

استنت جذب شونده نانو هیبریدی بر پایه آلیاژ منیزیم و با قابلیت رهایش کنترل شده دارو برای درمان آترواسکلروز عروق کرونری قلب

دکتر سید خطیب الاسلام صدر نژاد*، دکتر اصغر صادق آبادی**، دکتر آزاده آصف نژاد***

دکتر ناهید حسن زاده نعمتی***

چکیده

بیماری عروق کرونری قلب علت بیشترین ناتوانی و مرگ و میر در جهان است. بیش از دو دهه است که فن آوری استنت معرفی شده و کارایی خود را در جلوگیری از انسداد و ری - استنوسیز در مقایسه با آنژیوپلاستی با بالن به اثبات رسانده است. زمانی که ایمپلنت فلزی دایمی بکار می‌رود، این تجهیز پزشکی اثراتی بر دیواره داخلی رگ دارد که نتیجه آن بهبود دیر هنگام اندوتیال خواهد بود. تأخیر در بازسازی آندوتیال ممکن است به ترمبوز استنت منتهی شود. در سال‌های اخیر استنت‌های رها کننده دارو نقش انقلابی در درمان بیماری‌های شریان کرونری داشته‌اند. این استنت‌ها برای کاهش دادن خطر تنگی مجدد شریان در درمان بیماری شریان‌های کرونری ابداع شدند. استنت‌های رها کننده دارو یک انتخاب مهم درمانی برای بیماران با بیماری عروق کرونری هستند و در سرکوب تکثیر خارج از کنترل نئوپلاستیک در پاسخ به استنت گذاری موفق بوده‌اند. اگر چه بهبود در اثر استفاده استنت‌های رها کننده دارو در کاهش نرخ های ری - استنوسیز درون استنتی در مقایسه با استنت‌های لخت فلزی پیشرفت قابل ملاحظه‌ای داشته ولی ایمنی طولانی مدت مرتبط با استفاده از این استنت‌ها شامل مکان‌یابی، واکنش‌های حساسیت‌زایی بالای سیستمیک و ترمبوز دیر هنگام استنت هنوز وجود دارد. ولی مکانیزم این پیچیدگی هنوز مشخص نیست. لذا برای رفع مشکلات عنوان شده، داربست‌های قابل جذب برای غلبه بر این محدودیت ابداع شدند. این تجهیزات داربست موقتی را فراهم کرده و سپس به مرور زمان ناپدید می‌شوند. این داربست‌ها از پلیمرها و آلیاژهای فلزی قابل جذب در بدن ساخته می‌شوند. استنت جذب شونده باید وظیفه‌ای که برای آن طراحی شده است را در زمان مشخص به انجام برساند، رهایش کنترل شده دارو داشته باشد و سپس به تدریج در بدن جذب و ناپدید گردد. منیزیم یک ماده معدنی اساسی مورد نیاز برای عملکردهای فیزیولوژیکی گوناگون در بدن انسان است. آلیاژ منیزیم استفاده شده برای ساخت این داربست‌ها قابل جذب بوده و نسبت استحکام به وزن آن قابل مقایسه با آلیاژهای مستحکم فولاد است. در نتیجه یک داربست منیزیمی استحکام شعاعی لازم را برای اتساع و از بین بردن باریک شدگی آترواسکروتیکی دارا بوده و قادر به باز نگه داشتن لومن کرونری است. همچنین منیزیم دارای خواص ضد ترمبوزنیک در بدن است. در این مقاله انواع استنت‌ها، مزایا و معایب آنها بررسی شده و استنت‌های جذبی و اجزای استنت نانو هیبریدی منیزیمی به عنوان راه حل جدید معرفی خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: استنت، عروق کرونر، رهایش دارو، منیزیم، زیست جذب شونده

نویسنده پاسخگو: دکتر سید خطیب الاسلام صدر نژاد

تلفن: 06134146759

E-mail: sadrnezh@yahoo.com

* استاد گروه مهندسی و علم مواد، دانشگاه صنعتی شریف

** پژوهشگر مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشکده علوم و فن آوری‌های پزشکی

*** استادیار گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشکده علوم و فن آوری‌های پزشکی

تاریخ وصول: 1397/06/21

تاریخ پذیرش: 1397/10/04

زمینه و هدف

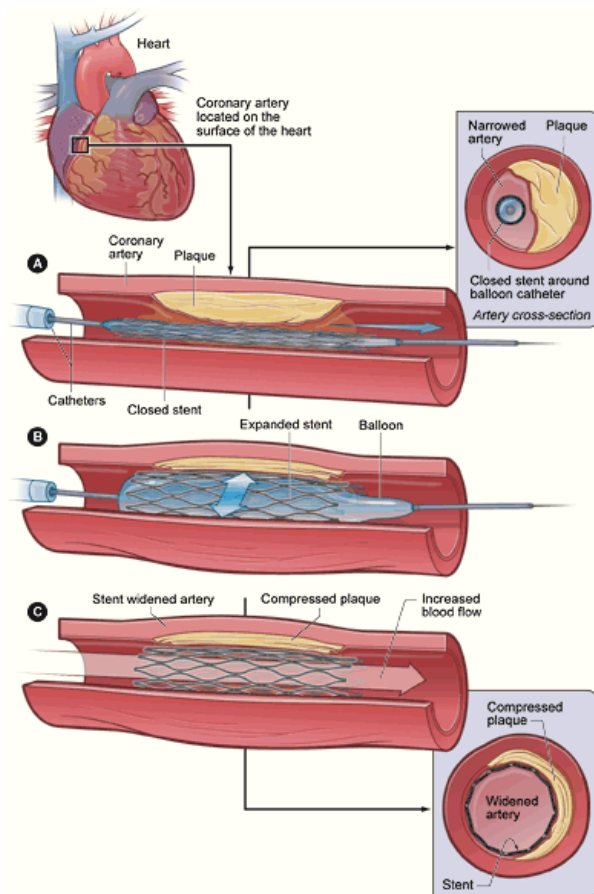
آنژیوپلاستی و استنت‌های کرونری

بیماری‌های عروق کرونری قلب بیشترین دلیل بیماری و مرگ و میر عمومی در جهان خصوصاً غرب می‌باشد. علت عمده این بیماری‌ها آترواسکلروزیس است. اگر چه عمل جراحی گرافت بای - پس شریان کرونری برای درمان این بیماری مؤثر است ولی به دلیل عوارض زیاد این روش درمانی، توسعه روش‌های درمانی کمتر تهاجمی مد نظر قرار گرفتند. مداخلات کرونری از راه پوست، شامل آنژیوپلاستی ترانس لومینال شریان کرونری و استنت‌گذاری شریان کرونری، مواردی هستند که در حال تغییر و بهبود روش درمان بیماری شریان کرونری می‌باشند. آنژیوپلاستی اولین بار به عنوان آزمایش کلینیکی توسط **Andreas Gruntzig** در اواخر دهه 1970 معرفی شد. در طی این عمل، یک بالون کنتر قابل انبساط درون یک شریان وارد شده و تا رسیدن به پلاک آترواسکلروتیک اولیه یا ضایعه رستوتیک ثانویه ادامه می‌یابد. سپس توسط باد کردن بالن مجرای تنگ یا مسدود شده باز شده و جریان خون برقرار می‌شود. البته این روش ممکن است باعث آسیب به مجرای خون شود. بازگشت فنی الاستیک رگ، تکثیر نئواینیتما و مدل شدن منفی، اغلب منجر به ری - استنوسیز می‌شود. در نتیجه دوباره منجر به انسداد مجرای خون و نرسیدن اکسیژن کافی به بافت قلبی خواهد شد. در کنار وقوع ری - استنوسیز، یک مسئله حاد و خطرناک دیگر کلیپس و بهم آمدگی شریان است که ممکن است هنگام استفاده از آنژیوپلاستی با بالن رخ دهد. این مشکل پس از خالی کردن بالن یا حتی طی دوره بازبایی پس از عمل آنژیوپلاستی احتمال دارد اتفاق بیافتد. در این صورت عمل اورژانسی گرافت بای - پس شریان کرونری تنها انتخاب است.¹ برای غلبه بر این مشکلات، فن‌آوری استنت‌گذاری شریان کرونری ابداع، هدف‌گذاری و توسعه یافت. در این روش یک استنت چین‌دار شده فلزی روی یک کنتر بالون قرار گرفته و وارد شریان می‌شود، سپس با باد کردن و خالی نمودن بالن درون شریان جای‌گذاری می‌شود. عملکرد استنت به این صورت است که یک داربست جهت پشتیبانی از دیواره شریان ایجاد می‌کند، لذا ایجاد ری - استنوسیز را بعد از آنژیوپلاستی کاهش می‌دهد.

در اواخر دهه 1980 Sigwart و همکارانش اولین موفقیت نصب استنت فلزی بدون پوشش را در شریان‌های

کرونری هشت بیمار گزارش کردند. بعد از چند سال با توسعه چندین نسل از این نوع استنت‌ها کاهش مؤثر در ری - استنوسیز در مقایسه با عمل آنژیوپلاستی با بالن به تنهایی و در نتیجه کاهش نرخ حوادث و مرگ قلبی به اثبات رسید. در سال‌های اخیر ایمپلنت استنت کرونری هم در تعداد و هم در تنوع ایمپلنت‌ها به طور پیوسته رشد داشته است. در نتیجه تعداد عمل‌های جراحی که بیشتر از استنت‌گذاری تهاجمی هستند به شدت کاهش یافته است.² یک استنت فلزی بدون پوشش توری فلزی است که از برش لیزری لوله‌ای از جنس فولاد زنگ نزن، تیتانیوم یا آلیاژ کبالت ساخته شده و برای اتساع و رفع تنگ شدگی مجرای خون که توسط پلاک آترواسکلروتیک مسدود شده است، طراحی گردیده است. لذا شار خون را در پایین دست مجرا تسهیل می‌نماید. در عمل ایمپلنت کردن، استنت روی قسمت انتهایی یک کنتر نصب می‌شود که شامل یک بالن قابل اتساع است. کنتر از طریق یک برش پوستی در شریان وارد می‌شود. وقتی استنت به محل مورد نظر رسید توسط باد کردن بالن و با اعمال یک نیروی شعاعی به استنت، قسمت تنگ شده مجرای خون باز می‌شود. سپس بالن را خالی کرده و کنتر خارج می‌شود. استنت طی یک تغییر شکل دائمی در محل باقی مانده و در برابر انقباض طبیعی مجرای خون مقاومت می‌کند. پس از ایمپلنت کردن استنت در مجرا، استنت توسط بافت جدیدی به نام نئواینیتما پوشیده می‌شود. در بعضی موارد مشاهده می‌گردد که نئواینیتما به صورت کنترل نشده تکثیر یافته و منجر به انسداد مجدد شریان می‌شود که به این پدیده هایپرپلاسیا می‌گویند. بروز این مشکل اثر مثبت ایمپلنت کردن را به کلی از بین می‌برد. با وجود برخی مزیت‌ها نسبت به آنژیوپلاستی با بالن به تنهایی، استفاده گسترده از استنت هنوز معایبی مانند آسیب به دیواره رگ و شکست آندوتلیوم دارد. نرخ بالای ری - استنوسیز برای استنت‌های فلزی لخت یک اشکال واضح و مهم در کاربرد کلینیکی آنها است. به کارگیری یک استنت محدودیت‌های آنژیوپلاستی با بالن به تنهایی را رفع می‌کند ولی به عنوان یک محرک حاد برای تشکیل ترومبوز و پیشرفت تکثیر بیش از اندازه نئواینیتما نیز عمل می‌کند. لذا جهت کاهش ری - استنوسیز استنت، محققان زیادی در حال توسعه راه‌حل‌های جدیدی از طریق مهار تکثیر سلولی توسط راه‌های موضعی عوامل آنتی‌ری - استنوتیک هستند.³ یک راه حل انقلابی توسعه استنت‌های رها کننده

جداری رگ یا ری - استنوسیز، دلایل اصلی شکست و ناکارآمدی استنت‌های فلزی لغت بعد از خطر ترومبوز زود هنگام هستند. ری - استنوسیز درون استنت از واکنش ایمنی کنترل نشده به دلیل شکست اندوتلیوم محل و آسیب به دیواره مجرای رگ ناشی می‌شود. استنت‌های فلزی برهنه از آلیاژهای فلزی گرید پزشکی ساخته می‌شود. ضخامت پایه استنت و نوع آلیاژ نقش تعیین کننده در پاسخ‌های بیولوژیکی بازی می‌کنند. تغییر در آلیاژ فلزی این مزیت را دارد که می‌توان پایه نازک‌تری با استحکام شعاعی کافی برای استنت طراحی کرد و این موضوع منجر به طراحی مجدد ساختار استنت برای افزایش کارایی می‌شود.⁵



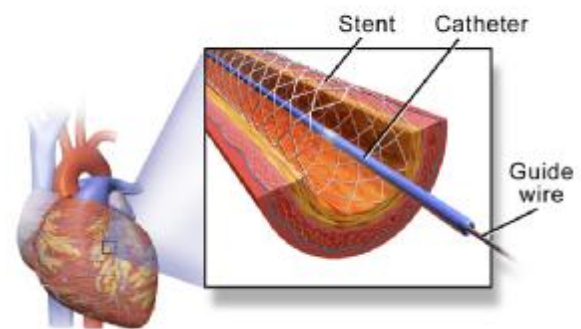
تصویر 2- آنژیوپلاستی عروق کرونری

استنت‌های با قابلیت رهایش دارو: یک راه حل ناتمام و ناقص

استفاده سیستمیک دارو پس از ایمپلنت کردن استنت فلزی برهنه جهت کاهش ری - استنوسیز ناموفق بود، زیرا از

دارو در اوایل سال 2000 بود. استنت‌های کرونری با قابلیت رهایش دارو شامل درمانی ترکیبی است به این صورت که از یک استنت فلزی به همراه داروتراپی پیشرفته استفاده می‌شود. این استنت‌ها با نام استنت‌های رها کننده دارو شناخته می‌شوند. استنت‌های رها کننده دارو هر دو مزیت پلتفرم فلزی و رهایش یک داروی مؤثر آنتی ری - استنوتیک را دارد. دارو توسط نصب استنت به محل ضایعه حمل شده و توسط لایه نازک پوششی که روی یک استنت کرونری استاندارد قرار دارد رها می‌شود. بنابراین اولین نسل از این استنت‌ها به طور مؤثر نرخ ری - استنوسیز را کاهش داد، ولی به طور چشمگیری بهبود را به تأخیر انداخت. از طرفی مشخص شد که این استنت‌ها مستعد ترمبوز دیر هنگام استنت هستند. این موضوع منجر به عوارض واضح کلینیکی در طولانی مدت می‌شوند.⁴

Stent in Coronary Artery



تصویر 1- استنت گذاری در عروق کرونری قلب

محدودیت‌های استنت‌های فلزی برهنه

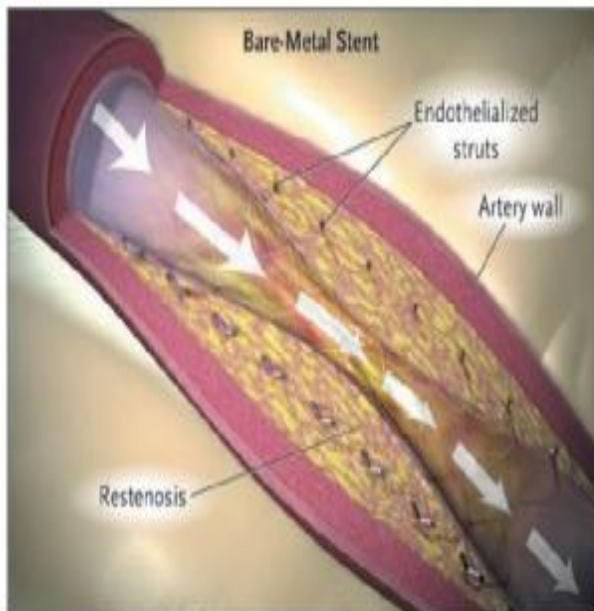
آلیاژهای فلزی استفاده شده برای تولید استنت‌های فلزی برهنه به طور ذاتی با عروق ناسازگار هستند و به علت خواص سطحی آنها موجب ترومبوز می‌شوند. همچنین در حین استفاده قادر به مهار تکثیر خارج از کنترل سلول‌های ماهیچه‌ای صاف نیستند. مود قالب ناتوانی استنت‌های فلزی برهنه، ترومبوز حاد است که می‌تواند در غیاب درمان‌های دوگانه ضد پلاکت بالای 24 درصد باشد. ترمبوز استنت به طور مشخص در 30 روز اول رخ می‌دهد و می‌تواند باعث بسته شدن ناگهانی مجرا شود. این موضوع باعث انفراکتوس قلبی و یا مرگ خواهد شد. رشد نامتعارف سلول‌های جدید

آبومینال استنت می‌باشند. بیشترین ابداعات اخیر در توسعه استنت‌های رها کننده دارو، شامل ترکیبی از فن‌آوری‌های موجود هستند که شامل استفاده از یک پلتفرم قابل جذب و آزادسازی دارو از یک پوشش پلیمری قابل تجزیه بسیار نازک است. اگر چه این استنت‌ها در کاهش ری - استنوسیز درون استنتی بسیار مؤثر بوده است ولی هنوز نرخ وقوع ری - استنوسیز قابل قبول نبوده و رضایت‌بخش نمی‌باشد. در بیماران با خطر بالا مانند بیماران با مجرای رگی باریک، دیابتی‌ها و رگ‌هایی که قسمت طولانی از آنها گرفتار شده است، ری - استنوسیز به میزان 30 تا 60 درصد در استنت‌های فلزی برهنه و 6 تا 18 درصد در استنت‌های رها کننده دارو دیده می‌شود. تعدادی از فاکتورها که برای وقوع ری - استنوسیز درون استنت مؤثر گزارش شده‌اند، شامل مواد سازنده استنت، ژئومتری، ضایعه و طول استنت، تعداد استنت، دیابت و جنس مؤنث می‌باشند.⁷

غلظت‌های کم دارو و به ویژه استفاده غیر هدفمند جهت رسیدن به نئواینتیما استفاده می‌کرد. استنت آزاد کننده عوامل ضد تکثیر به صورت هدفمند جهت کاهش ری - استنوسیز، در 2003 معرفی شدند. استنت‌های مذکور تأثیر چشمگیری در جلوگیری از رشد بیش از حد نئواینتیما در مقایسه با استنت‌های فلزی برهنه نشان دادند. از معایب این تکنیک می‌توان به استفاده از عوامل غیرتخصصی برای جلوگیری از تکثیر همه سلول‌ها نام برد. آزاد سازی عوامل ضد تکثیر موجب یک تأخیر چشم‌گیر در بهبود و ساخت اندوتلیال مجدد در مکان انبساط استنت شدند. توسعه استنت‌های رها کننده دارو روی رفع ضعف‌های اصلی تجهیزات اخیر متمرکز است که شامل بهبود آلیاژهای فلزی، پلیمرهای پوشش و داروهای رها شده می‌باشند.⁶

سایر روش‌ها برای نسل دوم این استنت‌ها شامل استفاده از پلیمرهای زیست تجزیه‌پذیر و پوشش‌های انتخابی با داروی حل شده ضد رستنتوتیک روی سطح

A) Restenosis:



BMS

B) Thrombosis:



DES

تصویر 3- وقوع ترمبوز در DES و ری - استنوسیز در BMS

طریق بروز پدیده‌های التهابی و در نتیجه تکثیر غیر کنترل شده نئوپلاستیک به شدت کاسته می‌شود. در نتیجه از خطر تنگی مجدد مجرای شریان اجتناب می‌شود. پس از اینکه استنت به طور کامل حل شد مجرای خونی از نو شکل گرفته و باز می‌ماند. علاوه بر این بازسازی بافت‌های کنترل کننده طبیعی رگ تسهیل می‌شود. همچنین درمان ضد پلاکت کوتاه‌تر می‌شود و خطر شکست پایه‌ها ناشی از تنگی مجدد کاهش می‌یابد و زمانی که در کودکان بیمار مجرا از نظر اندازه رشد می‌کند از بی‌ثباتی مکانیکی تجهیز جلوگیری خواهد شد. در خصوص مواد زیست جذب پذیر نیاز است که این مواد زیست سازگار باشند و خواص متفاوتی برای فازهای مختلف درمان مجرای شریان مورد نیاز است. در حال حاضر استنت‌های قابل جذب زیستی ساخته شده از پلیمرها، منیزیم و آلیاژهای آهن مورد نظر هستند. اگر چه همه آنها محدودیت‌های خاص خودشان را دارند. پلیمرها خواص مکانیکی پایینی دارند، لذا تجهیزات ساخته شده از آنها نمی‌توانند در برابر انقباضات طبیعی مجرای خون مقاومت کنند. موضوع اصلی طراحی و ساخت استنتی است که وظیفه تخصصی خود را به عنوان داربست رگ انجام داده، رهایش کنترل شده دارو داشته و پس از انجام وظیفه خود به تدریج در بدن جذب شود.¹⁰

استنت‌های کرونری جذب شونده پلیمری

در حال حاضر استنت‌های قابل جذب زیستی از پلیمرها و معمولاً از PLLA ساخته می‌شوند. پلی لاکتیک اسید نوعی پلی استر آلیفاتیک ترموپلاستیک قابل تجزیه زیستی و فعال زیستی می‌باشد که از منابع تجدیدپذیر به دست می‌آید. مکانیزم جذب این پلیمر از طریق هیدرولیز است. پلیمرها خواص مکانیکی پایینی دارند که موجب می‌شود، این تجهیزات نتوانند به خوبی در مقابل انقباضات شریان خونی پایداری کنند. سیستم حمل و نصب این استنت‌ها مشابه استنت‌های دارویی از جنس فلز است.¹¹ جایگذاری و انبساط مکانیکی رگ مشابه استنت‌های معمولی و دارویی می‌باشد، ولی پس از 6 ماه از عمل آنژیوپلاستی مولکول‌های استنت قابل جذب شکسته شده و انعطاف‌پذیری و حرکات طبیعی رگ باز می‌گردد و در نهایت پس از گذشت 2 سال استنت به طور کامل جذب خواهد شد. تجزیه پلیمرها در کل به دلیل گسستگی پیوندهای کووالانسی بین واحدهای تکرار شونده است. در طی این فرایند شیمیایی بک بن‌ها

وابسته به زمان وقوع، ترمبوز استنت می‌تواند به چهار نوع حاد، نیمه حاد، دیر هنگام و خیلی دیر هنگام کلاس‌بندی شود. ترمبوز استنت حاد بین صفر تا 24 ساعت پس از ایمپلنت کردن استنت رخ می‌دهد. نیمه حاد بین 24 تا 30 روز و دیر هنگام بین 30 روز تا یک سال و خیلی دیر هنگام بعد از یک سال اتفاق می‌افتد. ترمبوز استنت خیلی دیر هنگام به دلیل دیر هنگام بودن آن کمتر تحت بررسی قرار گرفته و اطلاعات کمتری درباره آن موجود می‌باشد ولی به نظر می‌رسد که استنت رها کننده دارو، ترمبوز بسیار دیر هنگام را به طور متوسط افزایش می‌دهد.⁸ به همین دلیل محققان زیادی توصیه کرده‌اند که درمان دوگانه ضد پلاکت برای مدت طولانی‌تر از یک سال بعد از ایمپلنت کردن این نوع استنت‌ها ادامه یابد. ترمبوز دیر هنگام استنت نادر ولی بسیار سخت و مشکل‌ساز است (میزان بروز 0-2%). یک مطالعه کلینیکی اخیر نشان داده است که عوارض ناشی از آن موجب مرگ به دلیل سکت قلبی در 45 درصد از بیماران خواهد شد. بنابراین این مشکل در حال حاضر یک چالش بزرگ است حال آنکه ترمبوز حاد / نیمه حاد با استفاده از درمان دوگانه ضد پلاکت می‌تواند کنترل و مدیریت شود. مکانیزم دقیق ترمبوز دیر هنگام استنت هنوز ناشناخته است اما باور عمومی بر این است که ترکیبی از عواملی مانند تولید سلول‌های اندوتلیال به تأخیر افتاده در اثر درمان ضد تکثیر و مقاومت پلیمر غیر قابل تجزیه موجب ایجاد حساسیت بالا شده و احتمالاً با مقادیری از داروی باقیمانده فعال که رها نشده واکنش می‌دهند. کاربرد غیر رضایت بخش استنت‌های فلزی برهنه و استنت‌های رها کننده دارو منجر به ادامه بررسی، اصلاح و بهینه‌سازی استنت‌های جدید شد که روی بهبود زیست سازگاری استنت تمرکز می‌نمایند. ابداعات جدید شامل استنت‌های جذبی، مهندسی بافت سطح، مکانیزم‌های تولید مجدد اندوتلیال، نانو تکنولوژی و فیزیک پلاسما برای عامل‌دار کردن زیستی استنت‌های کرونری است.⁹

استنت‌های کرونری جذب شونده

استنت‌های قابل جذب زیستی بسیار جذاب و مورد توجه بسیاری از محققان در مهندسی پزشکی و حوزه‌های تحقیقات مواد هستند. این استنت‌ها باید در بدن و برای زمان مورد نیاز برای حمایت از بافت مجرای شریان باقی بماند سپس به تدریج در بدن انسان ناپدید و حل گردند. از این

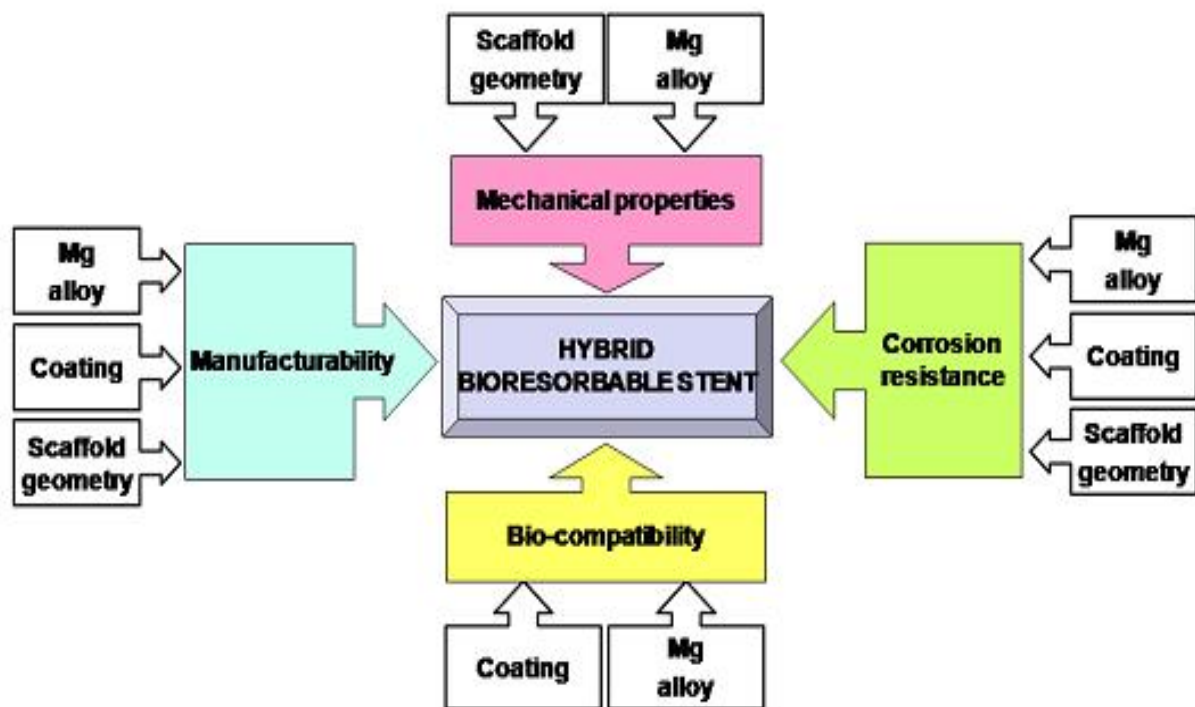
ترومبوژنیک هستند.¹⁵ منیزیم الکترونگاتیویته بیشتری نسبت به سایر فلزاتی که برای ایمپلنت‌ها استفاده می‌شوند دارد، لذا خواص ضد ترومبوژنیک در درون بدن از خودش نشان می‌دهد. آلیاژهای منیزیم خواص مکانیکی بالایی دارند، اما خیلی سریع در بدن انسان حل می‌شوند. برای حل این مشکل یا از پوشش پلیمری دارای مقاومت خوردگی بالا و یا از آلیاژسازی استفاده می‌شود. استنت منیزیمی قادر خواهد بود خواص مکانیکی خود را برای دوره مورد نظر که در طراحی لحاظ شده در مجرای شریان حفظ نماید.¹⁶ پوشش، دوره خوردگی استنت را طولانی‌تر می‌کند، لذا خوردگی استنت منیزیمی در محیط خورنده به تأخیر می‌افتد ولی ممکن است مانند استنت‌های رها کننده دارو مشکل ایجاد کند لذا استفاده از پلیمرهای زیست جذب پذیر به عنوان پوشش و حامل دارو ترجیح داده می‌شود. همچنین از داروهای ضد تکثیر مخلوط با پلیمر زیست جذب پذیر با دوز کنترل شده برای جلوگیری کردن از انسداد مجدد مجرا استفاده خواهد شد.¹⁷ استنت منیزیمی رفتار مکانیکی مورد انتظار را در مجرای خون برای دوره مورد انتظار تأمین خواهد کرد. مواردی مثل طراحی آلیاژ منیزیم، پوشش و ژئومتری داربست باید از زوایای مختلف بررسی شوند. در این خصوص می‌توان به مواردی مثل خواص مکانیکی، خوردگی، قابلیت ساخت و زیست سازگاری اشاره نمود.

طراحی و ساخت یک استنت از آلیاژ منیزیم شامل مراحل زیر می‌شود:

- 1- انتخاب آلیاژ منیزیم مناسب
- 2- طراحی ژئومتری استنت برای مینیمم کردن تنش و کرنش بعد از نصب استنت، بهبود توانایی داربست‌سازی و مقاومت خوردگی
- 3- بهینه‌سازی ریز ساختار آلیاژ و تولید لوله‌های آلیاژ منیزیم برای ساخت استنت
- 4- برش لیزر لوله‌ها، مهندسی سطح و عملیات سطحی نهایی
- 5- انتخاب یک پلیمر مناسب به عنوان پوشش و حامل دارو
- 6- انتخاب داروی ضد تکثیر مناسب¹⁸ و¹⁹

(زنجیرهای اصلی) به الیگومرهای کوچک‌تر یا منومرها توسط مکانیزم‌های هیدرولیز، اکسیداسیون و آنزیمی شکسته می‌شوند. الگوریتم‌های کوچک توسط ماکروفاژها فاگوسیت شده سپس توسط بدن انسان به دی اکسید کربن و آب متابولیز می‌شوند.¹² همچنین پلیمریزاسیون محصولات جانبی (شروع کننده‌ها، تثبیت کننده‌ها و کاتالیست‌ها) درون بافت‌های اطراف آزاد می‌شوند که ممکن است باعث پاسخ‌های مضر و ناسازگار شوند. در ضمن افزایش سمیت به سبب بالا رفتن غلظت‌های ناحیه‌ای اسید گزارش شده است. قابل ذکر است که نرخ تجزیه ماتریس پلیمر با آب قابل دسترس شتاب پیدا می‌کند. آب قابل دسترس بستگی به ساختار شیمیایی (آب دوستی پلیمر، وزن مولکولی)، ابعاد، مورفولوژی (گریستالین و تخلخل) و محیط محلی بافت دارد. آگاهی از رفتار تجزیه برای پیش بینی پلیمرهای زیست جذب پذیر اهمیت دارد، زیرا این مسئله روی سنتتیک رها سازی، خواص مکانیکی و زیست سازگاری مؤثر است.¹³ استنت جذب شونده فلزی بر پایه آلیاژ منیزیم با پوشش پلیمری قابل جذب و قابلیت رهایش کنترل شده دارو

ایده اصلی مطرح شده برای رفع مشکلات استنت‌های فعلی استفاده از آلیاژ فلز منیزیم به جای پلیمر برای ساخت استنت کرونری است. منیزیم یک ماده معدنی مورد نیاز برای عملکردهای گوناگون فیزیولوژیکی در بدن انسان است. خوردگی منیزیم بسیار سریع است و در طی خورده شدن گاز هیدروژن آزاد می‌شود، لذا برای کنترل سرعت تجزیه، این عنصر را با مواد دیگر آلیاژ می‌کنند. این موارد منیزیم را به یک ماده قابل جذب زیستی و ایمپلنت زیست سازگار ارتقاء می‌دهد.¹⁴ منیزیم فلزی ساختاری سبک دارد ولی نسبت استحکام به وزن آلیاژهای رسوب سختی منیزیم قابل مقایسه با آلیاژهای فولاد است. در نتیجه یک داربست منیزیمی استحکام شعاعی مناسب برای اتساع و از بین بردن باریک شدگی آترواسکروتیکی را دارا بوده و قادر به باز نگه داشتن لومن کرونری است. خاصیت دیگر منیزیم به عنوان یک پروتز خواص الکتروشیمیایی آن است. تجهیزات با بارهای سطحی منفی کمتر از تجهیزات با بار سطحی مثبت



تصویر 4- طرح ارائه شده برای ساخت یک استنت زیست جذب پذیر نانو هیبریدی ساخته شده از آلیاژ منیزیم و پوشش داده شده با پلیمر مناسب

سازگاری خوبی دارند ولی خطر عفونت و بروسه و تغییرات در خواص از بیج به بیج دیگر مانع از استفاده آنها در تولید شده است. پلیمرهای مصنوعی اجازه مهندسی شدن را می‌دهند، زیرا می‌توان خواص را برای تنظیم دقیق رهاسازی دارو تغییر داد. این تغییرات توسط تغییر در فرایند ساخت، موقعیت‌ها و دما برای دستیابی به مواد ایده آل اعمال می‌شوند. از نظر تئوری، پلیمر زیست جذب پذیر ایده آل باید (1) زیست سازگاری خوبی برای حداقل کردن پاسخ‌های التهابی داشته باشد. (2) محصولات تجزیه آن باید ایمن و بی‌خطر باشند (3) یکپارچگی پوشش خوبی ایجاد نماید (4) سازگاری خوبی با عوامل درمانی داشته باشد (5) اجازه پخش شدن هموزن دارو در ماتریس پلیمری را بدهد. (6) کینیتیک رهاسازی کنترل شده مطابق و همزمان با آبشار درمانی و تکثیر سلول نشان دهد و (7) عمر نگهداری پایدار داشته باشد. پلی استرهای مصنوعی، خصوصاً پلی استرهای آلیفاتیک مانند پلی (ال-لاکتیک اسید)، پلی (دی، ال - لاکتیک اسید)، پلی (گلیکولیک اسید) و

پلیمرهای زیست جذب پذیر برای پوشش استنت یک استنت رها کننده دارو از سه قسمت تشکیل شده است: یک پلتفرم استنت، یک حامل دارو و یک عامل درمانی. پلیمرهای زیست جذب پذیر می‌توانند حامل دارو باشند، همچنین به عنوان پلتفرم استنت به منظور فراهم کردن حمایت شعاعی دائمی استفاده شوند. استفاده از پلیمر زیست جذب پذیر به عنوان ماده پوششی روی یک استنت فلزی دارای چندین مزیت نسبت به پوشش‌های پلیمری زیست تخریب‌ناپذیر رایج هستند. اول، این پلیمرها جهت تجزیه کامل در چندین ماه می‌تواند مهندسی شود. بنابراین پیچیدگی‌ها و مشکلاتی که پس از گذشت زمان به دلیل پایداری پلیمر برای استنت پیش می‌آید حداقل شده و دوره درمان دو گانه آنتی پلاکت کاهش می‌یابد. دوم، نرخ و پروفایل آزادسازی دارو می‌تواند به صورت تنظیم شده دقیق توسط تجزیه پلیمر انجام گیرد. پلیمرهای زیست جذب پذیر از چندین منبع طبیعی یا مصنوعی ارگانیک ساخته می‌شوند. پلیمرهای طبیعی مانند کلاژن و فیبرین زیست

بدن به این صورت است که با پروتئین گیرنده اینتراسلولار سلول‌های صاف رگ‌های خونی پیوند خورده و سیکل سلول را مختل می‌کند و جلوی مهاجرت و تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف رگ‌های خونی را می‌گیرد. **Sirolimus** همچنین به عنوان یک سرکوب کننده ایمنی در جلوگیری از ری - استنوسیز با سرکوب واکنش التهابی بعد از آسیب رگ خونی عمل می‌کند. پاکلی تاکسل یک داروی ضد سرطان است که باعث القاء پلیمریزه شدن میکروتوبول‌ها می‌شود. این ماده یک ترکیب دی تریپنی با ساختاری پیچیده می‌باشد که غالباً از گیاه سرخدار گرفته می‌شود. این ماده در حال حاضر به عنوان مهم‌ترین ترکیب طبیعی ضد سرطان با مکانیسمی متفاوت از سایر داروهای مشابه در این زمینه در سراسر دنیا برای درمان انواع سرطان‌ها و کاربرد در استنت‌های رها کننده دارو به طور مؤثر استفاده می‌شود.²³

Everolimus یک داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی با مکانیسم عمل جدید است. نام تجاری آن **Zortress** است. این دارو با متوقف کردن فعالیت سلول‌های خونی خاصی در سیستم ایمنی بدن که ممکن است باعث رد عضو پیوند در بدن شوند کار می‌کند. **Everolimus** پروتئین **mTOR** را هدف قرار می‌دهد. این پروتئین به عنوان یک تنظیم کننده مرکزی در تقسیم سلولی تومور، متابولیسم سلولی و رشد رگ خونی فعالیت می‌کند. این دارو همچنین برای درمان برخی از انواع سرطان تجویز می‌شود. ادعا می‌شود که در مقایسه با استنت‌های حامل **Sirolimus**، استنت‌های حامل **Everolimus** موجب کاهش پایدار خطر ترمبوز ناشی از استنت‌گذاری می‌شوند.²⁴ از دیگر عوامل دارویی مورد استفاده در استنت‌های کرونری می‌توان به **Zotarolimus**، **Tacrolimus** و **Biolimus A9** اشاره نمود.²⁶

نتیجه‌گیری

با توجه به مشکلات استنت‌های فلزی برهنه، استنت‌های رها کننده دارو و استنت‌های پلیمری قابل جذب، نیاز به جایگزینی این تجهیزات با استنتی که مشکلات فعلی را حل کند، می‌باشد. به همین جهت استنت نانو هیبریدی بر پایه آلیاژ منیزیم با قابلیت ره‌ایش کنترل شده دارو می‌تواند یک انتخاب مناسب برای رفع مشکلات و رسیدن به هدف نهایی باشد. لذا تیم تحقیقاتی شامل نویسندگان این مقاله در حال طراحی و تدوین دانش فنی ساخت این نوع استنت‌ها می‌باشند.²⁷

پلی (لاکتیک - کو - گلیکولیک اسید) بیشترین استفاده را دارند.²⁰

رها سازی کنترل شده دارو

در نسل فعلی استنت‌های رها کننده دارو عوامل ضد تکثیر با یک ماتریس پلیمری غیرقابل تجزیه مخلوط می‌شوند. رها سازی کنترل شده دارو از ماتریس پلیمری غیرقابل تجزیه توسط نفوذ کنترل می‌شود. در ماتریس پلیمر قابل جذب - دارو رها سازی می‌تواند در اثر تجزیه پلیمر به علاوه نفوذ رخ دهد. تجزیه پلیمر با دو مکانیزم رخ می‌دهد. فرسایش بالک و فرسایش از سطح. فرسایش سطح زمانیکه آب به داخل پلیمر نفوذ کند اتفاق می‌افتد و نسبت به واکنش تجزیه آهسته تر است ولی در فرسایش بالک، نفوذ نسبت به تجزیه سریع تر است. پلی آنهیدریدها و پلی اورتو استر در برابر آب نیمه پایدار هستند و بنابراین معمولاً از سطح کانال ایجاد شده و فرسایش رخ می‌دهد در صورتی که سایر پلیمرها فرسایش بالکی دارند. همچنین ره‌اسازی دارو می‌تواند به وسیله سایر پدیده‌ها به جز نرخ فرسایش پلیمر تنظیم شود. آبگریزی / آبدوستی پلیمر می‌تواند توسط بهینه‌سازی زنجیره‌های جانبی در بک بون تنظیم شود و قادر به اثرگذاری روی کینیتیک ره‌اسازی باشد. به علاوه پراکندگی هموزن دارو در ماتریس پلیمر توسط میزان کریستالیتی پلیمر تأثیر می‌پذیرد.²¹

داروهای مورد استفاده در استنت‌های رها کننده

دارو و استنت جذبی منیزیمی

با توجه به میزان اثر بخشی و انتظارات از استنت طراحی شده می‌توان از داروهای مختلفی استفاده نمود. داروی مورد نظر با دوز مناسب با پلیمر زیست تخریب پذیر مخلوط شده و به صورت پوشش روی استنت قرار می‌گیرد. همزمان با تجزیه پلیمر، دوز مناسب دارو در زمان طراحی شده آزاد گردیده و وظیفه خود را به انجام می‌رساند. قابل ذکر است طراحی و ره‌ایش مورد نظر با تنظیم دوز دارو، اندازه ذرات دارو و پلیمر، ضخامت پوشش، روش پوشش‌دهی و گستردگی پوشش انجام می‌شود.²² **Sirolimus** یکی از عوامل دارویی مهم برای استفاده در استنت است. این ماده به طور طبیعی تولید می‌شود و دارویی است که ابتدا توسط FDA در 1999 برای جلوگیری از رد ایمپلنت کلیه مورد تأیید قرار گرفت. مکانیزم عمل آن به عنوان یک سرکوب کننده سیستم ایمنی

Abstract

Bioresorbable Nano Hybrid Stent Based on a Magnesium Alloy and with the Capability of Controlled Drug Eluting to Treat Atherosclerosis of Heart Coronary Artery

Sadrneghad S. K. PhD^{}, Sadeghabadi A. PhD^{**}, Asefneghad A. PhD^{***}
Hasanzadeh Nemati N. PhD^{***}*

(Received: 12 Sep 2018 Accepted: 25 Jan 2019)

Coronary artery disease is the cause of most disabilities and deaths in the world. It has been more than two decades since stent technology was introduced and has proved to be useful in preventing coronary thrombosis and restenosis compared to balloon angioplasty. When permanent metal implant is used, this medical device would affect internal walls of blood vessels which would result in late healing process of endothelial. Delay in reconstruction of endothelial might lead to stent thrombosis. In recent years, drug eluting stents have played a revolutionary role in treating coronary artery diseases. These stents are invented to reduce risk of artery stenosis in treating coronary artery diseases. Drug delivery stents are important medical options for patients diagnosed with coronary artery disease and have been successful in suppressing uncontrollable neo-intima proliferation in response to successful stenting. Although improvement due to using drug eluting stents have had significant progress in reducing intra-stent restenosis compared to metallic bare stents, long term safety related to using these stents including location selection, high systemic irritant and stent late thrombosis still exists. However this complexity mechanism is still unknown. Therefore in order to solve the above-mentioned problems, bioresorbable scaffolds have been innovated to overcome this limitation. This equipment provides temporary scaffolds and they disappear as time goes by. These scaffolds are made of bioresorbable polymers and metallic alloys. The absorbed stent must carry out duty it is designed for in a specific time, have drug delivery and gradually absorbs in the body and disappears. Magnesium is an essential mineral material required for different physiological functions in human body. Magnesium alloy used in making this scaffold is bioresorbable and its strength to weight is comparable to strong steels. Hence, a magnesium scaffold has required radial strength to destroy atherosclerotic narrowing and is capable of keeping lumen coronary open. Moreover magnesium has antithrombogenic properties in bodies. In this study, their advantages and disadvantages have been investigated and bioresorbable stents and magnesium nano-hybrid stents will be introduced as a new method.

Key Words: Stent, Coronary Artery, Drug Delivery, Magnesium, Bioresorbable

** Professor of Engineering and Materials Science, Sanati Sharif University, Tehran, Iran*

*** Researcher of Medical Engineering, Department of Medical Science and Technologies, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

**** Assistant Professor of Medical Science and Technologies, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

References

1. Koshinas, K. C., Chatzizisis, Y. S, Antoniadis, A.P. and Giannoglou, G. D. "Role of Endothelial shear stress in stent Restenosis and implications for clinical translation". *Journal of the American college of cardiology* 59, 1337-1349, (2012).
2. R. Beyar, "Novel approaches to reduce restenosis", *Ann. N. Y. Acad. sci.* 1015 (2004), 367-378.
3. Hara, M. Nakamura, J.C. Palmaz, R.S. Schwartz, "Role of stent design and coatings on restenosis and thrombosis", *Adv. drug del. Rev.* 58(2006), 377-386.
4. I. Akin, H. Schneider, H. Ince, S. Kische, T. Rehders, T. Chatterjee, C. Nienaber" Second-and third-generation drug-eluting coronary stents, *Herz* 36(2011), 190-197.
5. S. Chen, L. Tan, Y. Teng, B. Zhang, K. Yang, "Study of drug-eluting coating on metal coronary stent", *Mater.sci.Eng.c33* (2013).
6. Acharya G., K. Park, Mechanism of controlled drug release from drug-eluting stents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 387-401, (2006).
7. Finn, A.V., Nakazawa, G., Joner, M., Kolodgie, F.D., Mont E. K., Gold, H. K., Virmani, R., "Vascular Responses to Drug Eluting Stents: Importance of Delayed Healing, Arteriosclerosis", *Thrombosis, and Vascular Biology*, 27, 1500-1510, (2007).
8. Foin N, Lee RD, Torii R, et al. Impact of stent strut design in metallic stents and biodegradable scaffolds. *Int J Cardiol* 2014; 177: 800-8.
9. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2541-51.
10. L Mao, L. Shen et al., Nanophasic biodegradation enhances the durability and biocompatibility of magnesium alloys for the next-generation vascular stents, *Nanoscale* 5(2013), 9517-9522.
11. Xu B. Firesorb PLLA-based sirolimus-eluting scaffold. *Transcatheter Cardiovasc Therapeutics*. Washington, DC. USA; October 31st 2016.
12. Latib A, Fortitude, aptitude and magnitude: Other thin strut novel PLLA-based scaffolds. *Bioresorbable vascular scaffolds at JIM 2017: a clinical workshop*. JIM, Milan, Italy; February 14th 2017.
13. Tenekecioglu E, Serruys PW, Onuma Y, et al. Randomized Comparison of Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold and Mirage Micofiber Sirolimus-Eluting Scaffold Using Multimodality Imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1115-30.
14. Lin mao et al, "A Promising biodegradable magnesium alloy suitable for clinical vascular stent application", *scientific reports*, 11 April 2017.
15. Lorenza petrini et al, "development of biodegradable magnesium alloy stents with coating", civil and environmental engineering department, politecnico di Milano, Italy 2014.
16. Vdani, M, Ge, Q, Wu, W., Petrini, I., "Texture effects on design of Mg biodegradable stents", *International journal of material forming*, 7(2014), 31-38.
17. Mp. sealy et al, "pulsed laser cutting of magnesium-calcium for biodegradable stents", Elsevier, *Procedia CIRP*42, (2016).
18. Carlos M. Campos et al, "bioresorbable Drug-Eluting Magnesium-Alloy scaffold for treatment of coronary artery disease", *International journal of molecular science*, 16 December 2013.
19. Kotaro Handa" Fabrication of Mg alloy tubes for biodegradable stent application" *Materials science and engineering* (2013).
20. Patel N, Banning Ap." Bioabsorbable scaffolds for the treatment of obstructive coronary artery disease: the next revolution in coronary intervention?" *Heart* 2013; 99: 1236-43.
21. Hwang, C. W., Wu, D., Edelman, E.R., "Impact of Transport and Drug Properties on the local pharmacology of Drug-Eluting Stents". *International Journal of Cardiovascular Interventions*, 5, 7-12, (2003).
22. Iqbal J, Serruys PW, Silber S, et al. Comparison of zotarolimus and everolimus eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all comers trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8; e002230.
23. Baber, U. et al, "Impact of the Everlimus-Eluting stent on stent Thrombosis: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials". *Journal of the American College of cardiology* 58, 1569-1577, (2011).
24. Christiansen, E, H. et al, "Biolimus-eluting biodegradable polymer- coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention" (2013).
25. Muddin et al, "Surface treatments for controlling corrosion rate of biodegradable Mg and Mg-based alloy implants", school of engineering South Australia, September 2015.
26. Capodanno D, Gori T, NefH, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicenter GHOST-EU registry. *EuroIntervention* 2015; 10: 1144-53.
27. Biotronik Press Release," BIOTRONIK Announces Positive 6-Month Results for DREAMS, the Pioneering Drug-Eluting Absorbable Metal Scaffold", 2011.