

زیست سازگاری استنت‌های کرونری قلب

دکتر اصغر صادق آبادی*، دکتر سید خطیب الاسلام صدر نژاد**، دکتر ناهید حسن زاده نعمتی***
دکتر آزاده آصف نژاد***، دکتر نجمه نجم الدین***، دکتر مسعود قاسمی****

چکیده:

بیماری‌های قلبی - عروقی علت غالب مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و یا با استرس بالا است. بیماری عروق کرونری در بین بیماری‌های قلبی - عروقی شایع تر و خطرناک تر است. ابداع استنت‌ها با هدف درمان بیماری عروق کرونری یک اختراع بسیار مؤثر بود که به راحتی از طریق پوست وارد و در عروق کرونری به عنوان داربست کار گذاشته می‌شوند. استنت‌های کرونری شامل درمانی ترکیبی است به این صورت که از یک داربست فلزی به همراه دارو تراپی پیشرفته استفاده می‌شود. این استنت‌ها با نام استنت‌های رها کننده دارو شناخته می‌شوند. به کار گیری یک استنت محدودیت‌های آنژیوپلاستی با بالن را رفع می‌کند ولی به عنوان یک محرک حاد برای تشکیل ترومبوز و پیشرفت تکثیر بیش از اندازه نئوپلاستیک نیز عمل می‌کند. اولین نسل از استنت‌های رها کننده دارو به طور مؤثر ری - استنوسیز درونی استنت را کاهش داد اما به طور چشمگیری بهبود را به تأخیر انداخت. از طرفی این استنت‌ها مستعد ترمبوز دیر هنگام هستند. این موضوع منجر به عوارض واضح کلینیکی در طولانی مدت می‌شوند لذا با وجود پیشرفت‌های حاصل شده، استنت‌های کرونری هنوز ناسازگار با عروق باقی مانده‌اند. این مطالعه مروری است بر توسعه استنت‌های کرونری و راه‌های بهینه‌سازی که هدف آن تخفیف عوارض اصلی کلینیکی ترمبوز و ری - استنوسیز است. همچنین آخرین پیشرفت‌ها در زمینه طراحی ایمپلنت‌های کرونری که به خوبی زیست سازگار باشند، ارائه شده است.

واژه‌های کلیدی: بیماری عروق کرونری، زیست سازگاری، ری - استنوسیز، استنت، ترومبوز

زمینه و هدف

شریان‌های کرونری اصلی در سطح قلب قرار گرفته و شریان‌های کوچکتر از سطح به داخل توده عضله قلبی نفوذ می‌کنند و تقریباً به طور کامل از طریق این شریان‌هاست که قلب منبع خونی تغذیه‌ای خود را دریافت می‌کند. جریان خون در شریان‌های کرونری تقریباً به طور دقیق متناسب با نیاز ساختار عضله قلبی به اکسیژن تنظیم می‌شود. شایعترین

نویسندهٔ پاسخگو: دکتر اصغر صادق آبادی
تلفن: 06134146759

E-mail: Sadeghabadi89@gmail.com

* پژوهشگر مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشکده علوم و فن آوری‌های پزشکی
** استاد گروه مهندسی و علم مواد، دانشگاه صنعتی شریف

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

**** استاد گروه جراحی قلب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)

تاریخ وصول: 1399/03/27

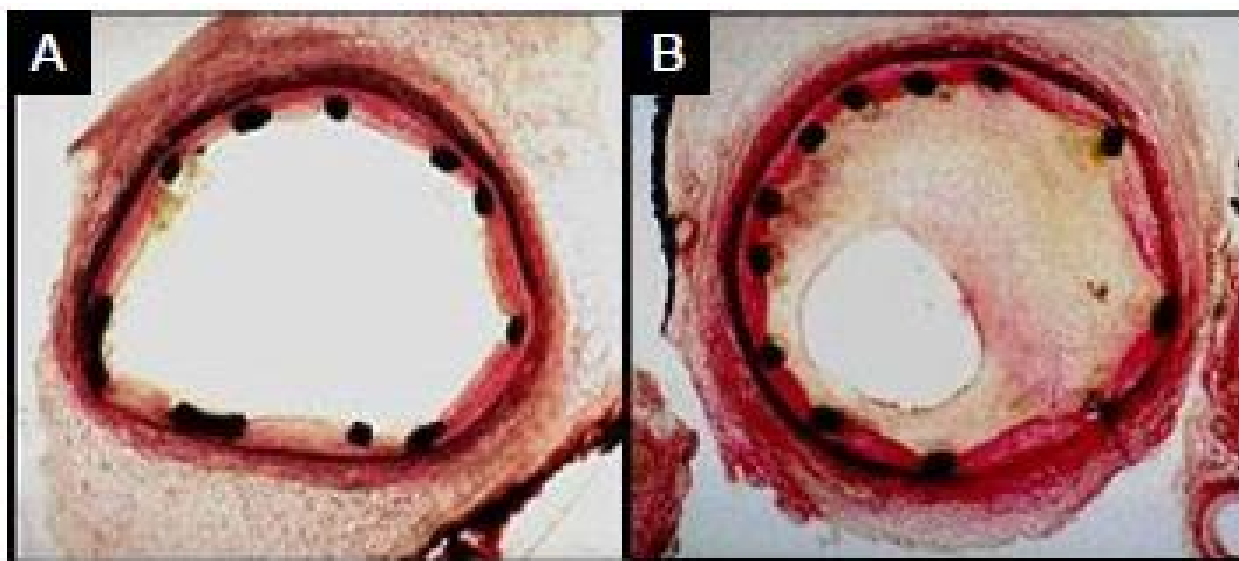
تاریخ پذیرش: 1399/06/30

نصب ایمپلنت استنت در انسان با موفقیت بالایی همراه بود زیرا وقوع کمتر عوارض بعد از عمل و کنترل ترمبوز با استفاده از داروهای ضد انعقاد امکان پذیر شد. ولی در غیاب درمان ضد پلاکت، انسداد ترمبوتیکی نیمه حاد بعد از ایمپلنت کردن استنت، خطری قابل توجه است.² 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. شکست یکپارچگی آندوتلیوم تک لایه باعث رخ دادن آبهاری التهابات می‌شود که این خود باعث نفوذ منوسیتیک و تکثیر سلول‌های ماهیچه‌ای صاف رگ می‌شود که فاکتورهای کمک کننده کلیدی برای تکثیر ناهماهنگ و بیش از اندازه نئواینتیما هستند. نرخ رگ‌زایی مجدد در پی آسیب فاکتور تعیین کننده بحرانی است. در ناحیه جراحی عروقی همچنین مناطق آسیب دیده به سرعت دیواره سازی مجدد صورت می‌گیرد که به وضوح ضخامتی کمتر از اینتیما دارند و لذا سبب ری - استنوسیز و ترمبوز می‌شوند. پایه‌های استنت فلزی برهنه در انسان و در 6-7 ماه اندوتلیال سازی قابل مشاهده است. در طی این شکل‌گیری مجدد آندوتلیوم روی پایه‌های استنت، تکثیر سلول‌های ماهیچه‌ای صاف ناشی از جراحی به تشکیل نئواینتیما و ری - استنوسیز کمک می‌کند. نرخ‌های بالای ری - استنوسیز برای استنت‌های فلزی برهنه یک اشکال واضح و مهم در کاربرد کلینیکی آنها است. اشکال ایمپلنت کردن استنت‌های فلزی بدون پوشش این است که می‌تواند سبب رشد مجدد نئواینتیما شود و همین مشکل منجر به تنگی مجدد شریان می‌گردد.³ در 1999 از پوشش دادن استنت‌ها و استفاده از داروهای ضد تکثیر و ضد ترمبوز به منظور کاهش رشد نئواینتیما به دلیل ایمپلنت کردن یک جسم خارجی در بدن استفاده شد. تزریق سیستمیک داروهای ضد تکثیر و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مشکل بود، زیرا حفظ غلظت موضعی دارو در منطقه داربست شده امکان پذیر نبود و مستعد اثرات جانبی جدی بود. به منظور غلبه بر این مشکلات تحقیق روی تعبیه دارو روی سطح استنت و رهایش موضعی دارو متمرکز گردید. در نتیجه استنت‌های رها کننده دارو متولد شدند.⁴ استنت‌های رها کننده دارو شامل سه قسمت اصلی هستند که شامل پلتفرم استنت از یک آلیاژ فلزی با طراحی مش مانند، یک پوشش پلیمری چند لایه که به عنوان حامل دارو

علت کاهش جریان خون کرونر تصلب شرایین است. در افرادی که استعداد ژنتیک نسبت به تصلب شرایین داشته، به اضافه وزن یا چاقی مفرط مبتلا بوده یا دارای شیوه زندگی بدون فعالیت یا فشار خون بالا و آسیب سلول‌های اندوتلیالی عروق کرونر باشند، مقادیر زیادی کلاسترول به تدریج در نقاط متعددی از شریان‌های کل بدن در مجاور آندوتلیوم تجمع می‌یابد. این نواحی تجمع کلاسترول به تدریج توسط بافت فیبری مورد تهاجم قرار گرفته، اغلب کلسیفیه می‌شود. نتیجه حاصل شده ایجاد پلاک‌های آترواسکلروتیک است که در واقع به داخل لومن عروق برآمده شده، جریان خون را به طور کامل یا نسبی مسدود می‌کند. از جایگاه‌های متداول ایجاد پلاک‌های آترواسکلروزی چند سانتیمتر ابتدایی شریان‌های کرونر اصلی است. همچنین پلاک آترواسکلروزی می‌تواند باعث ایجاد لخته موضعی خون به نام ترمبوز شود که شریان را مسدود می‌کند. مهمترین علل مرگ پس از انسداد حاد کرونر عبارتند از: 1- کاهش برون ده قلبی 2- انبار شدن خون در عروق خونی ریوی و سپس مرگ ناشی از ادم ریوی 3- فیبریلاسیون قلب و گاه 4- گسیختگی یا پارگی قلب.¹ بسته به شدت بیماری، انتخاب‌های اصلی مداخله‌ای برای عروق شامل آنژیوپلاستی، استفاده از استنت و در شرایط بسیار حاد و انسداد منتشر شده بیش از 70 درصد جراحی گرافت بای - پس می‌باشد. عروق دچار آترواسکلروز باریک شده کرونری توسط آنژیوپلاستی با استفاده از بالن از راه پوست درمان می‌شوند. پیچیدگی‌های کلینیکی شامل بسته شدن ناگهانی مجرا در اثر برگشت فنری الاستیک رگ در کوتاه مدت و تکثیر و رشد بیش از حد نئواینتیما قابلیت اجرای این روش را محدود نموده است. ولی زمانی که از یک داربست حمایت کننده مکانیکی درون رگی استفاده شد بهبود نتایج مشاهده شدند. این داربست‌های فلزی سیلندری شکل استنت نامیده می‌شوند. اولین استنت‌های منبسط شونده توسط بالن از فولاد زنگ نزن گرید جراحی طراحی و ساخته شدند و به عنوان پشتیبان مکانیکی بکار رفتند. همچنین این استنت‌ها برگشت فنری مجرا را محدود کردند و از انسداد حاد جلوگیری به عمل آوردند. استنت‌ها ابتدا در یک مطالعه پیش کلینیکی مرتبط با آنژیوپلاستی با بالن در عروق کرونری سگ مورد استفاده قرار گرفتند تا قبل از استفاده در انسان مورد ارزیابی قرار گیرند. در این آزمایش آسیب اندوتلیال در طی آنژیوپلاستی در زمان باد شدن بالن دیده شد. اولین

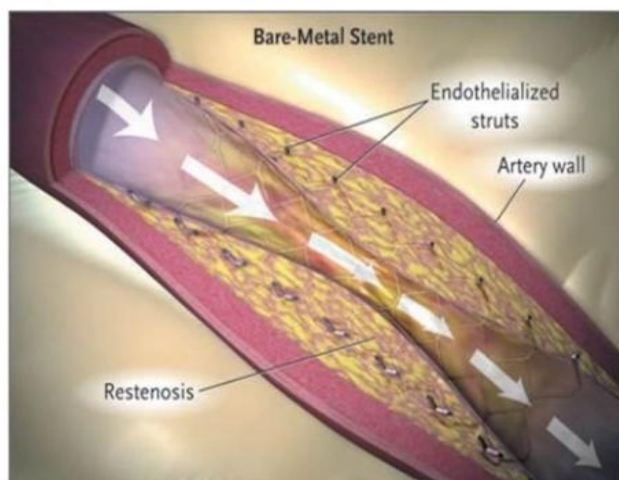
جا شدن پایه‌های استنت روبرو شدند که این عوامل موجب ترمبوز استنت می‌شوند. ایمنی استنت رها کننده دارو به صورت سوال باقی مانده است. بنابراین استنت رها کننده دارو مسائل زیست سازگاری تشدید شده بعدی دارد. کاربرد غیر رضایت بخش هر دو نوع استنت (برهنه فلزی و رها کننده دارو) منجر به ادامه بررسی، اصلاح و بهینه‌سازی استنت‌های جدید شده است که روی بهبود زیست سازگاری استنت تمرکز می‌نماید.⁵

عمل کرده و به روش کنترل شده عامل دارویی را برای اثر بخشی طولانی‌تر آزاد می‌کند و یک داروی ضد تکثیر که از تکثیر بیش از اندازه سلول‌های ماهیچه‌ای صاف جلوگیری می‌کند. در نسل اول این استنت‌ها از داروی Paclitaxel و Sirolimus و در نسل دوم به دلیل خواص فارموکینتیک بهتر از Everolimus و Zotarolimus استفاده شده است. این تجهیزات پزشکی جدید ابداع شده با مشکلاتی جدیدی مثل واکنش حساسیت‌زایی بالا، فقدان تشکیل اندوتلیال و جا به



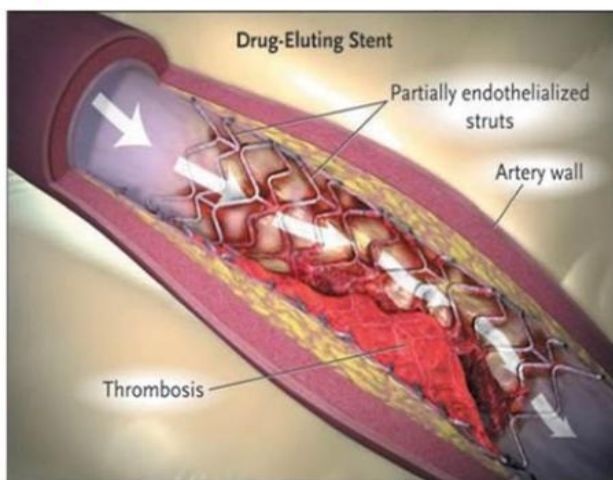
تصویر 1- سطح مقطع رگ کرونری (A) بعد از ایمپلنت کردن استنت فلزی برهنه (فوری) (B) شش ماه بعد از ایمپلنت کردن استنت فلزی برهنه، ری - استنوسیز درون استنت به وضوح مشاهده می‌شود.³

A) Restenosis:



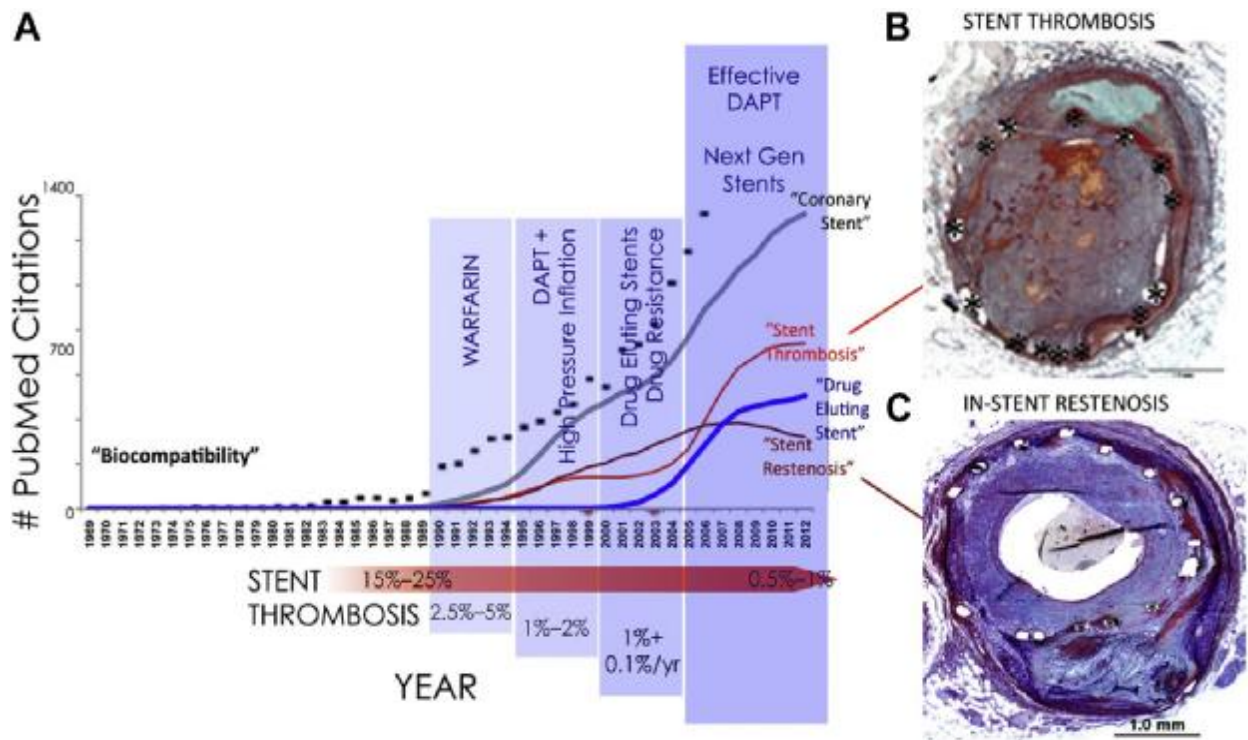
BMS

B) Thrombosis:



DES

تصویر 2- بروز ری - استنوسیز در استنت فلزی برهنه (BMS) و ترمبوز در استنت رها کننده دارو (DES).⁶



تصویر 3- (A) گزارش سالیانه PubMed برای زیست سازگاری (نقطه چین) و استنت کرونری (خاکستری) پیوستگی موقتی آنها را نشان می‌دهد. همچنین ترمبوز استنت (قرمز) و ری - استنوسیز استنت (قرمز تیره) که به صورت کوتاه بعد از نرخ‌های ترمبوز استنت (کمتر از 1 درصد تا بیشتر از 15 درصد) ظاهر شده است.

(B) ترمبوز استنت (C) ری - استنوسیز درون استنت DAPT: درمان دوگانه آنتی پلاکت (Adapted from Alfonso F, Byne RA, Rivero F, Otsuka F, et al.

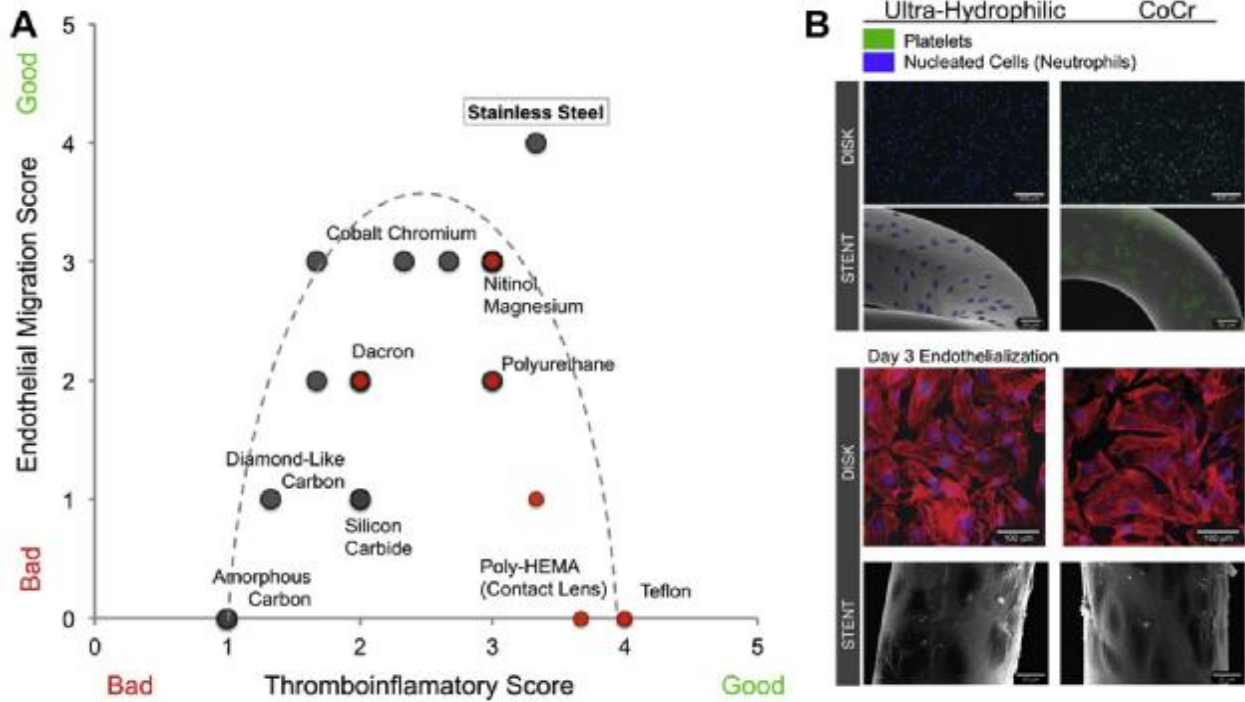
اثرات ترمبوز زود رس در بیماران با سندرم حاد کرونری، یک مطالعه کالبد شکافی انسانی *Ex vivo*)

J Am Coll Cardiol 2014, 63:2510-20; permission⁷

شده به موارد قلبی در 30 روز اول ایمپلنت استنت معمولاً در اثر ایجاد ترومبوز در استنت هستند. هایپرپلازی نئواینتیمال (رشد نامتعارف سلول‌های جدید جداری رگ) یا ری - استنوسیز، دلایل اصلی شکست و ناکارآمدی استنت های فلزی برهنه پس از خطر ترومبوز زود هنگام هستند. ری - استنوسیز درون استنت از پاسخ ایمنی کنترل نشده توسط شکست اندوتلیوم محل و آسیب به دیواره مجرای رگ ناشی می‌شود. ری - مدلینگ مجرا پس از آسیب توسط مواردی مانند تکثیر بیش از حد سلول‌های عضله صاف، نفوذ درون لومن مجرا و دفع ترکیبات خارج ماتریکس سلولی مشخص می‌شوند.⁸

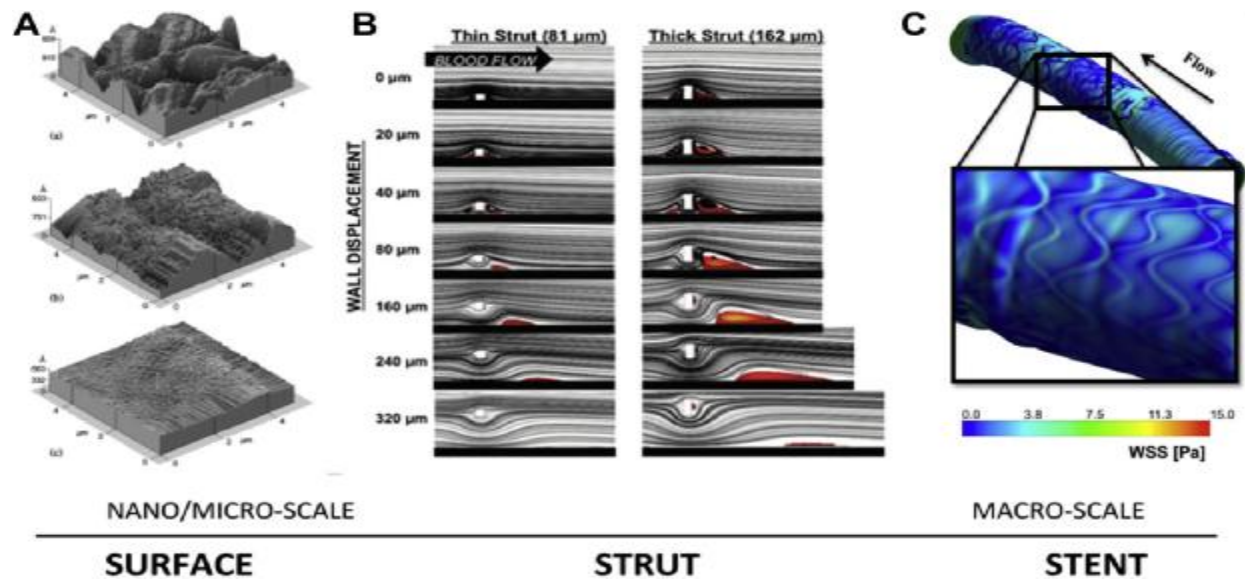
محدودیت‌های استنت‌های فلزی برهنه

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. مد قالب شکست استنت مذکور ترومبوز حاد است که در غیاب درمان‌های دوگانه ضد پلاکت، می‌تواند بالای 24 درصد باشد. ترمبوز استنت به طور مشخص در 30 روز رخ می‌دهد و می‌تواند باعث بسته شدن ناگهانی مجرا شود. این موضوع باعث انفراکتوس قلبی غیرکشنده و یا مرگ خواهد شد. مرگ و میر نسبت داده



تصویر 4- (A) میزان سازگاری بیومتریال‌های مختلف با دوام از نظر التهاب ترمبوزی و مهاجرت اندوتلیال. فولاد زنگ نزن بالاترین امتیاز را دارد. (B) بهینه‌سازی ساده سطح برای سطوح فلزی کاهش در چسبندگی پلاکت‌ها را نشان می‌دهد. چسبندگی نوتروفیل و پایداری رشد سلول‌های اندوتلیال روی سطح درمان شده فوق آب دوست با سطح فلزی کبالت - کروم در مقایسه با HEMA هیدروکسیل متاکریلات⁷

Data from Sprague EA, palmaz JC. A model system to assess key vascular responses to biomaterials *J Endovasc Ther* 2005; 12: 594-604



تصویر 5- ژئومتری چند مقیاسی نقشی حیاتی در ایجاد محیط زیست سازگار دارد

(A) Ranjan A9 Webster TJ. توپولوژی سطح نانو مقیاس / میکرو مقیاس.

(B) Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, et al. ابعاد پایه‌ها.

(C) Obrien CC, Kolandaivelu K, ژئومتری استنت وقتی در محل قرار می‌گیرد باید در حالت یکپارچه سازگار باشد.

Broen J et al.

همراه شدند (پایه‌های استنت رها کننده دارو که کمتر از 50 درصد پوشش اندوتلیال در طول سه سال داشتند).¹² 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.¹³ برای مثال شرکت Abbott Vascular نسلی از استنت آزاد کننده Everolimus به نام استنت (V و Serria) XIENCE را توسعه داده است. آلیاژ متفاوت (کروم - کبالت)، پوشش پلیمری (فلئورو پلیمر) و داروی ضد رستنتوتیک که نسبت به نسل اول بهبود یافته که در نتیجه باعث افزایش رشد اندوتلیال در *In Vitro* و *In Vivo* در مقایسه با نسل اول استنت دارویی شده است. همچنین در آزمایشات کلینیکی به صورت تصادفی و با دو بار تکرار، استنت XIENCE V نتایج ایمنی بهبود یافته‌ای در مقایسه با استنت‌های رها کننده Paclitaxel (نسل اول) نشان داد. سایر روش‌ها برای نسل دوم استنت دارویی شامل استفاده از پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر و پوشش‌های انتخابی با داروی حل شده ضد رستنتوتیک روی سطح آبلومینال استنت می‌باشند که در این خصوص می‌توان به استنت Synergy ساخت BOSTON SCIENTIFIC اشاره کرد. این استنت از پلیمر زیست تخریب‌پذیر PLGA و داروی Everolimus استفاده می‌کند.¹⁴ بیشترین ابداعات اخیر در توسعه استنت رها کننده دارو، شامل ترکیبی از فن‌آوری‌های موجود هستند که شامل استفاده از آزادسازی دارو از یک پلتفرم قابل جذب استنت،¹⁵ از یک پوشش پلیمری قابل تجزیه بسیار نازک (استنت Orsiro ساخت Biotronik)¹⁶ یا ترکیب شده با گرفتن سلول‌های اندتلیال است (استنت Combo ساخت OrbusNeich).¹⁷

دلایل اساسی ناسازگاری استنت

سازگاری استنت فلزی برهنه ناشی از دو پارامتر ماده استنت و طراحی است در صورتیکه موثر بودن استنت رها کننده دارو علاوه بر پارامترهای بالا شامل پلیمرهای استفاده شده برای پوشش و رها سازی داروهای ضد تکثیر نیز می‌باشد. ملاحظات طراحی مانند ضخامت پایه، طراحی سلول و خواص مکانیکی به طور پیوسته در حال بهینه سازی هستند ولی پوشش‌های پلیمری و اثرات باقیمانده دارو مسئله‌ای پیچیده بوده و باعث افزایش التهاب، تأخیر در

استنت فلزی برهنه از آلیاژهای فلزی گرید پزشکی ساخته می‌شود. اولین آنها استنلس استیل 316L است، اما در حال حاضر بیشتر از آلیاژهای کبالت - کروم و آلیاژهای پلاتین استفاده 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 نازک تری با استحکام شعاعی کافی برای استنت طراحی کرد و این موضوع منجر به طراحی مجدد ساختار استنت برای افزایش کارایی می‌شود. این مزیت در استنت Orsiro به خوبی دیده می‌شود. طراحی استنت در آینده به استنت‌های با پایه‌های نازک‌تر، میکرو استنت‌ها، استنت‌های نانو هیبریدی و استنت‌های بدون پلیمر توسعه داده خواهد شد. استنت‌های ساخته شده از المنت‌های سینوسی از جنس فولاد زنگ نزن و کبالت - کروم نرخ ترمبوز نیمه حاد پس از ایمپلنت کردن استنت را به میزان زیادی کاهش داده است، اگر چه نرخ ری - استنوسیز همچنان بالا باقی مانده است.⁹ چسبندگی سلول‌های اندوتلیال و کشیدگی آنها روی سطح فیلم Poly (Dimethylsiloxane) میکرو - پترن شده و نانو زبر شده افزایش می‌یابد.

ترمبوزنیستی زود هنگام استنت در محیط با خطر بالا می‌تواند در اثر طراحی استنت، گسترش و پوشش‌های پلیمر - دارو رخ دهد.⁷

استنت‌های رها کننده دارو

استفاده سیستمیک دارو پس از ایمپلنت کردن استنت فلزی برهنه برای کاهش ری - استنوسیز ناموفق بود، زیرا از غلظت‌های کم دارو و به ویژه استفاده غیرهدفمند جهت رسیدن به نئواینتیما استفاده شده بود. استنت‌های آزاد کننده عوامل ضد تکثیر موضعی به صورت هدفمند جهت کاهش ری - استنوسیز در 2003 معرفی شدند. استنت رها کننده دارو تأثیر بیشتری در جلوگیری از تکثیر بیش از حد نئواینتیما (بالای 10) در مقایسه با استنت فلزی برهنه نشان داد.¹⁰ از معایب این تکنیک می‌توان به تحویل موضعی عروقی غیرهدفمند عوامل ضد تکثیر نظیر رامپایسین یا آنالوگ‌های آن و استفاده از عوامل غیر تخصصی برای جلوگیری از تکثیر همه سلول‌ها نام برد.¹¹

آزادسازی عوامل ضد تکثیر با یک تأخیر چشم‌گیر در بهبود و ساخت اندوتلیال مجدد در مکان انبساط استنت

Endeavor Resolute) طراحی شده‌اند و شامل فن آوری پوشش چند لایه (Xience V) و استنت‌های خود منبسط شونده طراحی شده برای مقاومت در برابر فشار (Promus Element) می‌شوند. مطالعه، نتایج طولانی مدت PCI را با N-DES در برابر O-DES و BMS را به منظور نشان دادن قابلیت کاهش خطر ری - استنوسیز، LST و مرگ و میر با هم مقایسه می‌کند. هر چند اثر مهمی برای ترمبوز مشاهده نشده است. دوره درمان دوگانه ضد پلاکت توصیه شده برای جلوگیری از ترمبوز برای هر دو نسل قدیم و جدید استنت رها کننده دارو در بیماران بدون تغییر باقی ماند.^{19 و 20}

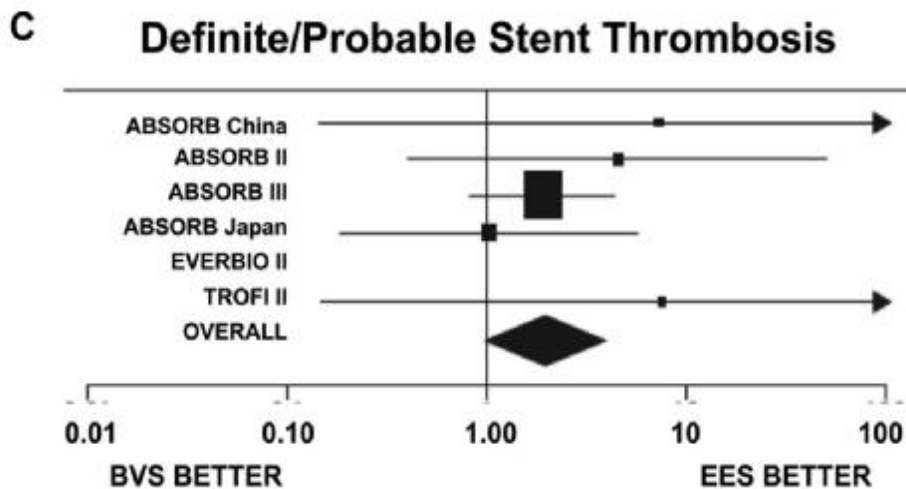
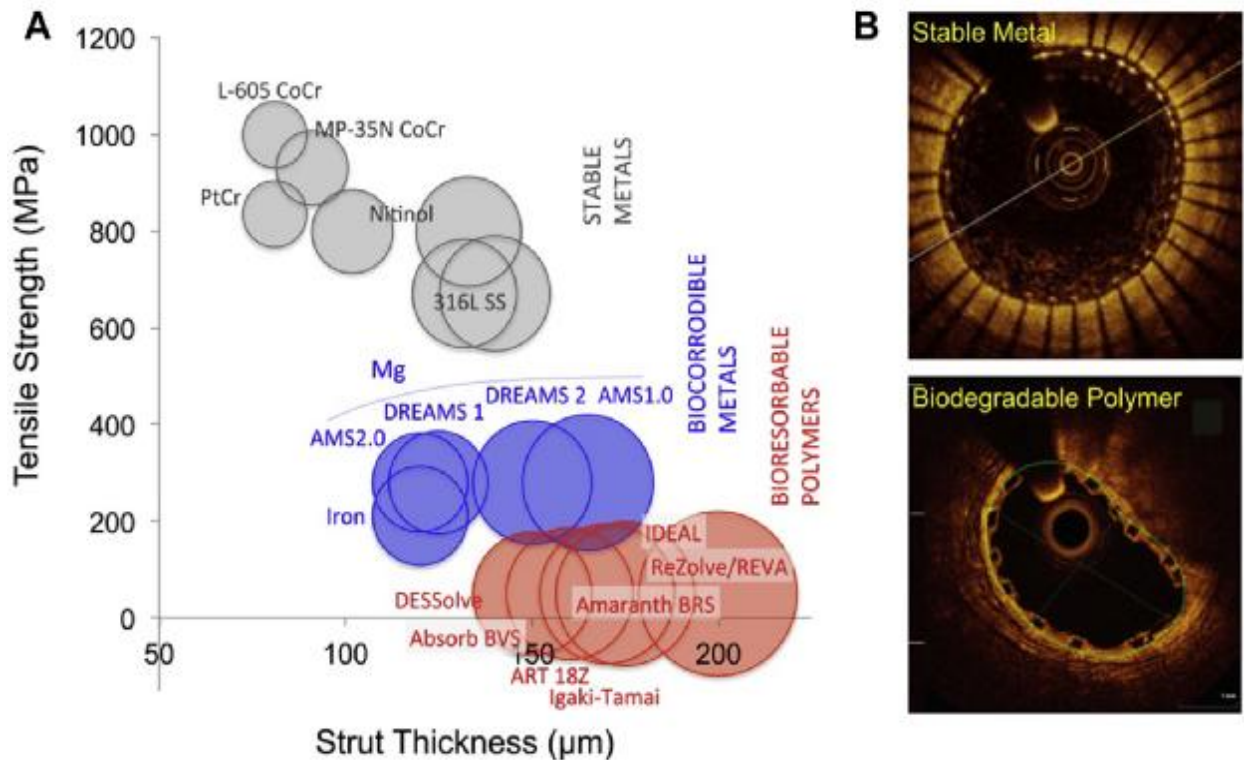
تأخیر در تشکیل اندوتلیال مجدد

سرعت تشکیل اندوتلیال مجدد یک پیش بینی مهم نتایج کلینیکی برای کار آمدی استنت هاست. آسیب عروقی متوالی باعث مهاجرت سلول‌های اندوتلیال از بخش‌های سالم کرونری مجاور یا تازه گرفته شده از سلول‌های جد (پیشرو) اندوتلیال (EPC) و تشکیل اندوتلیال مجدد عروق آسیب دیده می‌شوند. اگر چه داروهای Rapamycin و Paclitaxel به طور مؤثر مانع رشد سلول اندوتلیال و لانه گزینی EPC و تکثیر در *In vitro* می‌شوند. یک مطالعه تشریحی مورفولوژی عروق کرونری بیماران را بعد از ایمپلنت کردن استنت رها کننده دارو و استنت فلزی برهنه با هم مقایسه نموده و تأخیر در معالجه عروقی و اندوتلیال سازی ضعیف را در دوره مشابه در خصوص استنت رها کننده دارو نشان داده است. در گروه نسل اول استنت رها کننده دارو، مدارک نشان داد که 60 درصد بیماران دارای LST بودند همچنین یک نرخ 45 درصدی از مرگ برای بیمارانی که از DES-LST رنج می‌بردند، گزارش شده است. اندوتلیال سازی مجدد به وضوح در استنت برهنه فلزی در مقایسه با استنت رها کننده دارو بالاتر بود.^{21 و 22}

ایجاد اندوتلیال مجدد و عملکرد ضعیف سلول‌های اندوتلیال می‌شوند.¹⁸

ترمبوز نیک ذاتی

استنت‌ها به طور ذاتی یک جسم خارجی در بدن و در دیواره رگ هستند، لذا چسبندگی پلاکت را القا کرده و لخته سازی را فعال می‌کنند و منجر به ترمبوز می‌شوند. ایمپلنت نمودن استنت نیاز به بازدارندگی فعالیت پلاکت‌ها دارد. اخیراً نرخ‌های پایینی از ترمبوز زود رس (1 تا 2 درصد) با استفاده از درمان دوگانه آنتی پلاکت و آسپرین و یک Thienopyridine پیش‌بینی شده است. این روش برای تعدادی از بیماران با خطر خونریزی بالا یا نیازمند به جراحی امکان‌پذیر نیست و با افزایش خطر قابل توجه بیماری شامل خون ریزی گوارشی همراه است. همچنین خطر پاسخ زیر جلدی ضد پلاکت وجود دارد که ترمبوز استنت را افزایش می‌دهد. جهت کاهش وقوع حوادث ترمبوتیک دیر هنگام، درمان دوگانه ضد پلاکت جدید توصیه شده و به صورت متوالی بعد از جایگزاری استنت رها کننده دارو باید انجام گیرد. اگر چه توافق آرا روی موثر بودن یک رژیم وجود ندارد. در یک مطالعه گروهی که به تازگی انجام شده است، نسل جدید استنت رها کننده دارو یک بهبود متعادل در نتایج کلینیکی مقایسه شده با نسل قدیم این استنت‌ها فراهم شده است. استنت رها کننده دارو قدیمی کلاسه شده در این مطالعه، اولین نسل استنت‌های مذکور بودند که شامل یک پلتفرم فلزی برهنه و آزادسازی داروی Paclitaxel یا Sirolimus می‌شدند (Cypher, Taxus Liberte). استنت رها کننده دارو جدید کلاسه شده در این مطالعه شامل استنت‌های آزاد کننده دارو بدون التهاب Zotarolimus کوپل شده با یک سیستم پلیمری زیست سازگار (BIOLINX) بودند. این استنت‌ها جهت گسترش مدت در معرض قرارگیری دارو در مجرای رگ



تصویر 6- (A) مواد با استحکام کم نیاز به پایه‌های بزرگ‌تر دارند. به عنوان یک اصل فلزات پایدار (خاکستری) نسبت به فلزات قابل تخریب زیستی (منیزیم و آهن: آبی) قوی‌تر هستند، همچنین هر دو گروه این فلزات نسبت به پلیمرهای قابل جذب زیستی (قرمز) دارای استحکام بیشتری می‌باشند.

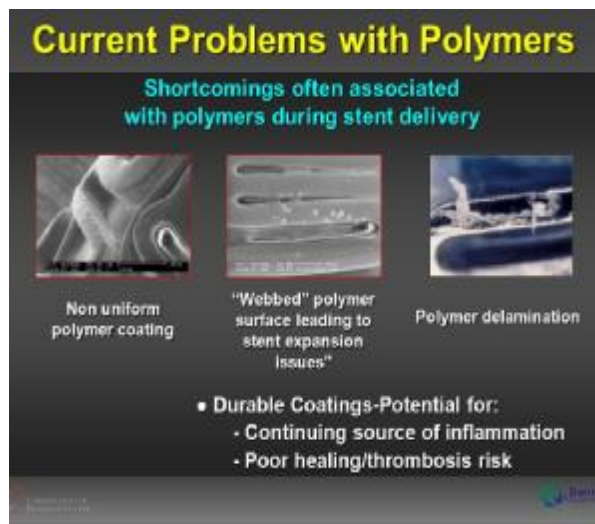
(B) فلزات پایدار حمایت شعاعی عالی را فراهم می‌کنند (سطح مقطع مدور) ولی برای BVS نیاز به بهینه‌سازی بیشتری می‌باشد (سطح مقطع بیضی شده است).

(C) داده‌های اولیه کلینیکی افزایش خطر ترمبوز داربست را در BVS نشان می‌دهند (Adapted from Cases S, Byrne RA, Ndrepepa G et al)

مورد مطالعه داربست‌های عروقی قابل جذب زیستی رها کننده Everolimus در برابر استنت‌های فلزی رها کننده Everolimus در یک متاآنالیز آزمون‌های کنترل شده تصادفی بوده‌اند.

⁷(Lancet 2015; 387 (10018): 537-44)

فلز - پلیمر رخ می‌دهد. در معرض قرار گرفتن زیر لایه فلزی که دارای خاصیت ترمبوژنیک است به التهاب کرونری و واکنش‌های حساسیتی شدید می‌انجامد. این شکست‌ها به همراه هم تولید مجدد اندوتلیال را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در زمان حال هیچ پلتفرم استنتی به اندازه کافی به هدف دست نمی‌یابد.²⁷



تصویر 7- مشکلات پوشش‌های پلیمری استنت (پوشش غیر یکنواخت، تغییر بافت سطح پلیمر در اثر انبساط استنت، لایه لایه شدن پوشش پلیمری)²⁸

بهینه‌سازی استنت‌های جدید

هدف پوشش‌ها افزایش بی اثر سازی ایمپلنت‌های فلزی است که می‌تواند روی کاهش ترمبوژنیک اثرگذار باشد. ولی در کل روی کاهش نرخ‌های ری - استنوسیز بی‌اثر هستند. مثال‌هایی از این پوشش‌ها شامل طلا، الماس شبه کربن (DLC)، کربن پیرولیتیک، کاربید سیلیسیم و فسفریل کولین هستند. فسفریل کولین از خود خواص غیر ترمبوژنیک در *In Vitro* نشان داده است. اگر چه در *In Vivo* در تشویق ایجاد اندوتلیال رد شد و در نهایت روی نرخ ترمبوژ استنت بی‌اثر بود. به طور موازی افزایش زیست سازگاری استنت به طور فعال دنبال شده و به پاسخ میزبان وابسته است. پوشش‌های یاد شده به دلیل اینکه فقط روی یکی از جوانب زیست سازگاری عروق تمرکز کرده بودند رد شدند (برای مثال فقط ترمبوژنتیک). استنت‌های پوشش داده شده با هپارین یک مثال در این مورد است.

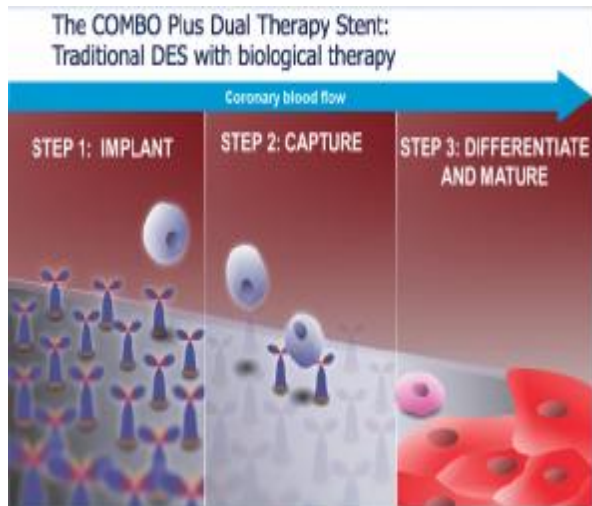
دکتر اصغر صادق آبادی - زیست سازگاری استنت‌های کرونری قلب

حساسیت‌زایی شدید پلتفرم فلزی و پوشش پلیمری

حساسیت شدید به آلیاژهای فلزی مانند کروم، مولیبدن و نیکل در 10 درصد بیماران که ایمپلنت استنت فلزی برهنه را متحمل شده بودند، قبلاً مورد بررسی قرار گرفته است. اگرچه پاسخ‌های التهابی برای فولاد زنگ نزن در مقایسه کمتر بودند. حساسیت شدید به آلیاژ استنت‌های فلزی برهنه همراه شده با ری - استنوسیز در محدوده 20-15 درصد بوده است.²³ همچنین واکنش‌های حساسیتی شدید در پوشش‌های پلیمری استنت‌های رها کننده دارو مشاهده شده‌اند. نسل اول استنت‌های رها کننده دارو پوشش داده شده با پلیمر پلی - اتیلن و نیل استات به وضوح پیش التهاب نشان داد. این مورد در یک مطالعه پیش کلینیکی زمانی که کویلیمر به عنوان یک ماتریکس رها سازی آنتی ژن استفاده شد، مورد بررسی قرار گرفت و یک پاسخ التهابی در 25 درصد خرگوش‌ها را نشان داد.²⁴ در بیماران تشریح فوری کرونری بعد از ایمپلنت کردن استنت رها کننده دارو پاسخ التهابی اولیه را با نفوذ *Eosinophilic* در بافت همبند پوششی ادونتیتیا نشان داد. در حالت‌های شدید، استنت رها کننده دارو عوارض کلینیکی پیچیده‌ای که شامل پایین افتادگی هسته *Necrotic* در ری - استنوسیز درون استنت و ترمبوژ دیر هنگام استنت و جلوگیری از بهبود عروقی بودند را نشان داد. یک مطالعه پیش کلینیکی در مدل خوکی افزایش‌های تدریجی و پیشرونده در *Eosinophilic*، نفوذ *Granulomatous* را نشان داد. پس از ایمپلنت اولین نسل استنت رها کننده دارو (Cypher با داروی *Sirolimus*)، شروع در 28 روز و افزایش به 60 درصد در مدت شش ماه مشخص شد.²⁵

یکپارچگی و چسبندگی ضعیف پوشش

اهمیت دیگر از نظر ایمنی استنت، یکپارچگی پوشش بعد از شیاردگی و انبساط است. با وجود اینکه استنت‌های رها کننده دارو به طور گسترده از نظر تجاری قابل دسترس بوده و به عنوان یک تجهیز ایمن توسط FDA ثبت شده‌اند ولی مطالعات کمی در خصوص احتمال لایه لایه شدن پوشش آن انجام گرفته است.²⁶ پوشش‌های پلیمری استنت‌های رها کننده دارو نقش گسترده‌ای در ترک خوردن سطح ایفا می‌کنند. پیلینگ و ورقه ورقه شدن در سطح مشترک



تصویر 8- استنت Combo ساخت OrbusNeich³⁵

استنت‌های قابل جذب زیستی

انجام آنژیوپلاستی با استنت قابل جذب مزایای بالقوه زیادی نسبت به استنت‌های نسل حاضر (استنت‌های فلزی بدون پوشش و استنت‌های با قابلیت رهایش دارو دارا می‌باشد. از لحاظ فیزیولوژیکی، عدم حضور یک داربست فلزی صلب می‌تواند ترمیم رگ را آسان‌تر نماید همچنین با تنش برشی وارده سازگاری بیشتری داشته و اتساع طولانی مدت بهتری را به دلیل بازسازی رگ فراهم نماید. پس از جذب زیستی، استنت‌های نسل جدید برخلاف استنت‌های فعلی مشکل ایجاد ترمبوز نخواهند داشت. همچنین در غیاب جسم خارجی درمان طولانی مدت با مواد ضدپلاکت و سایر داروها کاهش می‌یابد. مزیت دیگر استنت‌های قابل جذب این است که در طولانی مدت مانعی برای درمان‌های احتمالی آینده مانند آنژیوپلاستی مجدد و گرافت بای - پس عروق کرونری نمی‌باشد.³⁶ خواص ایده‌آل مواد استنت زیست تخریب‌پذیر در جدول 1 نشان داده شده است.

این نوع برای کاهش ترمبوز طراحی شده است، اما اثری روی تکثیر بیش از حد نئوپلاستیک ندارد.^{30 و 29} در ادامه بعضی از تلاش‌های اخیر برای توسعه زیست سازگاری استنت‌ها شرح داده می‌شوند.

شتاب دادن تولید اندوتلیال

تشکیل اندوتلیال مجدد نقش کاملی در بهبود عروق بعد از ایمپلنت کردن استنت ایفا می‌کند. پوشش دادن سطح استنت با موادی که ساخت اندوتلیال را شتاب می‌دهند یک روش درمانی مهم است. بر اساس مطالعات، برای پوشش استنت از گرفتن (به دام اندازی) سلول‌های پیشرو اندوتلیال (EPC) با یک پلی ساکارید واسطه و Murine Monoclonal آنتی بادی انسانی CD34 مثبت استفاده شده و در آزمایشات انسانی امکان‌پذیری آن ثابت گردید.³¹ استنت بیومهندسی شده Combo (Orbus Neich) با هدف افزایش ایجاد اندوتلیال توسط به دام اندازی سلول‌های جد پیشرو اندوتلیال با آنتی بادی CD 34 پوشش داده شده است. این استنت همچنین از پوشش پلیمری زیست تخریب‌پذیر محتوی داروی Sirolimus استفاده می‌کند. فن‌آوری استفاده شده در این استنت ترکیبی است و از مزیت استنت‌های نسل دوم و فن‌آوری گرفتن سلول‌های اندوتلیال پیشرو توسط پوشش آنتی بادی CD34 روی سطح لومینال خود استفاده می‌کند. این استنت با پوشش بیولوژیکی خود به طور فعال مورفولوژی رگ را ترمیم می‌کند.^{32 و 33} این فن‌آوری دو گانه باز تولید اندوتلیوم مجرای رگ را بهبود بخشیده و مدت درمان دوگانه آنتی پلاکت را کوتاه می‌سازد. آزمون‌های کلینیکی تصادفی HARMONEE و RECOVERY کارایی استنت COMBO را برابر نسل دوم و نسل‌های جدیدتر استنت‌های رها کننده دارو نشان دادند.³⁴

بنابراین به صورت معمول در حالت آلیاژی با طیف گسترده‌ای از عناصر گوناگون استفاده می‌شود. منیزیم فلز ساختاری سبکی است ولی نسبت استحکام به وزن آلیاژهای رسوب سختی منیزیم قابل مقایسه با آلیاژهای استحکام بالای آلومینیم و آلیاژهای فولاد است. در نتیجه یک داربست قابل جذب منیزیمی دارای استحکام شعاعی مناسب برای اتساع یک باریک شدگی آترواسکروتیکی را داشته 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 ترمبوژنیک هستند. منیزیم الکترونگاتیوی بیشتری نسبت به سایر فلزاتی که برای ایمپلنت‌ها استفاده می‌شوند دارد، لذا خواص ضد ترمبوژنیک در درون بدن از خودش نشان می‌دهد. لازم به ذکر است که آلیاژهای حاوی آلومینیم به دلیل عدم زیست سازگاری برای کاربرد در بدن مناسب نیستند. همچنین آلیاژ حاوی کلسیم نیز به دلیل تداخل در عملکرد قلب برای ساخت استنت توصیه نمی‌شوند. Biotronik از آلیاژ منیزیم WE43 همراه با پوشش PLLA حاوی داروی Sirolimus برای ساخت استنت زیست جذب‌پذیری به نام Magmaris استفاده نموده که نتایج کلینیکی قابل قبولی داشته است.^{38,39}

نانو تکنولوژی برای ره‌ایش کنترل شده داروها و طراحی استنت جدید برای برقراری مجدد جریان خون قلب

نانو ذرات به طور گسترده در سیستم‌های گوناگون ره‌ایش دارو به کار رفته‌اند ولی مطالعات کمی در مورد سطوح استنت پوشش داده شده با نانو ذرات گزارش شده است. به تازگی یک پوشش فعال نانو از طریق فناوری پوشش‌دهی الکتروپوزیشن کاتیونی با موفقیت روی سطح استنت فلزی رسوب داده شد. سینتیک ره‌ایش این استنت رها کننده نانو ذرات در *In Vitro* و امکان‌پذیری در *In Vivo* ارزیابی گردید. بررسی کنندگان نتیجه گرفتند که پلتفرم از جنبه زیست‌سازگاری عروقی منحصر به فرد است و دارورسانی مؤثر قابل مقایسه با استنت رها کننده دارو دارد. موفقیت دیگر نانوذرات، سیستم دارو رسانی ترکیبی است که شامل سلول‌های اندوتلیال بارگذاری شده با نانوذرات مغناطیسی روی استنت SS 304 است. این پوشش به جای پوشش

دکتر اصغر صادق آبادی - زیست سازگاری استنت‌های کرونری قلب

جدول 1- خواص ایده آل برای مواد زیست تخریب‌پذیر استنت

زیست سازگاری خوب

قابلیت انعطاف کافی

استحکام شعاعی کافی با حداقل برگشت فتری

رادیوپاک بودن کافی برای مشاهده و تصویر برداری

توانایی تسهیل ره‌ایش دارو

قابلیت مهندسی شدن و تنظیم زمان بندی تخریب

Abbott Vascular از PLLA برای تولید یک داربست

عروقی قابل جذب زیستی استفاده کرد. این استنت با پل‌های خطی درونی متصل شده است و ضخامت پایه‌ها $150 \mu\text{m}$ بوده و به شکل زیگ - زاگ می‌باشد و با بالن منبسط می‌شود. سطح استنت با پلی - دی - ال - لاکتیک اسید (PDLA) محتوی داروی Everolimus (یک ماده مشتق شده از Rapamycin) پوشش داده شده است. این عمل به منظور توسعه یک استنت رها کننده دارو قابل جذب انجام شد. داربست عروقی قابل جذب از Everolimus برای تأثیر روی کاهش واکنش التهابی استفاده می‌کند.³⁷ روش دیگر استفاده از آلیاژ منیزیم به عنوان پلتفرم استنت می‌باشد. منیزیم یک ماده معدنی مورد نیاز برای عملکردهای فیزیولوژیکی گوناگون در بدن انسان است. جذب روزانه منیزیم در یک رژیم غذایی غربی برای جلوگیری از کمبود این ماده کافی است ولی برای سایر کشورها نیاز به تحقیق می‌باشد. از سرم منیزیم با غلظت‌های بالاتر از نرمال برای محافظت در برابر بیمارهای گوناگون استفاده می‌شود. غلظت خارج سلولی منیزیم توسط کلیه‌ها تنظیم می‌شود و کاتیون‌های اضافی منیزیم به طور مؤثر در ادرار دفع می‌شود. خوردگی منیزیم بسیار سریع است، لذا برای کنترل سرعت تجزیه، این عنصر را با مواد دیگر آلیاژ می‌کنند همچنین می‌توان از آندایز کردن استفاده نمود. این موارد منیزیم را به یک ماده قابل جذب زیستی و ایمپلنت زیست سازگار ارتقا می‌دهد. اگر چه منیزیم به صورت تجاری با درجه خلوص بالا (بیش از 99/8 درصد)، قابل دسترس است ولی استحکام کم و خوردگی سریعی در فرم غیر آلیاژی دارد.

منجر به التهاب و ترمبوز می‌شوند، در نظر گرفته شده‌اند. با پوشش دادن بخش آبلومینال به تنهایی، می‌توان واکنش‌های التهابی را کم نمود، زیرا از مقدار کمتری پلیمر و دارو استفاده می‌شود. با توجه به نتایج گزارش شده در مورد استنت‌های فلزی یا پلیمری جذب شونده، پوشش استنت هنوز یک پارامتر اصلی و لازم برای تحقیقات آینده است. در بعضی از تحقیقات انجام شده پوشش‌های غیر آلی، زیست‌سازگاری استنت‌ها را بهبود داده‌اند. در هر صورت چالش طراحی یک استنت ایده‌آل برای جلوگیری کامل از ری - استنوسیز و ترمبوز برای مهندسی مدرن و کاردیولوژی هنوز باقی مانده است. با توسعه چشمگیر و رشد نانو تکنولوژی، استفاده از پوشش نانو بیومتریال برای استنت یا سطح اصلاح شده استنت در مقیاس نانو و زیست مهندسی همچنین استنت‌های زیست جذب‌پذیر روش‌های امید بخشی در توسعه استنت‌های آینده می‌باشند.

نتیجه‌گیری

زیست‌سازگاری استنت یک فرایند چند جانبه شامل خون‌سازگاری، عدم ایجاد آلرژی، عدم ایجاد التهاب، همودینامیک مناسب، افزایش سریع و تولید اندوتلیال مجدد و جلوگیری از ری - استنوسیز می‌باشد. استنت فلزی برهنه مستعد ایجاد آلرژی، ترمبوز و ری - استنوسیز است. استنت رها کننده دارو از ری - استنوسیز جلوگیری کرده ولی باعث تأخیر درمان و ایجاد التهاب می‌شود که نتیجه آن افزایش خطر ترمبوز دیر هنگام است. استراتژی‌هایی که بیشترین امید را در افزایش زیست‌سازگاری دارند عبارتند از توسعه فعال ایجاد اندوتلیال مجدد، استنت‌های زیست جذب‌پذیر، نانو تکنولوژی و یا ترکیبی از آنها. ولی هنوز باید محدودیت‌های موجود برای هر کدام از این پیشرفت‌ها و اثر هر کدام روی یکدیگر در سیستم‌های هیبریدی مشخص شوند و نیاز به توسعه بیشتری می‌باشد. در سال‌های اخیر تعداد زیادی ابداعات جدید برای توسعه زیست‌سازگاری استنت‌ها معرفی شده است و در حال تکمیل می‌باشند.

مستقیم PLA روی سطح استنت بکار می‌رود. نانوذرات مغناطیسی بارگذاری شده روی سلول‌های اندوتلیال بهینه سازی و توسط یک میدان مغناطیسی نزدیک سطح استنت هدفمند می‌شود. این سیستم توانایی تولید اندوتلیال مصنوعی و دوز تکرار شونده دارو را دارد. با وجود آنکه نتایج امید بخش گزارش شدند، ولی به ارزیابی‌های حیوانی و کلینیکی بیشتری نیاز است و این ایده هنوز در مرحله آزمایشگاهی است.^{40،41}

سطوح نانو متخلخل

استنت با سطح نانو متخلخل بسیار جذاب است، زیرا به دلیل ناحیه سطحی بیشتر ظرفیت بارگذاری داروی بالاتری دارد که روی پروفایل‌های رهایش دارو تأثیرگذار است.² در یک پروژه، پوشش هیدروکسی آپاتایت نانو متخلخل (یک ماده زیست‌سازگار کریستالی مشتق شده از کلسیم فسفات) با ضخامت $0.3-1 \mu\text{m}$ و تخلخل 40-60 درصد در حجم، توسط MIV Therapeutics, Inc (Vancouver, BC, Canada) توسعه داده شد. این ماده با یک دوز کم داروی Sirolimus تلقیح شد. این استنت پوشش داده شده با هیدروکسی آپاتایت نانو - میکرو متخلخل نتایج امید بخشی در هر دو آزمون حیوانی و کلینیکی اولیه در مدت یک سال نشان داد.⁴³

چشم انداز آینده

ترکیب پوشش با نانو فن آوری و زیست فن آوری یک روش امید بخش برای ترکیب خواص مکانیکی، خواص شیمیایی و زیست‌سازگاری مواد مختلف در استنت فراهم نموده است. همچنین ابداعات جدید امکان افزایش زیست‌سازگاری و خون‌سازگاری استنت‌های کرونری با قابلیت تحویل مؤثر عوامل دارویی برای جلوگیری از رشد بیش از حد نئواینتیما یا برای افزایش رشد و تکثیر ECs به وجود آورده است. در خصوص پوشش‌های پلیمری حامل دارو، ماندگاری پلیمرهای تخریب‌ناپذیر و محصولات اسیدی از پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر به عنوان فاکتورهای اصلی که

Abstract:**Heart Coronary Scaffolds Biocompatibility**

Sadeghabadi A. PhD^{}, Sadrnezhaad S. K. PhD^{**}, Hassanzadeh Nemati N. PhD^{***}
Asefnejhad A. PhD^{***}, Najmoddin N. PhD^{***}, Ghasemi M. MD^{****}*

(Received: 16 June 2020 Accepted: 20 Sep 2020)

Heart-Artery disease are major cause of deaths in industrialized and high-stress countries. Coronary artery atherosclerosis to be the most common cause of morbidity and mortality. Stent invention for CAD treatment was very effective that easily Percutaneous coronary interventions (PCI), including percutaneous transluminal coronary artery angioplasty (PTCA) and coronary artery stenting (CAS).

Coronary stent included metallic scaffold with advance drug therapy. This stents known drug eluting stents (DES). Use of DES remove of limitation of ballon angioplasty but Frist generation of drug eluting stents decrease of in-stent restenosis effectively but delay significantly recovery. In the other hand this stents susceptibility of late thrombosis. This problem led to clear long term clinical complications Therefore, despite obtained improvements, coronary stents still remained no biocompatible with artery.

This review about coronary stent improvement and modification methods that decrease of thrombosis and restenosis. Also the latest progress about coronary implants design that have good biocompatible was offering.

Key Words: Coronary Artery Disease, Biocompatibility, Restenosis, Stent, Thrombosis

^{*} *Researcher of Medical Engineering, Department of Biomedical Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

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

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

^{****} *Professor of Cardiology, Tehran University of Medical Sciences, Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran*

References:

1. Wu K.K., Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu. Rev. Med.* 1996; 47: 315-331.
2. Yan B.P., Gurvitch R., Ajani A.E. Double jeopardy: Balance between bleeding and stent thrombosis with prolonged dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Cardiovasc. Revascularization Med.* 2006; 7: 155-158.
3. M Chadi Alraies et al" Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries" *World Journal of Cardiology*, Aug 26, 2017.
4. Sarno G., Lagerqvist B., Frobert O., Nilsson J., Olivecrona G., Omerovic E., Saleh N., Venetznos D., James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of onew-generation' drug-eluting stents: A report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) *Eur. Heart J.* 2012; 33: 606-613.
5. 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).
6. Alexandra le Bras, Drug-Eluting Stents versus bare-metal stents for vien-graft PCI, *Interventional cardiology*, 04 June, 2018.
7. Kumaran Kolandaivelu, MD, PhD, Farhad Rikhtegar, PhD" The Systems Biocompatibility of Coronary Stenting" *Intervent Cardiol*, 2016.
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. William M Wilson, Nicholas LM Cruden" Advances in coronary stent technology: current expectations and new developments" *Research Reports in clinical cardiology* 2013; 4, 85-96.
10. Luscher T.F., Steffel J., Eberli F.R., Joner M., Nakazawa G., Tanner F.C., Virmani R. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: Biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007; 115: 1051-1058.
11. Thamarasee Jeewandara "Stent technology in the treatment of coronary artery disease" Sep 19, 2017.
12. Huang Y., Venkatraman S.S., Boey F.Y.C., Lahti E.M., Umashankar P.R., Mohanty M., Arumugam S., Khanolkar L., Vaishnav S. In vitro and in vivo performance of a dual drug-eluting stent (DDES) *Biomaterials.* 2010; 31: 4382-4391.
13. Le Feuvre C., Healy-Brucker A., Helft G., Monsegu J., Varenne O., Spaulding C., Collet J.P., Beygui F., Barthélémy O., Choussat R. Long-term follow-up of patients with sirolimus-eluting stents for treatment of bare-metal in-stent restenosis. *Int. J. Cardiol.* 2010; 140: 219-225.
14. Planer D., Smits P.C., Kereiakes D.J., Kedhi E., Fahy M., Xu K., Serruys P.W., Stone G.W. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: Pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and Compare (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011; 4: 1104-1115.
15. Kedhi E., Joesoef K.S., McFadden E., Wassing J., van Mieghem C., Goedhart D., Smits P.C. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): A randomised trial. *Lancet.* 2010; 375: 201-209.
16. Haijun et al. Randomized clinical trial comparing abluminal biodegradable polymer sirolimus - eluting stents with durable polymer sirolimus-eluting stents. *Medicine* (2016).
17. Haude M., Lee S.W., Worthley S.G., Silber S., Verheye S., Erbs S., Rosli M.A., Botelho R., Meredith I., Sim K.H., et al. The REMEDEE trial a randomized comparison of a combination sirolimus-eluting endothelial progenitor cell capture stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013; 6: 334-343.
18. O'Brien B., Carroll W. The evolution of cardiovascular stent materials and surfaces in response to clinical drivers: A review. *Acta Biomater.* 2009; 5: 945-958.
19. Sarno G., Lagerqvist B., Carlsson J., Olivecrona G., Nilsson J., Calais F., Gotberg M., Nilsson T., Sjogren I., James S. Initial clinical experience with an everolimus eluting platinum chromium stent (Promus Element) in unselected patients from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) *Int. J. Cardiol.* 2013; 167: 146-150.
20. Galasso G., Piccolo R., Cassese S., Esposito G., Cirillo P., Leosco D., Rapacciuolo A., Sirico D., De Biase C., Niglio T. Unrestricted use of endeavor resolute zotarolimus-eluting stent in daily clinical practice: A prospective registry. *J. Invasive Cardiol.* 2012; 24: 251-255.
21. Young Yu, Steven G Wise, Bioengineering Stents with proactive biocompatibility, *Interventional Cardiology* (2015).
22. Otsuka F., Vorpahl M., Nakano M., Foerst J., Newell J.B., Sakakura K., Kutys R., Ladich E., Finn A.V., Kolodgie F.D., et al. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and Paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation.* 2014; 129: 211-23.
23. Cihangir Aliagaoglu et al " Relation of Nickel Allergy with in-stent Restenosis in Patients Treated with Cobalt Chromium Stents" *Ann Dermal Vol.* 24, 2012.
24. Ajay D. Padsalgikar" Applications of Plastics in Cardiovascular Devices" *plastics in medical devices for cardiovascular applications*, 2017.

25. Haijun et al. Randomized clinical trial comparing abluminal biodegradable polymer sirolimus - eluting stents with durable polymer sirolimus-eluting stents. *MEDICINE* (2016).
26. Pendyala L., Jabara R., Robinson K., Chronos N. Passive and active polymer coatings for intracoronary stents: Novel devices to promote arterial healing. *J. Interv. Cardiol.* 2009; 22: 37-48.
27. Levy Y., Mandler D., Weinberger J., Domb A.J. Evaluation of drug-eluting stents' coating durability - Clinical and regulatory implications. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* 2009; 91B: 441-451.
28. Basalus M.W.Z., Ankone M.J.K., Houwelingen G.V., Man F.H.A.F.D., Birgelen C.V. Coating irregularities of durable polymer-based drug-eluting stents as assessed by scanning electron microscopy. *Eurointervention.* 2009; 5: 157-165.
29. Hong sub et al" Biocompatible PEG grafting on DLC-Coated nitinol alloy for vascular stents" *Journal of bioactive and compatible polymers* 24(4), 316-328, 2009.
30. Megan Livingston, Aaron Tan" Coating Techniques and Release Kinetics of Drug Eluting Stents" *Journal of medical devices*, 2019.
31. Milosz Jaguszewski et al" The REMEDEE-OCT Study; An Evaluation of the Bioengineered COMBO Dual-Therapy CD34 Antibody- Covered Sirolimus-Eluting Coronary Stent Compared With a Cobalt- Chromium Everolimus-Eluting Stent in Patients With Acute Coronary Syndromes: Insights From Optical Coherence Tomography Imaging Analysis" *Cardiovascular Interventions*, 2017.
32. Vera de Winter" Clinical Outcomes of All-Corner Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome Treated With the COMBO Stent: From the MASCOT and Remedee Registry" *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 74, Issue 13, October 2019.
33. Guowei Fu et al" Direct Adsorption of Anti-CD34 Antibodies on the Nano-Porous Stent Surface to Enhance Endothelialization" *Acta Cardiol Sin* 2016.
34. Laura S. M. Kerkmeijer, Robbert J. de winter, " Long-term performance of the COMBO dual-therapy stent: Results from the REMEDEE Registry", *Cardiovascular Revascularization Medicine*, October 2019.
35. Larsen K., Cheng C., Tempel D., Parker S., Yazdani S., den Dekker W.K., Houtgraaf J.H., de Jong R., Swager-ten Hoor S., Ligtenberg E., et al. Capture of circulatory endothelial progenitor cells and accelerated re-endothelialization of a bio-engineered stent in human ex vivo shunt and rabbit denudation model. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 120-128.
36. Gyeong-won jeong et al, The developing trend in bioresorbable stent for treatment of coronary artery disease, heart failure clinic, October 2018.
37. Hazem khamis, Ahmad Samir" Bioresorbable Vascular Scaffold(ABSORB BVS); first report in egyptian patients with 6 month angiographic/IVUS follow up" *The Egyptian Heart Journal.* Sep 2014.
38. Yuichi Ozaki, Ron Waskman" Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold: Review of the Clinical Evidence" *Cardiovascular Revascularization Medicine*, volume 21, Issue 1, January 2020.
39. John Bennett. Quentin De Hemptinne, Magmaris resorbable magnesium scaffold for the treatment of coronary heart disease: Overview of its safety and efficacy, *Expert Review of Medical Devices*, Jun 2019.
40. Tehmeena Israr Raja" Nanoengineered biomaterials for tracheal replacement" *Nano engineered biomaterials for regenerative medicine*, 2019.
41. Flavio Dormont, Patrik Couvreur" Nanoplumbers: biomaterials to fight cardiovascular diseases" *Material Today*, Volume 21, March 2018, Pages 122-143.
42. Hui-Lian che et al. Novel Fabrication of Micro RNA Nano particle coated coronary stent for prevention of post-Angioplasty Restenosis, *The Korean society of cardiology* (2016).
43. Dov Shimon et al "MIV Therapeutics Inc.s HAP Nano Stent Coating Demonstrates Excellent Biocompatibility and Safety in Coronary Arteries" March 2005.