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	37.5
Profilo non espanso (mm)	1.27-1.52
Lunghezze (mm)	8-16
Accorciamento (%)	0
Diametri (mm)	2.5-3-3.5-4
Flessibilità longitudinale	eccellente
Forza radiale	8 psi
Recoil (%)	0
Markers	alle estremità più uno al centro del pallone
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	3-6
Ulteriore espansione	si per rendere max la misura dello stent

4.1.2.16. *Jostent*.- Esiste in varie versioni realizzate in modo da ottenere la massima versatilità di utilizzo. La versione Plus, a maglie più larghe, meno flessibile ma più resistente, è disegnata in modo da massimizzare la forza radiale all'espansione, pur garantendo una buona flessibilità. La versione Flex è disegnata specificamente per l'utilizzo in vasi tortuosi ed è uno degli stent più flessibili attualmente in commercio, grazie ai particolari links a spirale (Figura 31).

Altre due versioni, lo Jostent Bifurcation e lo Jostent Sidebranch, combinano il disegno dello Jostent Flex con quello dello Jostent Plus per ottenere particolari caratteristiche. Il primo, specifico per lesioni alle biforcazioni, è realizzato con la zona a

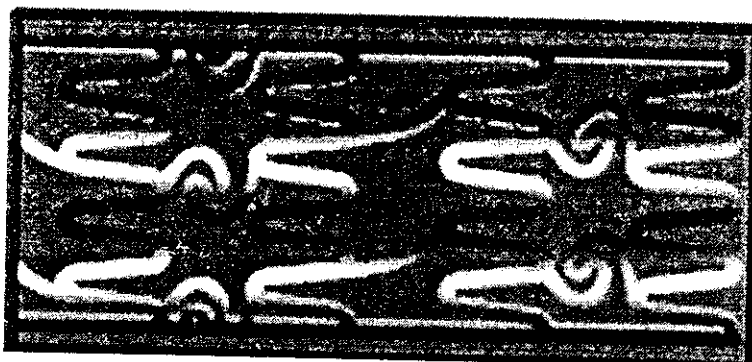


Figura 31.- Particolare della struttura dello Jostent Flex.

maglie più larghe del Plus nella parte centrale, in modo da facilitare il passaggio di uno stent (del tipo Flex) al suo interno. La versione Sidebranch, al contrario, utilizza il disegno del Flex nella parte centrale e il disegno del Plus nella parte prossimale e distale.

Tabella 21.- Jostent.

Stent	JOSTENT Plus	JOSTENT Flex	JOSTENT Side Branch e Bifurcation
Ditta	JOMED International	JOMED International	JOMED International
Materiale	acciaio 316L	acciaio 316L	acciaio 316L
Radiopacità	media	media	media
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	14-19	14-19	10-16
Profilo non espanso (mm)	1	1	1
Lunghezze (mm)	9-17-25-33	9-16-26-32	SB 17-28 Bif 19-26
Accorciamento (%)	<3	<3	<3
Diametri (mm)	da 2 a 6	da 2 a 5	da 3 a 5 da 2 a 5
Flessibilità longitudinale	molto alta	superiore	buona
Forza radiale	-	-	-
Recoil (%)	<1	<3	<1
Markers	alle estremità più uno al centro	alle estremità più uno al centro	alle estremità più uno al centro
Montaggio	premontato	premontato	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	12-16	12-16	12-16
Ulteriore espansione	se serve	se serve	se serve

Tutte le versioni sono realizzate mediante taglio laser a partire da un tubo in acciaio e vengono successivamente rifinite in modo da eliminare le imperfezioni superficiali ed arrotondare le estremità. Esiste una versione ricoperta di eparina che riduce il rischio di trombosi.

4.1.2.17. *Pura*.- Realizzato da un tubo in acciaio con una particolare cura nel processo di finitura superficiale e arrotondamento delle estremità; è caratterizzato da una particolare geometria ad Y delle connessioni longitudinali che consente di avere un profilo molto basso (Figura 32).

Tabella 22.- *Pura*

Stent	PURA-A	PURA-VARIO	PURA-VARIO AS e AL
Ditta	Devon Medical	Devon Medical	Devon Medical
Materiale	acciaio 316L	acciaio 316L	acciaio 316L
Radiopacità	medio alta	media	media
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	10-15	10-15	10-18
Profilo non espanso (mm)	1.6	-	-
Lunghezze (mm)	7-11-15 (articolato)-19	10-16-22-28-34-40	10-16-28
Accorciamento (%)	1-5	1-3	1-6
Range di espansione (mm)	3-5	3-5	AS 2.5-3.5 AL 3.5-4.5
Flessibilità longitudinale	alta	alta	alta
Forza radiale	-	-	-
Recoil (%)	<2	<2.5	<3
Markers	alle estremità	alle estremità	alle estremità
Montaggio	premontato	premontato	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	7	7	7
Ulteriore espansione	se serve max 16	se serve max 16	se serve max 16



Figura 32.- *Pura-Vario*: particolare della struttura.

4.1.2.18. *DivYsio*.- Costituito da anelli a zig-zag connessi da links a spirale, è realizzato mediante taglio laser da un unico pezzo di acciaio. La versione più corta (15 mm) presenta dei segmenti longitudinali tra i tratti a zig-zag (disegno chiuso), che gli conferiscono una maggiore resistenza (Figura 33), assenti nella versione lunga (28 mm, disegno aperto). Questa versione è quindi molto più flessibile ed adatta all'uso in rami collaterali. Le indicazioni sono quelle normali per gli altri stent.

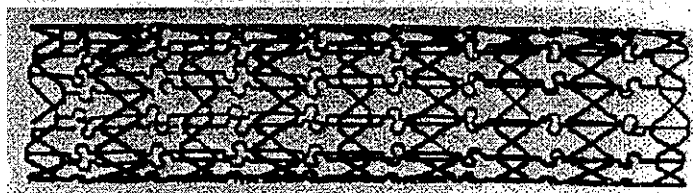


Figura 33.- *DivYsio*: versione "disegno chiuso".

Tabella 23.- *DivYsio*

Stent	DIVYSIO
Ditta	Biocompatibles
Materiale	acciaio 316L
Radiopacità	media
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	15 mm - 15 28 mm -12
Profilo non espanso (mm)	1.5
Lunghezze (mm)	15-28
Accorciamento (%)	<4
Range di espansione (mm)	da 3 a 4
Flessibilità longitudinale	15 mm media 28 mm alta
Forza radiale	alta
Recoil (%)	1 a 4 mm
Markers	nessuno
Montaggio	singolo
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	-
Ulteriore espansione	-

4.1.2.19. *Iris*.- Combina le caratteristiche degli stent ricavati da tubi e da fili. Il disegno, caratterizzato da "c" contrapposte che si alternano con tratti diagonali, assicura una buona flessibilità e un'ottima forza radiale (Figura 34).

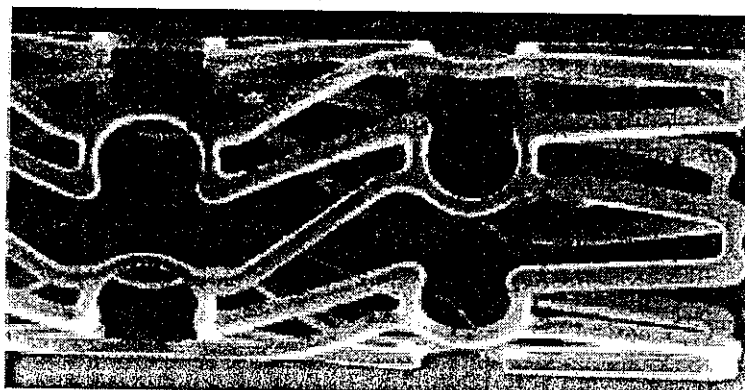


Figura 34. - Iris: particolare della struttura.

Tabella 24.- Iris

Stent	IRIS
Ditta	Uni-Cath Inc.
Materiale	acciaio 316L
Radiopacità	buona
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	16
Profilo non espanso (mm)	1
Lunghezze (mm)	17-27-37
Accorciamento (%)	5,3 a 3 mm
Diametri (mm)	da 2,5 a 4
Flessibilità longitudinale	buona
Forza radiale	molto alta
Recoil (%)	0
Markers	-
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	-
Ulteriore espansione	-

La sua struttura assicura una copertura e un supporto continui della placca, minimizzando il prollasso di tessuto tra le spire dello stent e la probabilità di un'apertura non uniforme. Poiché il disegno assicura una buona flessibilità può essere utilizzato un tubo più spesso per assicurare una migliore radiopacità.

4.1.2.20. *Saint Come*. - Prodotto in 4 modelli, 3 per la prima versione: pezzo unico, articolato e anatomico e in pezzo unico per la nuova versione M. Abbastanza flessibile per essere usato in vasi tortuosi, specialmente nella versione articolata.

Indicato per lesioni de-novo o restenotiche, PTCA subottimali e fallite (occlusioni acute o trattenute).

Tabella 25.- *Saint-Come*

Stent	Saint-Come	M Saint-Come
Ditta	Saint-Come Chirurgie	Saint-Come Chirurgie
Materiale	acciaio 316L	acciaio 316L
Radiopacità	media	media
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	11-26	11-26
Profilo non espanso (mm)	1.6	1.6
Lunghezze (mm)	8-38	8-38
Accorciamento (%)	<5	<5
Range di espansione (mm)	-	2.5-5
Flessibilità longitudinale	-	molto alta
Forza radiale	-	corretta
Recoil (%)	<1	<5
Markers	nessuno	nessuno
Montaggio	singolo	singolo
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	min 4	min 4
Ulteriore espansione	possibile	possibile

4.1.2.21 *PSJ-3*. - Realizzato mediante taglio laser ed elettropulitura, presenta un disegno a catena continua che gli conferisce flessibilità durante il posizionamento e rigidità dopo l'espansione grazie al particolare disegno delle celle di forma romboidale.

In alcune sezioni intermedie e nelle sezioni prossimale e distale presenta delle sezioni rinforzate; in particolare, queste ultime conferiscono una maggiore resistenza radiale alle estremità, che solitamente sono le parti più deboli dello stent.

Oltre la versione 3 esistono altre versioni adatte a diverse applicazioni in coronarie.

Tabella 26.- PSJ-3

Stent	PSJ-3
Ditta	InVentCa Technologies
Materiale	acciaio 316L
Radiopacità	media
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	9-16
Profilo non espanso (mm)	1
Lunghezze (mm)	10-15-20-32-45
Accorciamento (%)	0
Diametri (mm)	da 2.5 a 5
Flessibilità longitudinale	alta prima dell'espansione bassa dopo
Forza radiale	-
Recoil (%)	<5
Markers	nessuno
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	-
Ulteriore espansione	si se il pallone usato è risultato piccolo

4.1.2.22. *Paragon*.- E' il successore del precedente modello ACT-One. E' disegnato con lo scopo di ottenere un'ottima radiopacità, un'alta flessibilità, un basso profilo, una buona resistenza e la possibilità di accesso a rami collaterali.

L'ottima flessibilità e il basso profilo lo rendono adatto a trattare lesioni distali o in vasi particolarmente tortuosi, mentre la radiopacità aiuta nelle lesioni ostiali.

Tabella 27.- Paragon

Stent	PARAGON
Ditta	PAS
Materiale	nickel-titanio
Radiopacità	media
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	20% a 4 mm
Profilo non espanso (mm)	1.32
Lunghezze (mm)	9-16-26-36
Accorciamento (%)	1-2
Diametri (mm)	2.75-4
Flessibilità longitudinale	-

Forza radiale	-
Recoil (%)	5-10
Markers	alle estremità del pallone
Montaggio	premontato
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	8-16
Ulteriore espansione	se serve

4.1.2.23. *V-Flex*.- E' costituito da anelli sinusoidali collegati alternativamente da tratti rettilinei e ponti a V, che permettono di raggiungere un compromesso tra flessibilità longitudinale e rigidità radiale. Poiché è uno degli stent più facili e sicuri da montare viene venduto singolo per essere accoppiato al pallone più adatto a seconda della lesione da trattare. La versione V-Flex è indicata per l'accesso in rami collaterali.

Tabella 28.- *V-Flex*

Stent	V-FLEX	V-FLEX Plus
Ditta	Global Therapeutics	Global Therapeutics
Materiale	acciaio 316L SS	acciaio 316L SS
Radiopacità	media	media
Area ricoperta dopo l'espansione (% area tot)	13-14 a 3 mm	13-14 a 3 mm
Profilo non espanso (mm)	1.6	1.6
Lunghezze (mm)	12-16-20-24	12-16-20-24
Accorciamento (%)	0	0
Range di spanzione (mm)	2-3,5	2.5-3.8
Flessibilità longitudinale	eccellente	eccellente
Forza radiale	eccellente	eccellente
Recoil (%)	<1	<1
Markers	nessuno	nessuno
Montaggio	singolo	singolo
Pressione consigliata per l'impianto (atm)	10-12	10-12
Ulteriore espansione	-	-

4.1.2.24. *InFlow*.- Indicato per tutti i tipi di applicazioni, può essere utilizzato anche in vasi molto piccoli. Permette di ottenere ottimi risultati senza bisogno di alte pressioni. La copertura in oro, di pochi micron di spessore, garantisce un'ottima visibilità e riduce notevolmente la trombogenicità dello stent. E' in studio una nuova copertura biodegradabile (polylactic acid).

Per finire, allo scopo di avere una chiara visione d'insieme, i parametri più significativi dei principali tipi di stents sono stati messi a confronto nella seguente tabella.

Tabella 28.- Parametri caratteristici dei principali tipi di stents coronarici.

Nome Stent	Wallstent	Gianturco-Roubin II	PS-153	Wiktor GX	Wiktor-i	GFX	Multilink
Materiale	cobalto-platino	acciaio 316-L	acciaio 316-L	tantalio	tantalio	acciaio 316-L	acciaio 316-L
Diametri (mm) -step 0,5-	4,0-6,0	2,5-5,0	3,0-4,0	3,0-4,5	2,5-4,0	2,5-3-4,0	2,5-3-3,25-3,5-3,75-4,0
Lunghezze (mm) -fully open-	15-50	10-20-40-60	15	16	10-15-20-30	8-12-18-24-30-40	15-25-35
Area	14 %	16 %	< 20 %	7-9 %	8-9,5 %	20%	< 15 %
Accorciamento	15-20 %	nessuno	2,5-5,3 %	< 5 %	< 5 %	circa 0	2,7%
Recoil	-	-	minimo	3 %	3%	<2%	4,8%
Profilo (mm)	1,53-1,6	1,42-1,85	1,50	1,35-1,70	1,27-1,50	1,5-1,6	1,35-1,38
Flessibilità longitudinale	eccellente	eccellente	moderata	eccellente	eccellente	eccellente	alta
Radiopacità	buona	eccellente	moderata	eccellente	eccellente	moderata	moderata
Sizing	> 0,5-1,5 mm	> 0,5 mm	-	> 10-15 %	> 10-15 %	-	> 10 %
Pressione (atm)	4	6	4	8	8	9	6-7

4.2. Stents ricoperti

L'idea di ricoprire uno stent metallico è nata dall'esigenza di diminuire la sua trombogenicità senza rinunciare all'elasticità e alla robustezza del metallo. Le soluzioni adottate sono essenzialmente di due tipi:

- la prima prevede di fissare direttamente sulla superficie dello stent particolari sostanze, come ad esempio l'eparina, notoriamente antitrombogeniche;

b) la seconda prevede invece una vera e propria copertura realizzata con vari materiali (spesso polimerici) che da una parte costituiscono un barriera tra il metallo e il sangue e dall'altra si prestano ad incorporare droghe che in questo modo possono essere utilizzate localmente per cercare di prevenire le trombosi e in seguito la restenosi.

4.2.1. Stents ricoperti da sostanze antitrombogeniche.- Studi compiuti sugli stents metallici hanno dimostrato che esiste un equilibrio delicato tra la necessità di un'intensa terapia anticoagulante, necessaria a limitare il rischio di trombosi, e il verificarsi di episodi emorragici. Tra le varie soluzioni proposte per cercare di diminuire la trombogenicità una è quella di fissare alcune sostanze anticoagulanti direttamente sulla superficie dello stent, in modo da svolgere strettamente in situ la loro azione.

Una delle sostanze più usate durante queste terapie è l'eparina, che svolge la sua funzione interagendo con l'antitrombina III in modo da accelerare il processo di inattivazione della trombina e di altre sostanze coagulanti. L'eparina può essere legata a superfici solide essenzialmente in due modi: il più semplice consiste nel bagnare la superficie del materiale con una soluzione contenente eparina in modo da farla assorbire, ma in questo modo non si riesce a controllare adeguatamente il rilascio nel tempo; il secondo consiste nell'incorporare le molecole di eparina in un polimero e questo può essere fatto sia permanentemente (surface-grafted heparin) sia in modo da avere un rilascio controllato nel tempo. Prove su vari tipi di animali hanno mostrato come gli episodi di trombosi si riducano drasticamente o, addirittura, risultino assenti [80].

Uno dei primi stent ricoperti di eparina impiantati sull'uomo è la nuova versione dello stent di Palmaz-Schatz "heparin-coated", praticamente identico all'omonimo stent differisce solamente per la copertura di eparina effettuata utilizzando un polimero per legarla alla superficie dello stent.

Questo stent è stato testato su animali [81] e visti i risultati positivi ottenuti (la scomparsa di trombosi subacute in arterie coronarie porcine) in seguito è stato

impiantato sull'uomo. Nel BENESTENT II Pilot Study è stata studiata la possibilità di interrompere la terapia anticoagulante a base di eparina, responsabile di molti episodi emorragici, e di sostituirla con una semplice terapia antiaggregante a base di coumadina e ticlopidina, [82,83]. Lo studio è stato diviso in 4 sezioni, nelle prime tre la terapia prevedeva ancora la somministrazione di eparina con posologie decrescenti e coumadina per tre mesi, mentre nella quarta al posto della coumadina veniva somministrata ticlopidina per 1 mese e l'eparina veniva utilizzata soltanto durante la procedura di impianto. I risultati (Tabella 29) hanno mostrato una riduzione degli episodi emorragici dal 7,9% della prima fase a 0 nella quarta, l'assenza di trombosi fino a 30 giorni dopo l'impianto e una percentuale totale di eventi molto più bassa di quella ottenuta nel BENESTENT I. Anche i tempi di permanenza in ospedale si accorciano notevolmente nell'ultima fase e diventano paragonabili a quelli relativi al solo intervento di angioplastica.

Tabella 29. - Risultati delle 4 fasi del BENESTENT II e confronto con il BENESTENT I.

	Pazienti (n°)	Eventi totali (%)	Giorni ricovero (media)	Complicazioni vascolari (%)	Trombosi (%)
BENESTENT I	257	20,1	8,5	13,5	3,5
BENESTENT II	203	13,9	-	-	-
fase 1	47	15,7	7,4	7,9	0
fase 2	50	25,5	6,1	4,9	0
fase 3	48	5,9	7,2	4	0
fase 4	47	8	3,1	0	0

La domanda che si potrebbe porre è se questi risultati dipendono effettivamente dalla presenza locale dell'eparina o possono dipendere, del tutto o in parte, dalle nuove tecniche di impianto con palloncini ad alta pressione non utilizzati nel primo BENESTENT, a questo scopo sarebbe necessario confrontare i risultati di impianti di stent ricoperti o meno effettuati utilizzando le stesse tecniche. Anche il processo di intima iperplasia diminuisce rispetto al BENESTENT I, in particolare nella fase 4, per

cui sarebbe auspicabile valutare l'abilità dell'eparina nel ritardare questo processo [84,85]. Infine, la diminuzione delle trombosi potrebbe anche dipendere dalla nuova terapia anticoagulante infatti alcuni studi indicano che la combinazione di ciclopirdina e aspirina potrebbe ridurre più efficacemente l'aggregazione piastrinica [86].

Anche la Medtronic ha presentato un nuovo modello ricoperto di eparina che ha già ottenuto il marchio CE ed è stato immesso sui mercati europeo e giapponese all'inizio di quest'anno. Il Wiktor GX Heparin-coated coronary stent è uno stent sempre in tantalio ma costituito da un nuovo tipo di elica sinusoidale che presenta una buona flessibilità e contemporaneamente una resistenza radiale maggiore del modello di base della Medtronic.

Anche il Jostent della Jomed è disponibile con una copertura antitrombogenica di eparina (Corline Heparin Surface) nei paesi dove questa è ammessa. Gli studi confermano una riduzione della restenosi dal 20% al 13% e la scomparsa di eventi trombotici. I benefici della copertura in eparina nel trattamento dei piccoli vasi sono al momento in studio (COAST e KFHC trials).

Un altro tipo di copertura antitrombogenica è quella dello stent DivYsio della Biocompatibles che è ricoperto da un polimero contenente fosforilcolina, questa sostanza, presente nella membrana cellulare dei globuli rossi, è strettamente legata ai meccanismi che regolano la biocompatibilità naturale nel sangue. Prodotta sinteticamente e legata alla superficie dello stent inibisce completamente i fenomeni di trombosi negli animali [87].

4.2.2. Stents ricoperti da polimeri. - Il tentativo di ricoprire la superficie di stents metallici con polimeri risale all'inizio della storia degli stent (già nell'88 Yoshioka ricoprì con nylon uno stent di Gianturco). I polimeri testati su animali si sono spesso rivelati meno trombogenici dei metalli anche se alcuni (come il poly-(organo) fosfazene) hanno dato luogo a processi infiammatori, inoltre non si sono rivelati migliori dei metalli nei confronti della restenosi. Sono stati utilizzati vari tipi di polimeri come il silicone [88] e il poliuretano che, in particolare, in una forma contenente segmenti

idrofilo si presta bene per l'alta biocompatibilità, già dimostrata nel campo dei pacemaker, e la bassa adesione batterica [89,90]. Ancora meglio si comporta il parilene che mostra una tromboresistenza superiore al poliuretano [90]. Anche la fibrina è stata testata essendo un polimero naturale che viene depositato all'interno di vasi danneggiati [91]. La fibrina è naturalmente bioassorbibile, si prepara facilmente e risulta adatta all'incorporazione di eventuali droghe. Prove fatte su animali hanno dimostrato che stents ricoperti da un film di fibrina risultano meglio tollerati di stents ricoperti di poliuretano che provoca un certo grado di risposta infiammatoria e una maggiore iperplasia dell'intima [92].

4.3. Stent polimerici

La soluzione di ricoprire la superficie metallica di uno stent con materiali polimerici viene utilizzata per diminuire la trombogenicità del materiale sia sfruttando la capacità del polimero di costituire un'interfaccia tra metallo e sangue, sia utilizzando il polimero come mezzo per veicolare *in situ* delle droghe utili a prevenire le trombosi e, in un secondo tempo, la restenosi. In quest'ultima ipotesi però il sottile strato polimerico può non essere sufficiente ad incorporare una dose della sostanza tale da garantire un'alta concentrazione per un periodo di tempo adeguato. Inoltre, la sottile superficie polimerica potrebbe essere facilmente danneggiata durante la manovra di posizionamento mediante il catetere. Un'alternativa (Figura 35) può essere allora quella di utilizzare uno stent interamente realizzato con polimeri [93].

In realtà gli studi su questi stents non hanno mai goduto di una grossa popolarità forse perché non è facile trovare un polimero che abbia proprietà meccaniche paragonabili a quelle di un metallo e sia allo stesso tempo perfettamente biocompatibile.

Inoltre i polimeri sono poco radiopachi e richiederebbero l'uso di sistemi ad ultrasuoni.

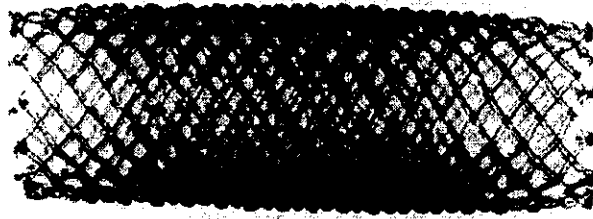


Figura 35. - Stent polimerico.

Uno stent autoespandibile realizzato in PET, materiale utilizzato per la realizzazione di cateteri per angioplastica, è stato realizzato da Murphy *et al.* ed impiantato in coronarie porcine. Lo studio ha mostrato che il PET possiede le capacità meccaniche richieste per la costruzione di uno stent ma una volta in loco ha generato una forte risposta infiammatoria e una grossa iperplasia che ha portato alla chiusura dei vasi in tutti gli animali trattati. Un'altro studio effettuato su stents in PET sia *in vitro* che *in vivo* ha mostrato che la pressione radiale offerta dal PET è effettivamente molto simile a quella dell'acciaio [94], i risultati ottenuti *in vivo* inoltre sono stati considerevolmente migliori, infatti 5 dei 6 stent impiantati correttamente si sono dimostrati "patent" dopo 4 settimane. La differenza di risultati può essere attribuita al fatto che la composizione del PET era leggermente diversa nei due casi o forse al fatto che gli stent di Van der Giessen avevano nella configurazione espansa un diametro maggiore (5.3 mm contro 3).

4.4. Stent temporanei: removibili in metallo o biodegradabili

L'idea di uno stent temporaneo nasce dall'osservazione che la maggior parte delle complicazioni che lo "stenting" elimina sopravvengono nell'arco di pochi giorni dopo l'intervento e che potrebbe non essere necessario sottoporre il paziente all'impianto permanente di un corpo estraneo. Infatti le forze di espansione prodotte dallo stent inducono un continuo barotrauma sulla parete del vaso e possono generare delle zone di

necrosi. L'impianto permanente può provocare reazioni allergiche in soggetti predisposti e inoltre comporta problemi di stabilità meccanica e corrosione che possono portare fino alla perforazione della parete arteriosa.

Gli stent temporanei appartengono essenzialmente a due categorie: gli stent removibili e quelli biodegradabili.

Per quanto riguarda il primo tipo, studi su animali sono in corso per valutare un prototipo in nitinolo detto HARTS (heat-activated recoverable temporary stent) che sfrutta la proprietà del materiale di espandersi o collassare al variare della temperatura. Lo stent viene impiantato normalmente utilizzando un catetere a palloncino per ottenere l'espansione. Per effettuare il recupero è necessario portare lo stent a una temperatura di 55 °C necessaria per generare il collasso della struttura. Si inserisce quindi nell'arteria un catetere in cui viene iniettata soluzione di Ringer lattato riscaldata a 75-80 °C, lo stent collassa alla velocità del suono stringendosi sul catetere così saldamente da poter essere recuperato senza il rischio di perderlo durante la manovra. Alcuni stents di questo tipo sono stati impiantati su arterie di cani e in seguito recuperati dai 30 min alle 72 ore dopo l'impianto, l'osservazione al microscopio elettronico della parete arteriosa non ha evidenziato nessun danno istologico a carico del sistema vascolare [95]. Altre prove sono state effettuate dallo stesso gruppo lasciando gli stent *in situ* fino a 6 settimane dopo l'impianto; i risultati in questo caso hanno mostrato che la manovra di recupero può essere effettuata con successo al massimo dopo una settimana [96].

Un altro tipo di stent removibile (Flow Support Catheter) aveva dato buone speranze nella prima fase del suo utilizzo clinico. Impiantato, ad esempio, dall'89 al 92 su 24 pazienti in seguito a dissezione dopo PCTA aveva mostrato poche differenze coi risultati di 38 impianti di stents permanenti, in seguito è stata osservata un'alta percentuale di trombosi e una bassa percentuale di successo in generale per cui non è più stato utilizzato [97].

I vantaggi dell'impianto temporaneo sull'uomo sono comunque messi in discussione dalla complessità di questi stents e dall'inevitabile trauma conseguente al loro recupero, lo stent temporaneo ideale sembra essere invece quello biodegradabile e cioè un

dispositivo che una volta inserito non ha bisogno di essere recuperato perchè viene assorbito dall'organismo dopo un certo tempo stabilito sotto forma di composti non tossici. La velocità di degradazione può essere fissata durante il processo di polimerizzazione considerando il fatto che le proprietà meccaniche dello stent verranno alterate dal processo di degradazione. I materiali biodegradabili offrono in genere una minore resistenza rispetto ai metalli, per questo motivo è necessario testare accuratamente la loro risposta sotto pressione.

Uno dei materiali più adatti alla costruzione di stent biodegradabili sembra essere il poly(L-lactic acid) o PLLA che utilizzato sia *in vitro* [98] che su animali è risultato perfettamente biocompatibile [98] o quasi [99]. Le caratteristiche meccaniche di stents realizzati in PLLA sono state studiate valutandone la resistenza alla compressione in funzione del diametro dello stent e del rapporto di allungamento (draw-ratio). La massima pressione a cui lo stent resiste è risultata inversamente proporzionale al diametro dello stent e al tasso di allungamento ed è comunque superiore ai 300 mmHg per un tasso di 6:1 [67].

Un'idea sicuramente innovativa è quella dello stent multistrato costituito da strati di differenti polimeri (PLLA, acido poliglicolico, policaprolattone, etc) responsabili di diverse funzioni. In particolare lo strato principale determina le caratteristiche meccaniche dello stent mentre gli altri possono essere utilizzati come supporti per il trasporto di varie sostanze come eparina, angiopeptina, etc. In questo modo lo stent oltre a svolgere la funzione meccanica di sorreggere la parete del vaso potrebbe essere utilizzato per svolgere parallelamente un'azione farmacologica localizzata. Questo tipo di stent presenta però il problema del posizionamento e del fissaggio alla parete del vaso che potrebbero risultare particolarmente complicati a causa della sua complessa natura [93].

4.5. Stents radioattivi

Le radiazioni ionizzanti vengono utilizzate in medicina in molti campi e in particolare il loro effetto antiproliferativo, ampiamente verificato, viene utilizzato per inibire la crescita cellulare come ad esempio nel caso di tumori. Per quanto riguarda gli effetti sul sistema cardiovascolare alcuni studi sulle terapie antitumorali avevano messo in evidenza come esposizioni della zona toracica a radiazioni ionizzanti potessero causare alterazioni coronariche. Questi studi hanno dimostrato comunque che le arterie sane sono abbastanza resistenti alle radiazioni e che soltanto valori elevati di irradiazione (> 10 Gy) riescono a generare alterazioni vascolari. In seguito, studi condotti proprio sugli effetti dell'irradiazione endovascolare hanno mostrato risultati discordanti, su coronarie porcine ad esempio sono stati osservati sia casi di sviluppo che di inibizione di iperplasia dell'intima.

L'ipotesi che la radioattività possa inibire la crescita dei tessuti, confermata in parte da questi esperimenti, e la necessità di limitare il problema della restenosi, conseguente a impianti di stents, hanno portato negli ultimi anni alla realizzazione di stents radioattivi. Le prime prove sono state fatte su animali allo scopo di determinare sperimentalmente quale tipo di radiazione e quali valori di intensità permettono di ottenere i migliori risultati e inoltre per studiare gli effetti collaterali prodotti dalle radiazioni stesse.

I primi studi sono stati condotti utilizzando radiazioni a basso dosaggio e hanno fornito risultati positivi. Colture di cellule muscolari lisce di ratto e di uomo sono state irradiate a bassa intensità con radiazioni di tipo β emesse da un filamento di titanio impregnato di fosforo radioattivo (^{32}P) che simula lo stent, mentre un filamento impregnato di (^{31}P) è stato utilizzato come controllo. I risultati hanno mostrato una totale inibizione della crescita cellulare in un range dai 5.5 ai 10.6 mm dalla sorgente per livelli di attività dai 0.006 ai 0.060 $\mu\text{Ci/cm}$. Il fosforo radioattivo è particolarmente indicato come sorgente perchè, avendo un'emivita breve (14.3 giorni), emette la

maggior parte di radiazioni durante le prime due settimane che rappresentano il periodo più critico dopo l'intervento [100].

In seguito in arterie iliache di conigli sono stati impiantati stents di Palmaz-Schatz resi uniformemente radioattivi mediante bombardamento con diversi tipi di radioisotopi, in modo tale di ottenere uno spettro di radiazione che comprende radiazioni α , γ e soprattutto β . Come valori di radioattività sono stati scelti 3.9, 17.5 e 35 μCi . La procedura utilizzata per rendere gli stents radioattivi è completamente innovativa e presenta il vantaggio che i radioisotopi non costituiscono una semplice copertura superficiale degli stents ma risultano incorporati permanentemente nel metallo e quindi non possono essere assorbiti dalle pareti del vaso o essere trascinati in circolo dal flusso sanguigno. I risultati sperimentali hanno mostrato che la radioattività riduce sensibilmente l'intima iperplasia inibendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce con una proporzionalità diretta tra dose ed effetto inibente, i migliori risultati infatti sono stati ottenuti con i valori più alti (35 μCi). Non sono stati osservati danni cellulari di nessun tipo dovuti alle radiazioni in un periodo di osservazione di circa un anno, si è riscontrato soltanto un aumento della matrice extracellulare e un leggero rallentamento del processo di endotelizzazione che non ha causato comunque un aumento di eventi trombotici [101]. Per cercare di localizzare l'effetto delle radiazioni il più possibile in prossimità dello stent è stato realizzato un nuovo tipo di stent che emette soltanto particelle β che hanno un minore raggio di azione e vengono assorbite al 99% ad una distanza max di 5 mm dalla sorgente radioattiva. I risultati ottenuti hanno confermato in pieno quelli precedenti col vantaggio per il paziente di avere un effetto più localizzato e per gli operatori di non dovere utilizzare le protezioni richieste nel caso di radiazioni di tipo γ [102].

Nel '96 è stato effettuato il primo impianto di uno stent radioattivo sull'uomo, durante la prima fase dell'IRIS trial condotto negli Stati Uniti. Lo stent utilizzato è lo stent Palmaz-Schatz reso radioattivo mediante un trattamento in ciclotrone.

GLOSSARIO

ABEIS: Articulated Balloon Expandable Intravascular Stent.

Aggregazione: accumulo di piastrine che formano un coagulo o un trombo.

Aneurisma: per aneurisma aortico si intende una dilatazione segmentaria o diffusa del vaso di diametro superiore ai 3 cm. Gli aneurismi aortici colpiscono più spesso soggetti di sesso maschile ed età superiore ai 50 anni e la loro causa più frequente è la patologia ateromastica; cause meno frequenti sono la sifilide ed i traumi.

Angina pectoris: dolore toracico che generalmente insorge sotto sforzo e si attenua con il riposo, determinato da una "transitoria" riduzione del flusso di sangue arterioso al cuore. Nella grande maggioranza dei casi tale evenienza si manifesta quando un vaso è parzialmente occluso da lesioni aterosclerotiche.

Angiografia: immagine radiologica del cuore e dei vasi sanguigni ottenuti in genere durante cateterismo cardiaco. L'angiografia coronarica, in particolare, è l'unica metodica attualmente disponibile per visualizzare la presenza di stenosi delle arterie coronariche.

Antiaggregante piastrinico: farmaco che previene o blocca il legame tra le piastrine. Esempi di questi farmaci sono l'aspirina, la ticlopidina, e il clopidogrel, un nuovo antiaggregante.

Aritmie: consistono in irregolarità del battito cardiaco, e si verificano abbastanza comunemente nelle diverse cardiopatie. Spesso, ma non sempre, si manifestano con sintomi come le palpitazioni. Gli esami consigliati per registrare le aritmie sono la prova da sforzo e l'Holter elettrocardiografico. Particolarmente importanti sono le aritmie denominate tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale, le quali richiedono spesso un trattamento specifico e tempestivo.

Ateroma: placca aterosclerotica.

Aterosclerosi: condensamento nodulare o indurimento della parete dell'arteria. E' caratterizzata da una irregolare distribuzione dei depositi lipidici nell'intima delle arterie di grande e medio calibro.

Bailout: impianto di stent in emergenza in seguito a complicazioni della PTCA.

BEIS: Balloon Expandable Intravascular Stent.

Biocompatibilità: insieme di proprietà che deve possedere un materiale per potere essere inserito in un sistema biologico senza causare reazioni da parte del sistema stesso.

Bypass aorto-coronarico: metodica chirurgica di rivascularizzazione miocardica. Consiste nell'inserire chirurgicamente un'arteria o una vena tra l'aorta e la coronaria dopo l'ostruzione per permettere un miglior afflusso di sangue.

By-pass: inserimento di un tratto di protesi di vaso tra i due estremi di un vaso occluso allo scopo di ripristinare il flusso ematico.

CABG: Coronary Artery Bypass Grafting: procedura di by-pass.

Calcio-antagonisti: classe di farmaci che bloccano i canali del calcio e inibiscono la contrazione della muscolatura liscia. Il risultato è una riduzione delle resistenze periferiche.

Catetere: sottilissimo tubicino di plastica del diametro di pochi millimetri. Viene utilizzato per l'introduzione nell'organismo di sonde.

Chiusura acuta: repentina interruzione del flusso in un tratto di vaso dilatato che prima mostrava un'occlusione solo parziale.

Ci (Curie): unità di misura dell'attività di una sostanza radioattiva. 1 Ci è l'attività di una sostanza radioattiva nella quale avvengono $3,7 \cdot 10^{10}$ disintegrazioni al secondo.

Coumadina: farmaco antiaggregante.

Diltiazem: calcio-antagonista. E' indicato nel trattamento dell'ipertensione, nell'angina stabile e nell'angina vasospastica.

Dissezione: danno a carico dell'intima e nei casi più gravi della media causato dalla manovra di posizionamento dello stent che consiste nello scollamento di lembi di tessuto dalla parete. I lembi prodotti dalla dissezione possono ostacolare gravemente il flusso stesso specialmente nel caso in cui la direzione del flusso tende a scollarli ulteriormente dalla parete.

Draw-ratio: parametro legato al processo di lavorazione di un polimero che rappresenta il rapporto tra la lunghezza iniziale e quella finale di un singolo filamento di lunghezza unitaria.

Eparina: farmaco anticoagulante che esplica la sua azione legandosi con alta affinità all'antitrombina III.

Fibroblasto: cellula programmata per evolvere come fibrocita (forma matura del tipico elemento cellulare connettivale).

Follow up: periodo, nel corso di uno studio clinico, nel quale i pazienti che assumono il trattamento o con un farmaco nuovo o con un farmaco già consolidato, sono osservati per monitorare l'eventuale comparsa di "endpoints" (eventi) primari o secondari. Durante questo periodo i pazienti sono monitorati al fine di cogliere qualunque cambiamento delle condizioni cliniche del paziente, per esempio la comparsa di nuovi eventi, la presenza di effetti collaterali, decesso.

Graft: protesi vasale sintetica.

Guide wire: filo guida che segna il percorso da seguire col catetere per posizionare lo stent.

Gy (Gray): unità di misura della dose assorbita nel sistema SI. 1 Gy è la dose assorbita di qualsiasi di qualsiasi radiazione ionizzante che cede 1 J di energia per ogni Kg di materia attraversata. $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/Kg}$.

Infarto miocardico: danneggiamento o morte di un'area di muscolo cardiaco (miocardio) derivante da un'interruzione dell'apporto sanguigno a quella data area, causata da un'ostruzione di una coronaria. L'ostruzione può essere determinata dalla presenza di un trombo o dal collasso dell'arteria stessa.

Inginocchiamento : piegamento dell'arteria dovuto ad una discontinuità, può verificarsi in presenza di stent.

Iperplasia: crescita cellulare quantitativamente abnorme.

Ischemia: diminuito apporto di sangue a un organo o a un tessuto di solito causato dalla costrizione o dalla ostruzione di un'arteria che può provocare un danno per il tessuto (per esempio il cervello o il cuore). Nel caso di un attacco cardiaco e in alcuni tipi di ictus, la riduzione di apporto di sangue è dovuta all'ostruzione di un'arteria da parte di un trombo. Se l'ischemia è grave e prolungata, la porzione di tessuto interessata o l'intero organo può andare incontro a necrosi e quindi a morte.

Late loss: differenza tra il valore del diametro misurato subito dopo lo "stenting" e quello misurato dopo 6 mesi (late loss).

LDL (Low Density Lipoprotein): lipoproteine a bassa densità.

Lesioni concentriche: lesioni che occupano uniformemente il lume dell'arteria.

Lesioni de novo: lesioni non trattate precedentemente.

Lesioni eccentriche: lesioni che occupano fino ad 1/4 del lume dell'arteria.

Lesioni ostiali: lesioni situate nella parte iniziale di un'arteria (primi 3 mm).

Loss index (indice di perdita): rapporto tra il "late loss" e il guadagno iniziale.

Marker: elementi fortemente radiopachi posti sugli estremi del catetere o dello stent allo scopo di facilitare la visione del dispositivo sotto fluoroscopia.

PDGF (Platelet Derived Growth Factor): mitogeno presente nei granuli delle piastrine che stimola la crescita di cellule muscolari lisce.

PET: polietilene tereftalato.

Piastrine (trombociti): componenti corpuscolati del sangue che giocano un ruolo importante nell'iniziare il processo di coagulazione.

Rapporto di espansione: rapporto tra i diametri dello stent aperto e chiuso.

Recoil: diminuzione percentuale del diametro dello stent espanso rilevata dopo lo sgonfiaggio del palloncino.

Shear stress: sforzo di taglio che agisce sulla parete di un vaso.

Shunt arterovenosi: percorsi che collegano un'arteria ad una vena necessari in pazienti soggetti ad emodialisi.

Spasmo: restringimento > del 50% in una regione che presentava una stenosi non superiore al 25%.

Stenting: procedura di inserimento di uno stent in un vaso.

Ticlopidina: farmaco antiaggregante

Trombo: massa semisolida, aderente alla parete del vaso, formata da costituenti del sangue coagulati, che ostruisce il flusso di sangue.

Wall Shear Stress: sforzo di taglio che agisce sulla parete del vaso.

BIBLIOGRAFIA

- [1] DOTTER CT, JUDKINS MP, *Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction*, Circulation, 30, 654-70, 1964.
- [2] GRÜNTZIG AR, SENNING A, SIEGENTHALER WE, *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*, N Engl J Med, 301, 61-8, 1979.
- [3] PHILLIPS PS, KERN MJ, SERRUYS PW, *The stenter's notebook*, Phisicians' Press, Birmingham, Michigan, 1998.
- [4] SERRUYS PW, STRAUSS BH, VAN BEUSEKOM H, VAN DER GIESSEN WJ, *Stenting of coronary arteries: has a modern Pandora's box been opened?*, J. Amer. Coll. Cardiol., 17, 143B-154B, 1991.
- [5] LIU MW, ROUBIN G, KING III SB, *Restenosis after coronary angioplasty: potenzial biologic determinants and role of the intima hyperplasia*, Circulation, 79, 1374-87, 1989.
- [6] YANG XM, MANNINEN H, MATSI P, SOIMAKALLIO S, *Percutaneous intravascular stenting: development, investigation and application*, Eur J Radiol, 13, 161-73, 1991.
- [7] PEPINE CJ, HOLMES DR, *Coronary artery stents*, JACC, 28(3), 782-94, 1996.
- [8] SERRUYS PW ET AL, *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease*, New Engl J Med, 331, 8, 489-95, 1994. (BENESTENT)
- [9] SERRUYS PW, BEATT KJ, VAN DE GIESSEN WJ, *Stenting of coronary arteries. Are we the sorcerer's apprentice?*, Eur Heart J, 10, 774-82, 1989.
- [10] KASTRATI A, SCHOMIG A, DIETZ R, NEUMANN FJ, RICHARDT G, *Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting*, Circulation, 87, 5, 1498-505, 1993.
- [11] CAMPBELL R, EDELMAN ER, *Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis*, Circulation, 91(12), 2995-3001, 1995.
- [12] IKARI Y ET AL, *Luminal loss and site of restenosis after Palmaz-Schatz coronary stent implantation*, Am J Cardiol, 76, 117-20, 1995.
- [13] KEELAN ET, NUNEZ BD, BERGER PB, HOLMES DR, GARRETT KN, *Management of balloon rupture during rigid stent deployment*, Cathet Cardiovasc Diag, 35, 211-15, 1995.
- [14] WONG PHC, *Retrieval of undeployed intracoronary Palmaz-Schatz Stents*, Cathet Cardiovasc Diag, 35, 218-23, 1995.

- [15] FOSTER-SMITH KW, GARRETT KN, HIGARO ST, HOLMES DR, *Retrieval techniques for managing flexible intracoronary stent misplacement*, Cathet Cardiovasc Diag, 30, 63-68, 1993.
- [16] EECKOUT E, STAUFFER JC, GOY JJ, *Retrieval of migrated coronary stents by means of an alligator forceps catheter*, Cathet Cardiovasc Diag, 30, 166-68, 1993.
- [17] SERRUYS PW, KUTRYK MJB, *Handbook of coronary stent (second edition)*, M. Dunitz Ltd, UK, 1998.
- [18] DOTTER CT, *Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts: long-term patency in canine popliteal artery*, Invest Radiol, 4, 329-32, 1969.
- [19] PALMAZ JC, *Ballon-expandable intravascular stent*, AJR, 150, 1263-69, 1988.
- [20] CRAGG A, LUND G, RYSAVY J, CASTANEDA F, CASTANEDA-ZUNIGA W, AMPLATZ K, *Non surgical placement of arterial endoprostheses: a new technique using nitinol wire*, Radiology, 147, 261-63, 1983.
- [21] DOTTER CT, BUSHMANN RW, MCKINNEY MK, ROSH J, *Transluminally expandable nitinol coil stent grafting : preliminary report*, Radiology, 147, 259-60, 1983.
- [22] MAASS D, ZOLLIKOFER CH L, LARGIADÈR F, SENNING A, *Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprostheses: an experimental study using expanding spirals*, Radiology, 152, 659-63, 1984.
- [23] PALMAZ JC, SIBBIT RR, REUTER SR, TIO FO, RICE WJ, *Expandable intraluminal graft: work in progress*, Radiology, 156, 73-7, 1985.
- [24] WRIGHT KC, WALLACW S, CHARNSANGAVEJ C, CARRASCO CH, GIANTURCO C, *Percutaneous endovascular stents: an experimental evaluation*, Radiology, 156, 69-72, 1985.
- [25] ROUSSEAU H, PUEL J, JOFFRE F, SIGWART U et al, *Self expanding endovascular prosthesis: an experimental study*, Radiology, 164, 709-14, 1987.
- [26] CRAGG A, LUND G, RYSAVY J, SALOMONOWITZ E, CASTANEDA-ZUNIGA W, AMPLATZ K, *Percutaneous arterial grafting*, Radiology, 150, 45-49, 1984.
- [27] DUPRAT G, WRIGHT K, CHARNSANGAVEJ C, WALLACE S, GIANTURCO C, *Flexible balloon-expanded stent for small vessel*, Radiology, 162, 276-78, 1987.
- [28] PALMAZ JC, SIBBIT RR, TIO FO, REUTER SR, PETERS JE, GARCIA F, *Expandable intraluminal graft: a feasibility study*, Surgery, 99, n 2, 199-205, 1986.
- [29] PALMAZ JC, KOPP D, HAYASHI H, SCHATZ RA, HUNTER G, TIO FO, GARCIA O, ALVARADO R, REES C, THOMAS SC, *Normal and stenotic renal arteries: experimental balloon-expandable intraluminal stenting*, Radiology, 164, 705-8, 1987.
- [30] CHARNSANGAVEJ C, WALLACE S, WRIGHT KC, CARRASCO CH, GIANTURCO C, *Endovascular stent for use in aortic dissection: an in vitro experiment*, Radiology, 157, 323-4, 1985.

- [31] PALMAZ JC, WINDELER SA, GARCIA F, TIO FO, SIBBIT RR, REUTER SR, *Atherosclerotic rabbit aortas: expandable intraluminal grafting*, Radiology, 160, 723-26, 1986.
- [32] SCHATZ RA, PALMAZ JC, TIO FO, GARCIA F, GARCIA O, REUTER SR, *Balloon expandable intracoronary stents in the adult dog*, Circulation, 76, 2, 450-57, 1987.
- [33] MULLINS CE et al, *Implantation of balloon-expandable intravascular graft by catheterization in pulmonary arteries and systemic veins*, Circulation, 77(1), 188-99, 1988.
- [34] YOSHIOKA T et al, *Self-expanding endovascular graft: an experimental study in dogs*, AJR, 151, 673-676, 1988.
- [35] SIGWART U, PUEL J, MIRKOVITCH V, JOFFRE F, KAPPENBERGER L, *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty*, New Eng J Med, 316, 70-6, 1987.
- [36] SIGWART U, URBAN P, GOLF S, KAUFMANN U, IMBERT C, FISHER A, KAPPENBERGER L, *Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty*, Circulation, 78, 5, 1121-27, 1988.
- [37] SCHATZ RA, PALMAZ JC, *Balloon expandable intravascular stents (BEIS) in human coronary arteries: report of initial experience*, Circulation, suppl. II, 78(4), 1988.
- [38] SCHATZ RA, PALMAZ JC, *Report of a new articulated balloon expandable intravascular stents (ABEIS)*, (abstr), Circulation, suppl. II, 78(4), 1988.
- [39] ROUBIN GS, KING SB III, DOUGLAS JS et al, *Intracoronary stenting during percutaneous transluminal coronary angioplasty*, Circulation, 81 suppl. IV, IV, 92-100, 1990.
- [40] CHARNSANGAVEJ C, CARRASCO CH, WALLACE S, WRIGHT KC, OGAWA K, RICHLI W, GIANTURCO C, *Stenosis of the vena cava: preliminary assessment of treatment with expandable metallic stents*, Radiology, 161, 295-98, 1986.
- [41] ZOLLIKOFER CL, LARGIADER I, BRUHLMANN WF, UHLSCHMID GK, MARTY AH, *Endovascular stent of veins and grafts: preliminary clinical experience*, Radiology, 167, 707-12, 1988.
- [42] FURUI S et al, *Hepatic inferior vena cava obstruction: treatment of two types with Gianturco expandable metallic stents*, Radiology, 176, 665-70, 1990.
- [43] PALMAZ JC et al, *Intraluminal stents in atherosclerotic iliac artery stenosis: preliminary report of a multicenter study*, Radiology, 168, 727-31, 1988.
- [44] VORWERK D, GUENTHER RW, *Wallstent, Palmaz-Schatz stent and Wi tor stent late a ter intracoronary stenting*

- [47] BECKER GJ, *Intravascular stents: general principles and status of low-extremity arterial applications*, Circulation, 83, 2, 1122-1136, 1991.
- [48] NATH FC et al, *Thrombosis of a flexible coil coronary stent: frequency, predictors and clinical outcome*, Amer Coll Cardiol, 21, 3, 622-7, 1993.
- [49] FISCHMAN DL, LEON MB, BAIM DS, SCHATZ RA ET AL, *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease*, New Engl J Med, 331, 8, 496-501, 1994. (STRESS)
- [50] COLOMBO A et al, *Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance*, Circulation, 91, 6, 1676-88, 1995.
- [51] EECKHOUT E, KAPPENBERGER L, GOY JL, *Stents for intracoronary placement: current status and future directions*, J Am Coll Cardiol, 27(4), 757-765, 1996.
- [52] GOLDBERG SL, COLOMBO A et al, *Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents*, J Am Coll Cardiol, 24, 996-1003, 1994.
- [53] NAKAMURA S et al, *Intracoronary ultrasound observations during stent implantation*, Circulation, 89(5), 2026-34, 1994.
- [54] MUDRA H et al, *Serial followup after optimized ultrasound guided deployment of Palmaz-Schatz stents*, Circulation, 95, 363-70, 1997.
- [55] SALVADE P, *Indicazioni e scelta degli stent coronarici*, G. It. Cardiol., 25(11), 1495-7, nov 95.
- [56] MORICE MC et al, *Intracoronary stenting without coumadin: one month results of a french multicenter study*, Cathet Cardiovasc Diagn, 35, 1-7, 1995.
- [57] SERRUYS PW, DI MARIO C, *ho was thrombogenic: the stent or the doctor?*, Circulation, 91(6), 1891-93, 1995.
- [58] PIOVACCARI G, *Lo stent nel trattamento dell'occlusione coronarica acuta dopo angioplastica*, G. IT. Cardiol., 25(11), 1491-3, nov 1995.
- [59] SCHNEIDER DB, DICHEK DA, *Intravascular stent endothelization: a goal worth pursuing?*, Circulation, 95, 308-10, 1997.
- [60] KLUGMANN S., *Lo stent intracoronarico*, Emodinamica, 1, 1994.
- [61] VAN BEUSEKOM HMM, SERRUYS PW, VAN DER GIESSEN WJ, *Coronary stents coatings*, Coron Art Disease, 5(7), 1994.
- [62] PENG T, GIBULA P, YAO KD, GOOSEN MF, *Role of polymers in improving the results of stenting in coronary arteries*, Biomaterials, 17(7), 685-94, 1996.
- [63] PALMAZ JC, *Intravascular stents: tissue stent interactions and design considerations*, Amer. J. Roent., 160, 613-618, 1993.

- [64] TOMINAGA R, KAMBIC HE, EMOTO H, HARASAKI H, SUTTON C, HOLLMAN J, *Effect of design geometry of intravascular endoprostheses on stenosis rate in normal rabbits*, Amer Heart J, 123(1), 21-7, jan 1992.
- [65] PALMAZ JC, *Intravascular stents: from basic researche to clinic application*, Cardiovasc Intervent Radiology, 15, 279-84, 590-96, 1992.
- [66] FALLONE BG, WALLACE S, GIANTURCO C, *Elastic characteristics of the self-expanding metallic stents*, Inv Rad, 23(5), 370-76, 1988.
- [67] AGRAVAL CM, CLARK HG, *Deformation characteristics of a bioabsorbable intravascular stent*, Inv Rad, 27(12), 1020-24, 1992.
- [68] FLUECKINGER F, STERNTHAL H et al, *Strength, elasticity and plasticity of expandable metal stents: in vitro studies with tree types of stress*, J Vasc Inter Radiol (JVIR) , 5, 745-50, 1994.
- [69] DICHEK DA et al, *Seeding of intravascular stents with genetically engineered endothelial cells*, Circulation, 80, 1347-53, 1989.
- [70] WILMS GE et al, *Renal artery placement with use of the allstent endoprosthesis*, Radiology, 179, 457-62, 1991.
- [71] STRAUSS BH, SERRUYS PW et al, *Relative risk analysis of angiographic predictors of restenosis within the coronary allstent*, Circulation, 84(4), 1636-43, oct 1991.
- [72] OZAKI Y, VIOLARIS AG, RERRUYS PW, *New stent technologies*, Progr Cardio Disease, XXXIX, 2, 129-40, 1996.
- [73] POPMA JJ, LANSKY AJ, ITO S, MINTZ GS, LEON MB, *Contemporary stent design: technical considerations, complications, role of intravascular ultrasound and anticoagulation therapy*, Progr Cardiov Disease, XXXIX, 2, 111-28, 1996.
- [74] TOPOL EJ, *Caveats about elective coronary stenting*, N Engl J Med, 331, 8, 1994.
- [75] GEORGE BS et al, *Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes* , J Am Coll Cardiol, 22(1), 135-43, 1993.
- [76] SUTTON JM et al, *Major clinical events after coronary stenting. The multicenter registry of acute end elective Gianturco-Roubin stent placement*, Circulation, 89(3), 1126-37, 1994.
- [77] VOGT P, EECKHOUT E, STAUFFER JG, GOY JL, KAPPENBERGER L, *Stent shortening and elongation: pitfalls with the iktor coronary endoprosthesis*, Cathet Cardio Diagn, 31(3), 233-35, 1994.
- [78] SANTOIAN EC, KING III SB, *Intravascular stents, intimal proliferation and restenosis*, Amer Coll Cardiol, 19, 4, 877-79, 1992.
- [79] OZAKI Y et al, *Acute clinical and angiographic results with the new AVE Micro Coronary Stent in bailout management*, Am J Cardiol, 76, 112-6, 1995.

- [80] BAILEY SR, PAIGE S, LUNN AC, PALMAZ J, *Heparin coating of endovascular stents decreases subacute thrombosis in a rabbit model*, (abstr), *Circulation*, 86 (Suppl.1), I-186, 1992.
- [81] HARDHAMMAR PA et al, *Reduction in thrombotic events with heparin-coated Palmaz-Schatz stents in normal porcine coronary arteries*, *Circulation*, 93(3), 423-30, 1996.
- [82] EMANUELSSON H, VAN DER GIESSEN WJ, SERRUYS PW, *Benestent II: back to the future*, *J Interv Cardiol*, 7(6), 587-92, 1994.
- [83] SERRUYS PW, et al., *Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries*, *Circulation*, 93(3), feb 1996.
- [84] WILLIAMS DO, *Dressing up the Palmaz-Schatz stent*, *Circulation*, 93(3), 400-2, 1996.
- [85] DE FEYTER P, FOLEY D, *Coronary stenting: has the rubicon been crossed?*, *Heart*, 75, 109-110, 1996.
- [86] DE FEYTER PJ, RUYGROK PN, MILLS P, *Some thoughts on the present and future of coronary artery stenting*, *Heart*, 75, 546-48, 1996.
- [87] VONSEGESSER LK, OLAH A, LESKOSEK B et al, *Coagulation patterns in bovine left heart bypass with phospholipid versus eparin surface coating*, *ASAIO Transactions*, Jan-Mar, 1993.
- [88] ROEREN T, GARCIA OJ, PALMAZ JC, REES CR, TIO FO, *Intraarterial compatibility of a balloon-expandable tubular graft*, *Radiology*, 174, 1079, 1990.
- [89] DE SCHEERDER IK et al, *Biocompatibility of polymer-coated oversized metallic stents implanted in normal porcine coronary arteries*, *Atherosclerosis*, 114, 105-14, 1995.
- [90] FONTAINE AB, KOELLING K et al, *Polymeric surface modification of tantalum stents*, *J Endovasc Surg*, 3(3), 276-83, 1996.
- [91] SCHWARTZ RS, HUBER HC, EDWARDS WD et al, *Native fibrin film as a biocompatible, adsorbable material for intracoronary stent implant and drug delivery*, *J Am Coll Cardiol*, 19, 171A, 1992.
- [92] HOLMES DR et al, *Polymeric stenting in the porcine coronary artery model: differential outcome of exogenous fibrin sleeves versus polyurethane-coated stents*, *J Am Coll Cardiol*, 24, 525-31, 1994.
- [93] PENG T, GIBULA P, YAO KD, GOOSEN MF, *Role of polymers in improving the results of stenting in coronary arteries*, *Biomaterials*, 17(7), 685-94, 1996.
- [94] VAN DER GIESSEN WJ, SLAGER CJ, VAN BEUSEKOM HMM et al, *Mechanical features and in vivo behaviour of a polymer stent*, *J Am Coll Cardiol*, 19, 49A, 1992.
- [95] EIGLER NL, KHORSANDI MJ, FORRESTER JS, FISHBEN MC, LITVACK F, *Implantation and recovery of temporary metallic stents in canine coronary arteries*, *JACC*, 22, 1207, 1993.
- [96] KHORSANDI MJ, EIGLER NL, LITVACK F, MAHRER KN, FORRESTER JS, *Heat activated recoverable temporary stent: histopathologic and angiographic observations for implantation up to six weeks*, *JACC*, 21(2), 439A, 1993.

- [97] DEV V, EIGLER N, LITVACK F, *Current status and future of temporary stents*, Coron Artery Dis, 5(7), 597-604, 1994.
- [98] ZIDAR JP, MOHAMMAD SF et al, *In vitro trombogenicity analysis of a new bioabsorbable, balloon-expandable, endovascular stent*, JACC, 21(2), 483A, 1993.
- [99] SUSAWA T, SHIRAKI K, SHIMIZU Y, *Biodegradable intravascular stents in adult dogs*, JACC, 21(2), 483A, 1993.
- [100] FISCHELL TA et al, *Low-dose, β -particle emission from stent wire results in complete, localized inhibition of smooth muscle cell proliferation*, Circulation, 90(6), 2956-63, 1994.
- [101] HERLEIN C et al, *Low-dose radioactive endovascular stents prevent smooth muscle cell proliferation and neointimal hiperplasia in rabbits*, Circulation, 92(6), 1570-75, 1995.
- [102] HERLEIN C et al, *Pure β -particle-emitting stents inhibit neointima formation in rabbits*, Circulation, 93(4), 641-45, 1996.

*Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità
e Responsabile scientifico: Giuseppe Benagiano*

Direttore responsabile: Vilma Alberani

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, dicembre 1999 (n. 4) 10° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*