

سیر تکاملی و آینده استنت‌های کرونری زیست جذب پذیر

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

چکیده:

استنت زیست جذب پذیر یک فن آوری جدید است که برای حل مشکلات و کاهش محدودیت‌های استنت‌های فعلی ابداع شده است. داربست ساخته شده از بیومتریال‌های زیست جذب پذیر، پس از ایجاد داربست برای رگ و رهاسازی دارو در زمان معین تخریب و در بدن ناپدید می‌شود. استنت‌های مذکور افق جدیدی در کاردیولوژی مداخله‌ای به وجود آورده‌اند و دارای مزیت‌های بلند مدتی شامل ری - مدلینگ مثبت، کاهش وقوع ترمبوز دیر هنگام و خیلی دیر هنگام استنت، عدم نیاز به درمان طولانی مدت ضد پلاکت، کاهش ری - استنوسیز و عدم ایجاد مانع برای درمان‌های احتمالی آینده می‌باشند. این فن آوری به دلیل اهمیت به سرعت در حال پیشرفت است به طوری که در حال حاضر مراکز تحقیقاتی و شرکت‌های مهندسی پزشکی بسیاری روی استنت‌های زیست جذب پذیر تحقیق می‌کنند. هدف این مقاله بررسی روند توسعه و معرفی داربست‌های کرونری زیست جذب پذیر تأیید شده و با در حال توسعه است.

واژه‌های کلیدی: داربست‌های زیست جذب پذیر، بیماری عروق کرونری قلب، استنت، ری - استنوسیز

زمینه و هدف

فیزیولوژیکی طبیعی و پاتولوژیک گردش خون کرونری یکی از مهمترین موضوعات پزشکی محسوب می‌شود. 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 شریان‌ها است که قلب منبع

آناتومی فیزیولوژیک منبع خون کرونری تقریباً یک سوم همه مرگ‌ها در کشورهای صنعتی و کشورهای با استرس بالا از بیماری شریان کرونری ناشی شده و تقریباً همه افراد مسن حداقل به بعضی از اختلالات گردش خون شریان کرونری مبتلا هستند. به این دلیل درک

نویسنده پاسخگو: دکتر اصغر صادق آبادی
تلفن: 06134146759

* 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

E-mail: Sadeghabadi89@gmail.com

*** 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: 1400/00/00

تاریخ پذیرش: 1400/00/00

موضعی دارو متمرکز گردید. در نتیجه استنت‌های رها کننده دارو متولد شدند. استنت‌های رها کننده دارو شامل سه قسمت اصلی هستند که شامل پلتفرم استنت از یک آلیاژ فلزی با طراحی مش مانند، یک پوشش پلیمری که به عنوان حامل دارو 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 رگ جلوگیری می‌کند. ولی در طولانی مدت این استنت‌ها نیز دچار مشکلاتی شدند. محدودیت‌های استنت‌های دارویی منجر به توسعه سه فناوری جدید شد. اول پوشش دادن استنت‌ها با پلیمرهای زیست جذب پذیر که به سرعت تخریب می‌شوند. دوم استنت‌های بدون پلیمر و سوم استنت‌هایی که به طور کامل جذب می‌شوند.²

استنت‌های با پوشش پلیمری زیست جذب پذیر

وجود یک پوشش پلیمری در استنت، زمینه را برای التهاب مهیا می‌سازد. بنابراین این فرض منطقی است که یک پلیمر زیست جذب پذیر التهاب را کاهش خواهد داد. این رویکرد توسط استنت Synergy که رها کننده داروی اورولیموس است اثبات شده است. استنت مذکور دارای یک پوشش پلیمری زیست تخریب پذیر پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید است که در مدت 4 ماه جذب شده و دارو را با شدت دوز مشابه با استنت‌های رها کننده دارویی نسل دوم آزاد می‌کند. بزرگترین آزمایش به روز این تجهیز، مطالعه Evolve II بود. در این مطالعه به صورت تصادفی در 1684 بیمار از استنت Promus با جنس پلاتین - کروم و پلیمر زیست پایدار و رها کننده اورولیموس و استنت Synergy از جنس پلاتین - کروم با پلیمر زیست تخریب پذیر روی بخش آبلومینال با همان دارو انجام شد. دو سال پیگیری نتایج نشان داد که نرخ شکست ضایعه هدف در بیماران با استنت Promus برابر 9/4% در مقابل 8/5% در بیمارانی که با استنت Synergy درمان شده بودند گردید. در ضمن ترمبوز استنت در بیمارانی که با این استنت درمان شده بودند، در 24 ساعت اولیه پس از ایمپلنت کردن تجهیز مشاهده نگردید. از استنت‌های موفق این نسل همچنین می‌توان به استنت Orsiro اشاره کرد. این استنت از آلیاژ کبالت - کروم با پوشش پلی ال - لاکتیک اسید و داروی سیرولیموس استفاده می‌کند و رکورد دار کوچکترین سطح مقطع پایه در جهان است.^{3,4}

خونی تغذیه کننده خود را دریافت می‌کند. جریان خون در شریان‌های کرونر به طور دقیق متناسب با نیاز ساختار عضله قلبی به اکسیژن تنظیم می‌شود. شایع‌ترین علت کاهش جریان خون کرونر تصلب شرایین است. در افرادی که استعداد ژنتیک نسبت به تصلب شرایین داشته، به چاقی مفرط مبتلا بوده یا دارای شیوه زندگی بدون فعالیت یا فشار خون بالا و آسیب سلول‌های اندوتلیالی رگ‌های کرونر باشند، مقادیر زیادی کلسترول به تدریج در نقاط متعددی از شریان‌های کل بدن در مجاور اندوتلیوم تجمع می‌یابد. این نواحی تجمع کلسترول به تدریج توسط بافت فیبری مورد تهاجم قرار گرفته، اغلب کلسیفینه می‌شوند. 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. 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. انسداد حاد ممکن است از علل مختلفی حاصل شود. پلاک آترواسکلروزی می‌تواند باعث ایجاد لخته موضعی خون به نام ترومبوز شود که می‌تواند شریان را مسدود کند.¹

آنژیوپلاستی

آنژیوپلاستی و درمان از راه پوست در بیماری شریان کرونری شامل تکنیک‌هایی با استفاده از کاتتر برای باز کردن مجرای باریک شده درون شریان توسط ایجاد یک جراحی می‌باشد. در سال 1986 با معرفی استنت‌های فلزی راه حل جدیدی پیشنهاد گردید. اشکال ایمپلنت کردن استنت‌های فلزی برهنه این است که می‌تواند سبب رشد مجدد نئواینتیما شود و همین مشکل منجر به تنگی مجدد شریان می‌گردد. 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 سرکوب کننده سیستم ایمنی مشکل بود، زیرا حفظ غلظت موضعی دارو در بخش استنت شده امکان‌پذیر نبوده و مستعد اثرات جانبی جدی بود. به منظور غلبه بر این مشکلات تحقیق روی تعبیه دارو روی سطح استنت و رهایش

انبساط توسط بالن باید توانایی حفظ شکل را داشته باشند. همچنین استنت خود منبسط شونده باید الاستیسیته کافی برای انبساط داشته باشد. خواص ایده‌آل مواد استنت در جدول 1 خلاصه شده است.⁷

جدول 1- خواص ایده‌آل برای مواد زیست تخریب پذیر استنت

زیست سازگاری خوب
قابلیت انعطاف کافی
استحکام شعاعی کافی با حداقل برگشت فنی
راد یواپک بودن کافی برای مشاهده و تصویر برداری
توانایی تسهیل رهایش دارو

داربست‌های زیست تخریب پذیر

تاکنون پنج داربست زیست تخریب پذیر موفق به اخذ تاییدیه CE MARK برای استفاده در اروپا شده‌اند. این داربست‌ها شامل چهار داربست پلیمری و یک داربست فلزی هستند که در جدول 2 آورده شده‌اند.⁸

جدول 2- داربست‌های زیست تخریب پذیر دارای CE MARK

نام تجاری	سازنده	ترکیب	دارو
Absorb BVS	Abbott (ایالات متحده)	پلی-ال- لاکتیک اسید	اورولیموس
DESOLVE	Elixir (ایالات متحده)	پلی-ال- لاکتیک اسید	نووولیموس
Fantom	REVA (ایالات متحده)	تیروزین پلی کربنات	سیروولیموس
ART 18AZ	Terumo (ژاپن)	پلی-ال- لاکتیک اسید	ندارد
Magmaris	Biotronik (آلمان)	آلیاژ منیزیم با پوشش پلی-ال- لاکتیک اسید	سیروولیموس

استنت‌های بدون پلیمر

اگر پلیمرها زمینه ساز التهاب هستند، استنت‌های بدون پلیمر باید خطر را کاهش دهند. مثالی از استنت‌های بدون پلیمر استنت Biofreedom است. این استنت از فولاد زنگ نزن ساخته شده و داروی Biolimus A9 را آزاد می‌کند. استنت مذکور دارای یک سطح میکرو ساختار شده است که دارو را بدون استفاده از پلیمر درون خود نگه داشته و به تدریج در مدت چند ماه رها می‌سازد.⁵

داربست‌های موقتی زیست جذب پذیر

داربست‌های زیست جذب پذیر به عنوان چهارمین تکامل در سیر تکمیلی درمان‌های قلبی - عروقی درون رگی توسعه یافته و معرفی شدند. در واقع ایده یک داربست تخریب پذیر با این فرض به وجود آمد که این داربست می‌تواند خصوصیات آناتومیکی و فیزیولوژیکی مجرای تحت درمان را بازگرداند و پتانسیل لازم برای پشتیبانی کافی عروق را دارا باشد و از طرفی برخی محدودیت‌های استنت‌های رها کننده داروی فعلی را نیز نداشته باشد. به طوری که امروزه بیش از 20 شرکت در حال کار روی داربست‌های جدید یا بهبود داربست‌های موجود هستند. 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 آسان تر 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 بر خلاف استنت‌های فعلی، پتانسیل ایجاد ترمبوز نخواهند داشت. همچنین در غیاب جسم خارجی درمان طولانی مدت با مواد ضد پلاکت 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.^{3و6}

بیومتریال‌های زیست تخریب پذیر برای استنت

خواص بیو مواد استنت، چه نوع منبسط شونده توسط بالن و چه نوع خود منبسط شونده که از مواد حافظه‌دار استفاده می‌کند، باید در نظر گرفته شوند. استنت‌های قابل

جدول 3- داربست‌های قابل جذب در حال تکمیل

نام تجاری	سازنده	ترکیب
Falcon BVS	Abbott (ایالات متحده)	پلی-ال-لاکتیک اسید به عنوان ترکیب اصلی
Magnitude, Aptitude, Fortitude	Amaranth (ایالات متحده)	پلی-ال-لاکتیک اسید به عنوان ترکیب اصلی
MERES	Meril (هندوستان)	پلی-ال-لاکتیک اسید به عنوان ترکیب اصلی
MIRAGE	Manli (سنگاپور)	پلی-ال-لاکتیک اسید به عنوان ترکیب اصلی
RENUVIA	Boston scientific (ایالات متحده)	پلی-ال-لاکتیک اسید به عنوان ترکیب اصلی
XINSORB	Huaan Biotech, (انگلستان)	پلی-ال-لاکتیک اسید به عنوان ترکیب اصلی
FIRESORB	Microport (چین)	پلی-ال-لاکتیک اسید به عنوان ترکیب اصلی
IDEAL	Xenogenics (ایالات متحده)	ساخته شده از پلی لاکتیک آنهیدرید مخلوط شده با یک پلیمر سالیسیلیک اسید با لینکر سباستیک اسید
UNITY HYBRID BRS	Qualimed (آلمان)	ترکیبی از فلز منیزیم به عنوان استخوان و با یک پوشش پلی-ال-لاکتیک اسید به عنوان ماهیچه

جدول 4- نکات چالش برانگیز توسعه استنت‌های زیست جذب پذیر

پروفایل داربست: کاهش ضخامت و عرض پایه‌ها با هدف داشتن قابلیت نصب بهتر

زمان تخریب: زمان سریعتر جذب زیستی به منظور کاهش حوادث ترمبوتیک و کاهش نیاز طولانی به درمان دو گانه ضد پلاکت. ولی این زمان باید به مقدار کافی برای فراهم کردن داربست مجرا کافی باشد

نیروی شعاعی: نیروی شعاعی بالاتر جهت بهبود نتایج در ضایعات پیچیده

قابلیت مشاهده: قابلیت مشاهده بهتر برای سهولت نصب و همپوشانی

قابلیت انبساط بالا: مقاومت بالاتر برای انبساط بیشتر جهت کاهش خطر شکست داربست

هزینه: هزینه قابل مقایسه با استنت‌های فلزی رها کننده دارو فعلی

استنت‌های زیست جذب پذیر قابلیت مشاهده کم این تجهیز است. ساختار پلیمری تقریباً پایه‌ها را رادیولوسنت می‌سازد. این حالت به ویژه در ضایعات کلسینه شده و بیماران چاق مشکل‌ساز می‌باشد. همچنین تجهیزات فعلی برای قرار گیری روی بالن برای عبور، تحویل و نصب داربست محدودیت دارند. این محدودیت مانع ایمپلنت این استنت‌ها با فشار بالاتر می‌شود. استفاده از فشار بالاتر برای اتساع تکمیلی به منظور دستیابی به نتیجه بهینه الزامی است. اتساع ناکافی ممکن است باعث از دست رفتن داربست در طی عملیات تحویل و نصب شود. موضوع عملی دیگری که ممکن است مزایای داربست‌های زیست جذب پذیر را محدود کند، این است که برخی تجهیزات نیاز به امکانات نگهداری ویژه دارند که هزینه‌ها را افزایش می‌دهد و ممکن است در هر بیمارستانی در دسترس نباشند. پایه‌های ضخیم‌تر و عریض‌تر ممکن است، منجر به افزایش خطر ترمبوز شوند همچنین ممکن است زمان تولید و تکمیل اندوتلیال را افزایش دهند. در دستور العمل‌های راهنمای فعلی، درمان‌های آنتی پلاکت طولانی مدت پیشنهاد نمی‌شود ولی این روش ممکن است در بیماران بدون خطر خونریزی در نظر گرفته شود. این موضوع ممکن است با کاهش دادن ضخامت پایه و کوتاه‌تر شدن زمان باز جذب بهبود یابد.⁸ در ادامه استنت‌های زیست جذب پذیر موجود و در حال توسعه معرفی می‌شوند.

استنت Absorb BVS

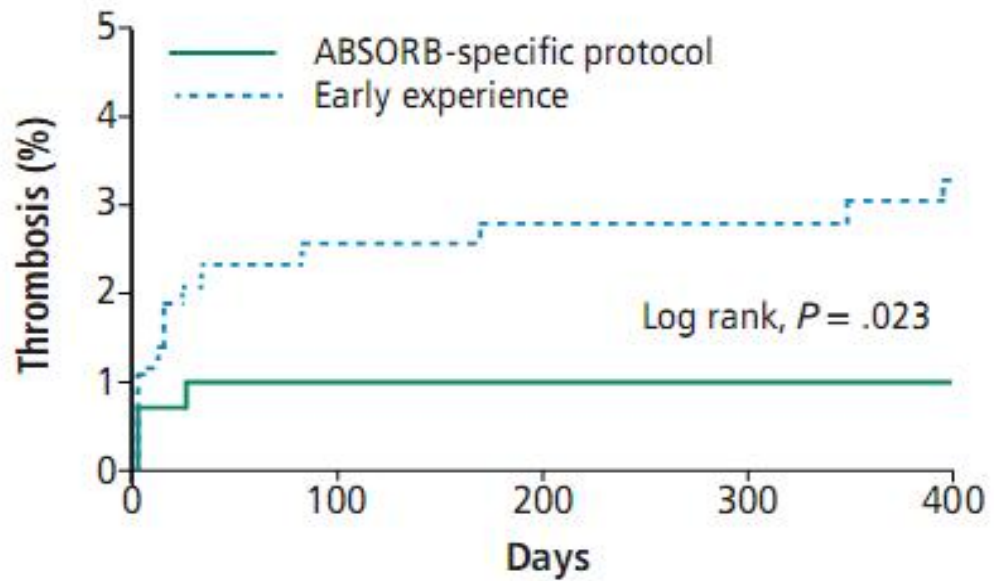
گروه Abbott از پلی-ال-لاکتیک اسید برای تولید یک داربست عروقی قابل جذب زیستی استفاده کرد. این استنت با پل‌های خطی درونی متصل شده است و ضخامت پایه‌ها 150 میکرون بوده و با بالن منبسط می‌شود. سطح استنت با پلی-دی-ال-لاکتیک اسید و داروی اورولیموس پوشش داده شده است. این عمل به منظور توسعه یک استنت رها کننده دارو قابل جذب انجام شد. پس از ایمپلنت کردن استنت درمان دوگانه آنتی پلاکت توصیه می‌شود. نمودار درصد وقوع ترمبوز در استنت Absorb در تصویر 1 نشان داده شده است. به تازگی مشکلاتی در استفاده طولانی مدت از این استنت مشاهده شده است که شرکت سازنده تصمیم از توقف ساخت آن گرفت.¹⁰

تنها تجهیز قابل دسترس در خارج از اروپا و با تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا در بازار ژاپن و ایالات متحده، استنت Absorb BVS می‌باشد. در حال حاضر با توجه برخی مشکلات کلینیکی به وجود آمده، داربست‌هایی وجود دارند که قابل دسترسی تجاری نبوده و در حال تکمیل هستند. این استنت‌ها در جدول 3 خلاصه شده‌اند.⁹

نکات چالش بر انگیز در توسعه استنت‌های زیست جذب پذیر

چالش‌های اصلی توسعه استنت‌های زیست جذب پذیر، پیدا کردن راهی برای تنظیم دقیق خواص مکانیکی به منظور فراهم نمودن پشتیبانی کافی از مجرا برای جلوگیری از برگشت فنری در ماه‌های اولیه بعد از ایمپلنت کردن همچنین حداکثر نمودن زمان جذب برای کاهش حوادث دیر هنگام است. این چالش‌ها در جدول 4 ذکر شده‌اند.^{9,6}

ضخامت و عرض پایه همراه با نوع مواد استفاده شده و روش چین دار کردن داربست همگی برای دستیابی به نتیجه مطلوب اهمیت دارند. به ویژه مدول کششی که به طور مستقیم با استحکام شعاعی مرتبط است. مدول کششی مواد زیست جذب پذیر که همراه با آلیاژهای فلزی در استنت‌های رها کننده دارو به کار می‌روند، بسیار پایین است. این موضوع منجر به افزایش ضخامت و عرض پایه‌ها در طراحی می‌شود. بنابراین تأثیر منفی داربست بر دیواره داخلی رگ بیشتر می‌شود. همچنین افزایش ضخامت و عرض پایه‌ها پیامدهای مستقیم روی فرایند تشکیل اندوتلیال و انسداد شاخه‌های جانبی و بروز بیماری دارد. در واقع پایه‌های نازک‌تر ممکن است نتیجه بهتری در جا سازی پایه و پوشش بیشتر و سریع پایه داشته باشد که می‌تواند از اثرات منفی دیر هنگام مانند بی اثر کردن داربست در داخل مجرا جلوگیری نماید. به علاوه پایه‌های ضخیم‌تر سطح مقطع را افزایش می‌دهند، بنابراین قابلیت تحویل و جای گذاری را مشکل‌تر می‌نماید. یک وضعیت بسیار سخت ثانویه محدودیت قابلیت انبساط بیشتر در استنت‌های زیست جذب پذیر نسل اول است. این مشکل ممکن است خطر شکست پایه‌ها در اثر انبساط بیش از حد را افزایش دهد. لذا خطر ترمبوز دیر هنگام مرتبط با پوشش ناقص بخش‌های شکسته شده را افزایش می‌دهد. سومین محدودیت



Patients (N)					
Early experience	369	369	369	369	369
ABSORB-specific	292	292	281	217	155

تصویر 1- درصد وقوع ترمبوز با داربست Absorb¹¹

مضر در ارتباط با داربست را کاهش می‌دهد. این تجهیز فقط در مدل‌های حیوانی ایمپلنت شده و هیچگونه نتیجه کلینیکی قابل دسترس نمی‌باشد.^{10 و 11}

استنت Igaki & Tamai

پلیمر مصنوعی پلی ال - لاکتیک اسید یک بیومتریال زیست تخریب‌پذیر با واحد تکرار شونده است که در اثر هیدرولیز به اسید لاکتیک و سرانجام به آب و دی‌اکسید کربن تجزیه شده و در متابولیسم جذب می‌شود. گروه Igaki و Tamai از این پلیمر با وزن مولکولی 183 کیلو دالتون برای توسعه یک استنت با ضخامت پایه 170 میکرون در حالت زیگ - زاگ مارپیچی استفاده کرد. استنت این گروه، خود منبسط شونده توسط حرارت است و زمانی که جهت آزمایشات کلینیکی برای درمان آسیب عروق کرونری استفاده شد نرخ ری - استنوسیز 10/5% پس از 6 ماه گزارش گردید.¹²

استنت Falcon

مادامیکه بیش از صد و پنجاه هزار بیمار در حال درمان با داربست Absorb BVS بودند، شرکت ابوت یک تجهیز نسل جدیدتر را توسعه داد. این داربست برای حفظ مزایای فعلی استنت زیست جذب پذیر (نگهداری مجرا و بهبود نتایج کلینیکی) و کاهش شکاف تطبیق پذیری که در مقایسه با استنت‌های رها کننده داروی فلزی وجود دارد طراحی شده است. مواردی مانند پایه‌های نازک‌تر (کمتر از 100 میکرون) و بهبود پروفایل داربست به منظور بهبود قابلیت تحویل، نصب و کارایی برای Falcon BVS مطرح شده است. به علاوه بالن به اتساع کمتری در مقایسه با نسل فعلی نیاز خواهد داشت. این امر ایمپلنت نمودن تجهیز را ساده‌تر و ایمن‌تر می‌نماید. داربست رها کننده اورولیموس ساختار پلی-ال-لاکتیک اسید را حفظ می‌کند، در نتیجه سایز ماتریس می‌تواند گسترده‌تر شود. این قابلیت تأثیر منفی بر مجرا را کاهش خواهد داد. بنابراین فرایند درمان بهبود یافته و خطر اتفاقات

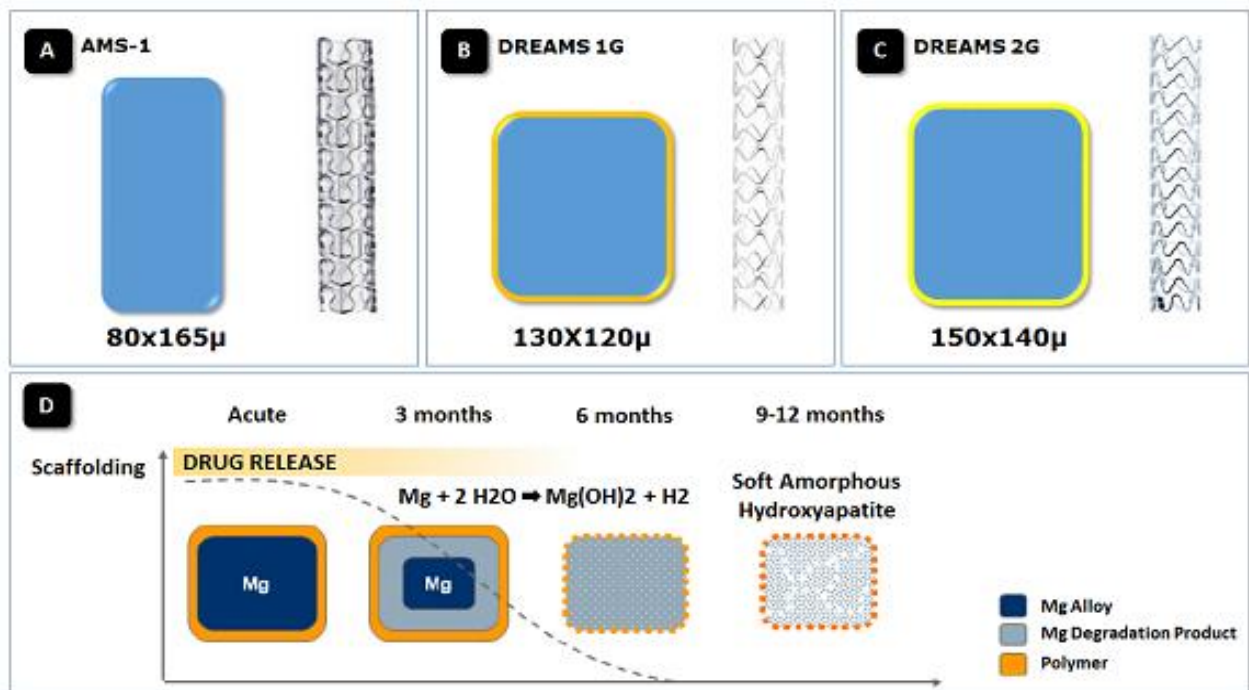
یک ماده قابل جذب زیستی و ایمپلنت زیست سازگار ارتقاء می‌دهد. یک داربست قابل جذب از آلیاژ منیزیم دارای استحکام شعاعی مناسب برای اتساع باریک شدگی آترواسکروتیکی بوده و قادر به باز نگه داشتن لومن کرونری است. خاصیت دیگر منیزیم به عنوان یک پروتز، خواص الکتروشیمیایی آن است. تجهیزات با بارهای سطحی منفی کمتر از تجهیزات با بار سطحی مثبت 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 آلیاژ منیزیم حاوی کلسیم به دلیل تداخل در عملکرد قلب برای ساخت استنت توصیه نمی‌شود. اولین نسل داربست‌های فلزی قابل جذب از آلیاژ منیزیم WE43 با ترکیب 93 درصد منیزیم، 7 درصد عناصر خاکی کمیاب و درصد کمی زیرکونیوم ساخته شدند. خصوصیات مکانیکی داربست‌های منیزیمی شامل خاصیت فنی الاستیک کم (کمتر از 8 درصد)، تنش کلیس بالا (0/8 بار) و حداقل مقدار جمع شوندگی بعد از انبساط (کمتر از 5 درصد) مشابه استنت‌های استنلس استیل بود (تصویر 2).^{15,16}

استنت Blindt

گروه Blindt یک نوع استنت ماریچی دابل را با استفاده از داروی پاکلی تاکسل و پلیمر پلی-دی-ال-لاکتیک اسید با وزن مولکولی 240-250 کیلو دالتون توسعه داده است. این استنت با استفاده از انبساط کنترل شده پلیمرهای اشباع تولید شد لذا پایداری مکانیکی عالی دارد. همچنین آزمایش‌های درون تن سه ماهه کاهش استنوسیز به میزان 49% (بدون دارو) و 71% (با دارو) را نشان داد. همچنین تیروزین مشتق شده از پلی کربنات برای توسعه این استنت با ضخامت پایه 150 میکرون استفاده شد. طراحی مذکور استحکام شعاعی خوبی دارد و به دلیل رادیوپیک بودن، تصویربرداری با اشعه X و فلئوروسکوپی امکان‌پذیر گزارش شده است.^{14,13}

استنت Magmaris

منیزیم یک ماده معدنی مورد نیاز برای عملکردهای گوناگون فیزیولوژیکی در بدن انسان است. خوردگی منیزیم فلزی بسیار سریع است، لذا برای کنترل سرعت تجزیه، این عنصر را با مواد دیگر آلیاژ می‌کنند. این عمل منیزیم را به



تصویر 2- شماتیک برش خورده ساختار پایه داربست‌های منیزیمی و روند تجزیه و جذب آن در بدن¹⁷

دارو بیش از 24 ماه است.¹⁹ پلی ال-لاکتیک اسید یک پلیمر نیمه کریستالی است و طی 3 مرحله تخریب و به اسید لاکتیک هیدرولیز می‌شود. اولین مرحله هیدرولیز پلیمر است و زمانیکه آب به درون بخش با چگالی کمتر نفوذ می‌کند توسعه یافته و منجر به هیدرولیز مناطق آمورف و باندهای استری می‌شود. بنابراین باعث قیچی کردن و برش تصادفی زنجیرها شده و وزن مولکولی پلیمر کاهش می‌یابد. دومین مرحله برش و قیچی شدن گره‌های فاز آمورف که متصل به فاز کریستالی است و به قطع ساختار و کاهش استحکام شعاعی منجر می‌شود. در طی مرحله سوم هیدرولیز، هیدرولیز زنجیرهای کوتاه پلیمر و خواص حلالیت آنها و نفوذ به بیرون پوشش افزایش می‌یابد و این موارد به از دست رفتن جرم منجر می‌شود. در این مرحله ذرات کوچک توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز می‌شوند و مونومرهای لاکتیک اسید یک پروتون از دست داده و به لاکتیک‌ها تبدیل می‌شوند. به دنبال آن لاکتیک‌ها به پیرووات‌ها تبدیل می‌شوند و وارد چرخه کربس (چرخه اسید سیتریک) می‌شوند. در این چرخه آنها به دی اکسید کربن و آب متابولیزه می‌شوند.^{20 و 21}

استنت FANTOM

این داربست بر پایه دیس آمینو تروزین پلی کربنات است و داروی سیرولیموس آزاد می‌کند. ویژگی اصلی این داربست وجود عنصر ید در آن است که با پیوند کووالانسی به زنجیره اصلی پلیمر متصل شده است. این طراحی تجهیز را ارائه می‌دهد که به طور ذاتی در سرتاسر فرایند تخریب رادیوپاک است. تجهیز مذکور ممکن است نیاز به تصویر برداری درون عروقی را کاهش دهد. به طور کلی کمتر از 3 درصد ید طبیعی در یک میلی لیتر ماده کنتراست در هر داربست موجود است که به صورت ایمن از بدن دفع می‌شود. این استنت دارای ضخامت پایه 125 میکرون بوده و قابلیت انعطاف و قابلیت تحویل و نصب خوبی نشان داده است. همچنین استحکام شعاعی خود را به خوبی حفظ می‌کند. به علاوه محدوده قابلیت انبساط این پلتفرم بسیار گسترده است. اتساع تکمیلی بسته به اندازه تجهیز به مقدار یک میلیمتر امکان پذیر است. مطالعات پیش کلینیکی پاسخ ترمیمی کنترل کننده عروق را در 12 ماه پیگیری نشان دادند. زمان باز جذب حدود 36 ماه است. این زمان نسبت به جذب داربست پلی ال - لاکتیک اسید طولانی تر است، ولی بیش از 80 درصد از دست رفتن وزن مولکولی در 12 ماه اول

(A) استنت بدون پوشش و بدون رهایش دارو، AMS-1 با ابعاد پایه 165×80 میکرون

(B) استنت نسل اول DREAMS 1G با پایه‌های 120×130 میکرون. پوشش پلی لاکتیک کو گلیکولیک اسید با قابلیت رهایش داروی پاکلی تاکسل در داربست DREAMS 1G با لایه نازک نارنجی مشخص شده است.

(C) نسل دوم (Magmaris) DREAMS 2G با پایه‌های 140×150 میکرون. پوشش پلی هل - لاکتیک اسید با قابلیت رهایش داروی سیرولیموس در این داربست توسط لایه نازک زرد نشان داده شده است.

(D) فرایند جذب داربست منیزیمی زیست جذب شونده با قابلیت رهایش دارو

فرایند جذب استنت Magmaris در بدن

جذب آلیاژ منیزیم یک فرایند دو مرحله‌ای است و از سطح فلزی اصلی استنت شروع شده و به درون ادامه می‌یابد و تا جایی پیش می‌رود تا فقط یک اثر از هیدروکسی آپاتیت آمورف به جای پایه استنت باقی می‌ماند. در محیط برون تن، فرایند خوردگی در همه جهات به صورت مساوی پیشرفت می‌کند، اما در محیط درون تن بخش‌های جانبی پایه‌ها به شدت توسط ماکروفاژها و به ویژه آنیزم‌های هاضم مورد حمله قرار می‌گیرند. حدود 95% منیزیم در طی 12 ماه جذب می‌شود. در اولین مرحله، آب و یون‌هایی مانند کلسیم و فسفات پیرامون بافت‌ها از پوشش پلیمری حاوی دارو عبور کرده و به سطح استنت می‌رسند. سپس آلیاژ با آب واکنش داده، خوردگی شروع شده و منیزیم هیدرواکسید پدید می‌آید. در مرحله دوم هیدرواکسید منیزیم به آرامی به فاز کلسیم فسفات آمورف با محتوای آب بالا تبدیل می‌شود. سلول‌ها از طریق ترک‌ها به درون نفوذ کرده و مواد را جذب می‌کنند. اثرات جانبی از محصولات حاصل از تخریب انتظار نمی‌رود، زیرا منیزیم در بسیاری از سیستم‌های بیولوژیکی نقش کلیدی دارد. از طرف دیگر خواص ضد آریتمی منیزیم به طور کامل شناخته شده است.¹⁸ منیزیم در طی تخریب الکترونگاتیو است، لذا خواص آنتی ترومبوتیک در مدل‌های حیوانی برای منیزیم گزارش شده است. آزمایشات *In vitro* استنت جذب شونده بر پایه منیزیم کاهش در تکثیر سلول‌های ماهیچه‌ای صاف و افزایش در تکثیر سلول‌های اندوتلیال را نشان داد. فرایند تخریب پوشش پلیمری حاوی

شکست عالی و قابلیت‌های فوق انبساطی نتیجه می‌شود. در واقع این داربست‌ها ممکن است 2/5 میلی‌متر بیش از قطر نامی مقاومت کنند که این مقدار 2/5 برابر قابلیت فوق انبساطی Absorb BVS می‌باشد. به علاوه پوشش ناحیه سطحی اندکی نسبت به Absorb BVS پایین‌تر است. در یک تجربه 4 ساله و یک تجربه 2 ساله موفق انسانی زیست سازگاری و قابلیت پایداری مکانیکی تأیید شد. در یک برنامه کلینیکی داربست Fortitude برهنه با ضخامت پایه 150 میکرون توسط آزمون MEND I و II در کلمبیا ارزیابی شد و کارایی آن به اثبات رسید. ری - استنوسیز یا ترمبوز داربست در چهارچوب زمانی مشابه مشاهده نشد. نتایج کلینیکی برای دومین و سومین نسل این تجهیز در دسترس نیستند. بیمارانی در آزمون RENASCENT-II ثبت نام شده و با داربست Aptitude رها کننده سیرولیموس درمان شدند. این داربست پایه‌هایی به اندازه 115 میکرون دارد. 9 ماه نتایج تصویر برداری کلینیکی موفقیت کلینیکی بالا (98/3%) و نرخ حوادث مهم زبان بخش قلبی - عروقی پایین (3/4%) را نشان دادند. همچنین ری - استنوسیز آنژیوگرافیک دیده نشد. پایداری داربست در 9 ماه توسط تصاویر درون رگی ارزیابی شد و نتایج نشان دادند که سطح بالای پوشش پایه و نرخ حالت طبیعی حفظ شده است. آزمون RENASCENT-III روی داربست Magnitude با اندازه پایه کمتر از 100 میکرون در حال انجام است.²⁵

استنت Renuvia

Renuvia یک داربست ساخته شده از پلی ال-لاکتیک اسید با پایه‌های 115 میکرون و با رهایش داروی اورولیموس است که توسط شرکت بوستون ساینترفیک ساخته شده است. این تجهیز یک داربست منحصر به فرد از لحاظ ساختار و سیستم تحویل و نصب است.²⁶ این داربست از استنت Synergy مشتق شده و به منظور قابلیت اطمینان از تحویل و نصب توسعه داده شده است.²⁷ آزمون‌های پنج استحکام شعاعی خوب و قابلیت فوق انبساطی را تأیید نمودند. به تازگی در اولین آزمون انسانی از بیماران با ضایعات ساده ثبت نام شده است. نتایج زود هنگام قابلیت تحویل، نصب و قابلیت ردیابی تجهیز را تأیید کرده‌اند.²⁸

دکتر اصغر صادق آبادی - سیر تکاملی و آینده استنت‌های کرونری ...

رخ می‌دهد. در یک آزمایش کلینیکی پایلوت (FANTOM I) برای بررسی کارایی حاد تجهیز از 7 بیمار ثبت نام شد. همچنین ایمنی و کارایی تجهیز در آزمون FANTOM II بر روی 240 بیمار مطالعه شد. نرخ حوادث مهم زبان بخش قلبی - عروقی در 6 ماه 2 درصد شد. نتایج 12 ماهه یک نرخ عوارض قلبی عمده 4/2% را نشان داد که شامل دو مرگ قلبی و سه سکت قلبی بود. ولی ترمبوز دیر هنگام گزارش نشد. داربست فانٹوم تصویب CE MARK را در آپریل 2017 دریافت نمود.^{23,22}

استنت ART

استنت قابل جذب برهنه شرکت ART از پلیمر آمورف پلی دی-ال-لاکتیک اسید ساخته شده است. این داربست به طور کامل در 18 ماه جذب می‌شود و یکپارچگی ساختار آن 5 تا 7 ماه دوام می‌آورد. مطالعات پیش کلینیکی، نرخ حوادث مهم زبان بخش قلبی - عروقی و نرخ‌های حاد شبیه استنت‌های برهنه فلزی نشان ندادند. اولتراسوند داخل عروقی در 9 ماه پیگیری افزایش ناحیه اصلی لومن و ناحیه الاستیک خارجی لومن را تأیید نمود. ایمنی و مؤثر بودن این داربست در اولین آزمون انسانی آزمایش گردید و سکت قلبی مشاهده نشد. در حالیکه یک ایسکمی و دو غیر ایسکمی در ارتباط با رگ زایی مجدد ضایعه هدف ثبت شد. تاییدیه CE Mark در می 2015 برای این داربست صادر شد. ولی سایر نتایج کلینیکی در دسترس نمی‌باشد.²⁴

استنت‌های Fortitude, Aptitude و Magnitude

خانواده داربست قابل جذب Amaranth رها کننده داروی سیرولیموس با ویژگی‌های مختلف از پلیمر و به روش‌های تولید خاص ساخته شده‌اند. بر خلاف سایر داربست‌های پلی ال - لاکتیک اسید که دارای ساختار کریستالی هستند، این داربست‌ها از یک رزین با وزن مولکولی فوق العاده بالا و با یک ساختار آمورف ساخته شده‌اند. این مورد مقاومت شکست را در اثر ازدیاد طول پلیمر افزایش می‌دهد. لوله داربست استنت Abbott BVS توسط اکستروژن ساخته می‌شود در حالیکه فرایند تولید استنت Amaranth ریخته‌گری حلال است. نیروی شعاعی قابل مقایسه با استنت‌های فلزی است و فرایند کوچک سازی از 150 تا کمتر از 100 میکرون امکان پذیر است. لذا یک تجهیز با تافنس

استنت Ideal

یا کمتر و 150 میکرون و 3/5 میلیمتر یا بیشتر متفاوت است. ویژگی اصلی این داربست طراحی کوپل مارپیچ است که اجازه قابلیت انعطاف سطح مقطع عبوری خوبی را می‌دهد. زمان زیست جذب این داربست 14 ماه می‌باشد. یک مطالعه پیش کلینیکی روی مدل‌های خوکی نتایج امید بخش منحصر بفردی نشان داد. در ضمن ری - استنوسیز درون داربست در مدت 6 ماه پیگیری مشاهده نشد. 99 درصد پایه‌ها پوشش دار شده بودند. تنها یک پایه با پوشش ناکافی در 6 ماه پیگیری مشهود بود. پس از 6 ماه کاهش قطر لومن کرونری طولانی مدت برابر $0/2 \pm 0/21$ میلی‌متر شد، در حالیکه ری - استنوسیز درون داربستی وجود نداشت. یک مطالعه آینده‌نگر و بررسی کلینیکی در مقایسه با استنت Absorb BVS انجام شد و 60 بیمار به طور تصادفی برای درمان با Mirage یا Absorb انتخاب شدند. مطالعه با هر دو روش آنژیوگرافی و تصویر برداری درون رگی به مدت 12 ماه انجام شد. روش آنژیوگرافی تفاوتی از نظر آماری در خصوص آسیب درون استنتی بین تجهیزات Mirage و Absorb نشان نداد (به ترتیب $0/37$ و $0/23$ میلی‌متر). اگر چه قطر استنوسیز در آنژیوگرافی و تصویر برداری درون رگی به طور قابل توجهی در Mirage نسبت به Absorb بالاتر بود ($12/9\% \pm 31/8\%$ در مقابل $9/9\% \pm 21/2\%$). شکست ضایعه هدف در گروه Mirage برابر $17/2\%$ شد و در گروه Absorb برابر $14/8\%$ گردید.^{31,32}

استنت Firesorb

این داربست از پلی ال - لاکتیک اسید ساخته شده و رها کننده داروی سیرولیموس است. در مقایسه با استنت Absorb پایه‌های نازک تری دارد (100 میکرون برای تجهیز 2/5 میلیمتر و 125 میکرون برای تجهیزات بزرگ‌تر). همچنین به منظور دستیابی به پوشش پایه‌ها و باز جذب سریع‌تر دارای دوز داروی کمتری است. در مطالعه اولیه FUTURE-I از 45 بیمار ثبت نام شد. این آزمون نرخ رویداد پایینی را نشان داد که عبارت بودند از یک سکت قلبی و یک رگزایی مجدد. ولی مرگ در طول یک سال مشاهده نشد. 99 درصد پایه‌ها نیز پس از 6 ماه دارای پوشش شده بودند. کاهش قطر لومن کرونری طولانی مدت در حدود $0/11 \pm 0/15$ میلی‌متر بود.³³

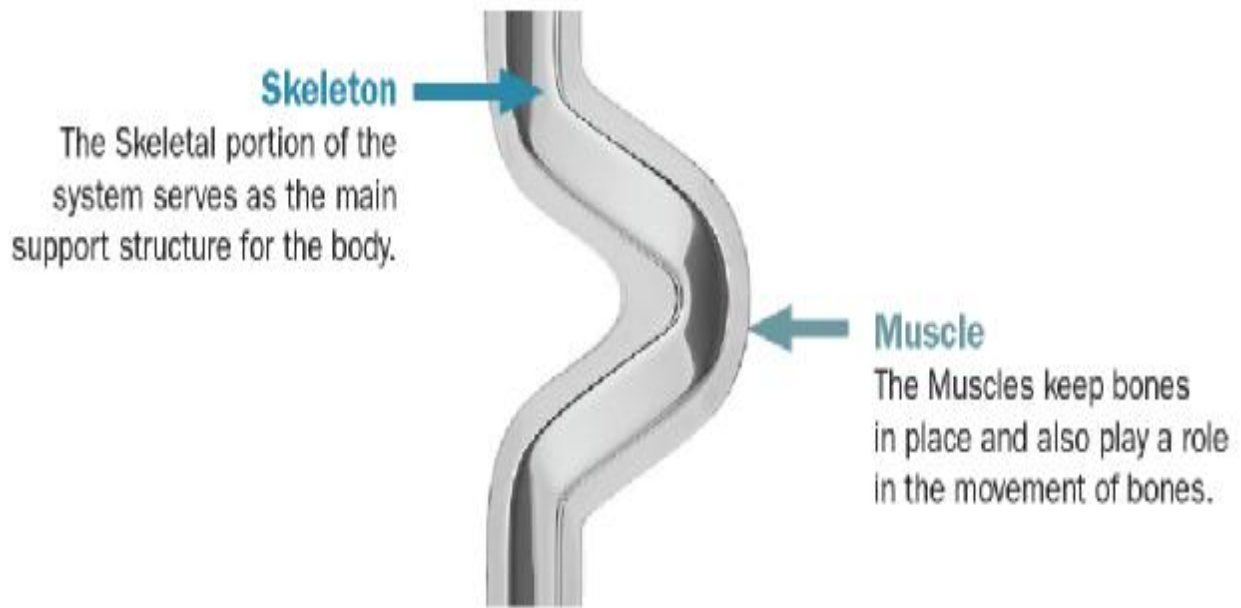
هسته استنت زیست جذب پذیر Ideal پلی لاکتید آنهیدرید مخلوط شده با یک پلیمر سالیسیلیک اسید و سیاستیک اسید است. پوشش سالیسیلات رهایش سیرولیموس را کنترل می‌کند و این سیستم یک اثر ضد التهابی به عمل ضد تکثیر ماکروسیکلیک لاکتون اضافه می‌کند. متاسفانه یک کاهش قابل توجه در ناحیه لومن در اثر سرکوب غیر رضایت بخش نئواینیما در اولین آزمون انسانی در 2009 مشاهده شد. رهایش سریع با دوز ناحیه سطحی خیلی پایین داروی ضد تکثیر در ارتباط است. یک نسل جدید تجهیز IDEAL Biostent در مطالعات پیش کلینیکی به تازگی وارد شده است.²⁹

استنت MeRes

MeRes یک استنت زیست جذب پذیر رها کننده داروی سیرولیموس است. این داربست یک ستون فقرات پلی ال - لاکتیک اسید پوشش داده شده با پلی دی - ال - لاکتیک اسید برای کنترل رهایش دارو دارد. ویژگی‌های خاص این تجهیز ژئومتری هیبریدی داربست است که دارای استحکام تسلیم شعاعی بالا، مارکهای رادیوپک سه محوری برای سهولت مشاهده و پایه‌های نازک (100 میکرون) است که دسترسی آسان به شاخه‌های جانبی را ممکن می‌سازد. پاسخ‌ها به معالجه در مدل‌های خوکی امید بخش بودند (ترمبوژنتیک کم و پایداری بیومکانیکی خوب). 105 بیمار در آزمون کلینیکی MeRes-1 در مراکز پزشکی در هندوستان ثبت نام شدند. در طی 6 ماه، کاهش قطر لومن کرونری طولانی مدت برابر $0/22 \pm 0/14$ میلی‌متر با عدم ری - استنوسیز مضاعف گزارش شد و هیچگونه شکست ضایعه هدف در طی پیگیری و مشاهده رخ نداد. اندازه‌گیری یکساله با توموگرافی آنژیوگرافی نشان داد که همه داربست‌ها به صورت متوسط در ناحیه استنوسیز باز بودند.³⁰

استنت Mirage

داربست میکرو - فایبر زیست جذب پذیر Mirage بر پایه پلی ال - لاکتیک اسید و رهایش داروی سیرولیموس است. ضخامت پایه و قطر داربست 125 میکرون و 3 میلیمتر



تصویر 3 - ساختار استنت Unity³⁵

شده است. این تجهیز بیشتر برای مجراهای جانبی استفاده می‌شود (تصویر 3).^{34 و 35}

بحث و نتیجه‌گیری

استنت‌های زیست جذب‌پذیر تجهیزاتی هستند که بیشترین ارتباط را با نوآوری در مداخلات کرونری دارند و امکان دارد که راه حل نهایی درمان باشند. تحقیقات برای بهینه‌سازی استنت‌های زیست جذب‌پذیر شامل توسعه بیومتریال‌های بهتر، پایه‌های نازک‌تر، استفاده از نانو داروها و طراحی بهتر داربست به منظور غلبه بر محدودیت‌های موجود می‌باشند. با توجه به نرخ بالای بیماری‌های کرونری در ایران، تحقیقات و سرمایه‌گذاری روی طراحی و ساخت داخل آنها الزامی است.

استنت Unity

این داربست هیبریدی رها کننده داروی سیرولیموس است و ترکیبی از یک هسته منیزیمی قابل جذب زیستی با یک پوشش پلیمری زیست جذب‌پذیر ساخته شده از پلی‌ال-لاکتیک اسید می‌باشد. ضخامت پایه‌ها حدود 160 میکرون است. با این وجود مقطع برشی کاهش داده شده به طوری که با استنت Absorb BVS قابل مقایسه است. همچنین محدوده‌های فوق انبساطی گسترده‌تر قابلیت ایمپلنت نمودن بیشتر را اجازه می‌دهد. نتایج کلینیکی نهایی نرخ موفقیت این استنت را 94/4% نشان داد و موفق به اخذ CE mark

Abstract:

Evolution and Future of Bioabsorbable Coronary Stents

Sadeghabadi A. PhD^{}, Sadrnezhaad S. K. PhD^{**}, Hassanzadeh Nemati N. PhD^{***}*

*Asefnejhad A. PhD^{****}, Ghasemi M. MD^{*****}*

(Received: 10 ??? 2020 Accepted: 21 ??? 2021)

Bioabsorbable stent is new technology that has been developed to solve problems and reduce the limitations of existing stents. The scaffold made of Bioabsorbable biomaterial after releasing the drug and coronary artery scaffolding, is degradation and disappear in the body at a certain time. These stents have opened a new horizon in interventional cardiology and have long term benefits such as positive remodeling, reducing the incidence of late and very late scaffold thrombosis, no need long term anti-platelet therapy, reducing restenosis and do not create obstacles for future treatment. The development of this technology is progressing rapidly due to its importance, so that many research centers and medical engineering companies in the world are currently researching on these stents. The purpose of this paper is to review the development process and introduce approved or developing biodegradable coronary scaffolds.

Key Words: Bioabsorbable Coronary Scaffold, Coronary Artery Disease (CAD), Stent, Restenosis

^{*} *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 Khomainsi Hospital, Tehran, Iran*

References:

1. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, "Harrison's Principles of Internal Medicine", 19th.ed, McGraw-Hill Education, 2015.
2. Stephen G. Ellis, Haris Riaz . Bioresorbable stents: The future of interventional cardiology, Cleveland clinic Journal of Medicine. 83(2), 2016; 18-23.
3. Surendranath R., Verram R et al. Biodegradable stent use for congenital heart disease. Progress in pediatric cardiology. 61, 2021; 101349.
4. SYNERGY & SYNERGY MEGATRON EES PtCr Coronary Stent System, Boston Scientific.
5. Damiano R, Pier P, Antonio C, Azeem L. New generation bioresorbable scaffold technologies: an update on novel devices and clinical results. Journal of Thoracic Disease. 9(9), 2017; 886.
6. Ryan D. Alexy Daniels. Levi. Materials and Manufacturing Technologies Available for Production of a Pediatric Bioabsorbable stent" University of California, Bioabsorbable stent" BioMed Research International, August 2013; ID: 137985.
7. Sean McMahon, Jochen Salber et al. Bioresorbable polymer stents: a review of material progress and prospects. PROG POYM SCI. 83, 2018; 79-96.
8. Yohei Sotomi, Yoshinobu Onuma et al. Bioresorbable Scaffold-The Emerging Reality and Future Directions. 128(8), 2017; 1341-1352.
9. Sunny goel, ravi tejapasam, Three to four years outcomes of the Absorb bioresorbable vascular scaffold versus second-generation drug-eluting stent: A meta analysis ,catheterization and cardiovascular Interventions, April 2019.
10. Jinzhou Zhu, Xiyuan Zhang et al. Biosafety and efficacy evaluation of a biodegradable magnesium-based drug-eluting stent in porcine coronary artery. Scientific reports.11, 2021; 41598-021.
11. Tenekecioglu E, Serruys PW, Onuma Y, et al. Randomized Comparison of Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold and Mirage Microfiber Sirolimus Eluting Scaffold Using Multimodality Imaging. JACC Cardiovasc Interv. 10, 2017; 1115-30.
12. Martin werner MD, Antonio Micari MD, Evaluation of the Biodegradable peripheral Igaki-Tami stent in the treatment of DeNovo Lesions in the superficial Femoral Artery: The GAIA Study, JACC: Cardiovascular Interventions. 7(3), 2014; 305-12.
13. Liu, S.J., Chiang, F.J., Hsiao, C.Y., Kau, Y.C. and Liu, K.S. Fabrication of balloon-expandable self-lock drug-eluting polycaprolactone stents using micro-injection molding and spray coating techniques. Annals of Biomedical Engineering, 38, 2010; 3185-3194.
14. Abizaid A. Other bioresorbable scaffold materials tyrosine polycarbonate. Euro PCR; France 2014. Available online: <http://www.pconline.com/Lectures/2014/Other-polymer-based-scaffolds>.
15. Claudio Rapetto, Massimo Leoncini. Magmaris: a new generation metallic sirolimus-eluting fully bioresorbable scaffold: present status and future perspectives. Journal of Thoracic Disease, 9(9), 2017; 903-913.
16. Yongjuan Shi, Jia Pei, Lei Zhang, Byung Kook Lee, Yeonhee Yun, Jian Zhang, Zhonghua Li, Song Gu, Kinam Park, Guangyin Yuan" Understanding the effect of magnesium degradation on drug release and anti-proliferation on smooth muscle cells for magnesium-based drug eluting stents" Corrosion Science, 123. 15, 2017, 297-309.
17. Enrico cerrato, Umberto Barbero, Jorge A Gil Romero, Giorgio Quadri, Hernan Mejia-Renteria, Francesco Tomassini, Fabio Ferrari, Ferdinando Varbella, Nieves Gonzalo, Javier Escaned "Magmaris Resorbable Magnesium Scaffold: State-of-art review" Future Cardiology, 15(4), Pages 267-279, March 2019.
18. Lin mao et al," A Promising biodegradable magnesium alloy suitable for clinical vascular stent application", scientific reports, 11 April 2017.
19. Alexander Hideo-Kajita, Micheal Haude" Comparison of clinical outcomes between Magmaris and Orsiro drug eluting stent at 12months: Pooled patient level analysis from BIOSOLVE II-III and BIOFLOW II trials" International Journal of Cardiology. 300, 2020; 60-65.
20. Yuichi Ozaki, Ron Waskman. Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold: Review of the Clinical Evidence. Cardiovascular Revascularization Medicine. 21(1), 2020; 10-12.
21. Haude, M.; Erbel, R.; Erne, P.; Verheye, S.; Degen, H. Bose, D.; Vermeersch, P.; Wijnbergen, I.; Weissman, N.; Prati, F.; et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicenter, first-in-man BIOSOLVE-I trial. Lancet, 381, 2013; 836-844.
22. Abizaid A. Fantom TM Sirolimus - eluting bioresorbable scaffold. EuroPCR; France 2015. Available online: <http://www.pconline.com/Lectures/2015/A-bioresorbable-sirolimus-eluting-scaffold>.
23. Stone GW. FANTOM: A radio-opaque desaminotyrosine polycarbonate-based scaffold. Transcatheter Cardiovasc Therapeutics. Washington, DC, USA; October 31st 2016.
24. Fajadet J. The ART stent: design and early first-in-man experiences. Transcatheter Cardiovasc Therapeutics. Miami Beach, FL, USA; October 23rd 2012.

25. 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.
26. Meredith IT. RENUVIA FAST First Human clinical trial. Transcatheter Cardiovasc Therapeutics. Washington, DC, USA; October 31st 2016.
27. Liang Wang, Li Jiao et al. The Development of design and manufacture techniques for bioresorbable coronary artery stents. *micromachings*.12, 2021; 2-21.
28. Dawkins K. The RENUVIA thin struts BRS platform. JIM, Milan, Italy; February 14th 2017.
29. Jabara R, Pendyala L, Geva S, et al. Novel fully bioabsorbable salicylate-based sirolimus eluting stent. *EuroIntervention* 2009; 5 Suppl F: F58-64.
30. Granada J. Fully Bioresorbable PLLA-Based Sirolimus Eluting MeRes 100 Scaffold (Meril Life Science). Euro PCR; France 2015.
31. Costa R. Planned and ongoing clinical trials: A status update from the Cardiovascular Research Center (CRC). New bioresorbable scaffolds programmes: REVA and MIRAGE. Euro PCR; France 2014. Available online: <http://www.pconline.com/Lectures/2014/New-bioresorbable-scaffolds-programmes-REVA-and-MIRAGE>.
32. Santoso T. The Mirage Bioresorbable Microfiber Scaffold (BRMs) Manli Cardiology. Transcatheter Cardiovasc Therapeutics. Washington DC, USA; September 26th 2014.
33. Xu B. Firesorb PLLA based sirolimus eluting scaffold. Transcatheter Cardiovasc Therapeutics. Washington DC. USA; October 31st 2016.
34. Latib A. Qualimed UNITY-B Percutaneous balloon expandable biodegradable biliary stent receives European CE Mark. *Medical device news magazine*. 2021.
35. UNITY Ballon Expandable Bioresorbable Hybrid Biliary/Peripheral vascular stent Implanted for the 1st Time Southeast Asia. QualiMed Innovative Medizin produkte GmbH, Q3 Medical Devices Ltd. 2017.