

مروری بر انواع استنت‌های کرونری

دکتر مهدی موحدی*، دکتر فرناز دهقانی فیروز آبادی**

چکیده:

بیماری‌های قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میرها در سطح جهانی می‌باشد که بیشتر به دلیل بیماری عروق کرونر است. این مشکل در نتیجه باریک شدن عروق به دلیل تجمع پلاک‌ها ایجاد می‌شود و در نتیجه جریان خون را محدود می‌کند که باعث ایجاد آنژین یا حمله قلبی می‌گردد. جهت رفع این بیماری استنت‌های پیشرفته‌ای طراحی و تولید شده است. هدف بررسی اجمالی استنت‌های قلبی عروقی از ظهور اولیه آنها به عنوان ساختارهای ساده و نسبتاً خام و در نهایت دستگاه‌های چند منظوره است که با تحریک سلول و فن آوری‌های خاص امکان‌دار کردن سطح استنت با عوامل بیولوژیکی را فراهم می‌نمایند. این مطالعه مروری است بر انواع استنت‌های کرونری دائمی و زیست تخریب و بررسی استنت‌های توسعه یافته که به واسطه عامل‌دار کردن استنت توسط پروتئین‌ها یا فاکتورهای رشد سازگار شده‌اند.

واژه‌های کلیدی: استنت‌های قلبی عروقی، جراحی عروق کرونر، استنت زیست تخریب پذیر، استنت دائمی

زمینه و هدف

بافت اطراف شود و در نهایت منجر به ایجاد آنژین گردد. اگر درمان مناسبی صورت نگیرد، امکان پارگی پلاک وجود دارد که می‌تواند باعث انسداد رگ و در نهایت منجر به سکته قلبی گردد.²

یکی از درمان‌های طلایی و استاندارد در این مورد عمل بای پس عروق کرونر (CABG) می‌باشد که به طور خاص برای آن دسته از بیمارانی که مبتلا به بیماری مولتی وسل یا ضایعات پیچیده در عروق اصلی هستند، مناسب است.^{3و2}

اصلی‌ترین علت مرگ در جهان مربوط به بیماری کرونری قلب (CHD) است. این بیماری در اروپا، هر ساله باعث مرگ حدود 1/8 میلیون نفر می‌شود و این موضوع هزینه‌ای معادل 60 میلیارد یورو به اقتصاد اتحادیه اروپا تحمیل می‌کند. از این میان حدود یک سوم این هزینه به هزینه‌های مستقیم درمان مربوط می‌شود و بقیه آن صرف هزینه‌های جنبی مانند مراقبت غیررسمی و از دست دادن بهره‌وری می‌باشد.¹ این بیماری به مرور زمان منجر به کاهش تدریجی لومن در جریان خون می‌شود که می‌تواند باعث افزایش خطر ایسکمی در

نویسنده پاسخگو: دکتر مهدی موحدی

تلفن: 03133317983

E-mail: dr.mehdimovahedi@gmail.com

* استادیار، گروه مهندسی پزشکی، گرایش بیومتریال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

** دکتری بیومواد، گروه مهندسی پزشکی، واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی

تاریخ وصول: 1402/01/06

تاریخ پذیرش: 1402/04/10

نسل جدیدتر DES با استفاده از کبالت کروم به عنوان ماده استنت و با پایه‌های نازک‌تر (80-90 میکرومتر)، پوشش پلیمری زیست سازگار یا زیست تخریب‌پذیر و مشخصات ایمنی قابل مقایسه توسعه یافت. این DES تا به امروز به انتخاب اول برای درمان CAD در عمل قلب و عروق مداخله‌ای تبدیل شده است.⁹

اگرچه DES نتایج بالینی مثبتی را نشان داده است، اما نگرانی‌های خاصی همچنان با استفاده از کاشت فلز در بدن باقی مانده است.⁸ گرفتگی رگ به طور مداوم در یک استنت فلزی به دلیل خطر اختلال در عملکرد اندوتلیال، کاهش پتانسیل برای بازسازی مثبت لومن، تداخل در روند بهبود شریان و خطر انسداد شاخه‌های جانبی پوشیده شده توسط هایپرپلازی نئواینتمال در طولانی مدت ایده‌آل نیست.^{9 و 10} همچنین ممکن است قرار دادن استنت فلزی گزینه‌های درمانی آینده را در همان محل محدود نماید.^{11 و 12}

مواد و روش‌ها

معرفی انواع استنت قلبی عروقی

استنت‌های فلزی بدون پوشش

یکی از راه‌هایی که می‌تواند انسداد حاد عروق و تنگی مجدد در ضایعه تنگی بلافاصله پس از آنژیوپلاستی با بالون را کاهش دهد قرار دادن دائمی دستگاه پشتیبانی مکانیکی، معروف به استنت است. اولین بار در سال 1986 این تکنیک توسط سیگوارت و پوئل در انسان با استفاده از یک استنت فولاد ضد زنگ خود - انبساط پذیر اجرا شد و مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه روی 25 بیمار که مبتلا به انسداد شریان‌های کرونر یا ایلیاک بودند، انجام شد و در پیگیری 9 ماهه، هیچ مدرکی دال بر تنگی مجدد در افراد دارای ضایعه مشاهده نشد. این نتایج کاربرد بالقوه این دستگاه را نشان داد.¹³

از آن زمان، بهبود در طراحی و مواد استنت، روش استقرار، روش‌های ره‌ایش و استفاده از روش‌های درمانی ضد پلاکت دوگانه باعث رشد سریع استفاده از استنت گذاری شده است. چنین رشدی با نتایج تعدادی از آزمایشات بالینی کامل شد و به طور مداوم نشان می‌دهد که قرار دادن استنت منجر به کاهش میزان تنگی مجدد در مقایسه با آنژیوپلاستی با بالون می‌شود.^{14 و 15}

در دهه‌های اخیر، از مداخلات کرونر از طریق پوست (PCI) در درمان این بیماری استفاده شده است که در بسیاری از کشورها این روش نسبت به روش CABG با اقبال بیشتری مواجه شده است. به عنوان مثال، در کشور انگلستان، سالانه حدود 92000 عمل ریواسکولاریزیشن عروق کرونر توسط PCI انجام می‌شود. این در حالی است که تعداد عمل‌های CABG در حدود 17000 مورد است.⁴

اگرچه چندین ایمپلنت تجاری قلب و عروق توسط FDA تأیید شده است و میلیون‌ها بیمار از این محصولات بهره‌مند می‌شوند، اما متأسفانه هنوز دستگاه ایده‌آلی وجود ندارد که بتواند از طریق یک عملکرد فیزیولوژیکی کامل از طریق جانشینی یا بازسازی کامل بافت به بهبود بیماران کمک کند.⁵

آنژیوپلاستی کرونر برای اولین بار توسط داتر و جاتکینز در سال 1964 توصیف شد و در سال 1977 توسط گرانتزیک به عنوان درمانی برای بیماری عروق کرونر (CAD) به کارگرفته شد. در ابتدا، تکنیک آنژیوپلاستی فقط با یک بالون برای باز کردن رگ مسدود شده انجام شد، اما نتایج بالینی به دلیل مسائلی مانند برگشت به حالت اولیه الاستیک، بسته شدن حاد ثانویه و همچنین هایپرپلازی نئواینتمال به خطر افتاد.⁶

بنابراین، استنت‌های کرونر برای غلبه بر این محدودیت‌های ذاتی آنژیوپلاستی با بالون، در اواسط دهه 1980 ساخته شدند. با این حال، اثر BMS با شیوع بالای تنگی مجدد درون استنت (ISR) کاهش یافت و هایپرپلازی نئواینتمال هنوز برجسته بود.⁷

بنابراین، برای رسیدگی به مسئله تنگی مجدد درون استنت، استنت‌های ازاد کننده دارو (DES) متشکل از استنت‌های فلزی پوشیده شده با داروهای ضد تکثیر مانند سیروولیموس یا پاکلیتاکسل در سال 1999 معرفی شدند.⁷

DES اولین بار در سال 2002 نشان CE را دریافت کرد و متعاقباً در سال 2003 توسط FDA تأیید شد. نسل اول DES از فولاد ضد زنگ L 316 با پوشش پلیمری رها کننده دارو ساخته شده و دارای ضخامت پایه 130-140 میکرومتر می‌باشد. ارزیابی بالینی این DES نشان داده است که آنها به‌طور قابل توجهی ISR و تجمع ضایعات هدف (TLR) را در مقایسه با BMS کاهش می‌دهند، اما ممکن است با افزایش خطر ترومبوز استنت همراه باشند.⁸

نباید هیچ اثر سیستمیک نامطلوبی داشته باشد. بسیاری از مواد ضد تکثیر و ضد التهابی به عنوان عوامل فعال در استنت‌های دارویی استفاده شد. اکثر آنها با مهار سنتز DNA عمل می‌کنند. از مهمترین نمونه‌ها می‌توان به پاکلیتاکسل، ائرولیموس، تاکرولیموس، سیرولیموس، اینترفرون، دگزامتازون و سیکلوسپورین اشاره کرد.²¹

استنت‌های دارویی نسل دوم DES

از آنجا که شواهد زیادی همبستگی بین ضخامت پایه استنت و روند التهابی را نشان می‌دهد، پلت فرم استنت‌های نسل دوم پایه‌های نازک‌تری داشتند، اما مقاومت شعاعی طرح نسل اول را حفظ کردند. این نوآوری با استفاده از آلیاژ کروم کبالت امکان‌پذیر شد. مزیت دیگر پلت فرم جدید افزایش قابلیت راديوپاک و انطباق با انحنای رگ بود.²²

در یک آزمایش بالینی بزرگ (SPIRIT III)، یکی از استنت‌های دارویی DES نسل دوم، استنت‌های دارویی - اورولیموس (EES) کاهش نسبی 43% ای در MACE را در مقایسه با استنت دارویی پاکلیتاکسل نشان داد. این نتایج به مدت 3 سال ثابت ماند و ایمنی و اثربخشی طولانی مدت را نشان داد. نتایج مشابهی در آزمایش SPIRIT IV این بار در ضایعات کرونر پیچیده‌تر بدست آمد.²³

نسل بعدی DES، پوشش آبلومینال

پیشرفت بیشتر DES به این صورت است که فقط سطح بیرونی (آبلومینال) استنت را با پلیمر و دارو ببوشاند. این طرح اجازه می‌دهد تا دارو در جاهایی که بیشترین نیاز به آن وجود دارد (دیواره رگ) رهایش پیدا کند و ساخت اندوتلیزاسیون آسان‌تر شود. چنین استنت‌هایی از قبل به صورت تجاری در دسترس بوده و اولین آزمایشات بالینی نتایج امیدوار کننده‌ای را نشان داده است.²⁴

استنت با پوشش پلیمرهای زیست تخریب پذیر

از آنجا که ممکن است اندوتلیلیزاسیون ناقص DES حتی برای سال‌های زیادی ادامه داشته باشد، تحقیقات در مورد استنت‌های قابل جذب از سال 1990 آغاز شده است. یک داربست زیست تخریب پذیر ایده آل پشتیبانی مکانیکی کافی را در روزها و هفته‌های بعد از عمل آنژیوپلاستی فراهم

اما استنت‌های فلزی بدون پوشش باعث ایجاد عارضه‌های به نام، تنگی مجدد درون استنت (ISR) می‌شدند. تنگی مجدد درون استنت یک پاسخ سلولی و تکثیر سلولی بیشتری از آنژیوپلاستی با بالون دارد.¹³ نرخ ISR به شدت به مشخصات بیمار و ضایعه بستگی دارد، اما به طور متوسط در حدود 25% از موارد پس از قرار دادن استنت فلزات بدون پوشش گزارش شده است.^{17و16}

استنت‌های دارویی

فناوری کلیدی که بیشترین تأثیر را در کاهش ISR داشته است، تولید استنت‌های دارویی (DES) است. یافته‌های مثبت در طی مطالعات حیوانی به سرعت توسط آزمایشات بالینی اولیه که کاهش کاملاً چشمگیر در تنگی مجدد را نشان داد، دنبال شد. این دستگاه‌های جدید که اصطلاحاً DES نامیده می‌شوند، از آن زمان انقلابی در قلب و عروق مداخله‌ای ایجاد کرده‌اند. در حال حاضر، آنها در اکثر روش‌های تجدید عمل ریواسکولاریزیشن PCI استفاده می‌شوند.¹⁸

استنت‌های دارویی نسل اول

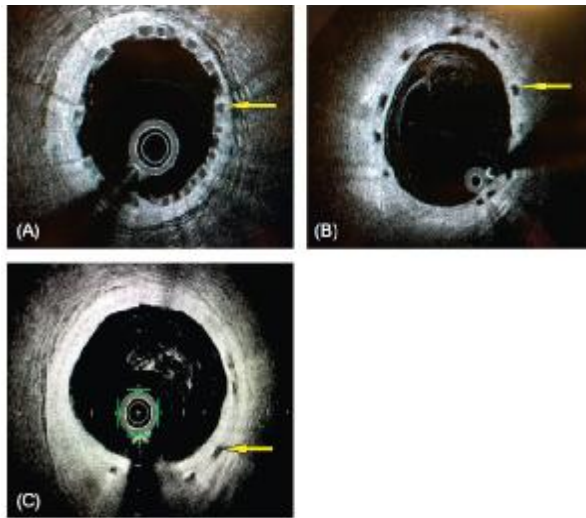
یک راه حل منطقی برای مشکل تنگی مجدد این بود که به صورت موضعی (یعنی در محل آسیب) رهایش دارویی اتفاق بیفتد که تکثیر سلول‌های عضلانی صاف را متوقف کند. بنابراین، یک طرح استنت دارویی (DES) متشکل از داربست فلزی (BMS)، یک لایه از ماده حامل دارو و عامل ضد تکثیر می‌باشد.¹⁹

چندین مطالعه نشان داد که توزیع دارو در دیواره شریانی به شکل پایه استنت بستگی دارد. سلول‌های پایه باز، اگرچه اغلب به دلیل سازگاری بهتر با انحنای دیواره عروق و دسترسی به شاخه‌های جانبی، توسط اپراتورها ترجیح داده می‌شوند، اما معمولاً توزیع همگن دارو نسبت به طرح‌های سلول پایه بسته، که به نوبه خود مناطق بزرگتری از دیواره عروق را به روشی همگن‌تر تحت پوشش قرار می‌دهند، بسیار کمتر می‌باشد. در برخی از طرح‌های DES، از اتصال مستقیم داروی ضدتکثیر به فلز استفاده شد.²⁰

از لحاظ تئوریک، یک داروی ایده‌آل برای DES باید دارای اثر ضد استرونوتیک باشد، اما همچنین اجازه دهد تا دوباره اندوتلیلیزاسیون و ترمیم عروق انجام شود. همچنین

و ثبت‌های تصادفی موجود تاکنون هیچ نگرانی در زمینه ایمنی نشان نداده است.²⁷

نسخه جدید داربست Absorb برای افزایش پشتیبانی شعاعی تولید شد. داده‌های حاصل از آزمایشات نشان می‌دهد که هیچ ترومبوز داربستی وجود ندارد، اما ارزیابی‌ها نشان از کاهش شدید لومن نسبت به طرح‌های فعلی DES داشت. با این وجود، این پدیده به وقایع بالینی قابل توجهی منجر نمی‌شود که در تصویر 1 نشان داده شده است.^{28،29}



تصویر 1- مراحل جذب BVS، فلش‌ها پایه‌های داربست را نشان می‌دهند. (A) تصویر IVUS از BVS پس از کاشت. (B) تصویر IVUS پس از گذشت 12 ماه از کاشت BVS. (C) تصویر IVUS پس از گذشت 40 ماه از کاشت BVS - مقداری از مواد پایه هنوز قابل مشاهده است و همچنین از دست دادن لومن (قطر لومن کوچکتر از قطر داربست).²⁸

داربست‌های منیزیم قابل جذب دارویی بیوترونیک (DREAMS)

استنت DREAMS (بیوترونیک، برلین، آلمان) نسبت به داربست منیزیم تخریب‌پذیر سری اصلی (AMS) بهبود یافت. این استنت به یک آلیاژ منیزیم با فشار تخریبی بالاتر و جذب پایین‌تر، تغییر پایه‌های مستطیلی به مربعی، کاهش ضخامت پایه و یک پوشش پلیمری دارویی ضد تکثیر ارتقاء یافت.³⁰

می‌کند. سپس شروع به حل شدن تدریجی می‌کند و در نهایت دیواره رگ بهبود یافته را رها می‌کند.²⁵

بعضی از تولیدکنندگان از مواد قابل جذب فلزی که به نظر می‌رسد منیزیم از مورد توجه‌ترین آن‌ها باشد، استفاده می‌نمایند. متاسفانه، استنت‌های قابل جذب منیزیم خالص با قدرت شعاعی ضعیف و میزان بالای تنگی مجدد همراه بودند. با بهبود طراحی الگو و افزودن پاکلیتاکسل، نتایج بالینی اندکی بهتر بود، اگرچه از وضعیت فعلی DES برتر نبود.²⁶

استنت‌های زیست تخریب‌پذیر فلزی

استنت‌های فلزی زیست تخریب‌پذیر از استحکام فلزات بهره می‌برند، در حالی که مزایای استفاده از داربست موقت را برای باز کردن رگ باریک حفظ می‌کنند. در حالت ایده‌آل، میزان تخریب استنت‌های فلزی زیست تخریب‌پذیر باید برای جلوگیری از مقدار مخرب محصولات تخریب در اطراف محل کاشت و اندام‌های سیستمیک کافی باشد. مواد حاصل از تخریب نیز نباید تأثیر نامطلوبی بر روند بهبودی داشته باشند. خوردگی فلزات زیست تخریب‌پذیر از طریق تخریب الکتروشیمیایی فلزات یا آلیاژها از طریق واکنش آنها با محیط فیزیولوژیکی رخ می‌دهد.²⁷

یافته‌ها

در میان پلیمرها، بیشترین استفاده برای استنت‌های قابل جذب در بدن، پلی‌ال-لاکتیک اسید (PLLA) و پلی‌دی‌ال - لاکتیک اسید (PDLLA) می‌باشد. سایر مواد نیز مورد آزمایش قرار گرفتند. داربست‌های پلیمری معمولاً مقاومت شعاعی بسیار کمتری دارند و بنابراین به پایه‌های ضخیم‌تری نسبت به استنت‌های فولادی نیاز دارند.²⁷

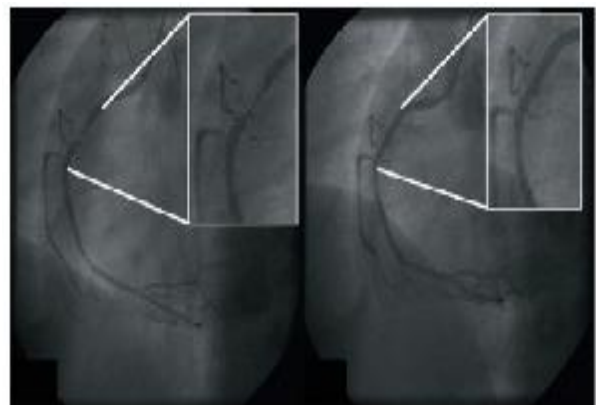
Absorb اولین مورد تجاری است. این ماده از پایه‌های پلی (L-lactide) به ضخامت 150 میکرومتر ساخته شده و با پلیمر زیست تخریب‌پذیر پوشیده شده است که اورولیموس را آزاد می‌کند. داربست حدود 1 سال پس از کاشت از طریق مجموعه‌ای از واکنش‌های شیمیایی که زنجیره‌ها را به مولکول‌های کوچکتر تقسیم می‌کند، تجزیه می‌شود و در نهایت تبدیل به دی‌اکسید کربن و آب می‌شود. در ادامه بعد از 3-5 سال کاملاً حل می‌شود. داده‌های حاصل از آزمایشات

استنت‌های زیست تخریب پذیر بر پایه آهن در مقابل BM‌های بر پایه منیزیم، BM‌های بر پایه آهن دارای خواص مکانیکی برتر، مشابه فولاد ضد زنگ می‌باشند. برای کاشت موفقیت‌آمیز استنت‌های قلبی عروقی، شکل‌پذیری خوب و پشتیبانی بنیادی از رگ‌های خونی لازم است. بنابراین، BM‌های بر پایه آهن از نظر ساختاری بسیار مورد توجه می‌باشند. ادعا می‌شود که منگنز یک عنصر آلیاژی مناسب در BM بر پایه آهن است. Mn یک عنصر کمیاب است و در بسیاری از واکنش‌های آنزیمی نقش مهمی دارد.³³

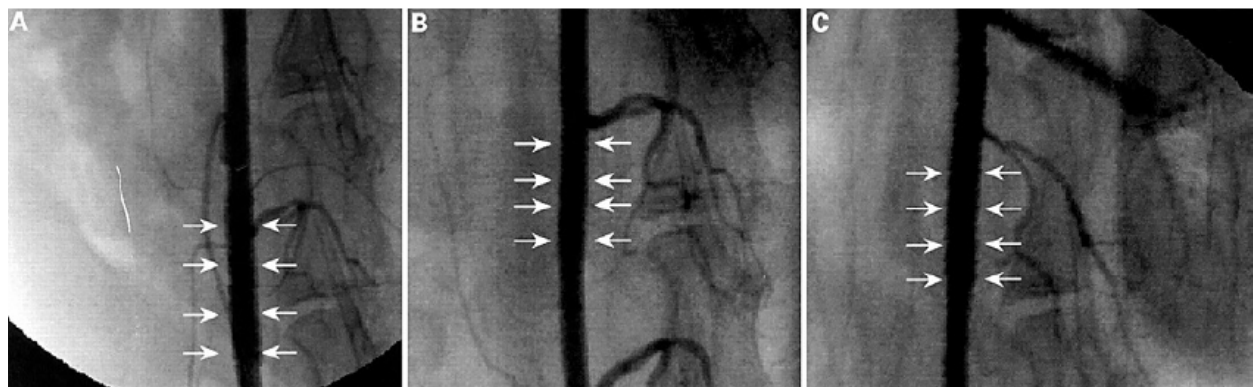
لیو و همکارانش 6% سیلیسیوم را به Fe30Mn افزوده و مشاهده کردند که خصوصیات مکانیکی و حافظه‌داری بهبود یافته است. خو و همکارانش یک آلیاژ جدید Fe-30Mn-1C با ذوب‌القایی در خلاء تهیه کردند. مشخص شد که افزودن کربن باعث بهبود UTS و افزایش طول به ترتیب به 1010 مگاپاسکال و 88 درصد می‌شود.⁶⁹ علاوه بر این، Fe-30Mn-1C حساسیت مغناطیسی کمتری را در مقابل Fe-30Mn نشان می‌دهد، که برای تصویربرداری تشدید مغناطیسی مفید است.

اولین تلاش برای تولید مواد پایه بر پایه آهن به عنوان استنت زیست تخریب‌پذیر از سال 2001 به بعد بود. پوستر و همکارانش 16 استنت از آهن خالص را در آنورت نزولی 16 خرگوش سفید نیوزلندی کاشتند و تا 18 ماه در بدن حیوانات ماند. همه استنت‌ها بدون عوارض جانبی با موفقیت کاشته شدند. در همه خرگوش‌ها آنورت نزولی بدون انسداد یا ترومبوز در محل کاشت بعد از 6، 12 و 18 ماه دیده شد که نتیجه در تصویر 3 آورده شده است.³⁴

زمان جذب DREAMS نیز در مقایسه با 2 ماه AMS به 9-12 ماه افزایش یافت. آلیاژهای منیزیم دارای سرعت تخریب بالایی می‌باشند، بنابراین یک پوشش پلیمری نیز برای کاهش سرعت تخریب استنت به آن افزوده شد.³⁰ در سال 2013، هاود و همکارانش اولین آزمایش انسانی (BIOSOLVE-1) استنت فلزی دارویی قابل جذب (DREAMS) را در 46 بیمار با 47 ضایعه در پنج مرکز اروپایی گزارش کردند. تمام استنت‌ها عملکردی موفقیت‌آمیز از خود نشان دادند و هیچ مرگ قلبی یا ترومبوز داربست رخ نداد. نرخ بهتر 12 ماهه ریواسکولاریزیشن ضایعات بالینی مورد مطالعه در DREAMS در مقایسه با استنت‌های فلزی قابل جذب (4/7% در مقابل 26/7%) مشاهده شد. نتیجه در تصویر 2 آورده شده است.³²



تصویر 2- شریان کرونر پروگزیمال راست با تنگی زیاد قبل و بلافاصله پس از کاشت استنت منیزیم زیست تخریب پذیر با طول 15 میلی‌متر و پهنای 0/3 میلی‌متر³²



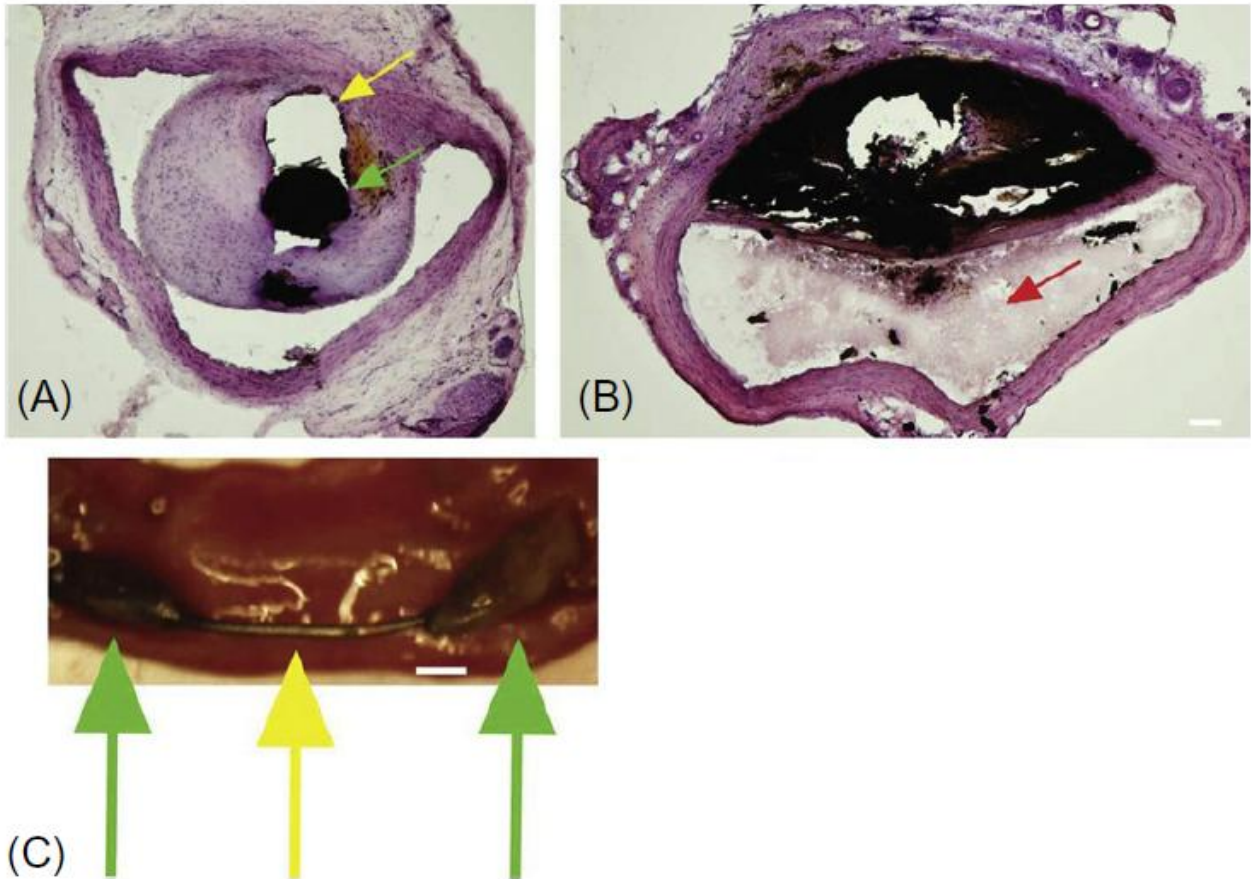
تصویر 3- آنژیوگرافی جانبی آنورت نزولی استنت گذاری شده (A) 6 ماه، (B) 12 ماه و (C) 18 ماه پس از کاشت. فلش‌ها محل کاشت استنت را نشان می‌دهند.³⁴



تصویر 4- جنبه ماکروسکوپی آنورت نزولی استنت گذاری شده پس از قربانی کردن حیوان. استنت آهن با ستاره مشخص شده است.³⁵

انجام گرفت، که در آن یک سیم آهنی در لومن شریان موش یا دیواره شریان قرار داده شد تا به ترتیب تماس استنت و ماتریس زیست تخریب پذیر با خون را شبیه سازی کند.³⁶ در 22 روز، یک محصول به رنگ قهوه‌ای در بافت اطراف سیم کاشته شده در دیواره شریان مشاهده شد، اما هیچ محصول خوردگی قابل مشاهده در گروه سیم کاشته شده در مجرا مشاهده نشد. تماس خون با سیم درون لومن در 9 ماه حداقل خوردگی را نشان داد (تصویر A5). در مقابل، سیم‌های آهنی کاشته شده در دیواره شریانی تخریب شدیدی را به نمایش گذاشتند (تصویر B 5). به همین ترتیب، سیم‌ها در لومن به مدت 9 ماه دست نخورده باقی ماندند، در حالی که سایت نفوذ دیواره شریانی تخریب قابل توجهی را تجربه کرده است (تصویر C 5). نتایج نشان دهنده اهمیت محیط شریانی برای رفتار خوردگی آهن می‌باشد.³⁶

علاوه بر این، هیچ تکثیر قابل توجهی از نئواین تیمال، پاسخ التهابی مشخص و سمیت سیستمیک مشاهده نشد. این کار ایمنی آهن خالص را به عنوان استنت زیست تخریب پذیر نشان می‌دهد.³⁴ متعاقباً، پوستر و همکارانش استنت‌های آهن خالص را در آنورت نزولی با آسیب دیدگی بیش از حد در 29 خوک کوچک کاشتند و از استنت‌های 316 L موجود در بازار به عنوان گروه کنترل استفاده کردند. نتیجه در تصویر 4 آورده شده است. هیچ تفاوتی بین استنت‌های 316 L و آهن خالص از نظر میزان تکثیر نئو این تیمال وجود نداشت. در معاینه هیستوپاتولوژیک هیچ نشانه‌ای از آهن اضافی یا سمیت اندام مربوط به آهن مشاهده نشد.³⁵ یک مدل آزمایشی جدید برای شفاف‌سازی مکانیسم خوردگی درون تنی آهن خالص توسط پیرسون و همکارانش

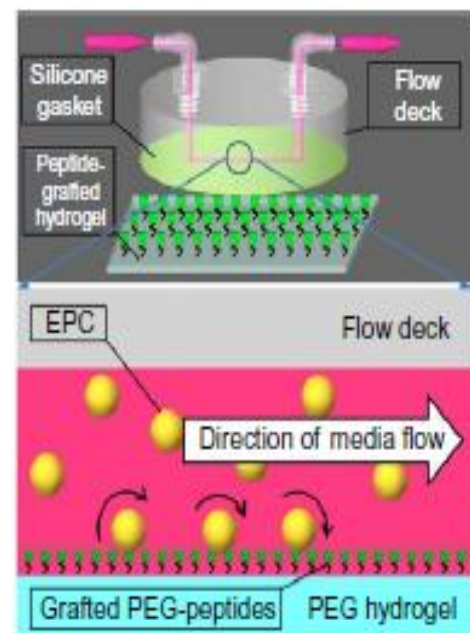
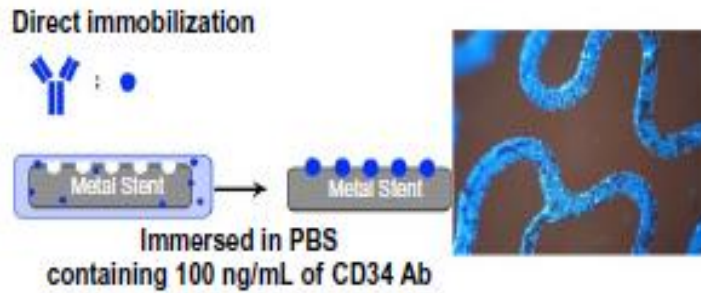
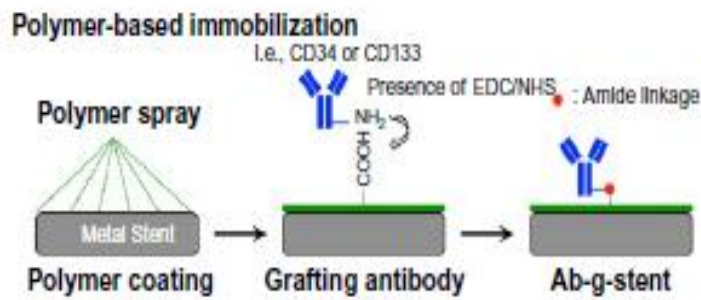


تصویر 5- آنالیز بافت شناسی سیم‌های کاشته شده 9 ماهه. بخش‌های بافت آغشته به هماتوکسیلین / ائوزین محل سیم آهن و محصول خوردگی را در داخل لومن شریانی (A) و دیواره (B) نشان می‌دهد. ساختار دایره‌ای سیاه در (A) مقطع سیم آهنی است (با پیکان سبز مشخص می‌شود). وقتی سیم مجرا دور از دیواره رگ خم شد، قسمت مرکزی سیم (پیکان زرد در C) عاری از بافت کپسوله شده باقی ماند و حداقل تخریب زیستی را تجربه کرد. در مقابل، محل‌های سوراخ شدن دیواره (فلش‌های سبز در C) تخریب قابل توجهی را تجربه کردند. لایه قرمز در پس زمینه (C) سطح مجرای شریان در معرض می‌باشد.³⁶

از آنجا که داخل و خارج سطح استنت با نانوالیاف پوشانده شده بود، هنگام کاشت استنت سطح نانوالیاف و نه سطح فلز برهنه در معرض جریان خون قرار گرفت. از مزایای استفاده از این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: (1) وجود مانع بین سایت عروقی آسیب دیده و سطح فلزات برهنه، (2) افزایش در مساحت سطح و (3) کاهش تنگی مجدد در استنت. یک اشکال جزئی در این روش این است که برای اثبات یا تأیید کارایی خود به مشاهده طولانی مدت نیاز دارد.³⁹

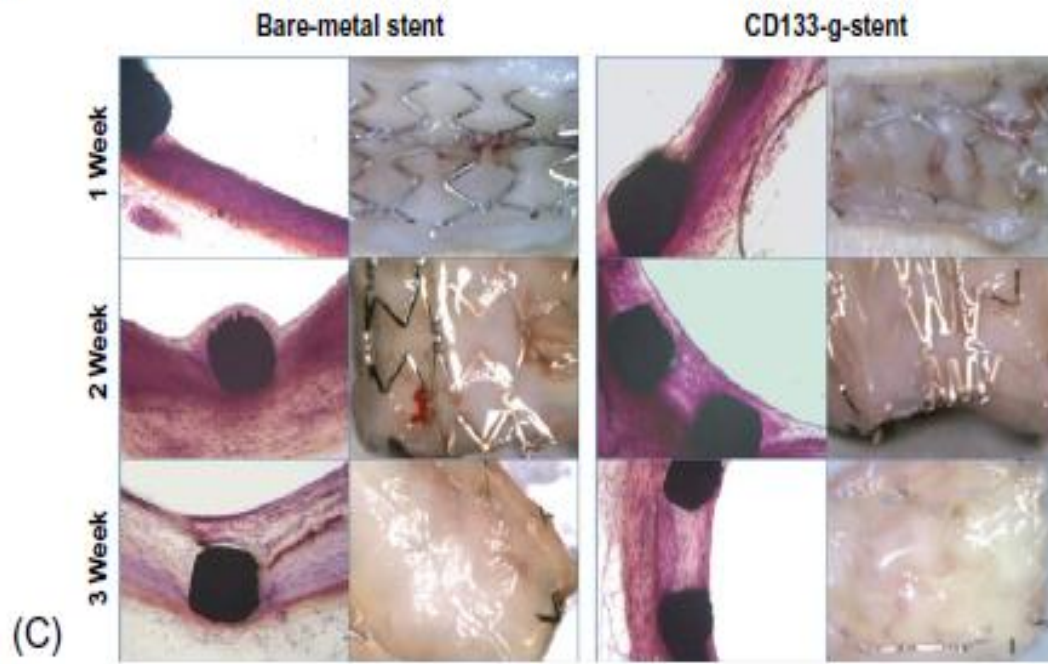
استنت بارگذاری شده با سلول‌های بنیادی برای درمان تصلب شرایین

تکنیک‌های زیست پزشکی برای پوشاندن سطح فلزی استنت با الیاف نانو می‌تواند در زمینه‌های مختلف زیست پزشکی، مانند استنت مری، آنریسم دهانه پهن، بازسازی نای درمان کلانژیوکارسینوما قابل استفاده باشد.³⁷ استنت پوشش داده شده با الیاف نانو از طریق تکنیک الکترواسپینینگ ساخته شده است که در تصویر 6 نشان داده شده است.³⁹⁻³⁷



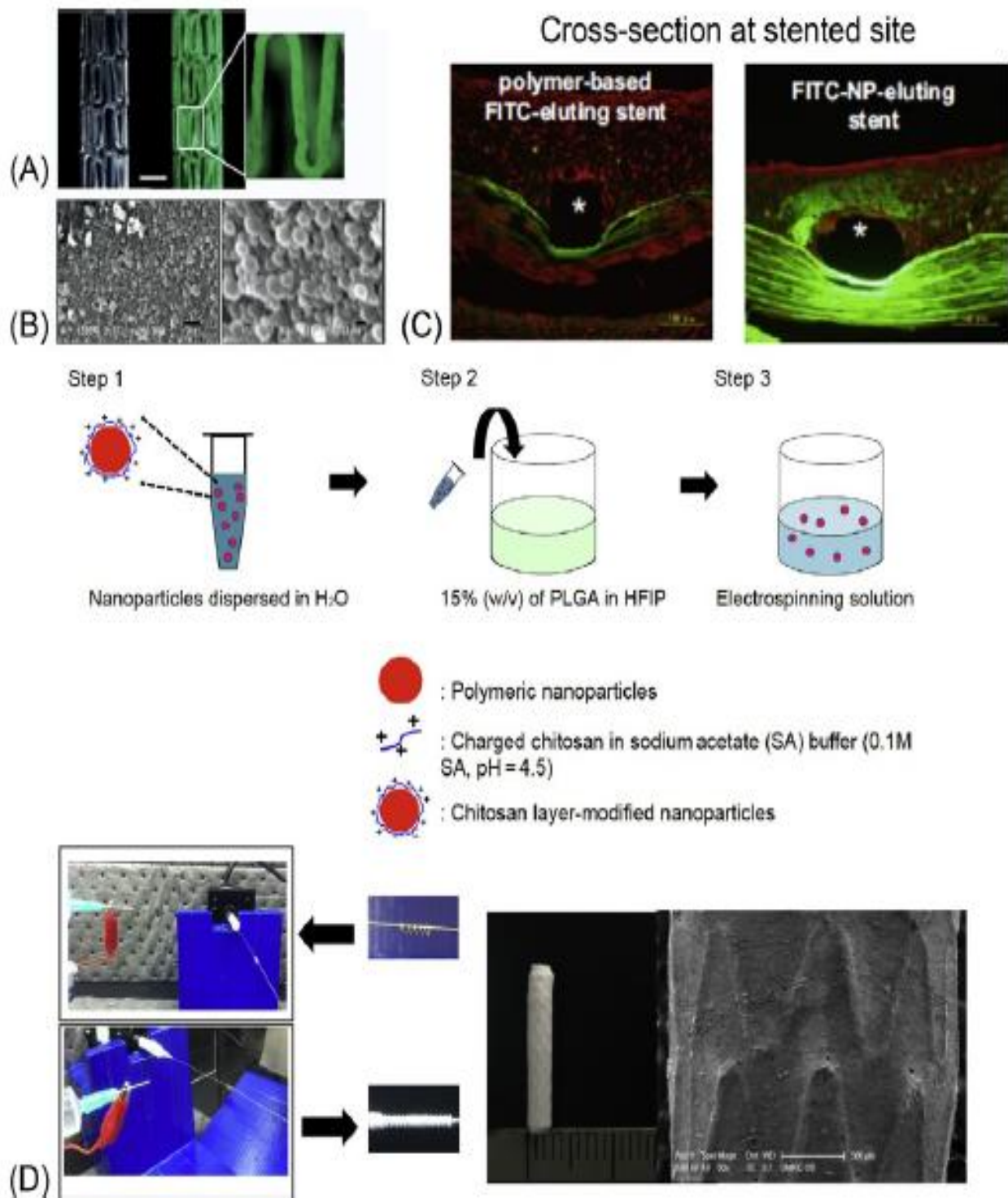
(A)

(B)



(C)

تصویر 6- (A) تصویر شماتیک از تثبیت آنتی بادی - گرفته شده. تصاویر ورودی از Ref (191) نشان داد که سلول های CD34 + توسط آنتی بادی های آنتی CD34 به دام می افتند. آنتی CD34 با استفاده از بی حرکتی مستقیم تثبیت شد. (B) ارزیابی چسبندگی دینامیکی EPC های در گردش بر روی استنت متصل به Ab برای بررسی اتصال EPC ها به دیواره عروقی کاذب شبیه سازی شده تحت جریان مایع برشی استفاده شد. (C) آنتی CD133 با استفاده از بی حرکتی مبتنی بر پلیمر بی حرکت شد. استنت متصل به CD133 پس از کاشت اندوتلیالیزاسیون سریع در عروق کرونر طبیعی خوک را نشان داد.³⁷⁻³⁹



تصویر 7- استنت قلب و عروق مبتنی بر فناوری نانو. (A) استنت روکش شده با ذرات نانو. رنگ سبز فلورسنت نشان دهنده پوشش موفقیت‌آمیز FITC-NPs بر روی استنت عروقی می‌باشد. (B) تصاویر SEM از سطح استنت عروقی پس از فرآیند پوشش. (C) استقرار درون تنی استنت با پوشش NP در شریان کرونری. NP ها سریع پخش شده و از تشکیل نئو آنتیما جلوگیری می‌کنند. (D) استنت عروقی روکش شده با نانو الیاف. الیاف نانو با استفاده از تکنیک الکتروریسی ساخته شدند. ذرات نانو در نانوالیاف محصور شده و منجر به رهاسازی مداوم دارو می‌شوند.⁴³

نقش اصلی آنها ایجاد یک مانع خنثی بین خون و سطح استنت است.⁴⁴

تحولات در طراحی استنت قلبی عروقی طی 30 سال گذشته واقعاً چشمگیر بوده است. با این وجود، برخی پیشرفت‌های جزئی در طراحی پلت فرم، پلیمرها، سینتیک رهایش دارو و خود داروها هنوز امکان‌پذیر می‌باشد.

در دو سه دهه اخیر نوآوری‌های زیادی در طراحی استنت وجود داشته است، به گونه‌ای که دستگاه‌هایی که اکنون به صورت بالینی در دسترس هستند، کاملاً از استنت‌های نسل اولیه متمایز هستند. این نوآوری‌ها کمک کرده است که استنت‌ها به یک درمان اصلی برای انواع پیشرفته بیماری کرونر قلب تبدیل شوند. در سطح جهان، تخمین زده می‌شود که سالانه بیش از 6 میلیون استنت در بیماران کاشته می‌شود.⁴⁴ در حال حاضر استنت‌های موجود که امروزه بیشتر در عمل بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند، از پلت فرم‌های پیشرفته استنت، داروها و فناوری‌های پوشش استفاده می‌کنند. واضح است که این تحولات نتایج بالینی را بهبود بخشیده است.⁴⁴

بیماری ایسکمیک قلب مهمترین علت مرگ در سراسر جهان است. اگرچه عمل جراحی بای پس کرونر اصلی‌ترین مورد در درمان بیماری عروق کرونر بود، اما در سال 1977 اولین آنژیوپلاستی با بالون که در آزمایشگاه و توسط سوند قلب بر روی انسان انجام شد، مدیریت آینده این بیماری را تغییر داد. از مدل‌های قبلی آنژیوپلاستی با بالون که در حیوانات انجام شد، مشخص شد که درجاتی از آسیب موضعی وجود دارد و نگرانی‌هایی در مورد جمع شدن عروق و ضایعات وجود داشت. به دنبال کاشت اولین استنت فلزی برهنه در عروق کرونر انسان در سال 1987، تصور می‌شد که یک درمان قطعی و راحت ایجاد شده است. با این حال، به سرعت مشخص شد که آسیب رگ منجر به اختلال در عملکرد لایه اندوتلیال می‌شود، اختلال عملکردی که تا 4-8 هفته ادامه دارد و به نوبه خود منجر به بازسازی منفی رگ می‌شود.⁴⁵ بنابراین، در 20 تا 30 درصد موارد منجر به یک پاسخ بهبود اغراق‌آمیز و هایپرپلازی اینتیمیا می‌شود که باعث تنگی مجدد درون استنت می‌گردد.⁴⁵

کاربرد سلول‌های بنیادی در استنت قلب و عروق با کاربرد بالینی برجسته شده است که در آن تمایز مناسب سلول‌های بنیادی بر روی ضایعه بیماری عروقی می‌تواند از تنگی مجدد و ترومبوز در استنت جلوگیری کند. به عنوان مثال، پاسخ‌های ایمنی توسط hMSC تعدیل شدند، که نقش مهمی در تنظیم خود ایمنی از طریق تولید سلول‌های T نظارتی دارند.³⁹

استنت قلب و عروق پوشش داده شده با نانوذرات (NP)

DES تهیه شده با روش‌های معمول پوشش‌دهی مانند Dip-Coating یا پوشش دهی توسط اسپری به طور گسترده‌ای برای آنژیوپلاستی استفاده می‌شود.⁴⁰ با این حال، روش‌های درمانی مانند سیروولیموس، که برای DES استفاده می‌شود روند اندوتلیالیزاسیون را در سطح استنت‌های فلزی خراب می‌کند و در نتیجه تنگی مجدد دیررس ایجاد می‌شود.⁴¹

پیشرفت‌های اخیر در فناوری نانو آماده است تا توسعه دستگاه‌های قابل کاشت، مانند جایگزینی استخوان، ایمپلنت‌های دندانی و استنت قلبی عروقی را تغییر دهد.⁴² ارائه استنت قلبی عروقی کمتر تهاجمی پوشانده شده با نانوذرات معرفی شده است که در تصویر 7 مشاهده می‌شود.⁴³

استنت با روکش نانوذرات (کپسول شده با نشانگر فلورسنت (FITC) با یک تکنیک پیشرفته به نام لایه نشانی الکترونی کاتیونی پوشش داده شده است (تصویر 7 A و B). تصاویر فلورسنت از سطح مقطع مکان‌های استقرار استنت در عروق کرونر خوک در داخل بدن به مدت 2 هفته نشان داد که نانوذرات نقش مفیدی در رهایش طولانی مدت دارو و توزیع آن در شریان کرونر استنت گذاری شده دارند (تصویر 7 C).⁴³

بحث و نتیجه‌گیری

استفاده از پلیمرها در فناوری استنت را می‌توان با سازگاری خوب آنها در رابطه با ترشوندگی، بار سطحی الکترواستاتیک و هدایت سطحی این مواد توضیح داد.

داروهای آزاد شده (خانواده تاکوس و لیموس) باعث اختلال در عملکرد اندوتلیال و حساسیت بیش از حد می‌شوند، به پتانسیل ترومبوژنیک کمک می‌کنند و باعث افزایش اختلال در جریان خون می‌شوند. بر این اساس، ترومبوز استنت همچنان به عنوان یک عارضه مشکل ساز خصوصاً برای کاروتید و کرونر مطرح است.⁴⁹

در واقع، اخیراً تحلیلی توسط بیرنه و همکارانش براساس یک بررسی سیستماتیک داده‌های کارآزمایی بالینی تصادفی در مقیاس بزرگ برای استنت‌های کرونر دارای تأییدیه CE بین سال‌های 2002 و 2013 انجام گرفت و نشان داده شد که میزان ریواسکولاریزیشن ضایعات مورد بررسی به طور متوسط در بازه زمانی 9 تا 12 ماه از 12/32% با استنت‌های فلزی لخت به 4/34% که اصطلاحاً استنت‌های DES (Cypher, Taxus, Taxus Element and Endeavour) نامیده می‌شوند کاهش یافت که نشان‌دهنده بهبود قابل توجهی در عملکرد بالینی می‌باشد. البته نرخ نسبتاً کم ریواسکولاریزیشن با DES دستیابی به پیشرفت بیشتر را دشوار می‌کند و بنابراین وسوسه‌انگیز است که نتیجه بگیریم که ما در عملکرد دستگاه به ثبات رسیده‌ایم.⁵⁰

با این حال، باید این نکته را بپذیریم که حدود 6% از بیماران مجبورند برای انجام ریواسکولاریزیشن مجدد در طی 2 سال به بیمارستان برگردند، با این حال این میزان برای بیماران مبتلا به بیماری Multivessel و ضایعات پیچیده‌تر بیش از دو برابر می‌باشد که اکنون به طور متداول تحت درمان قرار می‌گیرند.⁵⁰

درک کامل از برهم‌کنش‌های بین سطح استنت و بافت بیولوژیکی اطراف، همچنین وجود سطوح اصلاح شده و پوشش‌های فعال بیولوژیکی پیشرفته‌تر که احتمالاً از ویژگی‌های مهم طراحی استنت در آینده خواهد بود، نیز برای ایجاد دستگاه‌های بهتر بسیار مهم می‌باشد.⁵¹

تحولات اخیر در مدل‌سازی محاسباتی احتمالاً نقش فزاینده‌ای در بهینه‌سازی طراحی این گونه دستگاه‌ها دارد.⁵² جالب است بدانید که پیشرفته‌ترین DES بدون پلیمر که به نظر می‌رسد چشمگیرترین نتایج اخیر را ایجاد کرده است، همگی دارای سطح لومن متمایل به صاف می‌باشند. با این حال، همچنان درک رابطه بین سطح استنت و اندوتلیالیزاسیون در حال بهبود است.⁵³

در سال 2001، استنت‌های آزادکننده دارو (DES) با کاهش 70% تا 80% از بروز تنگی مجدد داخل استنت (ISR) در مقایسه با استنت‌های فلزی برهنه (BMS) ظاهر شدند، که انقلابی در مداخله کرونر از طریق پوست (PCI) ایجاد کرد.⁴⁶ DES‌های نسل اول از طریق استفاده از داروهایی با عملکرد ضد التهابی مانند سیرولیموس یا داروهایی که به عنوان داروهای ضد سرطان مانند پاکلیتاکسل استفاده می‌شدند، تکثیر بیش از حد و بهبود سریع را کاهش دادند.⁴⁶ بهبود عملکرد بالینی دستگاه‌های عروقی قابل کاشت مانند استنت‌ها یک مسئله پیچیده و چند وجهی است. مساله مشترک در همه استنت‌ها، وجود ترومبوژنیک بودن ایمپلنت‌های فلزی در تماس با خون و تخریب لایه محافظ سلول اندوتلیال است که در دیواره‌های شریانی قرار دارد.⁴⁷

همچنین کاشت استنت با التهاب مزمن همراه است و منجر به ازدیاد تکثیر سلول‌های عضلانی صاف در دیواره عروق و باریک شدن مجدد (تنگی مجدد) رگ تحت درمان با گذشت زمان می‌شود. برای استنت‌های محیطی، نیروهای مکانیکی و پیچشی اضافی که به دلیل حرکات پا بر روی استنت وارد می‌شوند، منجر به تنگی مجدد خاص می‌شود که در برابر استراتژی‌های مرسوم رهایش دارو مقاوم است.⁴⁸

بر این اساس، بهبود عملکرد بالینی استنت‌ها به روشی نیاز دارد که بتواند همزمان با آن خون‌سازی دستگاه را افزایش دهد و در عین حال رفتار سلول‌های عضله صاف و اندوتلیال عروقی را به طور متفاوت تنظیم کند. در حالی که هنوز هیچ دستگاه بالینی نتوانسته است این اهداف را برآورده کند، یک روش برای دستیابی به تنظیم چند منظوره زیست‌شناسی عروقی موضعی، تحویل عوامل بیولوژیکی فعال از جمله پروتئین‌ها، آنزیم‌ها و فاکتورهای رشد است.⁴⁸

فلزات و پلیمرهای حامل دارو که شامل استنت‌های مدرن هستند، همگی باعث ترومبوز می‌شوند. فلزات (اکسیدها) خاصیت آبگریز، ناهمگن از نظر شیمیایی و الکتروپوزیتی هستند که باعث داناتوراسیون پروتئین‌ها می‌شوند و در نتیجه منجر به انعقاد و ترومبوز می‌گردند. استنت‌های پوشانده شده با پلیمر نیز آبگریز هستند (به منظور رهایش داروها) و از بین می‌روند و فلز ترومبوژنیک زیرین را نشان می‌دهند.⁴⁹

استنت‌های عملکردی باعث می‌شود که ترومبوز استنت و تنگی مجدد به حداقل برسد. در چندین مطالعه پژوهشی رویکرد عملکرد سطح استنت برای بی‌حرکتی scFvs نشان داده شده است. درک بیشتر و به فعلیت رساندن این روش، چشم‌انداز کاملی را در زمینه فناوری استنت به ارمغان می‌آورد.⁵³

با وجود مطالعات انجام شده در مورد عملکرد سطح استنت، برای بهبود زیست سازگاری آن، طراحی نهایی همچنان یک چالش باقی مانده است. یک پتانسیل بزرگ در تحقیقات آینده برای تولید یک استنت با افزایش حساسیت تشخیص برای سلول‌های EC و از این رو تسریع روند بهبودی پس از کاشت استنت وجود دارد. توسعه

Abstract:**An Overview of the Types of Coronary Stents**

Movahedi M. PhD^{}, Dehghani Firoozabadi F. PhD^{**}*

(Received: 26 March 2023 Accepted: 1 July 2023)

Cardiovascular diseases are the main cause of death worldwide, mostly due to coronary artery disease. This problem is caused by the narrowing of the arteries due to the accumulation of plaques and thus restricts the blood flow, which causes angina or a heart attack. In order to solve this disease, advanced stents have been designed and produced. The aim is to give an overview of cardiovascular stents from their initial appearance as simple and relatively crude structures and finally to multifunctional devices that provide the possibility of functionalizing the surface of the stent with biological agents through cell stimulation and special technologies. This study reviews various types of permanent and biodegradable coronary stents and developed stents that have been adopted by functionalizing the stent with proteins or growth factors.

Key Words: Cardiovascular Stents, Coronary Artery Surgery, Biodegradable Stent, Permanent Stent

* Assistant Professor, Department of Biomaterial Medical Engineering, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

** Department of Biomedical Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

References:

1. Nichols N, Townsend R. European Cardiovascular Disease Statistics: European Heart Network/ European Society of Cardiology. 2012.
2. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012. 367 (25): 2375-2384.
3. Serruys W, M.C., Morice A.P. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass graft for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2009. 360: 961-972.
4. Townsend P, Bhatnagar E. Cardiovascular Disease Statistics. British Heart Foundation, London. 2015.
5. Gruntzig A, Senning W.E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty, *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 61-68.
6. W. Sapirstein, S. Alpert, T.J. Callahan. The role of clinical trials in the Food and Drug Administration approval process for cardiovascular devices. *Circulation.* (1994) 1900-1902; 89 -105.
7. S.R. Meyers, M.W. Grinstaff. Biocompatible and bioactive surface modifications for prolonged in vivo efficacy. *Chem. Rev.* 2012; 112: 140.
8. M. Joner, A.V. Finn, A. Farb, E.K. Mont, F.D. Kolodgie, E. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 193-202.
9. S. Venkatraman, F. Boey. Release profiles in drug-eluting stents: issues and uncertainties, *J. Control. Release.* 2007; 120: 149-160.
10. R.A. Byrne, P.W. Serruys, A. Baumbach, J. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: an executive summary. *Eur. Heart J.* 2015; 105-115.
11. R.A. Byrne, M. Joner, A. Kastrati. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva Cardioangiol.* 2009; 567-584.
12. T.F. Lüscher, J. Steffel, F.R. Eberli, M. Joner, G. Nakazawa, F.C. Tanner, R. Virmani. Drug-eluting stent and coronary thrombosis, biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* .2007; 1051-1058.
13. J. Kotani, M. Awata, S. Nanto, M. Uematsu, F. Oshima, H. Minamiguchi, G.S. Mintz, S. Nagata. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 2108-2111.
14. H.C. Lowe, S.N. Oesterle, L.M. Khachigian. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 183-193.
15. G.G. Stefanini, R.A. Byrne, P.W. Serruys, A. de Waha, B. Meier, S. Massberg, P. Jüni, A. Schömig, S. Windecker, A. Kastrati. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISARTEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur. Heart J.* 2012; 1214-1222.
16. C. Spaulding, J. Daemen, E. Boersma, D.E. Cutlip, P.W. Serruys. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 989-998.
17. B. Zberg, P.J. Uggowitzer, J.F. Löffler. MgZnCa glasses without clinically observable hydrogen evolution for biodegradable implants. *Nat. Mater.* 2009; 8: 887-892.
18. R. Zeng, W. Dietzel, F. Witte, N. Hort, C. Blawert. Progress and challenge for magnesium alloys as biomaterials. *Adv. Biomater.* 2008; 10: B3-B14.
19. A.J. Nordmann, M. Briel, H.C. Bucher, Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis, *Eur. Heart J.* 2006; 2784-2814.
20. B. Lagerqvist, S.K. James, U. Stenstrand, J. Lindbäck, T. Nilsson, L. Wallentin. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N. Engl. J. Med.* 2007; 1009-1019.
21. J.E. Sousa, A.G. Sousa, M.A. Costa. Use of rapamycin-impregnated stents in coronary arteries, *Transplant.* 2003; Proc. 118-124.
22. M.C. Morice, P.W. Serruys, J.E. Sousa. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002; 1773-1780.
23. P.W. Serruys, S. Silber, S. Garg. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N. Engl. J. Med.* 2010; 136-146.
24. T. Palmerini, G. Biondi-Zoccai, D. Della Riva. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet.* 2012; 1393-1402.
25. A. Abizaid, J.R. Costa Jr. New drug-eluting stents: an overview on biodegradable and polymer free next-generation stent systems. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 384-393.
26. M. Haude, S.W. Lee, S.G. Worthley. 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; 334-343.
27. M. Natsuaki, K. Kozuma, T. Morimoto, K. Kadota, T. Muramatsu, Y. Nakagawa. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 181-190.

28. D. Dudek, Y. Onuma, J.A. Ormiston. Four-year clinical follow-up of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention* .2012; 1060-1061.
29. C. Felix, B. Everaert, R. Diletti, N. Van Mieghem, J. Daemen, M. Valgimigli. Current status of clinically available bioresorbable scaffolds in percutaneous coronary interventions. *Neth. Heart J*. 2015; 153-160.
30. T. Muramatsu, Y. Onuma, Y.J. Zhang, C.V. Bourantas, A. Kharlamov, R. Diletti. Progress in treatment by percutaneous coronary intervention: the stent of the future. *Rev. Esp. Cardiol*. 2013; 483-496.
31. R. Erbel, C. Di Mario, J. Bartunek, J. Bonnier, B. de Bruyne, F.R. Eberli. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomized multicentre trial. *Lancet* .2007; 1869-1875.
32. M. Moravej, D. Mantovani. Biodegradable metals for cardiovascular stent application: interests and new opportunities. *Int. J. Mol. Sci*.2011; 4250-4270.
33. J.E. Schaffer, E.A. Nauman, L.A. Stanciu. Cold drawn bioabsorbable ferrous and ferrous composite wires: an evaluation of in vitro vascular cytocompatibility. *Acta Biomater*. 2013; 8574-8584.
34. M. Peuster, P. Wohlsein, M. Brüggmann, M. Ehlerding, K. Seidler, C. Fink. A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal-results 6-18 months after implantation into New Zealand white rabbits. *Heart* 86.2001; 563-569.
35. M. Peuster, C. Hesse, T. Schloo, C. Fink, P. Beerbaum, C. von Schnakenburg. Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta. *Biomaterials*. 2006; 4955 4962.
36. D. Pierson, J. Edick, A. Tauscher, E. Pokorney, P. Bowen, J. Gelbaugh. A simplified in vivo approach for evaluating the bioabsorbable behavior of candidate stent materials. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater*. 2012; 58-67.
37. Z. Yu, H. Zhu, S. Lu, X. Yang. Accelerated endothelialization with a polymer-free sirolimus-eluting antibody-coated stent. *J. Mater. Sci. Mater. Med*.2013; 2601-2609.
38. W.J. Seeto, Y. Tian, E.A. Lipke. Peptide-grafted poly (ethylene glycol) hydrogels support dynamic adhesion of endothelial progenitor cells. *Acta Biomater*. 2013; 8279-8289.
39. J. Li, D. Li, F. Gong, S. Jiang, H. Yu, Y. An. Anti-CD133 antibody immobilized on the surface of stents enhances endothelialization. *Biomed. Res. Int*. 2014; 902782.
40. K. Bonaventura, A.W. Leber, C. Sohns, M. Roser, L.H. Boldt, F.X. Kleber, W. Haverkamp, M. Dorenkamp. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Res. Cardiol*. 2012; 573-584.
41. C.W. Hwang, P.V. Johnston, G. Gerstenblith, R.G. Weiss, G.F. Tomaselli, V.E. Bogdan, A. Panigrahi, A. Leszczynska, Z. Xia. Stem cell impregnated nanofiber stent sleeve for on-stent production and intravascular delivery of paracrine factors. *Biomaterials* 52. 2015; 318-326.
42. K. Nakano, K. Egashira, S. Masuda, K. Funakoshi, G. Zhao, S. Kimura, T. Matoba, K. Sueishi, Y. Endo, Y. Kawashima, K. Hara, H. Tsujimoto, R. Tominaga, K. Sunagawa. Formulation of nanoparticle-eluting stents by a cationic electrodeposition coating technology: efficient nano-drug delivery via bioabsorbable polymeric nanoparticle-eluting stents in porcine coronary arteries, *J. Am. Coll. Cardiol. Interv*. 2009; 277-283.
43. C.L. Song, Q. Li, Y.P. Yu, G. Wang, J.P. Wang, Y. Lu, J.C. Zhang, H.Y. Diao, J.G. Liu, Y.H. Liu, J. Liu, Y. Li, D. Cai, B. Liu. Study of novel coating strategy for coronary stents: simultaneous coating of VEGF and anti-CD34 antibody. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc*. 2015; 159-163.
44. H. Zhong, O. Matsui, K. Xu, T. Ogi, J. Sanada, Y. Okamoto, Y. Tabata, Y. Takuwa. Gene transduction into aortic wall using plasmid-loaded cationized gelatin hydrogel-coated polyester stent graft. *J. Vasc. Surg*. 2009; 1433-1443.
45. Y. Liu, W. Wang, G. Acharya, Y.B. Shim, E.S. Choi, C.H. Lee. Advanced stent coating for drug delivery and in vivo biocompatibility. *J. Nanopart. Res*. 2014; 1-16.
46. J.W. Moses, M.B. Leon, J.J. Popma, P.J. Fitzgerald, D.R. Holmes, C. O'Shaughnessy, R.P. Caputo, D.J. Kereiakes, D.O. Williams, P.S. Teirstein, J.L. Jaeger, R.E. Kuntz, S. Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med*. 2003; 1315-1323.
47. M. Santos, M.M.M. Bilek, S.G. Wise. Plasma-synthesized carbon-based coatings for cardiovascular applications. *Biosurf. Biotribol*. 2015; 146-160.
48. I. Iakovou, T. Schmidt, E. Bonizzoni, L. Ge, G.M. Sangiorgi, G. Stankovic. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005; 2126-2130.
49. P. Sojitra, C. Engineer, A. Raval, A. Jariwala, H. Kotadia, D. Kothwala, G. Mehta. Surface enhancement by novel electrochemical treatment and analysis of L-605 cobalt alloy cardiovascular stent. *Trends Biomater. Artif. Organs*. 2009; 55-64.

50. R.A. Byrne, P.W. Serruys, A. Baumbach, J. Escaned, J. Fajadet, S. James, M. Joner, S. Oktay, P. Juni, A. Kastrati, G. Sianos, G.G. Stefanini, W. Wijns, S. Windecker. Report of a European society of cardiology-european association of percutaneous cardiovascular interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe. Executive summary, Eur. Heart J. 2015; 2608-2620.
51. K. Kolandaivelu, B.B. Leiden, E.R. Edelman. Predicting response to endovascular therapies: dissecting the roles of local lesion complexity, systemic comorbidity, and clinical uncertainty. J. Biomech. 2014; 908-921.
52. H.-M. Hsiao, Y.-H. Chiu, T.-Y. Wu, J.-K. Shen, T.-Y. Lee. Effects of through-hole drug reservoirs on key clinical attributes for drug-eluting depot stent. Med. Eng. Phys. 2013; 884-897.
53. C. Liang, Y. Hu, H. Wang, D. Xia, Q. Li, J. Zhang, J. Yang, B. Li, H. Li, D. Han, M. Dong. Biomimetic cardiovascular stents for in vivo re-reendothelialization. Biomaterials. 2016; 170-182.