



انواع استنت‌های قلبی - عروقی و معرفی استنت جذب‌شونده نانوهیبریدی بر پایه آلیاژ منیزیم با قابلیت رهایش کنترل‌شده دارو به‌عنوان راه‌حل جدیدی برای درمان آترواسکلروز عروق کرونری قلب

را دارا بوده و قادر به باز نگه‌داشتن لومن کرونری است. همچنین منیزیم دارای خواص ضد ترمبوژنیک در بدن است. در این مقاله انواع استنت‌ها، مزایا و معایب آن‌ها بررسی شده و استنت‌های جذبی و اجزای استنت نانوهیبریدی منیزیمی به‌عنوان راه‌حل جدید معرفی خواهد شد.

آنژیوپلاستی و استنت‌های کرونری

بیماری‌های عروق کرونری قلب بیشترین دلیل بیماری و مرگ و میر عمومی در جهان و خصوصاً غرب است. علت عمده این بیماری‌ها آترواسکلروزیس است. اگر چه عمل جراحی گرفتاری - پس شریان کرونری برای درمان این بیماری مؤثر است ولی به‌دلیل عوارض زیاد این روش درمانی، توسعه روش‌های درمانی کمتر تهاجمی مدنظر 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 هستند. آنژیوپلاستی اولین بار به‌عنوان آزمایش کلینیکی توسط آندریاس گرانترینگ در اواخر دهه ۱۹۷۰ معرفی شد. در طی این عمل، یک بالون کتر قابل انبساط درون یک شریان وارد شده و تا رسیدن به پلاک آترواسکلروتیک اولیه یا ضایعه رستنتوتیک ثانویه ادامه می‌یابد. سپس توسط بادکردن بالن مجرای تنگ یا مسدودشده باز شده و جریان خون برقرار می‌شود. البته این روش ممکن است باعث آسیب به مجرای خون شود. بازگشت فنری الاستیک رگ، تکثیر نئواینیما و مدل‌شدن 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 کُلپس و به‌هم‌آمدگی شریان است که ممکن است هنگام استفاده از آنژیوپلاستی با بالن رخ دهد. احتمال دارد این مشکل پس از خالی‌کردن بالن یا حتی طی دوره بازیابی پس از عمل آنژیوپلاستی اتفاق بیافتد. در این صورت عمل اورژانسی گرفتاری - پس شریان کرونری تنها انتخاب است. برای غلبه بر این مشکلات، فن‌آوری استنت‌گذاری شریان کرونری ابداع، هدف‌گذاری و توسعه یافت. در این روش یک استنت چین‌دارشده فلزی روی یک کتر بالون

بیماری عروق کرونری قلب علت بیشترین ناتوانی و مرگ‌ومیر در جهان است. بیش از دو دهه است که فن‌آوری استنت معرفی شده و کارایی خود را در جلوگیری از انسداد ری - استنوسیز در مقایسه با آنژیوپلاستی با بالن به اثبات رسانده است. زمانی که ایمپلنت فلزی دائمی بکار می‌رود این تجهیز پزشکی اثراتی بر دیواره داخلی رگ دارد که نتیجه آن بهبود دیر هنگام اندوتلیال خواهد بود. تأخیر در بازسازی اندوتلیال ممکن است به ترموبوز استنت منتهی شود. در سال‌های اخیر استنت‌های رهاکننده دارو نقشی انقلابی در درمان بیماری‌های شریان کرونری داشته‌اند. این استنت‌ها برای کاهش دادن خطر تنگی مجدد شریان در درمان بیماری شریان‌های کرونری ابداع شدند. استنت‌های رهاکننده دارو یک انتخاب مهم درمانی برای بیماران با بیماری عروق کرونری هستند و در سرکوب تکثیر خارج از کنترل نئواینیما در پاسخ به استنت‌گذاری موفق بوده‌اند. اگر چه بهبود در اثر استفاده استنت‌های رهاکننده دارو در کاهش نرخ‌های ری - استنوسیز درون استنتی در مقایسه با استنت‌های لخت فلزی پیشرفت قابل ملاحظه‌ای داشته ولی ایمنی طولانی‌مدت 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 عنوان‌شده، داربست‌های قابل جذب برای غلبه بر این محدودیت ابداع شدند. این تجهیزات داربست موقتی را فراهم کرده و سپس به‌مرور زمان ناپدید می‌شوند. این داربست‌ها از پلیمرها و آلیاژهای فلزی قابل جذب در بدن ساخته می‌شوند. استنت جذب‌شونده باید وظیفه‌ای که برای آن طراحی شده است را در زمان مشخص به انجام برساند، رهایش کنترل‌شده دارو داشته باشد و سپس به تدریج در بدن جذب و ناپدید شود. منیزیم یک ماده معدنی اساسی مورد نیاز برای عملکردهای فیزیولوژیکی گوناگون در بدن انسان است. آلیاژ منیزیم استفاده‌شده برای ساخت این داربست‌ها قابل جذب است و نسبت استحکام به وزن آن قابل مقایسه با آلیاژهای مستحکم فولاد است. در نتیجه یک داربست منیزیمی استحکام شعاعی لازم برای اتساع و از بین بردن باریک‌شدگی آترواسکلروتیکی

قرار گرفته و وارد شریان می‌شود سپس با باد و خالی کردن 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 بعد از آنژیوپلاستی را کاهش می‌دهد. در اواخر دهه ۱۹۸۰ سیگوارت و همکاران اولین موفقیت نصب استنت فلزی بدون پوشش را در شریان‌های کرونری ۸ 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 به‌تنهایی 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 به‌طور پیوسته رشد داشته است. در نتیجه تعداد عمل‌های جراحی که بیشتر از استنت‌گذاری تهاجمی هستند به‌شدت کاهش یافته است. 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 تنگ‌شدگی مجرای خون که توسط پلاک آترواسکلروتیک مسدود شده است، طراحی شده است. لذا شار خون را در پایین دست مجرا تسهیل می‌کند. 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 با باد کردن بالن و با اعمال یک نیروی شعاعی به استنت، قسمت تنگ‌شده 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 به‌نام نئواینتیما پوشیده می‌شود. در بعضی موارد مشاهده می‌شود که نئواینتیما به‌صورت کنترل‌نشده تکثیر یافته و منجر به انسداد مجدد شریان می‌شود. این پدیده هایپرپلاسیا نامیده می‌شود. بروز این مشکل اثر مثبت ایمپلنت کردن را به‌کلی از بین می‌برد. با وجود برخی مزیت‌ها نسبت به آنژیوپلاستی با بالن به‌تنهایی، 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. بکارگیری یک استنت، محدودیت‌های آنژیوپلاستی با بالن به‌تنهایی را رفع می‌کند ولی به‌عنوان یک محرک حاد برای تشکیل ترومبوز و پیشرفت تکثیر بیش از اندازه نئواینتیما نیز عمل می‌کند. لذا جهت کاهش ری-استنوسیز استنت، محققان زیادی در حال توسعه راه‌حل‌های جدیدی از طریق مهار تکثیر سلولی توسط رهایش موضعی عوامل آنتی-ری-استنوتیک هستند. یک راه‌حل انقلابی، توسعه استنت‌های رهاکننده دارو در اوایل سال ۲۰۰۰ بود. استنت‌های کرونری با قابلیت رهایش دارو شامل درمانی ترکیبی

است؛ به این صورت که از یک استنت فلزی به‌همراه داروترایی پیشرفته استفاده می‌شود. این استنت‌ها با نام استنت‌های رهاکننده دارو شناخته می‌شوند. استنت‌های رهاکننده دارو هر دو مزیت پلنفرم فلزی و رهایش یک داروی مؤثر آنتی-ری-استنوتیک را دارد. دارو توسط نصب استنت به محل ضایعه حمل‌شده و توسط لایه نازک پوششی که روی یک استنت کرونری استاندارد قرار دارد، رها می‌شود. بنابراین اولین نسل از این استنت‌ها به‌طور مؤثر نرخ ری-استنوسیز را کاهش داد ولی به‌طور 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 طولانی‌مدت می‌شوند.

محدودیت‌های استنت‌های فلزی برهنه

آلیاژهای فلزی استفاده شده برای تولید استنت‌های فلزی برهنه به‌طور ذاتی با عروق ناسازگار هستند و به‌علت 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 ۲۴ درصد باشد. ترمبوز استنت به‌طور مشخص در ۳۰ روز اول رخ می‌دهد و می‌تواند باعث بسته‌شدن ناگهانی مجرا شود. این موضوع باعث انفراکتوس قلبی یا مرگ خواهد شد. رشد نامتعارف سلول‌های جدید جداری رگ یا ری-استنوسیز، دلایل اصلی شکست و ناکارآمدی استنت‌های فلزی لخت بعد از خطر ترومبوز زود هنگام هستند. ری-استنوسیز درون استنت از واکنش ایمنی کنترل‌نشده به‌دلیل 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 تعیین‌کننده‌ای 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.

استنت‌هایی با قابلیت رهایش دارو:

یک راه‌حل ناتمام و ناقص

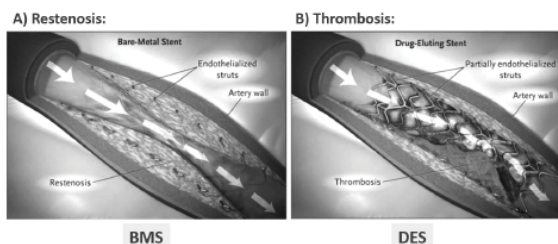
استفاده سیستمیک دارو پس از ایمپلنت کردن استنت فلزی برهنه جهت کاهش ری-استنوسیز ناموفق بود زیرا از غلظت‌های کم دارو و به‌ویژه استفاده غیرهدفمند جهت رسیدن به نئواینتیما استفاده می‌کرد. استنت آزادکننده عوامل ضدتکثیر به‌صورت هدفمند جهت کاهش ری-استنوسیز، در سال ۲۰۰۳ معرفی شدند. استنت‌های مذکور تأثیر چشمگیری 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. آزادسازی عوامل ضدتکثیر موجب تأخیری چشم‌گیر در بهبود و ساخت اندوتلیال مجدد در مکان انبساط استنت شدند. توسعه استنت‌های رهاکننده دارو روی رفع ضعف‌های اصلی تجهیزات اخیر متمرکز است که شامل بهبود آلیاژهای فلزی، پلیمرهای پوشش و داروهای رهاشده هستند. سایر روش‌ها برای نسل دوم این استنت‌ها شامل استفاده از پلیمرهای زیست تجزیه‌پذیر و پوشش‌های انتخابی با داروی حل‌شده ضد رستنتوتیک روی سطح آبلومینال استنت هستند. بیشترین ابداعات اخیر در توسعه استنت‌های رهاکننده دارو، شامل ترکیبی از فن‌آوری‌های موجود هستند که شامل استفاده از یک پلتفرم قابل‌جذب و آزادسازی دارو از یک پوشش پلیمری قابل تجزیه بسیار نازک است. اگرچه این استنت‌ها در کاهش ری-استنوسیز درون استنتی بسیار مؤثر بوده‌اند ولی هنوز نرخ وقوع ری-استنوسیز قابل‌قبول نبوده و رضایت‌بخش نیست. 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 ۳۰ تا ۶۰ درصد در استنت‌های فلزی برهنه و ۶ تا ۱۸ درصد در استنت‌های رهاکننده 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 هستند.

دیرهنگام استنت، نادر ولی بسیار سخت و مشکل‌ساز است (میزان بروز ۰ تا ۰/۲ درصد). یک مطالعه کلینیکی جدید نشان داده است که عوارض ناشی از آن موجب مرگ به دلیل سکنه قلبی در ۴۵ درصد از بیماران خواهد شد. بنابراین این مشکل درحال حاضر یک چالش بزرگ است حال آن‌که ترمبوز حاد/نیمه‌حاد با استفاده از درمان دوگانه ضدپلاکت می‌تواند کنترل و مدیریت شود. مکانیزم دقیق ترمبوز دیرهنگام 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 غیرقابل تجزیه موجب ایجاد حساسیت بالا شده و احتمالاً با مقادیری از داروی باقی‌مانده فعال که رها نشده، واکنش می‌دهند. کاربرد غیر رضایت‌بخش استنت‌های فلزی برهنه و استنت‌های رهاکننده دارو منجر به ادامه بررسی، اصلاح و بهینه‌سازی استنت‌های جدید شد که روی بهبود زیست‌سازگاری استنت تمرکز می‌کند. ابداعات جدید شامل استنت‌های جذبی، مهندسی بافت سطح، مکانیزم‌های تولید مجدد اندوتلیال، نانوتکنولوژی و فیزیک پلازما برای عامل‌دارکردن زیستی استنت‌های کرونری است.

استنت‌های کرونری جذب‌شونده

استنت‌های قابل‌جذب 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 موردنیاز برای حمایت از بافت مجرای شریان باقی بمانند سپس به تدریج در بدن انسان ناپدید و حل شوند. از این طریق بروز پدیده‌های التهابی و در نتیجه تکثیر غیرکنترل‌شده نئواینتیما به شدت کاسته می‌شود. در نتیجه از خطر تنگی مجدد مجرای شریان اجتناب می‌شود. پس از اینکه استنت به‌طور کامل حل شد مجرای خونی از نو شکل گرفته و باز می‌ماند. علاوه بر این بازسازی بافت‌های کنترل‌کننده طبیعی رگ تسهیل می‌شود. همچنین درمان ضدپلاکت 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. درخصوص مواد زیست‌جذب‌پذیر نیاز است تا این مواد زیست‌سازگار باشند و خواص متفاوتی برای فازهای مختلف درمان مجرای شریان مورد نیاز است. در حال حاضر استنت‌های قابل‌جذب 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 به‌عنوان داربست رگ انجام داده، رهایش کنترل‌شده دارو داشته و پس از انجام وظیفه خود به تدریج در بدن جذب شود.



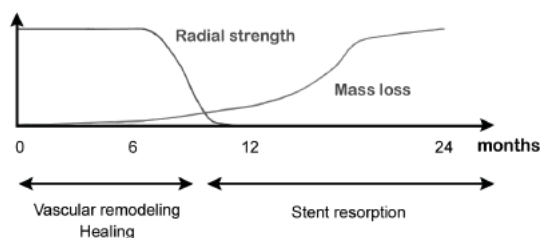
شکل ۱: وقوع ترمبوز در DES و ری-استنوسیز در BMS

براساس زمان وقوع، ترمبوز استنت می‌تواند به چهار نوع «حاد»، «نیمه‌حاد»، «دیرهنگام» و «بسیار دیرهنگام» کلاس‌بندی شود. ترمبوز استنت حاد بین صفر تا ۲۴ ساعت پس از ایمپلنت‌کردن استنت رخ می‌دهد. نیمه‌حاد بین ۲۴ تا ۳۰ روز و دیرهنگام بین ۳۰ روز تا یک‌سال و «بسیار دیرهنگام» بعد از یک‌سال اتفاق می‌افتد. ترمبوز استنت «بسیار دیرهنگام» به دلیل دیرهنگام‌بودن آن کمتر تحت بررسی قرار گرفته و اطلاعات کمتری درباره آن موجود است ولی به‌نظر می‌رسد که استنت رهاکننده دارو، ترمبوز بسیار دیرهنگام را به‌طور متوسط افزایش می‌دهد. به‌همین دلیل، محققان زیادی توصیه کرده‌اند که درمان دوگانه ضدپلاکت برای مدت طولانی‌تر از یک‌سال بعد از ایمپلنت‌کردن این نوع استنت‌ها ادامه یابد. ترمبوز

استنت های کرونری جذب شونده پلیمری

در حال حاضر استنت های قابل جذب زیستی از پلیمرها و معمولاً از PLLA ساخته می شوند. پلی لاکتیک اسید نوعی پلی استر آلیفاتیک ترموپلاستیک قابل تجزیه زیستی و فعال زیستی است که از منابع تجدیدپذیر به دست می آید. مکانیزم جذب این پلیمر از طریق هیدرولیز است. پلیمرها خواص مکانیکی پایینی دارند که موجب می شود این تجهیزات نتوانند به خوبی در مقابل انقباضات شریان خونی پایداری کنند. سیستم حمل و نصب این استنت ها مشابه استنت های دارویی از جنس فلز است. جای گذاری و انبساط مکانیکی رگ مشابه استنت های معمولی و دارویی است ولی پس از ۶ ماه از عمل آنژیوپلاستی مولکول های استنت قابل جذب شکسته شده و انعطاف پذیری و حرکات طبیعی رگ باز می گردد و در نهایت پس از گذشت ۲ سال استنت به طور کامل جذب خواهد شد. تجزیه پلیمرها در کل به دلیل گسستگی پیوندهای کوالانسی بین واحدهای تکرار شونده است. در طی این فرآیند شیمیایی بک بن ها (زنجیرهای اصلی) به الیگومرهای کوچک تر یا مونومرها توسط مکانیزم های هیدرولیز، اکسیداسیون و آنزیمی شکسته می شوند. الگوریتیم های کوچک توسط ماکروفاژها فاگوسیت شده سپس توسط بدن انسان به دی اکسید کربن و آب متابولیز می شوند. همچنین پلیمریزاسیون محصولات جانبی (شروع کننده ها، تثبیت کننده ها و کاتالیزرها) درون بافت های اطراف آزاد می شوند که ممکن است باعث پاسخ های مضر و ناسازگار شوند. در ضمن افزایش سمیت به سبب بالارفتن غلظت های ناحیه ای اسید گزارش شده است. قابل ذکر است که نرخ تجزیه ماتریس پلیمر با آب قابل دسترس شتاب پیدا می کند. آب قابل دسترس بستگی به ساختار شیمیایی (آب دوستی پلیمر، وزن مولکولی، ابعاد، مورفولوژی (کریستالیت و تخلخل) و محیط محلی بافت دارد. آگاهی از رفتار تجزیه برای پیش بینی پلیمرهای زیست جذب پذیر اهمیت دارد زیرا این مسئله روی سنتیک رهاسازی، خواص مکانیکی و زیست سازگاری مؤثر است.

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 ترومبوژنیک هستند. منیزیم الکترون گاتیویته بیشتری نسبت به سایر فلزاتی که برای ایمپلنت ها استفاده می شوند دارد لذا خواص ضد ترومبوژنیک در درون بدن از خودش نشان می دهد. آلیاژهای منیزیم خواص مکانیکی بالایی دارند اما خیلی سریع در بدن انسان حل می شوند. برای حل این مشکل یا از پوشش پلیمری دارای مقاومت خوردگی بالا یا از آلیاژسازی استفاده می شود. استنت منیزیمی قادر خواهد بود خواص مکانیکی خود در مجرای شریان را برای دوره مورد نظر که در طراحی لحاظ شده، حفظ کند. پوشش، دوره خوردگی استنت را طولانی تر می کند لذا خوردگی استنت منیزیمی در محیط خورنده به تأخیر می افتد ولی ممکن است مانند استنت های رهاکننده دارو مشکل ایجاد کند لذا استفاده از پلیمرهای زیست جذب پذیر به عنوان پوشش و حامل دارو ترجیح داده می شود. همچنین از داروهای ضد تکثیر مخلوط با پلیمر زیست جذب پذیر با دوز کنترل شده برای جلوگیری از انسداد مجدد مجرا استفاده خواهد شد. 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 می توان به مواردی مانند خواص مکانیکی، خوردگی، قابلیت ساخت و زیست سازگاری اشاره کرد.



شکل ۲: زمانبندی جذب استنت و ری-مدلینگ شریان

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 استنت های 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 می شود لذا برای کنترل سرعت تجزیه، این عنصر را با مواد دیگر آلیاژ می کنند. این موارد، منیزیم را به یک ماده قابل جذب زیستی و ایمپلنت زیست سازگار ارتقا می دهد. منیزیم فلزی ساختاری سبک دارد ولی نسبت استحکام به وزن آلیاژهای رسوب سختی منیزیم قابل

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

- ۱- انتخاب آلیاژ منیزیم مناسب
- ۲- طراحی ژئومتری استنت برای مینیمم کردن تنش و کرنش بعد از نصب استنت، بهبود توانایی داربست سازی و مقاومت خوردگی
- ۳- بهینه سازی ریزساختار آلیاژ و تولید لوله های آلیاژ منیزیم برای ساخت استنت
- ۴- برش لیزر لوله ها، مهندسی سطح و عملیات سطحی نهایی
- ۵- انتخاب یک پلیمر مناسب به عنوان پوشش و حامل دارو

و تکثیر سلول نشان دهد.

(۷) عمر نگهداری پایداری داشته باشد.

پلی استرهای مصنوعی، خصوصاً پلی استرهای آلیفاتیک مانند پلی (ال-لاکتیک اسید)، پلی (دی، ال-لاکتیک اسید)، پلی (گلیکولیک اسید) و پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) بیشترین استفاده را دارند.

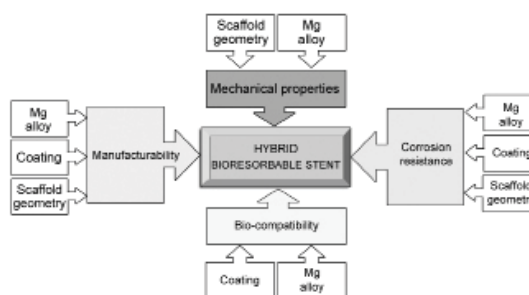
رهای سازی کنترل شده دارو

در نسل فعلی استنت های رهاکننده دارو عوامل ضد تکثیر با یک ماتریس پلیمری غیر قابل تجزیه مخلوط می شوند. رهای سازی کنترل شده دارو از ماتریس پلیمری غیر قابل تجزیه توسط نفوذ کنترل می شود. در ماتریس پلیمر قابل جذب- دارو رهای سازی می تواند در اثر تجزیه پلیمر به علاوه نفوذ رخ دهد. تجزیه پلیمر با دو مکانیزم رخ می دهد. فرسایش بالک و فرسایش از سطح. فرسایش سطح زمانی که آب به داخل پلیمر نفوذ کند، اتفاق می افتد 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 می دهد در صورتی که سایر پلیمرها فرسایش بالکی دارند. همچنین رهای سازی دارو می تواند به وسیله سایر پدیده ها به جز نرخ فرسایش پلیمر تنظیم شود. آب گریزی/ آب دوستی پلیمر می تواند توسط بهینه سازی زنجیره های جانبی در بک بون تنظیم شود و قادر به اثر گذاری روی کینتیک رهای سازی باشد. به علاوه پراکندگی هموزن دارو در ماتریس پلیمر از میزان کریستالیتی پلیمر تأثیر می پذیرد.

داروهای مورد استفاده در استنت های رهاکننده دارو

و استنت جذبی منیزیمی

باتوجه به میزان اثربخشی و انتظارات از استنت طراحی شده می توان از داروهای مختلفی استفاده کرد. داروی مورد نظر با دوز مناسب با پلیمر زیست تخریب پذیر مخلوط شده و به صورت پوشش روی استنت قرار می گیرد. همزمان با تجزیه پلیمر، دوز مناسب دارو در زمان طراحی شده آزاد شده و وظیفه خود را به انجام می رساند. قابل ذکر است طراحی و رهایس مورد نظر با تنظیم دوز دارو، اندازه ذرات دارو و پلیمر، ضخامت پوشش، روش پوشش دهی و گستردگی پوشش انجام می شود. **Sirolimus** یکی از عوامل دارویی مهم برای استفاده در استنت است. این ماده به طور طبیعی تولید می شود و داروی است که ابتدا توسط FDA در سال ۱۹۹۹ برای جلوگیری از رد ایمپلنت کلیه مورد تأیید قرار گرفت. مکانیزم عمل آن به عنوان یک سرکوب کننده سیستم ایمنی بدن به این صورت است که با پروتئین گیرنده اینتراسلولار سلول های صاف رگ های خونی پیوند خورده و سیکل سلول را مختل می کند و جلوی مهاجرت و تکثیر سلول های ماهیچه صاف رگ های خونی



شکل ۳: طرح ارائه شده برای ساخت یک استنت زیست جذب پذیر نانو هیبریدی ساخته شده از آلیاژ منیزیم و پوشش داده شده با پلیمر مناسب

پلیمر های زیست جذب پذیر برای پوشش استنت

یک استنت رهاکننده دارو از سه قسمت تشکیل شده است: یک پلتفرم استنت، یک حامل دارو و یک عامل درمانی. پلیمرهای زیست جذب پذیر می توانند 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 پوشش های پلیمری زیست تخریب ناپذیر رایج هستند. اول، این پلیمرها جهت تجزیه کامل در چندین ماه می تواند مهندسی شود. بنابراین پیچیدگی ها و مشکلاتی که پس از گذشت زمان به دلیل پایداری پلیمر برای استنت پیش می آید حداقل شده و دوره درمان دوگانه آنتی پلاکت کاهش می یابد. دوم، نرخ و پروفایل آزاد سازی دارو می تواند به صورت تنظیم شده دقیق توسط تجزیه پلیمر انجام شود. پلیمرهای زیست جذب پذیر از چندین منبع طبیعی یا مصنوعی ارگانیک ساخته می شوند. پلیمرهای طبیعی مانند کلاژن و فیبرین زیست سازگاری خوبی دارند ولی خطر عفونت و بیروسی و تغییرات در خواص از بچ به بچ دیگر مانع از استفاده آن ها در تولید شده است. پلیمرهای مصنوعی اجازه مهندسی شدن را می دهند زیرا می توان خواص را برای تنظیم دقیق رهای سازی دارو تغییر داد. این تغییرات توسط تغییر در فرآیند ساخت، موقعیت ها و دما برای دستیابی به مواد ایده آل اعمال می شوند. از نظر تئوری، پلیمر زیست جذب پذیر ایده آل باید ویژگی های زیر را داشته باشد.

- ۱) زیست سازگاری خوبی برای حداقل کردن پاسخ های التهابی داشته باشد.
- ۲) محصولات تجزیه آن باید ایمن و بی خطر باشند.
- ۳) یکپارچگی پوشش خوبی ایجاد کند
- ۴) سازگاری خوبی با عوامل درمانی داشته باشد
- ۵) اجازه پخش شدن هموزن دارو در ماتریس پلیمری را بدهد.
- ۶) کینتیک رهای سازی کنترل شده مطابق و همزمان با آبشار درمانی

- [1] Lin mao et al, A Promising biodegradable magnesium alloy suitable for clinical vascular stent application, scientific reports, 11 april 2017.
- [2] Lorenza petrini et al, development of biodegradable magnesium alloy stents with coating, civil and environmental engineering department, politecnico di Milano, Italy 2014.
- [3] 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.
- [4] Mp. sealy et al, pulsed laser cutting of magnesium-calcium for biodegradable stents, Elsevier, Procedia CIRP 42(2016).
- [5] Muddin et al, Surface treatments for controlling corrosion rate of biodegradable Mg and Mg-based alloy implants, school of engineering south Australia, September 2015.
- [6] 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.
- [7] 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).
- [8] 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).
- [9] 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).
- [10] Kotaro Handa " Fabrication of Mg alloy tubes for biodegradable stent application" Materials science and engineering (2013).

را می‌گیرد. **Sirolimus** همچنین به‌عنوان یک سرکوب‌کننده ایمنی در جلوگیری از ری-استنوسیز با سرکوب واکنش التهابی بعد از آسیب رگ خونی عمل می‌کند. پاکلی تاکسل یک داروی ضدسرطان است که باعث القا پلیمریزه‌شدن میکروتوبول‌ها می‌شود. این ماده یک ترکیب دی‌ترپنی با ساختاری پیچیده است که غالباً از گیاه سرخدار گرفته می‌شود. این ماده در حال حاضر در سراسر دنیا به‌عنوان مهم‌ترین ترکیب طبیعی ضدسرطان با مکانیزمی متفاوت از سایر داروهای مشابه در این زمینه برای درمان انواع سرطان‌ها و کاربرد در استنت‌های رهاکننده دارو به‌طور مؤثر استفاده می‌شود. **Everolimus** یک داروی سرکوب‌کننده 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 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده 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. از دیگر عوامل دارویی مورد استفاده در استنت‌های کرونری می‌توان به **Zotarolimus** و **Tacrolimus** اشاره کرد.

نتیجه گیری

باتوجه به مشکلات استنت‌های فلزی برهنه، استنت‌های رهاکننده دارو و استنت‌های پلیمری قابل جذب، نیاز به جایگزینی این تجهیزات با استنتی که مشکلات فعلی را حل کند احساس می‌شود. به همین جهت استنت نانو هیبریدی بر پایه آلایژ منیزیم با قابلیت رهایش کنترل‌شده دارو می‌تواند انتخابی مناسب برای رفع مشکلات و رسیدن به هدف نهایی باشد.