



شبیه سازی توزیع هپارین درون شریان کرونری آسیب دیده

سید مسعود واحدی¹، محمدصادق ولی پور^{2*}، فیلیپو دی مونته³

1- دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی مکانیک، دانشگاه سمنان، سمنان

2- دانشیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه سمنان، سمنان

3- دانشیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه لاکویلا، لاکویلا، ایتالیا

* سمنان، صندوق پستی 35131-19111، msvalipour@semnan.ac.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 18 خرداد 1395

پذیرش: 31 شهریور 1395

ارائه در سایت: 16 آبان 1395

کلید واژگان:

استنت های دارویی

رهایش دارو

اترواسکلروسیس

محیط متخلخل

فارماکوکینتیک

چکیده

امروزه استفاده از استنت های دارویی به عنوان روشی موفق در درمان انسداد عروق کرونری بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. در این مقاله به منظور مطالعه اهمیت پوشش فوقانی در استنت حاوی هپارین، عملکرد دو طراحی (در شرایط وجود و عدم وجود این لایه نازک عاری از دارو) با یکدیگر مقایسه شده است. علاوه بر این، در مطالعه حاضر، اهمیت جریان پلازما به عنوان موضوعی بحث برانگیز بین پژوهشگران مورد بررسی قرار گرفته است. به منظور نزدیک تر کردن شبیه سازی به واقعیت کارکرد قلب وجود جریان پلازما در حالت ضربانی در نظر گرفته شده و جراحات وارده به رگ در طی آنژیوپلاستی تا عمق لایه مدیا نفوذ کرده است. معادلات محیط متخلخل که بصورت حجمی میانگین گیری شده و دینامیک رهایش دارو را توصیف می کنند بصورت عددی به روش حجم محدود حل شده اند. نتایج به دست آمده میزان فرورفتگی استرات در جداره رگ را در درجه اول اهمیت قرار می دهد. گذر استرات از لایه های اندوتلیوم، اینتیمای لایه الاستیک داخلی و تماس مستقیم آن با لایه مدیا تغییرات بسیار زیادی در فارماکوکینتیک محلی ایجاد می کند. اگرچه جریان پلازما باعث کاهش/افزایش مقدار متوسط سطح غلظت و متعاقباً کاهش/افزایش جرم موجود در لایه مدیا/ادونتیس می شود، اما نتایج از کم اهمیت بودن این جریان حکایت دارند. از جمله دیگر یافته ها می توان به کم اثر بودن پوشش فوقانی قرار گرفته روی پلیمر حاوی هپارین یاد کرد.

Simulation of heparin distribution in an injured coronary artery

Seyed Masoud Vahedi¹, Mohammad Sadegh Valipour^{1*}, Filippo de Monte²

1- Faculty of Mechanical Engineering, Semnan University, Semnan, Iran.

2- Faculty of Industrial and Information Engineering and Economics, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy

* P.O.B. 35131-19111, Semnan, Iran, msvalipour@semnan.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper

Received 07 June 2016

Accepted 21 September 2016

Available Online 06 November 2016

Keywords:

Drug Eluting Stents (DESs)

Drug delivery

Atherosclerosis

Porous media

Pharmacokinetics

ABSTRACT

Nowadays the use of Drug Eluting Stents (DESs) is considered as a successful method for the treatment of coronary artery blockage. In order to study the impact of the presence of topcoat on heparin-eluting stents efficacy, two designs (with and without drug free topcoat) have been compared. Moreover, here the importance of the plasma flow as a controversial topic among researchers has been studied. In order to have more realistic working heart, plasma flow is considered a pulsatile function. Also, the injury of the coronary artery penetrated to a depth of media layer during angioplasty. Volume-averaged porous media equations which describe the drug release dynamics are employed and solved numerically by Finite Volume Method (FVM). Results put the amount of strut penetration in the forefront of importance. Local drug pharmacokinetics experiences significant changes by strut passing through endothelium, intima and Internal Elastic Lamina (IEL) and being contiguous with media layer. Although the plasma flow decreases/increases the amount of concentration level and subsequently decreases/increases the amount of drug mass in media/adventitia layer, the results show that these effects are not significant. Among other findings, it is notable that the presence of topcoat has a negligible effect on the release characteristics.

1- مقدمه

برای درمان سوختگی و برچسب های نیکوتینی ترک اعتیاد استفاده می شود [1]. تغییر سبک زندگی، مصرف دخانیات، صنعتی شدن جوامع، کم تحرکی و رژیم تغذیه ناسالم همگی دست به دست هم دادند تا عروق بیش از پیش آسیب پذیر شده و برخی از آنها که بیشتر مستعد گرفتگی هستند مسدود شوند [2]. بیماری های عروق کرونری جایگاه نخست مرگ و میر در مردم آمریکا با آمار تقریبی سالانه 700000 کشته را به خود اختصاص داده اند [3]. شکل گیری بیماری های قلبی عروقی بصورت نامحسوس از دوران کودکی شروع می شود. با مسدود شدن مسیر عبور خون و نرسیدن مقدار کافی

محققین سال 2000 را نقطه عطفی برای داروسازی و واکسیناسیون می دانند، به این دلیل که نقش بیماری های واگیردار که تا آن زمان بیشترین تعداد مرگ و میر را به خود اختصاص می دادند از آن تاریخ به بعد رو به کمرنگ شدن گذاشتند. با پیشرفت سامانه های نوین دارورسانی مانند سامانه های پلیمری، رهایش دارو بیش از پیش تحت کنترل در آمد. این سامانه می تواند بر روی استنت ها برای درمان انسداد عروق کرونری قرار بگیرد؛ همچنین از این سامانه بر روی لنزهای تماسی با قرنی چشم و پدهای درمانی پوستی

عددی بررسی کردند. وادا و کارینو [19] انتقال ذرات لیپوپروتئین کم چگال از جریان خون به درون جداره رگ را بررسی کردند.

- جداره تک‌لایه: در این روش میانگینی از خواص تمام لایه‌ها در نظر گرفته شده و جداره رگ بصورت یک لایه متخلخل و همگن مدل‌سازی می‌شود.
- جداره چندلایه: در این روش از آناتومی واقعی رگ الگوبرداری شده و هر لایه دارای خواص متفاوتی است. به همین دلیل تا به امروز این روش دقیق‌ترین روش معرفی شده است.

جراحی که در طی آنژیوپلاستی به جداره رگ تحمیل می‌شود سبب می‌شود تا عوامل انعقادی فعال شوند و انسداد مجدد درون استنتی رخ دهد [20,3]. در برخی موارد جراحی واره تا عمق لایه مدیا و حتی ادونتیس هم نفوذ پیدا می‌کند [21]. در حقیقت همین جراحی نقطه آغازی بود تا محققین اضافه کردن عامل درمانی بر روی استنت را پیشنهاد دادند. داروهای مختلف با خواص ضد لخته‌گی⁴، سرکوب‌کننده سیستم ایمنی⁵، ضد تکثیر سلولی⁶، ضدالتهابی⁷ و تعدیل‌کننده ماتریس خارج سلولی⁸ برای پوشش دهی استنت-های دارویی استفاده می‌شود [22]. پونترلی و دی مونته [23] در نخستین مطالعه سیستماتیک خود انتقال هپارین را توسط مدل جداره تک‌لایه مطالعه کردند. آنها بوسیله آنالیز ابعادی بیان کردند که ترم جابجایی قابل صرف نظر کردن است. با این حال در مطالعه بعدی خود [24] که مجدداً مشابه با هندسه قبلی بود، اثر ترم جابجایی را در چند حالت مختلف از نظر قدرت جریان پلاسما بررسی کردند. علی‌رغم تغییرات زیادی که در مشخصه‌های رهایش گزارش کردند، جریان پلاسما را قابل اغماض دانستند. آنها در دو مطالعه بعدی خود [26,25] که از ساختار جداره چندلایه استفاده کردند بر این موضوع پافشاری کرده و نفوذ خالص را شبیه‌سازی کردند. لازم به ذکر است که در کلیه مطالعات بیان شده از این محققین رگ سالم بصورت یک-بعدی شبیه‌سازی شده و پوشش فوقانی به عنوان لایه‌ای بر روی پلیمر حاوی دارو وجود دارد. زونینو [27] در مطالعه خود بر روی هپارین و پاکلیتاکسل شریان کرونری را بصورت دوبعدی با جداره تک‌لایه شبیه‌سازی کرده و جریان پلاسما را وارد معادلات خود کرد. او نیز به بی اهمیت بودن این ترم اشاره کرد. این در حالی است که مک‌گینتی و مکی [28] جریان پلاسما در رگ آسیب دیده را مدل‌سازی کرده و بطور کامل فرض بی‌اهمیت بودن ترم جابجایی را رد کردند؛ بدین معنی که استنت را در تماس مستقیم با لایه مدیا قرار داده و سه لایه پیش رو را حذف کردند. از سوی دیگر کوتری و همکاران [29]، دانجلو و زونینو [30] با مهم برشمردن پدیده جابجایی ناشی از جریان پلاسما از عرض رگ انتقال دارو را مطالعه کردند. واحدی و ولی‌پور [31] با استفاده از مدل سیال-جداره اثر جریان پلاسما در شرایط وجود فشارخون را مهم دانستند. در اینجا عدم قطعیتی در خصوص حذف لایه‌ها و اهمیت پوشش فوقانی مطرح می‌شود. علاوه بر این، همه پژوهشگران جریان پلاسما را بصورت غیرضررانی مطالعه کرده‌اند و جریان ضررانی در مطالعات مربوط به استنت‌های دارویی تا به حال بررسی نشده است؛ همچنین مسئله بررسی نفوذ اثر نوسانات فشار در جداره رگ تا به حال مورد توجه قرار نگرفته است.

در این مقاله اهمیت پوشش فوقانی (وجود و عدم وجود آن) بر سینتیک رهایش دارو در شرایط طبیعی کارکرد قلب مورد بررسی قرار گرفته و اهمیت جریان پلاسما در هر دو طراحی مطرح شده وارد معادلات شده است.

اکسیژن به دیواره عضلانی قلب حمله قلبی ناگهان رخ می‌دهد [4]. اگرچه روش‌های تهاجمی و غیرتهاجمی بسیاری برای مبارزه با این بیماری وجود دارد، اما امروزه آنژیوپلاستی به عنوان روشی موفق با کمترین تهاجم در مواجهه با انسداد شریان کرونری بسیار پرکاربرد است [2].

همانطور که در شکل 1 دیده می‌شود، شریان کرونری از لایه‌های متعددی تشکیل شده است. گلائیکوکالیکس لایه اندوتلیوم را پوشش داده و به دلیل نازک بودن آن (در حدود 60nm) این لایه در مدل‌سازی رگ در نظر گرفته نمی‌شود [5]. لایه بعدی، اندوتلیوم، از سلول‌های اندوتلیال ساخته شده است. این لایه کم‌تراواترین لایه بوده و از رگ در برابر نوسانات فشار خون و اغتشاشات جریان به خوبی محافظت می‌کند [6]. لایه بعدی اینتیمای است. این لایه که از فیبرهای پروتئوگلیکان و کلاژن تشکیل شده، تراواترین لایه بوده و وظیفه انعطاف‌پذیری رگ را بر عهده دارد [7]. لایه بعدی، لایه الاستیک داخلی، ضخامتی برابر با اندوتلیوم داشته و بسیار نازک است. این لایه کم‌تراوا از بافت‌های الاستیک غیرقابل نفوذ تشکیل شده و اینتیمای مدیا را به هم متصل می‌کند [8]. مدیا نام لایه بعدی است که نسبتاً ضخیم بوده و شامل سلول‌های عضله صاف، بافت متصل‌کننده الاستیک و مویرگ‌ها است. این لایه توسط اتصالات پراکنده به ادونتیس متصل شده است. بیرونی‌ترین و آخرین لایه ادونتیس می‌باشد، این لایه ژل‌مانند بیشترین ضخامت را دارا بوده و با چسباندن رگ به ارگان‌ها به پایدار شدن هرچه بیشتر رگ کمک می‌کند. در بسیاری از مطالعات وجود این لایه با شرط مرزی غلظت یا شار جرمی در انتهای لایه مدیا مشخص می‌شود [8,7]. مویرگ‌ها (لنفاتیک و وازوازاوم) در این لایه وجود دارند. در شریان‌های بزرگ این مویرگ‌ها به نواحی انتهایی مدیا نفوذ می‌کنند [9]. اگرچه مطالعات متعددی استفاده از استنت‌های دارویی را در اولویت بالاتری نسبت به استنت‌های بدون دارو قرار می‌دهند [11,10]، اما به عقیده بساک و همکاران [12] و مارتین و بویل [13] اثربخشی این نوع استنت‌ها در درازمدت همچنان تحت بررسی بوده و هنوز به قطعیت اولویت استنت‌های دارویی نسبت به استنت‌های بدون دارو تأیید نشده است. مک‌گینتی و پونترلی [14]، اوکونل و والش [15] معتقدند که با شفاف شدن فرآیند انتقال دارو و آگاهی از اهمیت انواع ریسک‌فاکتورهای موثر بر فارماکوکینتیک دارو و با کاهش عدم قطعیت‌های طراحی می‌توان استنت‌هایی دارویی با عملکرد بهتر طراحی کرد. محدودیت‌های موجود در تست‌های تجربی سبب شد تا پژوهشگران به شبیه‌سازی‌های عددی روی آورند. در استنت‌هایی که توسط برخی شرکت‌های صاحب‌نام مانند سایفر¹ تولید می‌شوند بر روی داروی سیرولیموس و پاکلیتاکسل پوشش فوقانی استفاده‌شده تا بتوان بدین طریق رهایش را بیش از پیش تحت کنترل درآورد [16]. در استنت‌های بدون/با پوشش فوقانی از سامانه پلیمری رهایش سریع² / آهسته³ استفاده شده است. پروزی و همکاران [17] در مطالعات مربوط به انتقال ذرات، (انتقال دارو و ذرات درشت مولکول مانند لیپوپروتئین کم چگال) مدل‌سازی جداره رگ را به سه دسته تقسیم‌بندی کردند.

- بدون دیواره: در این روش وجود جداره رگ توسط چند شرط مرزی ساده در فصل مشترک مجرا-دیواره به مسئله اعمال می‌شود. از آنجا که ضخامت رگ وارد مدل‌سازی نمی‌شود، این روش در بدست آوردن توزیع غلظت در عرض رگ ناتوان است. با این وجود راپاتیش و پرکتولد [18] انتقال ذرات آلبومین در جریان نوسانی در عروق با قطر بزرگ را بصورت

³ Antithrombogenic⁴ Immunosuppressive⁵ Antiproliferative⁶ Anti-inflammatory⁷ Extracellular matrix modulators¹ Cypher² Fast drug release³ Slow drug release

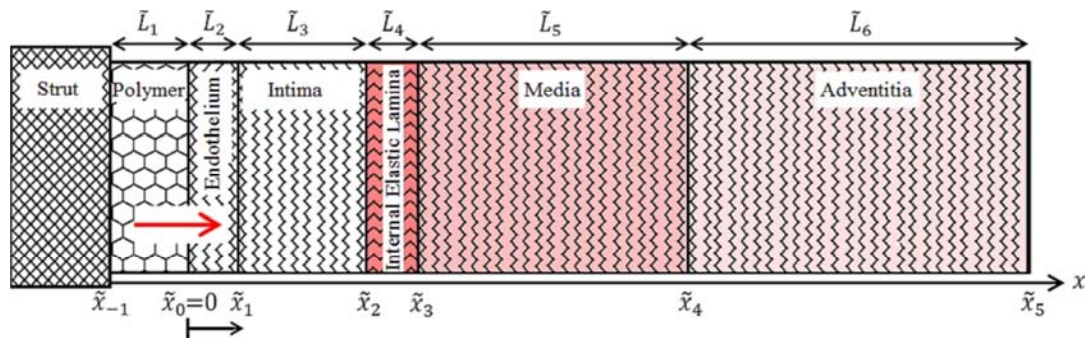


Fig. 1 Schematic representation of one-dimensional healthy coronary artery [23].

شکل 1 طرحواره یک‌بعدی از شریان کرونری سالم [23].

کدام از لحاظ ماکروسکوپی همگن و با خواص متفاوت هستند در نظر گرفته می‌شود؛ بطوری که می‌توان از تئوری محیط‌های متخلخل در پایه‌ریزی معادلات حاکم استفاده کرد.

مطابق شکل 2 لایه‌ها به گونه‌ای هستند که لایه نام در بازه $[\tilde{x}_{i-1} - \tilde{x}_i]$ قرار گرفته و \tilde{x}_{-1} سطح استرات را نشان می‌دهد. در این مطالعه دو طراحی مورد بررسی قرار می‌گیرند که در نتیجه مقایسه آنها اهمیت وجود پوشش فوقانی مشخص می‌شود. در طراحی اول پوشش فوقانی وجود داشته و در طراحی دوم این لایه نازک، کم‌تراوا و عاری از دارو برداشته می‌شود. به دلیل نازک بودن و تراوایی بسیار پایین پوشش فوقانی، این لایه در شبیه‌سازی بصورت غشا در نظر گرفته شده و بجای معادلات مربوط به تئوری محیط‌های متخلخل از معادلات کدم و کاپالسکی استفاده می‌شود [32,1]. با توجه به مدل مفهومی می‌توان فرضیات حاکم بر مسئله را بصورت زیر خلاصه کرد:

- سطح استرات غیرتراوا است، بطوری که پلاسما از آن عبور نمی‌کند.
- جریان پلاسما فقط در لایه مدیا وجود دارد.
- نوسانات فشار خون درون مجرا بصورت سینوسی مدل‌سازی می‌شوند.
- از دستگاه مختصات کارترین یک‌بعدی برای دامنه محاسباتی استفاده شد.
- جداره رگ آسیب دیده بصورت دو لایه متخلخل همگن مدل می‌شود.
- استفاده از معادلات کدم و کاپالسکی در شرایط وجود پوشش فوقانی.
- خواص هیدرولیکی رگ در کلیه لایه‌ها ثابت در نظر گرفته می‌شود.

3- مدل ریاضی

3-1- معادلات حاکم

بر اساس مدل مفهومی و فرضیات ارایه شده، ناحیه مدل‌سازی را می‌توان مطابق شکل 3 به سه بخش تقسیم کرد. بر این اساس معادلات بقای جرم را می‌توان بصورت معادلات (3-1) نوشت. با توجه به آنکه ضخامت پلیمر در برابر جداره رگ کوچک است، پلیمر در پشت استرات پناه گرفته و جریان پلاسما امکان چرخش، تغییر مسیر و ورود به درون پلیمر را ندارد؛ بنابراین از اعمال ترم جابجایی در پلیمر صرف نظر می‌شود [33].

$$\frac{\partial \tilde{c}_1}{\partial \tilde{t}} - D_1 \frac{\partial^2 \tilde{c}_1}{\partial \tilde{x}^2} = 0, \quad \tilde{x}_{-1} \leq \tilde{x} < 0 \quad (1)$$

به دلیل وجود اختلاف فشاری که در عرض لایه مدیا برقرار است، عبارت جابجایی در این لایه وجود دارد [29].

$$\frac{\partial \tilde{c}_2}{\partial \tilde{t}} - D_2 \frac{\partial^2 \tilde{c}_2}{\partial \tilde{x}^2} + \frac{(1 - \sigma_f) \tilde{u}(\tilde{x}, \tilde{t})}{(k\epsilon)_2} \frac{\partial \tilde{c}_2}{\partial \tilde{x}} = 0, \quad 0 \leq \tilde{x} < \tilde{x}_1 \quad (2)$$

جریان موجود در لایه ادونتیس بصورت نفوذ خالص مدل‌سازی می‌شود [25].

$$\frac{\partial \tilde{c}_3}{\partial \tilde{t}} - D_3 \frac{\partial^2 \tilde{c}_3}{\partial \tilde{x}^2} = 0, \quad \tilde{x}_1 \leq \tilde{x} < \tilde{x}_2 \quad (3)$$

در این مطالعه رگ آسیب‌دیده بصورت ساختار چندلایه مدل‌سازی شده است. جراحات وارده به رگ به گونه‌ای در نظر گرفته شده که استرات از لایه‌های اندوتلیوم، اینتیمای و لایه الاستیک داخلی عبور کرده و در تماس مستقیم با لایه مدیا قرار گرفته است. توزیع غلظت هپارین به عنوان داروی عامل در لایه‌های مدیا و ادونتیس مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین تغییرات جرم کل داروی موجود در دو لایه ذکر شده بصورت تابعی از زمان در مدت 6h:30min بدست آمد. در انتها پروفیل رهایش دارو به عنوان یکی از مشخصه‌های بسیار مهم عملکرد پلیمر مورد ارزیابی قرار گرفت.

2- مدل مفهومی

اگرچه جداره رگ سالم از پنج لایه با خواص متفاوتی تشکیل شده است؛ در این مطالعه فرض شده جراحات ناشی از انقباض بالون در فرآیند آنژیوپلاستی از لایه‌های اندوتلیوم، اینتیمای و لایه الاستیک داخلی (در مجموع به ضخامت $14\mu\text{m}$) عبور کرده و استرات در تماس مستقیم با لایه مدیا قرار می‌گیرد [21]؛ بنابراین بجای شکل 1، طرحواره نشان داده در شکل 2 معرف دامنه محاسباتی در مطالعه حاضر است. استنت یک لوله مشبک بسیار ظریف از جنس‌های مختلفی مثل فولاد ضدزنگ و آلیاژهای حافظه‌دار است. در ابتدا دارو با بیشترین غلظت یعنی با مقدار \tilde{c}_1 درون پوشش لانه‌زنبوری (لایه \tilde{L}_1) به ضخامت $5\mu\text{m}$ بارگذاری می‌شود. شریان کرونری مقطع تقریباً گردی با قطر معادل 3mm دارا می‌باشد بطوری که می‌توان از تغییرات محیطی خواص صرف نظر کرده و هندسه را به دو بعد تقلیل داد. همچنین با صرف نظر از تغییرات محوری رگ می‌توان هندسه را به یک‌بعدی کاهش داد.

علاوه بر این بر اساس ابعاد بیان شده نسبت ضخامت دارو به شعاع شریان کرونری برابر با 0.0033 است؛ در نتیجه استفاده از دستگاه مختصات کارترین کار منطقی است [25]. رگ بصورت دولایه محیط متخلخل که هر

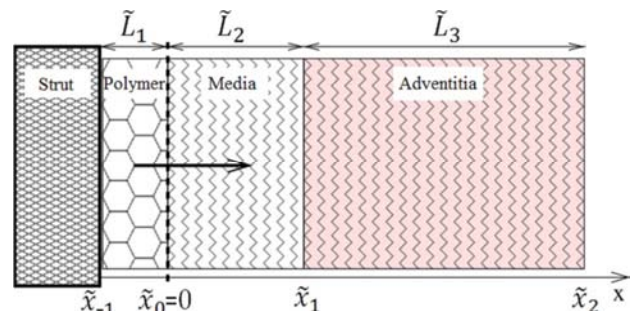


Fig. 2 Schematic representation of one-dimensional injured coronary artery.

شکل 2 طرحواره یک‌بعدی شریان کرونری آسیب‌دیده.

$$-D_1 \frac{\partial \tilde{c}_1}{\partial \tilde{x}} = P \left(\frac{\tilde{c}_1}{(k\varepsilon)_1} - \frac{\tilde{c}_2}{(k\varepsilon)_2} \right), \quad \tilde{x} = 0 \quad (17)$$

$$\frac{\tilde{c}_1}{(k\varepsilon)_1} = \frac{\tilde{c}_2}{(k\varepsilon)_2}, \quad \tilde{x} = 0 \quad (18)$$

3-3- بی‌بعد سازی معادلات

به‌منظور عمومی‌تر کردن نتایج بهتر است معادلات و شرایط مرزی و اولیه بی‌بعد شوند. از پارامترهای زیر جهت بی‌بعد سازی استفاده می‌شود.

$$x = \frac{\tilde{x}}{\tilde{L}_2 + \tilde{L}_3}, L_i = \frac{\tilde{L}_i}{\tilde{L}_2 + \tilde{L}_3}, t = \frac{D_{\max}}{(\tilde{L}_2 + \tilde{L}_3)^2} \tilde{t}, c_i = \frac{\tilde{c}_i}{\tilde{C}_1}$$

$$\gamma_i = \frac{D_i}{D_{\max}}, \sigma_i = \frac{(k\varepsilon)_i}{(k\varepsilon)_{\max}}, u(x, t) = \frac{\tilde{u}(\tilde{x}, \tilde{t})}{U_{\text{ref}}}, p(x, t) = \frac{\tilde{p}(\tilde{x}, \tilde{t})}{\tilde{p}(\tilde{x}_1, \tilde{t})}$$

$$\Gamma = \frac{\kappa}{D_{\max} \mu \lambda (k\varepsilon)_2}, \text{Pe} = \frac{(1 - \sigma_t) U_{\text{ref}} (\tilde{L}_2 + \tilde{L}_3)}{(k\varepsilon)_{\max} D_{\max}}$$

$$\phi = \frac{P(\tilde{L}_2 + \tilde{L}_3)}{D_{\max} (k\varepsilon)_{\max}}, \text{VV} = \frac{-\kappa \tilde{p}(\tilde{x}_1, \tilde{t})}{\mu (\tilde{L}_2 + \tilde{L}_3)^2 U_{\text{ref}}}$$

به دلیل نوسانی بودن سرعت و فشار در بی‌بعدسازی این دو متغیر می‌بایست از مقادیر مرجع و ثابتی استفاده شود. به همین منظور در اینجا U_{ref} سرعت ثابتی است که توسط قانون دارسی از شرط اولیه پروفیل فشار محاسبه می‌شود. همچنین $\tilde{p}(\tilde{x}_1, \tilde{t})$ مقدار ثابتی است که فشار در فصل مشترک مدیا-ادونتیس می‌باشد. با اعمال پارامترهای بدون بعد به معادلات (18-1) معادلات بدون بعد بصورت زیر بازنویسی می‌شوند.

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} - \gamma_1 \frac{\partial^2 c_1}{\partial x^2} = 0, \quad x_{-1} \leq x < 0 \quad (19)$$

$$\frac{\partial c_2}{\partial t} - \gamma_2 \frac{\partial^2 c_2}{\partial x^2} + \text{Pe} u(x, t) \frac{\partial c_2}{\partial x} = 0, \quad 0 \leq x < x_1 \quad (20)$$

$$\frac{\partial c_3}{\partial t} - \gamma_3 \frac{\partial^2 c_3}{\partial x^2} = 0, \quad x_1 \leq x < x_2 \quad (21)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \Gamma \frac{\partial^2 p}{\partial x^2}, \quad 0 \leq x < x_1 \quad (22)$$

$$u = \text{VV} \frac{\partial p}{\partial x}, \quad 0 \leq x < x_1 \quad (23)$$

$$c(x, 0) = 1, \quad x_{-1} \leq x < 0 \quad (24)$$

$$c(x, 0) = 0, \quad 0 \leq x < x_1 \quad (25)$$

$$c(x, 0) = 0, \quad x_1 \leq x < x_2 \quad (26)$$

$$p(x, 0) = (p(x_1, t) - p(0, t)) \left(\frac{L_2 + L_3}{L_2} \right) x + p(0, t), \quad 0 \leq x < x_1 \quad (27)$$

$$\gamma_1 \frac{\partial c_1}{\partial x} = 0, \quad x = x_{-1} \quad (28)$$

$$c_3 = 0, \quad x = x_2 \quad (29)$$

$$p(x, t) = 3.33 + 0.833 \sin \left(\frac{2\pi t}{12 \times 10^{-8}} \right), \quad x = 0 \quad (30)$$

$$p(x, t) = 1, \quad x = x_1 \quad (31)$$

$$\gamma_2 \frac{\partial c_2}{\partial x} = \gamma_3 \frac{\partial c_3}{\partial x}, \quad x = x_1 \quad (32)$$

$$\frac{c_2}{\sigma_2} = \frac{c_3}{\sigma_3}, \quad x = x_1 \quad (33)$$

$$\gamma_1 \frac{\partial c_1}{\partial x} = \gamma_2 \frac{\partial c_2}{\partial x} - \text{Pe} u(x, t) c_2, \quad x = 0 \quad (34)$$

مجددا اشاره می‌کنیم که در حالت وجود پوشش فوقانی معادلات (19-34) به همراه معادله (35) و در حالت عدم وجود پوشش فوقانی معادلات (19-34) به همراه معادله (36) حل خواهند شد.

$$-\gamma_1 \frac{\partial c_1}{\partial x} = \Phi \left(\frac{c_1}{(k\varepsilon)_1} - \frac{c_2}{(k\varepsilon)_2} \right), \quad x = 0 \quad (35)$$

$$\frac{c_1}{\sigma_1} = \frac{c_2}{\sigma_2}, \quad x = 0 \quad (36)$$

با استفاده از خواص هیدرولیکی و مکانیکی نشان داده شده در جدول 1 ضرایب بدون بعد محاسبه شده و در جدول 2 لیست شده‌اند. بدین ترتیب معادلات به همراه شرایط مرزی و اولیه آماده حل هستند.

از آنجا که در این مقاله جریان پلاسما بصورت ضربانی در نظر گرفته شده، بدست آوردن توزیع فشار الزامی است؛ بدین منظور توزیع فشار در لایه مدیا را می‌توان توسط معادله نفوذ فشار بصورت زیر محاسبه کرد [35,34].

$$\frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{t}} = \frac{\kappa}{\mu \lambda (k\varepsilon)_2} \frac{\partial^2 \tilde{p}}{\partial \tilde{x}^2}, \quad 0 \leq \tilde{x} < \tilde{x}_1 \quad (4)$$

توزیع سرعت در لایه مدیا توسط قانون دارسی محاسبه می‌شود.

$$\tilde{u}(\tilde{x}, \tilde{t}) = \frac{-\kappa}{\mu} \frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{x}}, \quad 0 \leq \tilde{x} < \tilde{x}_1 \quad (5)$$

2-3- شرایط مرزی و اولیه

حل معادلات (5-1) نیازمند شرایط اولیه و مرزی می‌باشند که در زیر به تفکیک بیان شده‌اند.

1-2-3- شرایط اولیه

در شروع فرآیند و در ابتدا دارو بطور کامل و با بیشترین غلظت خود درون پلیمر بوده و در همین لحظه در جداره رگ هیچ دارویی وجود ندارد؛ بنابراین شرایط اولیه را می‌توان بصورت زیر بیان نمود.

$$\tilde{c}_1(\tilde{x}, 0) = \tilde{C}_1, \quad \tilde{x}_{-1} \leq \tilde{x} < 0 \quad (6)$$

$$\tilde{c}_2(\tilde{x}, 0) = 0, \quad 0 \leq \tilde{x} < \tilde{x}_1 \quad (7)$$

$$\tilde{c}_3(\tilde{x}, 0) = 0, \quad \tilde{x}_1 \leq \tilde{x} < \tilde{x}_2 \quad (8)$$

توزیع فشار در حالت جریان پلاسما غیرضربانی به عنوان شرط اولیه برای معادله نفوذ فشار در نظر گرفته شده است. بدین ترتیب فشار بصورت خطی از مقدار $\tilde{p}(0, \tilde{t})$ تا $\tilde{p}(\tilde{L}_2, \tilde{t})$ کاهش می‌یابد.

$$\tilde{p}(\tilde{x}, \tilde{t}) = \left(\frac{\tilde{p}(\tilde{L}_2, \tilde{t}) - \tilde{p}(0, \tilde{t})}{\tilde{L}_2} \right) \tilde{x} + \tilde{p}(0, \tilde{t}), \quad \tilde{t} = 0 \quad (9)$$

2-2-3- شرایط مرزی

دیواره استنت در برابر عبور پلاسما نفوذناپذیر است. از این رو شار غلظت در سطح آن می‌بایست صفر در نظر گرفته شود [23].

$$D_1 \frac{\partial \tilde{c}_1}{\partial \tilde{x}} = 0, \quad \tilde{x} = \tilde{x}_{-1} \quad (10)$$

$$\tilde{c}_3 = 0, \quad \tilde{x} = \tilde{x}_2 \quad (11)$$

نوسانات فشار در اثر جریان ضربانی خون درون مجرا خود را بصورت تابعی سینوسی در فصل مشترک مجرا-مدیا نشان می‌دهد [7].

$$\tilde{p}(\tilde{x}, \tilde{t}) = 100 + 25 \sin(2\pi \tilde{t}/\tilde{T}), \quad \tilde{x} = 0 \quad (12)$$

\tilde{T} نشان‌دهنده دوره تناوب تابع سینوسی فشار می‌باشد که در این مطالعه طول مدت هر سیکل قلب 1s در نظر گرفته می‌شود. مقدار متوسط تابع نشان داده شده در معادله (12) بیانگر میانگین فشار خون درون مجرا می‌باشد [7].

در فصل مشترک مدیا-ادونتیس مقدار ثابت 30mmHg را به عنوان شرط مرزی در حل معادله فشار در نظر می‌گیریم [36].

$$\tilde{p}(\tilde{x}, \tilde{t}) = 30, \quad \tilde{x} = \tilde{x}_1 \quad (13)$$

پیوستگی شار غلظت در عبور از هر دو فصل مشترک پلیمر-مدیا و مدیا-ادونتیس وجود دارد (معادلات (14) و (16))؛ همچنین در این نواحی شاهد پرش در غلظت هستیم که در فصل مشترک مدیا-ادونتیس از معادله (15) و در فصل مشترک پلیمر-مدیا در صورت وجود پوشش فوقانی از معادله (17) و در صورت عدم وجود آن از معادله (18) استفاده می‌شود.

$$D_2 \frac{\partial \tilde{c}_2}{\partial \tilde{x}} = D_3 \frac{\partial \tilde{c}_3}{\partial \tilde{x}}, \quad \tilde{x} = \tilde{x}_1 \quad (14)$$

$$\frac{\tilde{c}_2}{(k\varepsilon)_2} = \frac{\tilde{c}_3}{(k\varepsilon)_3}, \quad \tilde{x} = \tilde{x}_1 \quad (15)$$

$$-D_1 \frac{\partial \tilde{c}_1}{\partial \tilde{x}} = -D_2 \frac{\partial \tilde{c}_2}{\partial \tilde{x}} + \frac{(1 - \sigma_t) \tilde{u}(\tilde{x}, \tilde{t})}{(k\varepsilon)_2} \tilde{c}_2, \quad \tilde{x} = 0 \quad (16)$$

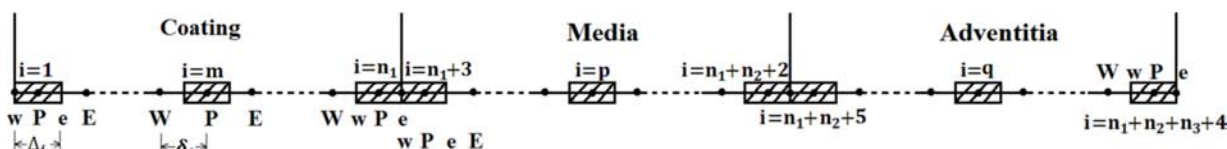


Fig. 3 Schematic representation of computational domain with control volumes.

شکل 3 طرحواره دامنه محاسباتی به همراه حجم‌های کنترل.

مدیا و مدیا-ادنتیس تعریف شده و از طریق بسط تیلور بر روی شبکه غیر یکنواخت با دقت مرتبه پنج غلظت آنها از نقاط درون شبکه محاسبه می‌شود.

2-4- روش گسسته‌سازی

روش استاندارد و متداول حجم محدود برای گسسته‌سازی معادلات (19-22) مورد استفاده قرار گرفته شد. به دلیل گذرا بودن مسئله، عبارت‌های شامل مشتقات زمانی بصورت کاملاً صریح گسسته شدند. بدین ترتیب حل بصورت زنجیره‌وار نسبت به زمان پیش می‌رود. در این روش چهار عدد کورانت ظاهر می‌شوند که کنترل‌کننده‌هایی برای همگرایی مسئله هستند [38]؛ سه تا با زیرنویس i برای معادلات (19-21) و یکی با زیرنویس p برای معادله (22). برای جلوگیری از واگرا شدن مسئله تنها کافیت عرض سلول‌ها و طول گام زمانی به گونه‌ای انتخاب شوند که این چهار عدد برای کلیه سلول‌ها کمتر از 0.5 شوند [38].

$$\text{Courant}_i = \frac{\gamma_i \Delta t}{\Delta \delta}; \quad \text{Courant}_p = \frac{\Gamma \Delta t}{\Delta \delta} \quad (37)$$

Δt ، Δ و δ به ترتیب گام زمانی، عرض هر سلول و فاصله مرکز تا مرکز دو سلول مجاور را نشان می‌دهند. نسبت ترم جابجایی به نفوذ در بیشترین فشار خون (بیشترین سرعت فیلتراسیون) از مقدار 0.9 تجاوز نمی‌کند. بدین ترتیب استفاده از روش اختلاف مرکزی برای گسسته‌سازی ترم‌های مکانی از دقت قابل قبولی برخوردار است [38]. در نهایت معادلات گسسته شده توسط برنامه نویسی به زبان فرترن حل شدند.

3-4- اعتبارسنجی

برای اطمینان از صحت و دقت نتایج به دست آمده از حل عددی، نتایج به دست آمده با نتایج تحلیلی انجام‌شده توسط پونتولی و دی‌مونت [25] مقایسه شدند. به منظور همسان‌سازی مطالعه حاضر با مطالعه پونتولی و دی‌مونت [25] رگ سالم مطابق شکل 1 در نظر گرفته شد و کلیه لایه‌ها وارد شبیه‌سازی شدند، علاوه بر این اختلاف فشار عرضی رگ صفر قرار داده شد؛ بدین ترتیب Pe صفر شده و ترم جابجایی از معادلات خارج می‌شود. همچنین از همه پارامترهای موجود در مطالعه پونتولی و دی‌مونت [25] استفاده شد. نقطه بیشینه داروی تجربه شده توسط لایه مدیا به عنوان معیاری برای ارزیابی میزان دقت شبکه مورد توجه قرار گرفت و با افزایش تعداد سلول‌های شبکه برنامه نوشته شده در چند حالت اجرا شد. نتایج چندین اجرا در جدول 3 آورده شده است. در اشکال 4 الی 6 مشاهده می‌شود که نتایج حاصل از مدل‌سازی با نتایج تحلیلی انطباق خوبی دارند.

پس از اعتبارسنجی نتایج حاصل از مدل‌سازی، لایه‌های اندوتلیوم، اینتیمای لایه الاستیک داخلی حذف شدند. از آنجا که لایه مدیا در معرض تغییرات شدید غلظت خصوصاً در زمان‌های اولیه قرار می‌گیرد قدر نسبت این لایه در تولید شبکه تغییر کرد. در نهایت با در نظر گرفتن 200، 300 و 700 حجم کنترل به ترتیب برای پلیمر، مدیا و ادونتیس دریافتیم که نتایج با اختلاف 0.01% نسبت به اندازه شبکه استقلال دارند.

جدول 1 خواص هیدرولیکی و مکانیکی لایه‌های مورد مطالعه [5, 25, 37].

Table 1 Hydraulic and mechanical properties of all investigated layers [5, 25, 37].

پارامترها	لایه‌ها			
	پلیمر	پوشش فوقانی	مدیا	ادونتیس
D	10^{-14}	-	7.7×10^{-12}	12×10^{-12}
L	5×10^{-6}	-	200×10^{-6}	9800×10^{-6}
ε	0.1	-	0.61	0.85
k	1	-	1	1
σ_f	-	-	0.8836	-
κ	-	-	2×10^{-18}	-
μ	-	-	0.72×10^{-3}	-
λ	-	-	4.5398	-
U_{ref}	-	-	1.296×10^{-9}	-
P	-	10^{-8}	-	-

جدول 2 ضرایب بدون بعد محاسبه شده توسط خواص هیدرولیکی و مکانیکی لایه‌های مورد مطالعه.

Table 2 Calculated non-dimensional coefficients using hydraulic and mechanical properties of all investigated layers.

پارامترها	لایه‌ها			
	پلیمر	پوشش فوقانی	مدیا	ادونتیس
L	5×10^{-4}	-	0.02	1
γ	8.33×10^{-4}	-	0.6416	1
σ	0.1176	-	0.7176	1
Pe	-	-	0.1478	-
VV	-	-	0.0857	-
ϕ	-	9.804	-	-
Γ	-	-	8.359×10^{-7}	-

4- روش حل مسئله

با توجه به نوسانی بودن فشار در فصل مشترک پلیمر-مدیا و پیچیدگی معادلات و شرایط مرزی، حل مسئله به روش تحلیلی دشوار بوده و عملاً غیرممکن می‌باشد، لذا حل معادلات به روش عددی حجم محدود انجام می‌شود.

1-4- تولید شبکه

شکل 3 طرحواره‌ای از نحوه گسسته‌سازی و تولید شبکه را نشان می‌دهد. شبکه بصورت همجا بوده و همه خواص در مرکز هر سلول محاسبه می‌شوند. در لحظه شروع فرآیند غلظت بسیار سریع و از مقدار واحد در $x = 0^-$ به مقدار صفر در $x = 0^+$ تغییر می‌کند. این ناحیه شاهد تغییرات آبی قابل-توجهی خصوصاً در لحظات اولیه در غلظت است. به‌منظور ردیابی هرچه بهتر و دقیق‌تر غلظت، می‌بایست تجمع سلول‌ها در فصل مشترک پلیمر-مدیا افزایش یابند. بدین منظور از تصاعد هندسی با قدر نسبت‌های متفاوت در تولید شبکه غیریکنواخت استفاده شد. به منظور مشاهده ناپیوستگی غلظت بین لایه‌ها دو نقطه بر روی یکدیگر برای هر یک از فصل مشترک‌های پلیمر-

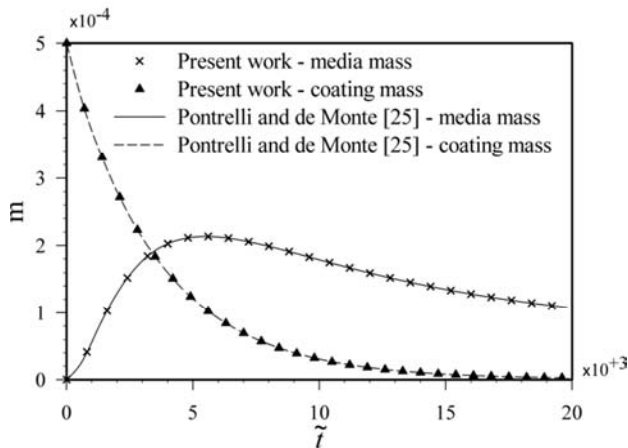


Fig. 6 Comprising media and coating mass profiles among model results and results from Pontrelli [25] and de Monte during 20000s.

شکل 6 مقایسه پروفیل جرم در لایه‌های مدیا و پلیمر برای نتایج بدست آمده از مدل با نتایج پونتِری و دی مونته [25] در طی مدت 20000s.

به منظور مشاهده میزان تاثیرگذاری جریان پلاسما وجود و عدم وجود ترم جابجایی با یکدیگر مقایسه شده‌اند. همچنین با سینوسی در نظر گرفتن فشار خون درون مجرا و نوسان بین دو مقدار 4.167 (سیستول) و 2.5 (دیاستول) و با دوره تناوب 12×10^{-8} جریان ضربانی مطالعه شده است [7].

برای نمایش عمق نفوذ نوسانات فشار و سرعت فیلتراسیون یک دوره تناوب بصورت دلخواه انتخاب شده و به هشت نقطه با اختلاف فاز 45 درجه تقسیم شده است. لازم به ذکر است که به دلیل مستقل بودن معادلات از یکدیگر، می‌توان گفت پروفیل فشار/سرعت فیلتراسیون در هر زمان مشخص، با پروفیل فشار/سرعت فیلتراسیون در زمان مشابه در نوسان‌های دیگر کاملاً بر روی یکدیگر منطبق می‌شوند. همانطور که دیده می‌شود در فصل مشترک پلیمر-مدیا فشار/سرعت فیلتراسیون در بازه $[2.5 \ 4.167] / [-15.63 \ 17.56]$ در حال نوسان است. همانطور که از شکل 8 مشخص است، عمق نفوذ نوسانات فشار و سرعت فیلتراسیون به درون لایه مدیا به‌زحمت تا $x = 0.002$ می‌رسد، یعنی تنها در حدود 10% از لایه مدیا نوسانات فشار را درک خواهد کرد و 90% باقی مانده از لایه مدیا و تمام لایه ادونتیس به هیچ وجه ضربانی بودن جریان پلاسما را متوجه نشده‌اند. پارامتر بدون بعد Γ تعیین کننده میزان نفوذ طولی نوسانات فشار و سرعت فیلتراسیون در لایه مدیا است. در حالت نفوذ خالص باید گفت در صورت در نظر نگرفتن جریان پلاسما معادله (22) حل نمی‌شود، بنابراین پروفیل فشار نخواهیم داشت و سرعت فیلتراسیون صفر در نظر گرفته می‌شود؛ بدین ترتیب ترم جابجایی عملاً از معادلات حذف می‌شود.

5-2- توزیع غلظت هپارین در جداره رگ

شکل‌های 9 و 10 به ترتیب توزیع غلظت دارو در لایه مدیا و لایه ادونتیس را در زمان‌های 200s، 10000s و 20000s برای رگ آسیب‌دیده در دو حالت جریان پلاسمای ضربانی و نبود آن و دو حالت با و بدون پوشش فوقانی نشان می‌دهند؛ این 4 حالت با مطالعه پونتِری و دی مونته [25] که غلظت دارو را در همین زمان‌ها، در شرایط نبود جریان پلاسما و در رگ سالم بدست آوردند مقایسه می‌شوند. در شکل 9a با مقایسه نتایج بدست آمده با مطالعه پونتِری و دی مونته [25] مشاهده می‌شود که عمق جراحی ایجادشده و تماس مستقیم استنت با لایه مدیا تغییرات قابل توجهی در غلظت دارو به وجود می‌آورد.

جدول 3 نتایج حاصل از مطالعه شبکه

Table 3 The results of grid study

تعداد سلول‌های شبکه	1	2	3	4	اجراها
پلیمر	100	180	190	200	
اندوتلیوم	100	230	270	340	
اینْتیما	170	380	400	520	
لایه الاستیک داخلی	44	100	130	150	
مدیا	3200	7800	8120	10700	
ادونتیس	1100	2100	2200	2270	
$m_4(t^*)$	42.6721	42.6886	42.6894	42.6901	
درصد تغییرات (%)	-	0.038	0.0018	0.0016	

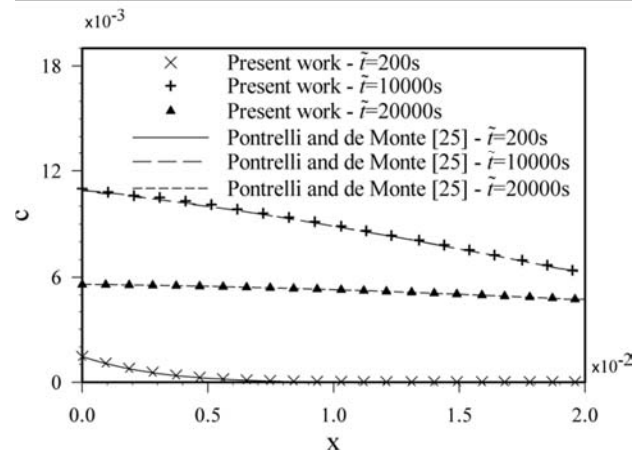


Fig. 4 Comprising media concentration distribution among model results and results from Pontrelli and de Monte [25], in 200s, 10000s and 20000s.

شکل 4 مقایسه توزیع غلظت لایه مدیا برای نتایج بدست آمده از مدل با نتایج پونتِری و دی مونته [25] در زمان‌های 200s، 10000s و 20000s.

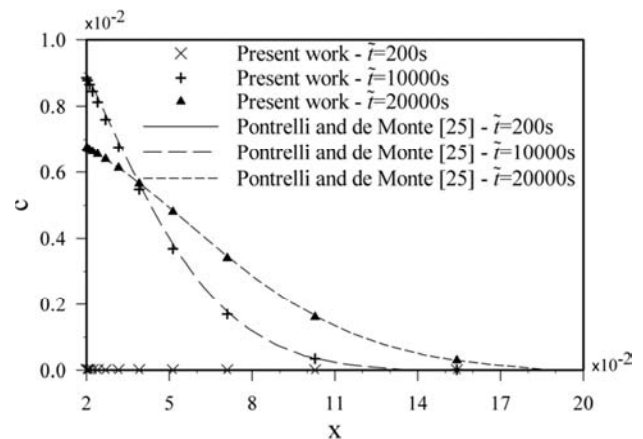


Fig. 5 Comprising adventitia concentration distribution among model results and results from Pontrelli and de Monte [25], in 200s, 10000s and 20000s.

شکل 5 مقایسه توزیع غلظت لایه ادونتیس برای نتایج بدست آمده از مدل با نتایج پونتِری و دی مونته [25] در زمان‌های 200s، 10000s و 20000s.

5- نتایج و بحث

نتایج برنامه توسعه داده شده برای بررسی آثار پارامترهای مختلف طبق روند نشان داده شده در شکل 7 اجرا شده و نتایج در ادامه ارائه می‌شوند.

5-1- اثر جریان ضربانی بر توزیع فشار و سرعت در لایه مدیا

اگرچه پروفیل‌های غلظت در حالت وجود پوشش فوقانی و عدم وجود آن به یکدیگر نزدیک هستند، اما در زمان 200s شارژ لایه مدیا در نبود پوشش فوقانی سریع‌تر انجام می‌شود؛ بدین ترتیب دارو بدون هیچ ممانعتی به این لایه نفوذ کرده و غلظت دارو را در سطحی بالاتر نگه می‌دارد. علاوه بر این، دیده می‌شود که در نظر گرفتن جریان ضربانی پلاسما در مقایسه با نفوذ خالص کاهش غلظت را به همراه دارد. با انتخاب 200s به عنوان نماینده زمان‌های شروع شارژ لایه مدیا توسط دارو درمی‌یابیم که در زمان‌های اولیه مسئله تعیین‌کننده عمق جراحی است.

شکل 9b پروفیل دارو در زمان 10000s را نشان می‌دهد. در این شکل دیده می‌شود که توزیع غلظت به پوشش فوقانی وابسته نیست، چنین روندی در شکل 9c نیز دیده می‌شود. در حقیقت می‌توان گفت جریان پلاسما مسئله تعیین‌کننده در زمان‌های میانی و پایانی است. مطابق شکل‌های 9b و 9c دیده می‌شود روندی که در مورد جریان پلاسما در زمان شروع شارژ لایه مدیا وجود داشت در همه زمان‌ها وجود دارد و جریان پلاسما همواره غلظت را در لایه مدیا در سطح پایین‌تری قرار می‌دهد. چنین نتیجه می‌شود که در صورت در نظر گرفتن جریان پلاسما به عنوان عاملی در سرعت بخشیدن به شسته شدن دارو، پروفیل غلظت دارو بصورت پادساعتگرد چرخیده می‌شود. این چرخش ظاهری پروفیل غلظت به معنی تجمع غلظت در فصل مشترک مدیا-ادونتیس است؛ بنابراین درمی‌یابیم که وجود جریان پلاسما سبب می‌شود که تجمع دارو در فصل مشترک مدیا-ادونتیس سریع‌تر انجام شده و متعاقباً سرعت شسته شدن دارو نیز بیشتر می‌شود. شکل‌های 10a و 10b نشان می‌دهند که در هر نقطه از بافت ادونتیس پروفیل غلظت مربوط به جریان پلاسما بالاتر از پروفیل غلظت نفوذ خالص قرار دارد. اگرچه در شکل 10c و

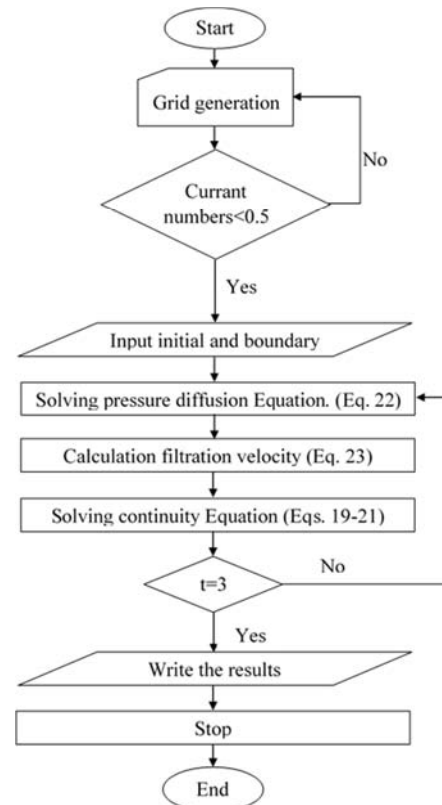


Fig. 7 Schematic flowchart of the solution.

شکل 7 طرحواره فلوچارت روند حل مسئله.

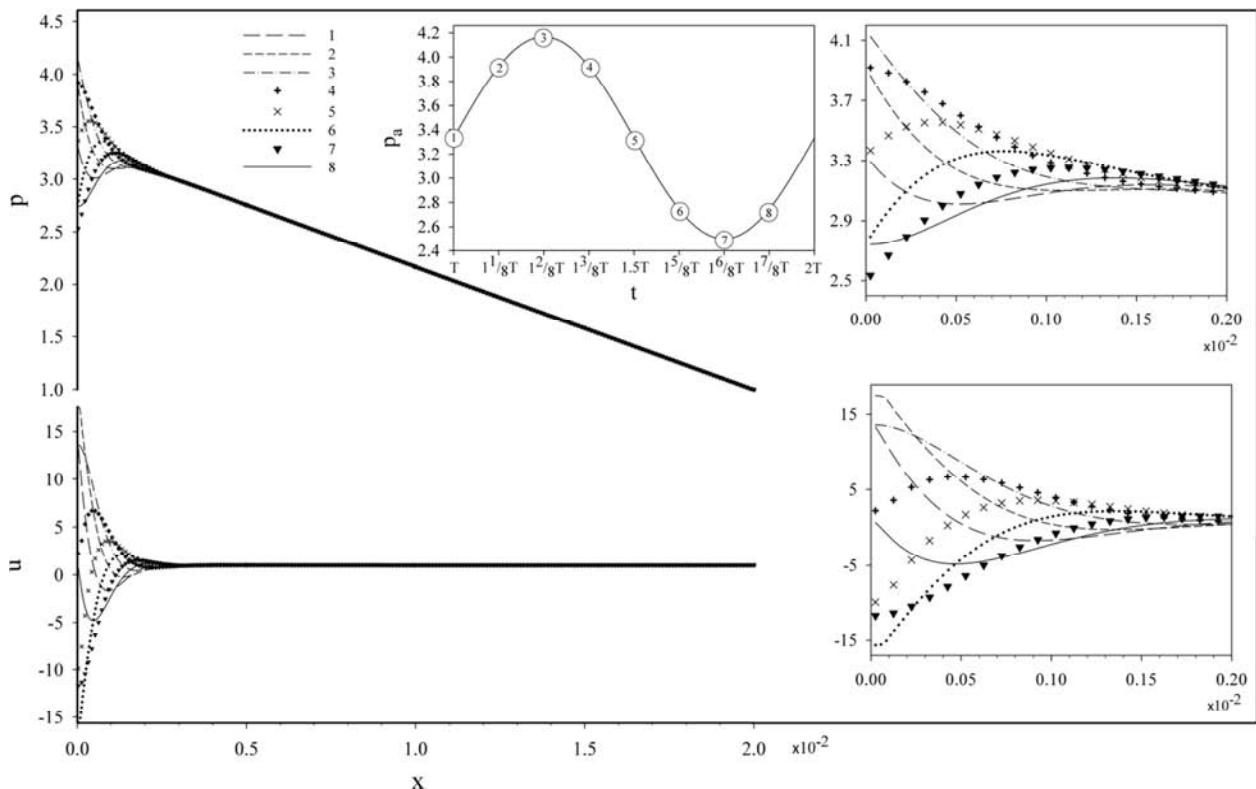


Fig. 8 Pressure and filtration velocity distribution for 8 points with 45 degree phase difference in a period.

شکل 8 توزیع فشار و سرعت برای هشت نقطه با 45 درجه اختلاف فاز در یک پریود.

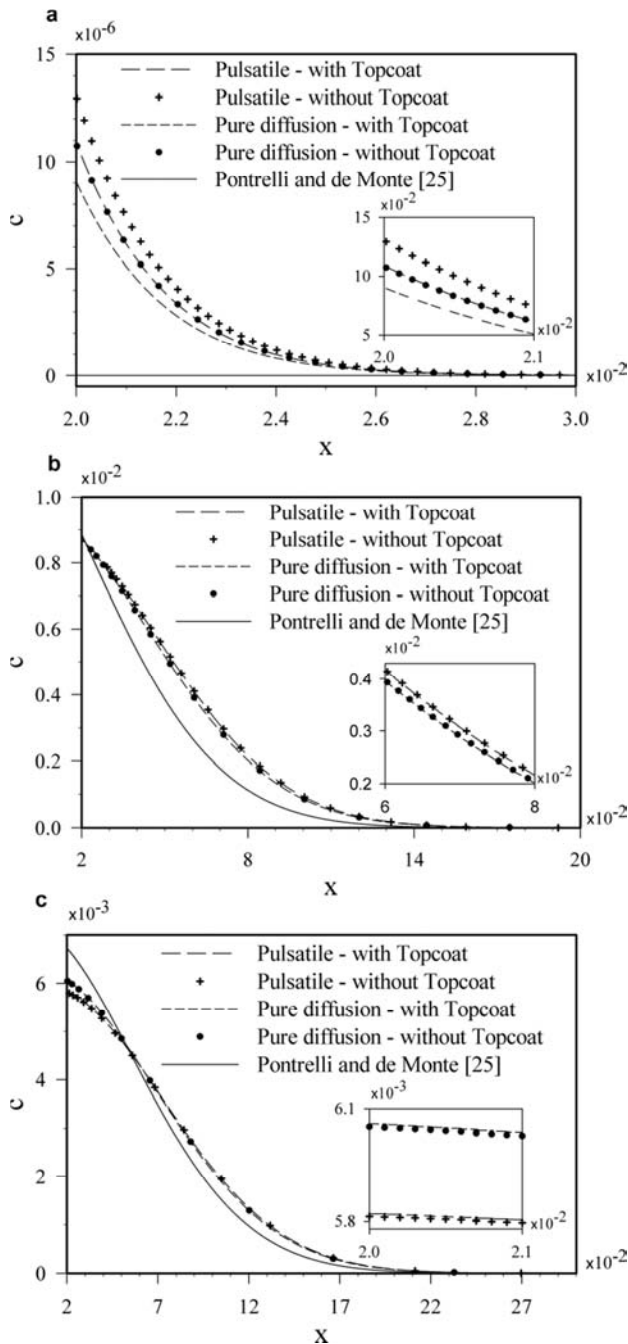


Fig. 10 Adventitia concentration distribution in a) 200s, b) 10000s and c) 20000s by applying pulsatile plasma flow and pure diffusion regimes in media layer in injured coronary artery for the presence and absence of Topcoat.

شکل 10 توزیع غلظت در لایه ادونتیس در زمان‌های 200s، 10000s و 20000s با اعمال رژیم‌های جریان ضربانی پلاسما و نفوذ خالص در لایه مدیا برای شریان کرونری آسیب‌دیده در شرایط وجود و عدم وجود پوشش فوقانی.

در شکل‌های 9 و 10 دیده می‌شود عمق جراحی ایجاد شده و تماس مستقیم استنت با لایه مدیا تغییرات قابل‌توجهی در توزیع غلظت ایجاد می‌کند. بطوری که در فصل مشترک پلیمر-مدیا و در زمان‌های اولیه فرآیند انتقال (بطور مشخص در 200s) این اختلافات در حدود 20 برابر است.

با دیدن شکل 8، در نگاه اول انتظار می‌رفت نوسانات سرعت فیلتراسیون با دامنه‌ای قابل‌توجه (خصوصاً در فصل مشترک پلیمر-مدیا) تأثیری ولو اندک

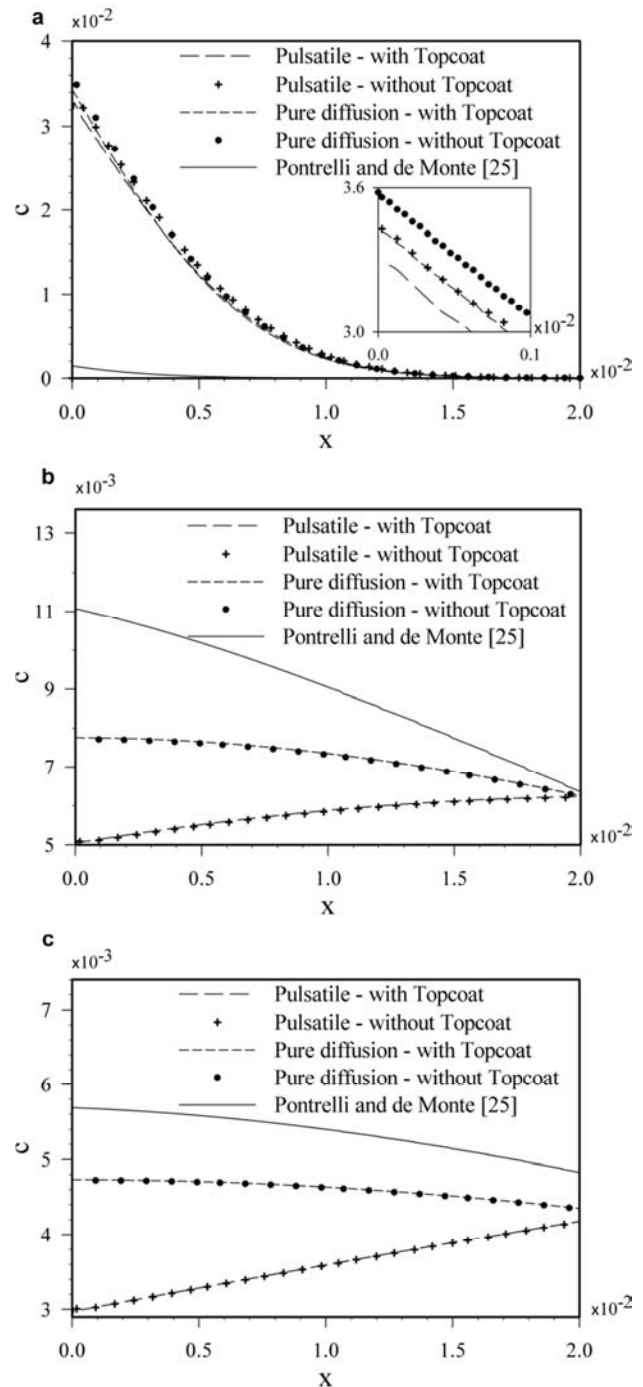


Fig. 9 Media concentration distribution in a) 200s, b) 10000s and c) 20000s by applying pulsatile plasma flow and pure diffusion regimes in media layer in injured coronary artery for the presence and absence of Topcoat.

شکل 9 توزیع غلظت در لایه مدیا در زمان‌های 200s، 10000s و 20000s با اعمال رژیم‌های جریان ضربانی پلاسما و نفوذ خالص در لایه مدیا برای شریان کرونری آسیب‌دیده در شرایط وجود و عدم وجود پوشش فوقانی.

در نزدیکی فصل مشترک در حالت نفوذ خالص غلظت بیشتری دیده می‌شود اما این اتفاق در عرض کوتاهی از لایه ادونتیس رخ می‌دهد. در حقیقت این تجمع دارو سبب می‌شود تا هپارین سریعتر وارد بافت ادونتیس شود؛ بنابراین همانطور که انتظار داریم مقدار داروی موجود در لایه ادونتیس و در حالت وجود جریان پلاسما در هر لحظه بالاتر از حالت نفوذ خالص است.

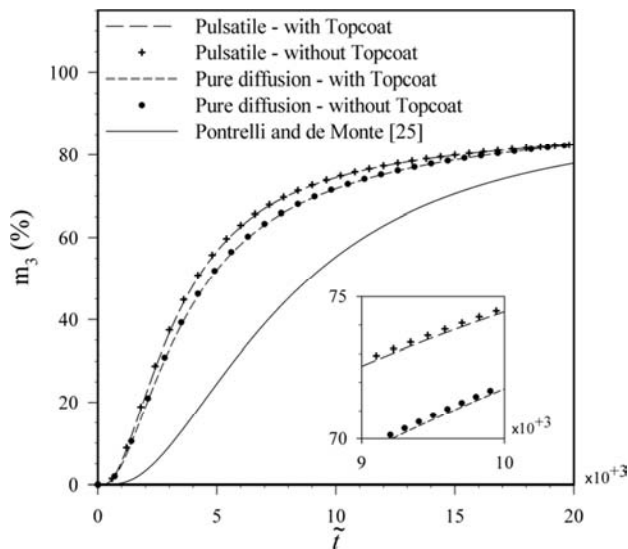


Fig. 12 Adventitia mass profiles by passing 20000s and applying pulsatile plasma flow and pure diffusion regimes in Media layer in injured coronary artery for the presence and absence of Topcoat.

شکل 12 پروفیل جرم لایه ادونتیس در مدت 20000s و با اعمال رژیم‌های جریان ضربانی پلاسما و نفوذ خالص در لایه مدیا برای شریان کرونری آسیب‌دیده در شرایط وجود و عدم وجود پوشش فوقانی.

از جایی هم خارج نمی‌شود، بنابراین رفته‌رفته بر میزان آن افزوده می‌شود. در حقیقت بعد از زمانی که دارو از انتهای ادونتیس خارج شود در این لایه می‌توان انتظار رسیدن مقدار جرم دارو به بیشینه مقدار را داشت. همانطور که پیش‌تر بیان شد بالا رفتن غلظت دارو در فصل مشترک مدیا-ادونتیس در جریان ضربانی سبب افزایش بیشتر جرم در لایه ادونتیس می‌شود.

4-5-تأثیر پوشش فوقانی بر رهایش دارو از پلیمر

به میزانی که بتوان سینتیک رهایش دارو از پلیمر به‌عنوان تنها محل نگهداری دارو را تحت کنترل درآورد می‌توان به طراحی موفق نزدیک‌تر شد. شکل 13 مقاومت هیدرولیکی بالای لایه‌های اندوتلیوم، اینتیمای لایه الاستیک داخلی در برابر ورود دارو به بافت مدیا را نشان می‌دهد. بطوری که در رگ آسیب‌دیده دارو به سرعت از مخزن خود تخلیه می‌شود. به‌عنوان مثال پس از گذشت 1h دیده می‌شود 93% از داروی موجود در پلیمر در تماس با رگ آسیب از دست رفته است. درحالی‌که در مورد رگ سالم تنها 63.3% از دارو شسته شده است. نکته جالب‌توجه دیگر این است که سرعت خالی شدن دارو از پلیمر در صورت عدم وجود پوشش فوقانی نسبت به وجود آن بیشتر است که در نگاه اول این مسئله بر خلاف انتظار است. بدین معنی که انتظار می‌رفت وجود پوشش فوقانی سرعت تخلیه دارو را از پلیمر کاهش دهد. شکل 13 همچنین نشان می‌دهد در شرایطی که استنت در تماس مستقیم با لایه مدیا از دیواره شریان کرونری آسیب‌دیده باشد، وجود جریان پلاسما سرعت تخلیه شدن دارو را به میزان اندکی افزایش می‌دهد و به تجمع آن در ادونتیس سرعت می‌بخشد.

6-نتیجه‌گیری

انتقال دارو از استنت‌های پایه پلیمری با دو طراحی متفاوت با و بدون پوشش فوقانی مطالعه شدند؛ همچنین بطور همزمان اهمیت جریان پلاسما نیز در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. دو طراحی به گونه‌ای در نظر گرفته شدند که وجود و عدم وجود لایه بسیار نازک و بدون دارویی موسوم به

بر غلظت بگذارد؛ اما برای آگاهی از میزان تأثیر این نوسانات در معادله غلظت می‌بایست به پارامترهای VV و Pe دقت کرد؛ در حقیقت کوچک بودن حاصلضرب این پارامترها مانع از قابل توجه بودن اثر جریان ضربانی می‌شود.

5-3-تغییرات جرم هپارین در جداره رگ

در هر زمان با انتگرال‌گیری از پروفیل غلظت در طول هر لایه، جرم موجود در لایه مربوطه محاسبه می‌شود. بدین ترتیب پروفیل جرم در لایه مدیا و ادونتیس بصورت تابعی از زمان در شکل‌های 11 و 12 رسم شده است. شکل 11 نشان می‌دهد دارو از مقدار صفر شروع به افزایش می‌کند، در زمان مشخصی به مقدار بیشینه‌ای رسیده و سپس کاهش می‌یابد. در شکل 11 دیده می‌شود با گذشت زمان، استنت بدون پوشش فوقانی نسبت به استنت همراه با پوشش فوقانی بیشینه داروی بیشتری بدست می‌آورد. این مسئله از پروفیل‌های غلظت شکل 9 نیز قابل استنتاج است. شکل 11 همچنین نشان می‌دهد که جریان پلاسما سبب کاهش میزان دارو در لایه مدیا می‌شود. چنین روندی در مطالعه بر مدل تک لایه انجام شده توسط پونترلی و دی مونته نیز گزارش شده است [24]. جراحی ایجادشده در رگ و نفوذ آن تا مدیا سبب می‌شود دارو بطور مستقیم وارد مدیا شود. این موضوع از این جهت نامطلوب است که در صورت فرض آسیب ندیدن رگ (البته فرض دور از واقعیتی است) و بویژه آسیب ندیدن لایه اینتیمای لایه‌های پیش از مدیا (خصوصاً اینتیمای به دلیل ضخیم‌تر و تراواتر بودن نسبت به دو لایه دیگر) به عنوان ذخیره کننده دارو به حساب می‌آیند. بدین ترتیب جرم دارو در لایه مدیا دیرتر (بطور تقریبی 50min دیرتر) به بیشینه می‌رسد؛ همچنین بیشینه مقدار دارو در این لایه مقدار بزرگی نداشت. این مطلب بدین معنی است که جراحی باعث فاصله گرفتن از توزیع یکنواخت‌تر و مطلوب‌تر می‌شود.

شکل 12 تغییرات جرم در لایه ادونتیس را نشان می‌دهد. در این لایه هم مشابه با مدیا غلظت از مقدار صفر افزایش می‌یابد، اما این تفاوت وجود دارد که به دلیل آنکه در مدت 20000s عمق نفوذ غلظت دارو به 1cm نمی‌رسد و

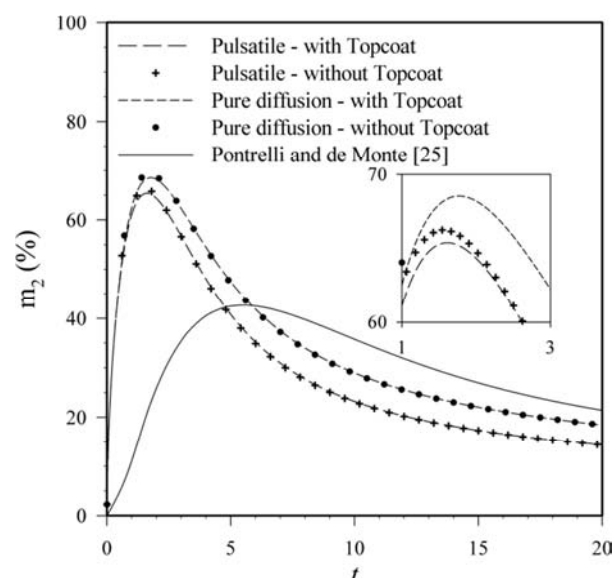


Fig. 11 Media mass profiles by passing 20000s and applying pulsatile plasma flow and pure diffusion regimes in media layer in injured coronary artery for the presence and absence of Topcoat.

شکل 11 پروفیل جرم لایه مدیا در مدت 20000s و با اعمال رژیم‌های جریان ضربانی و نفوذ خالص پلاسما در لایه مدیا برای شریان کرونری آسیب‌دیده در شرایط وجود و عدم وجود پوشش فوقانی.

- در حالت جریان ضربانی پلاسما مشاهده گردید که علی‌رغم وجود تغییرات بسیار بزرگ فشار بویژه در نزدیکی فصل مشترک پلیمر-مدیا، کوچک بودن پارامترهای بدون بعد Pe و VV موجب کاهش اثر این نوسانات در معادله غلظت می‌شود.

7- فهرست علائم

\tilde{C}_1	بیشینه غلظت موجود در پلیمر حاوی هپارین
$(mg\ ml^{-1})$	
$Courant_i$	عدد کورانت در لایه نام
D	ضریب نفوذ هپارین
$(m^2\ s^{-1})$	
k	ضریب پارتیشن
\tilde{L}	ضخامت لایه
(m)	
m	جرم موجود در لایه
\tilde{p}	فشار
$(mmHg)$	
P	تراوایی پوشش فوقانی
(ms^{-1})	
Pe	عدد پکلت
\tilde{t}	زمان
(s)	
\tilde{T}	زمان یک دوره سیکل قلب
(s)	
\tilde{u}	سرعت فیلتراسیون
$(m\ s^{-1})$	
VV	پارامتر بدون بعد در معادله (21)
\tilde{x}	مختصات

علائم یونانی

ε	تخلخل
κ	تراوایی دارسی
(m^2)	
λ	تراکم‌پذیری هم‌دمای پلاسما
(Pa^{-1})	
μ	لزجت پلاسما
$(kg\ m^{-1}s^{-1})$	
γ	نسبت ضرایب نفوذ
ϕ	تراوایی بدون بعد
σ	نسبت تخلخل
σ_f	ضریب بازتاب فیلتراسیون
Γ	پارامتر بدون بعد در معادله (20)

زیرنویس‌ها

i	لایه نام
max	بیشینه مقدار پارامتر مربوطه در بین تمام لایه‌ها

8- مراجع

- [1] F. de Monte, G. Pontrelli, and S. Becker, Drug release in biological tissues, *Transport in biological media*, pp. 59-118, 2013.
- [2] S. S. Hossain, S. F. A. Hossainy, Y. Bazilevs, V. M. Calo, and T. J. R. Hughes, Mathematical modeling of coupled drug and drug-encapsulated nanoparticle transport in patient-specific coronary artery walls, *Computational Mechanics*, Vol. 49, No. 2, pp. 213-242, 2012.
- [3] B. M. O'Connell, E. M. Cunnane, W. J. Denny, G. T. Carroll, and M. T. Walsh, Improving smooth muscle cell exposure to drugs from drug-eluting stents at early time points: a variable compression approach, *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, Vol. 13, No. 4, pp. 771-781, 2014.
- [4] D. K. Stangeby and C. R. Ethier, Coupled computational analysis of arterial LDL transport -- effects of hypertension, *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, Vol. 5, No. 3, pp. 233-241, 2002.
- [5] N. Yang and K. Vafai, Modeling of low-density lipoprotein (LDL) transport in the artery-effects of hypertension, *International*

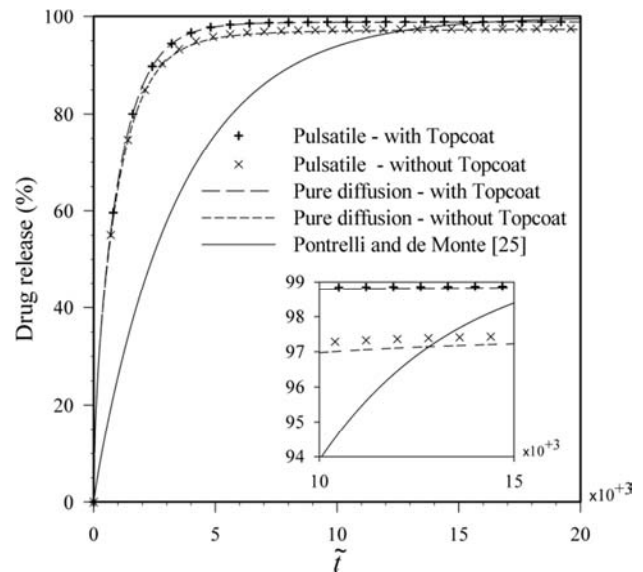


Fig. 13 Drug release profiles by passing 20000s and applying pulsatile plasma flow and pure diffusion regimes in media layer in injured coronary artery for the presence and absence of Topcoat.

شکل 13 پروفیل رهائش داروی پلیمر در مدت 20000s و با اعمال رژیم‌های جریان ضربانی پلاسما و نفوذ خالص در لایه مدیا برای شریان کرونری آسیب‌دیده در شرایط وجود و عدم وجود پوشش فوقانی.

پوشش فوقانی در دو حالت جریان ضربانی پلاسما و نبود این جریان با یکدیگر مقایسه شدند. به‌منظور واقعی‌تر شدن شبیه‌سازی رگ آسیب‌دیده در فرآیند آنژیوپلاستی مدل‌سازی شده و جریان پلاسما بصورت ضربانی در نظر گرفته می‌شود. از تئوری محیط‌های متخلخل در مدل‌سازی دینامیک رهائش دارو از دلایله باقی‌مانده از رگ به همراه پلیمر حاوی دارو استفاده شد. همه لایه‌ها بصورت ماکروسکوپی همگن و با خواص متفاوت از هم در نظر گرفته شدند. معادلات حاکم بصورت معادلات محیط متخلخل میانگین‌گیری حجمی شده هستند.

• بر اساس نتایج بدست آمده می‌توان گفت وجود پوشش فوقانی نه تنها پروفیل غلظت تخت‌تر و توزیع داروی یکنواخت‌تری در لایه مدیا به ارمغان نمی‌آورد، بلکه اثر نامناسبی هم دارد؛ بدین معنی که خروج دارو از پلیمر را به میزان اندکی سرعت می‌بخشد. در حقیقت به دلیل کم بودن ضریب نفوذ دارو درون پلیمر وجود پوشش فوقانی بر عملکرد استنت چندان موثر نیست.

• در مورد داروهای آگریز مانند پاکلیتاکسل و سیرولیموس دو نوع طراحی رهائش سریع و رهائش آهسته وجود دارد که بر فارماکوکینتیک دارو بسیار تاثیرگذار هستند. در این مطالعه دریافتیم که چنین طراحی‌هایی در مورد پلیمر حاوی داروی آبدوستی چون هپارین منجر به تغییر قابل توجه در فارماکوکینتیک دارو نمی‌شود.

• در این مطالعه دریافتیم که اگرچه جریان پلاسما سطح غلظت دارو و متعاقباً جرم موجود در لایه مدیا را کاهش می‌دهد اما این کاهش مقدار بسیار کوچکی داشته و در انتقال دارو چندان موثر نیست، بنابراین پدیده نفوذ پدیده غالب در انتقال محسوب می‌شود.

• از بین کلیه فاکتورهای مورد مطالعه مهمترین آنها عمق جراحی است. میزان نفوذ استنت خصوصاً در زمان‌های اولیه درون رگ تعیین‌کننده‌ترین موضوع به شمار می‌رود.

- [22] R. Mongrain, I. Faik, R. L. Leask, J. Rodés-Cabau, E. Larose, and O. F. Bertrand, Effects of diffusion coefficients and struts apposition using numerical simulations for drug eluting coronary stents, *Journal of biomechanical engineering*, Vol. 129, No. 5, pp. 733-742, 2007.
- [23] G. Pontrelli and F. de Monte, Mass diffusion through two-layer porous media: an application to the drug-eluting stent, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 50, No. 17-18, pp. 3658-3669, 2007.
- [24] G. Pontrelli and F. de Monte, Modeling of mass dynamics in arterial drug-eluting stents, *Journal of Porous Media*, Vol. 12, No. 1, pp. 19-28, 2009.
- [25] G. Pontrelli and F. de Monte, A multi-layer porous wall model for coronary drug-eluting stents, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 53, No. 19-20, pp. 3629-3637, 2010.
- [26] G. Pontrelli, A. Di Mascio, and F. de Monte, Local mass non-equilibrium dynamics in multi-layered porous media: application to the drug-eluting stent, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 66, pp. 844-854, 2013.
- [27] P. Zunino, Multidimensional pharmacokinetic models applied to the design of drug-eluting stents, *Cardiovascular Engineering*, Vol. 4, No. 2, pp. 181-191, 2004.
- [28] S. McGinty, S. McKee, R. M. Wadsworth, and C. McCormick, Modelling drug-eluting stents, *Mathematical Medicine and Biology*, Vol. 28, No. 1, pp. 1-29, 2010.
- [29] E. Cutri, P. Zunino, S. Morlacchi, C. Chiastra, and F. Migliavacca, Drug delivery patterns for different stenting techniques in coronary bifurcations: a comparative computational study, *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, Vol. 12, No. 4, pp. 657-669, 2013.
- [30] C. D'Angelo and P. Zunino, Robust numerical approximation of coupled Stokes' and Darcy's flows applied to vascular hemodynamics and biochemical transport, *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, Vol. 45, No. 3, pp. 447-476, 2010.
- [31] S. M. Vahedi and M. S. Valipour, Numerical simulation of drug release through arterial wall: the investigation of hypertension, 24th Annual conference of Mechanical Engineers conference (ISME), 2016. (in Persian فارسی)
- [32] S. McGinty, A decade of modelling drug release from arterial stents, *Mathematical biosciences*, Vol. 257, pp. 80-90, 2014.
- [33] F. Migliavacca, F. Gervaso, M. Prosi, P. Zunino, S. Minisini, L. Formaggia, and G. Dubini, Expansion and drug elution model of a coronary stent, *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, Vol. 10, No. 1, pp. 63-73, 2007.
- [34] Z. E. Heineman, Fluid flow in porous media, *Montanuniversität Leoben, Petroleum Engineering Department Textbook Series*, pp. 65-82, 2005.
- [35] J. Bear, Dynamics of fluids in porous media. *Courier Corporation*, pp. 117-134, 2013.
- [36] A. Deyranlou, H. Niazmand, and M.-R. Sadeghi, Investigation of effective parameters on accumulation of low-density lipoproteins based on the multilayer wall of the carotid artery, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 4, pp. 27-36, 2014. (in Persian فارسی)
- [37] Y. D. Na Zhang, Peng Zhang, Wei Kang, Danny Bluestein, Parameterizing the morse potential for coarse-grained modeling of blood plasma, *Journal of Computational Physics*, Vol. 257, pp. 726-736, 2015.
- [38] S. V. Patankar, *Numerical Heat Transfer and Fluid Flow*, McGraw Hill, New York, USA, pp. 54-59, 1980.
- Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 49, No. 5-6, pp. 850-867, 2006.
- [6] S. Wang and K. Vafai, Analysis of the effect of stent emplacement on LDL transport within an artery, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 64, pp. 1031-1040, 2013.
- [7] S. Chung and K. Vafai, Effect of the fluid-structure interactions on low-density lipoprotein transport within a multi-layered arterial wall, *Journal of biomechanics*, Vol. 45, No. 2, pp. 371-381, 2012.
- [8] A. Deyranlou, H. Niazmand, and Y. Mesri, Blood pulsatile effect on LDL mass transport in a multilayered carotid artery with atherosclerotic plaques, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 7, pp. 17-26, 2014. (in Persian فارسی)
- [9] M. Khakpour and K. Vafai, Critical assessment of arterial transport models, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 51, No. 3-4, pp. 807-822, 2008.
- [10] A. Kastrati, A. Dibra, C. Spaulding, G. J. Laarman, M. Menichelli, M. Valgimigli, E. Di Lorenzo, C. Kaiser, I. Teralá, J. Mehilli, M. Seyfarth, O. Varenne, M. T. Dirksen, G. Percoco, A. Varricchio, U. Pittl, M. Syväne, M. J. Suttorp, R. Violini, and A. Schömig, Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction, *European heart journal*, Vol. 28, No. 22, pp. 2706-2713, 2007.
- [11] G.J. Laarman, M.J. Suttorp, M.T. Dirksen, L. van Heerebeek, F. Kiemeneij, T. Slagboom, L. R. van der Wijken, J.G.P. Tijssen. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention, *The new England Journal of Medicine*, Vol. 355, No. 11, pp. 1105-1113, 2006.
- [12] F. Bozsak, J.-M. Chomaz, and A. I. Barakat, Modeling the transport of drugs eluted from stents: physical phenomena driving drug distribution in the arterial wall, *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, Vol. 13, No. 2, pp. 327-347, 2014.
- [13] D. M. Martin and F. J. Boyle, Drug-eluting stents for coronary artery disease: A review, *Medical engineering & physics*, Vol. 33, No. 2, pp. 148-163, 2011.
- [14] S. McGinty and G. Pontrelli, A general model of coupled drug release and tissue absorption for drug delivery devices, *Journal of controlled release*, Vol. 217, pp. 327-336, 2015.
- [15] B. M. O'Connell and M. T. Walsh, Demonstrating the influence of compression on artery wall mass transport, *Annals of biomedical Engineering*, Vol. 38, No. 4, pp. 1354-1366, 2010.
- [16] W. Khan, S. Farah, and A. J. Domb, Drug eluting stents: developments and current status, *Journal of controlled release*, Vol. 161, No. 2, pp. 703-712, 2012.
- [17] M. Prosi, P. Zunino, K. Perktold, and A. Quarteroni, Mathematical and numerical models for transfer of low-density lipoproteins through the arterial walls: a new methodology for the model set up with applications to the study of disturbed luminal flow, *Journal of biomechanics*, Vol. 38, No. 4, pp. 903-917, 2005.
- [18] G. Rappitsch and K. Perktold, Pulsatile albumin transport in large arteries: A numerical simulation study, *Journal of biomechanical engineering*, Vol. 118, No. 4, pp. 511-519, 1996.
- [19] Sh. Wada and T. Karino, Computational study on LDL transfer from flowing blood to arterial walls, *Clinical Application of Computational Mechanics to the Cardiovascular System*. Springer, pp. 157-173, 2000.
- [20] C. Yang and H. M. Burt, Drug-eluting stents: factors governing local pharmacokinetics, *Advanced drug delivery reviews*, Vol. 58, No. 3, pp. 402-411, 2006.
- [21] B. M. O. Connell, T. Mcgloughlin, and M. T. Walsh, Factors that affect mass transport from drug eluting stents into the artery wall, *Biomedical engineering online*, pp. 1-16, 2010.