



هفتمین سمینار آنالیز عددی و کاربردهای آن

دانشگاه شهید باهنر کرمان

۲۱ - ۲۰ تیر ۱۳۹۷



دانشگاه شهید باهنر کرمان



حل عددی رهایش دارو در دیواره‌ی رگ و پوشش استنت قلبی-عروقی با روش‌های صریح اسپکتراهی

سمیه فخری*، سید حجت‌اله مؤمنی ماسوله

گروه ریاضی کاربردی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

چکیده

امروزه یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در جهان بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد که به دلیل انسداد شریان‌های موجود در قلب و وقوع حمله‌های قلبی رخ می‌دهد. یکی از روش‌های مؤثر در درمان این بیماری استفاده از روش استنت‌گذاری می‌باشد. در این مقاله به حل عددی یک مدل جامع یک بعدی رهایش دارو از استنت‌های قلبی عروقی و انتشار آن در دیواره‌ی عروق با در نظر گرفتن عامل اتصال برگشت پذیر غیراشباع دارو پرداخته‌ایم. برای حل این مدل از روش هم‌مکانی اسپکتراهی در گسسته‌سازی مکانی و روش اویلر پیراسته و رونگه-کوتا مرتبه ۴ در بُعد زمان استفاده شده است.

واژه‌های کلیدی: رهایش دارو، استنت، روش اسپکتراهی هم‌مکانی، روش رونگه-کوتا، روش اویلر پیراسته
کد موضوع بندی ریاضی [۲۰۱۰]: 95C50, 35K20, 65M70

۱ مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی از عمده‌ترین دلایل مرگ و میر در جهان امروزی است که شایع‌ترین آن‌ها بیماری آترواسکلروز می‌باشد که به دلیل رسوب و جمع شدن چربی در دیواره رگ (آتروما) رخ می‌دهد. به دلیل پیچیدگی مسأله، مدل‌سازی ریاضی سینتیک رهایش از استنت و بررسی رفتار دارو در نیم‌رخ رهایش انجام می‌شود. معمولاً در ۱۵ تا ۲۰ درصد بیماران گرفتگی مجدد عروق رخ می‌دهد که جهت آن نیاز به انجام عمل آنژیوپلاستی دوباره است. این امر منجر به طراحی و ساخت استنت‌های رهایش دارو شده است به این معنا که استنت‌های فلزی با یک لایه پلیمری که داروهای ضدترومبوز و ضدتکثیری در آن‌ها بارگذاری شده است پوشانده شده و بعد از استقرار استنت در داخل رگ، فرایند رهایش دارو صورت گرفته و از وقوع پدیده تنگی مجدد یا ایجاد ترومبوز تا حد مطلوبی جلوگیری به عمل می‌آید. اولین مطالعه ریاضی درباره‌ی استنت‌های رهایش دارو در سال ۲۰۰۴ توسط زونینو^۱ [۶] صورت گرفت. در این مطالعه زونینو تنها لایه‌ی پوشش استنت و لایه‌ی میانی دیواره‌ی رگ را به عنوان محیط‌های متخلخل در نظر گرفت و از لایه‌ی سلول‌ها، اینتیمای لایه‌ی الاستیک داخل صرف‌نظر کرد. در این مطالعه یک شبیه‌سازی عددی برای حل مدل ریاضی ارائه شده به‌ازای پارامترهای مختلف در طراحی استنت اعمال شده است. آی^۲ و وفایی^۳ در سال ۲۰۰۵ [۱] یک مدل ریاضی نفوذ-انتشار در محیط‌های متخلخل برای مدل‌سازی لایه‌های

* سخنران: s.fakhri@shahed.ac.ir

¹Zunino

²Ai

³Vafai

دیواره‌ی شریان بیان کردند. در این مقاله معادلات با استفاده از روش المان متناهی گلرکین حل شده است. مک گینتی^۱ و پونترلی^۲ در سال ۲۰۱۵ [۳] یک مدل جامع برای انتشار دارو از ابزار رسانش دارو در بافت‌های بیولوژیکی را ارائه دادند. این مدل شامل انتشار مواد، انحلال و حلالیت در پوشش پلیمری به همراه انتشار، همرفت و واکنش در بافت بیولوژیکی می‌باشد. مدل آن‌ها همچنین اتصال غیرقابل برگشت اشباع غیرخطی را در نظر می‌گیرد. آن‌ها برای حل مدل، گسسته‌سازی مکانی و حل سیستم معادلات دیفرانسیل معمولی (ODE) با استفاده از روش تفاضلات متناهی استفاده کردند. مک گینتی و همکارانش در سال ۲۰۱۵ [۴] اولین مدل رهائش دارو از استنت‌های رهائش داروی پلیمر آزاد را ارائه دادند. مدل تعمیم یافته‌ی آن‌ها قادر به پیش‌بینی انتشار دارو از سیستم‌های بدون پلیمری از جمله نانولوله‌ها است. نقی پور و همکارانش در سال ۲۰۱۶ [۵] یک مدل دو بعدی رهائش دارو از استنت‌های قلبی عروقی را بیان کردند. آن‌ها در این مدل علاوه بر سفتی دیواره‌ی رگ، تخلخل وابسته به زمان و زیست‌تخریب‌پذیری پوشش استنت و تأثیر آن بر انتشار دارو را بررسی کردند. فخری و همکاران [۲] به حل عددی مدل رهائش دارو از استنت قلبی-عروقی بدون در نظر گرفتن عامل اتصال دارو پرداخته‌اند. آن‌ها از یک روش نیمه گسسته اسپکتالی با استفاده از تقریبات پد استفاده کردیم. در این مقاله به حل عددی یک مدل جامع یک بعدی رهائش دارو از استنت‌های قلبی عروقی و انتشار آن در دیواره‌ی عروق با در نظر گرفتن عامل اتصال برگشت پذیر غیراشباع دارو پرداخته ایم. برای حل این مدل از روش هم‌مکانی اسپکتالی^۳ در گسسته‌سازی مکانی و روش اویلر پیراسته^۴ و روش رونگه-کوتا^۵ مرتبه‌ی ۴ برای جابجایی زمان استفاده شده است.

۱.۱ مدل‌سازی ریاضی

در این بخش یک مدل جامع یک بعدی از رهائش دارو در پوشش استنت و دیواره‌ی رگ در نظر می‌گیریم [۳]. در این مدل از استنت‌های رهائش داروی تخریب پذیر (DES^6) استفاده می‌شود. پس از آماده شدن استنت و بارگذاری دارو (به شکل میکرو کریستال یا نانو کریستال) در پوشش پلیمری آن، استنت را در داخل رگ جایگذاری می‌کنند. وقتی استنت داخل لومن رگ قرار گرفت فضای بینابینی پلیمر پوشش استنت و دیواره رگ از سیال موجود در اطراف استنت داخل لومن پر شده و پلیمر با سیال واکنش نشان داده و یک شبکه از کانال‌های مایع تشکیل می‌شود که باعث رهائش داروی موجود در پلیمر می‌شود. در این حالت دارو در دو حالت حل شده و حل نشده در پوشش پلیمری وجود دارد.

۲.۱ مدل‌سازی رهائش دارو از ماتریس پلیمری

در بیان مکانیسم رهائش دارو، داروی جامد داخل پوشش پلیمری بارگیری شده است. این دارو به منظور رهاسازی و جذب در بافت نیاز به یک فرایند انحلال دارد. در اینجا با داروی کپسوله شده به عنوان یک متغیر پیوسته برخورد شده است که آن را با $b_0(t, x)$ نشان می‌دهیم. فرض شده است که مایع سیال به صورت آنی وارد پوشش پلیمری متخلخل شده و کاملاً آن را مرطوب می‌کند. انحلال و انتشار دارو در پوشش پلیمری توسط یک سیستم از معادلات دیفرانسیل جزئی جفت‌شده به شکل زیر توصیف می‌شود [۳]:

$$\frac{\partial b_0}{\partial t} = -B_0 b_0^\alpha (s - c_0(t, x)) \quad \text{in } (-l_0, 0), \quad (1)$$

$$\frac{\partial c_0(t, x)}{\partial t} = D_0 \frac{\partial^2 c_0(t, x)}{\partial x^2} + \beta_0 b_0^\alpha (s - c_0(t, x)) \quad \text{in } (-l_0, 0), \quad (2)$$

که در آن $\alpha = 0$ یا $\alpha = 1$ یا $\alpha = \frac{1}{2}$ ؛ $c_0(t, x)$ غلظت داروی حل شده در پلیمر و D_0 ضریب انتشار مؤثر دارو در محیط متخلخل پلیمر و نرخ انحلال B_0 وابسته به تخلخل پوشش می‌باشد.

¹McGinty

²Pontrelli

³Spectral collocation method

⁴Modified Euler Method

⁵Runge-Kutta

⁶Drug-eluting stent

۲ مدل‌سازی دینامیک رهایش دارو و جذب در بافت بیولوژیک

به دنبال فرایند انحلال، داروی در دسترس به‌طور بیولوژیک به سرتاسر لایه‌ی پلیمری انتشار می‌یابد و به خاطر جهش در غلظت، در فصل مشترک جرم شارش می‌یابد و دارو شروع به رهایش کرده و به محیط مجاور انتقال می‌یابد. در اینجا فرض می‌کنیم که بافت بیولوژیک شامل یک لایه‌ی همگن می‌باشد که نشان‌دهنده‌ی خواص انتشار به‌صورت برابر از هرسو می‌باشد. داخل بافت داروی آزاد $(c_1(t, x))$ بخاطر گرادیان فشار در طول بافت با یک شار هدایت‌کننده دستخوش انتشار می‌شود. در نهایت به منظور اعمال کردن تأثیر دارویی آن، کسری از داروی آزاد در محل‌های اتصال (به عنوان داروی مقید (b_1)) متصل می‌شود. معادله‌ی انتقال دارو در بافت با به‌حساب آوردن امکان جریان رسانا با بزرگی ν_1 ، انتشار با ضریب انتشار D_1 و واکنش اتصال به‌صورت زیر بیان می‌شود:

$$\frac{\partial c_1(t, x)}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 c_1}{\partial x^2} - \nu_1 \frac{\partial c_1(t, x)}{\partial x} - k_f c_1(t, x)(b_{max} - b_1(t, x)) - k_r b_1(t, x) \quad \text{in } (0, l_1), \quad (3)$$

$$\frac{\partial b_1(t, x)}{\partial t} = k_f c_1(t, x)(b_{max} - b_1(t, x)) - k_r b_1(t, x) \quad \text{in } (0, l_1). \quad (4)$$

۳ سیستم دولایه‌ای زوج شده

در این مرحله مدل انتشار-انحلال در پوشش پلیمری ابزار رسانش (۱)-(۲) را با مدل انتشار-همرفت و مدل اتصال غیرخطی در دیواره بافت (۳)-(۴) با معرفی شرایط مرزی، اولیه و مرز مشترک مناسب باهم جفت می‌کنیم [۳].

۱.۳ شرایط مرزی، اولیه و مرز مشترک

برای بستن سیستم انتقال جرم دو فاز دو لایه‌ای شامل معادلات (۱)-(۲) و (۳)-(۴) بایستی یک شرط پیوستگی شار در مرز مشترک بین پوشش پلیمری و بافت در نظر بگیریم:

$$-D_0 \frac{\partial c_0(t, x)}{\partial x} = -D_1 \frac{\partial c_1(t, x)}{\partial x} + \nu_1 c_1(t, x) \quad \text{at } x = 0. \quad (5)$$

به علاوه ممکن است یک پرش غلظت نیز رخ بدهد:

$$-D_1 \frac{\partial c_1(t, x)}{\partial x} = P(c_0(t, x) - c_1(t, x)) \quad \text{at } x = 0, \quad (6)$$

که در آن $P(\frac{cm}{s})$ ضریب انتقال جرم کلی است. حالتی که غلظت جهش نداشته باشد به عنوان یک حالت حدی وقتی $P \rightarrow \infty$ ، می‌باشد. با حفظ کلیت مدل یک شرط مرزی روبین در $x = -l_0$ و $x = l_1$ در نظر می‌گیریم. بنابراین داریم:

$$-D_0 \frac{\partial c_0(t, x)}{\partial x} = \gamma_0 c_0(t, x) \quad \text{at } x = -l_0, \quad (7)$$

و

$$-D_1 \frac{\partial c_1(t, x)}{\partial x} + \nu_1 c_1(t, x) = \gamma_1 c_1(t, x) \quad \text{at } x = l_1. \quad (8)$$

ثابت‌های γ_0 و γ_1 را می‌توان چنان تنظیم کرد که شار دارو با شرایط مشاهده شده به‌طور تجربی مطابقت داشته باشد. برای مثال در استنت‌های رهایش دارو اگر مقدار قابل توجهی دارو در خون وارد شود، آنگاه پارامتر γ_0 را می‌توان چنان تنظیم کرد که این عامل را به‌حساب آورد. شایان ذکر است که شار صفر و شرایط چاهی نامتناهی را می‌توان با این فرض که γ_0 و γ_1 به‌ترتیب به صفر و ∞ میل می‌کند، پوشش داد. شرایط اولیه عبارتند از:

$$b_0(x, 0) = B, \quad c_0(x, 0) = 0, \quad c_1(x, 0) = 0, \quad b_1(x, 0) = 0.$$

جدول ۱: مقدار پارامترها

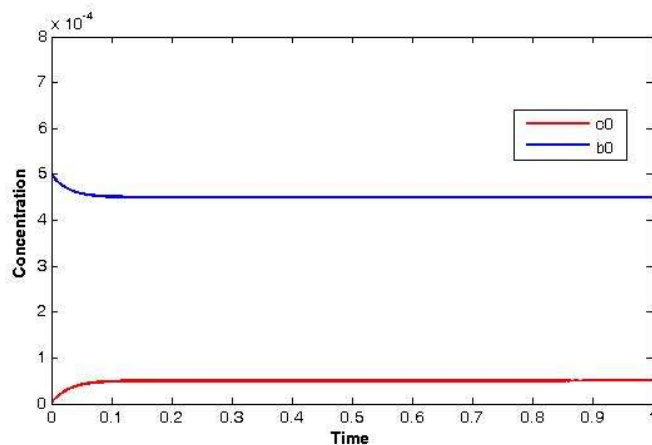
Parameterers	indication	Value	unit
conforming to experimental	γ_0	10^{-8}	$cm s^{-1}$
determining the geometr	α	$\frac{2}{3}$	-
diffusion coefficient	D_0	1.2×10^{-12}	$cm^2 s^{-1}$
thickness of coating	l_0	10^{-3}	cm
dissolution rate	β_0	1	$(mol cm^{-3})^{-\frac{2}{3}}$
initial concentration in coating	B	10^{-4}	$mol cm^{-3}$
drug solubility	S	$\frac{B}{10}$	-
mass transfer coefficient	P	10^{-6}	$cm s^{-1}$
velocity	ν	5.8×10^{-6}	$cm s^{-1}$
diffusion coefficient in tissue	D_1	2.5×10^{-6}	$cm^2 s^{-1}$
thickness of wall	l_1	4.5×10^{-2}	cm
association(forward)rate constant	k_1^f	2×10^6	$(mol cm^{-3} s)^{-1}$
dissolution (backward) rate constant	k_1^r	5.2×10^{-3}	s^{-1}
local density of binding sites	b_{max}	3.66×10^{-7}	$mol cm^{-3}$
conforming to experimental value	γ_1	10^8	$cm s^{-1}$

۴ نتایج عددی

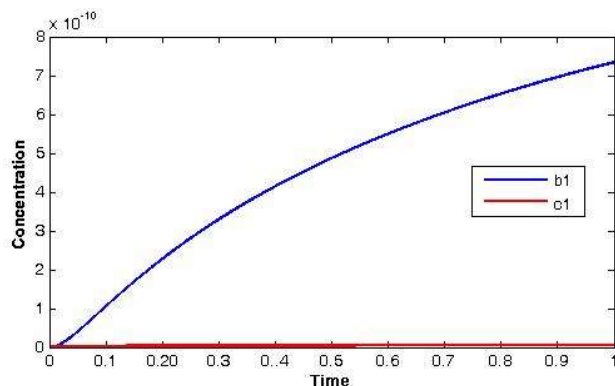
برای حل سیستم معادلات یک بعدی (۸)-(۱) از روش صریح اسپکتروالی با استفاده از پایه‌های چپیشف استفاده می‌کنیم. در بعد مکانی روش گسسته‌سازی اسپکتروالی و در بعد زمانی روش‌های اویلر پیراسته و رونگه-کوتا مرتبه‌ی ۴ را به‌کار می‌بریم. برای این منظور فرض کنید N_0 مقدار نقاط شبکه‌ی ناحیه‌ی پوشش استت و N_1 تعداد نقاط شبکه‌ی ناحیه‌ی دیواره‌ی رگ باشد و Δt گام زمانی در هریک از دو روش گسسته‌سازی زمانی می‌باشد. مقادیر پارامترهای مدل از جدول ۱ انتخاب می‌شوند.

۱.۴ روش اویلر پیراسته

حل عددی معادلات (۸)-(۱) با استفاده از روش اسپکتروالی چپیشفی در مکان و اویلر پیراسته در زمان با استفاده از $N_0 = 8$ ، $N_1 = 32$ ، $\Delta t = 10^{-4}$ و $\epsilon = 10^{-6}$ برای زمان $T = 1$ در شکل ۱ و ۲ نمایش داده می‌شوند.



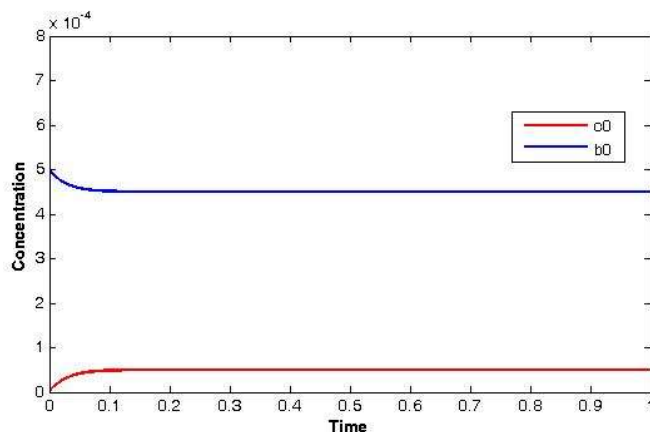
شکل ۱: غلظت داروی حل‌شده در پوشش استت و غلظت داروی متصل شده در آن به‌ازای زمان $T = 1$ و $\Delta t = 10^{-4}$



شکل ۲: غلظت داروی حل شده در دیواره و غلظت داروی متصل شده در آن به‌ازای زمان $T = 1$ و $\Delta t = 10^{-4}$

۲.۴ روش رونگه-کوتا مرتبه ۴

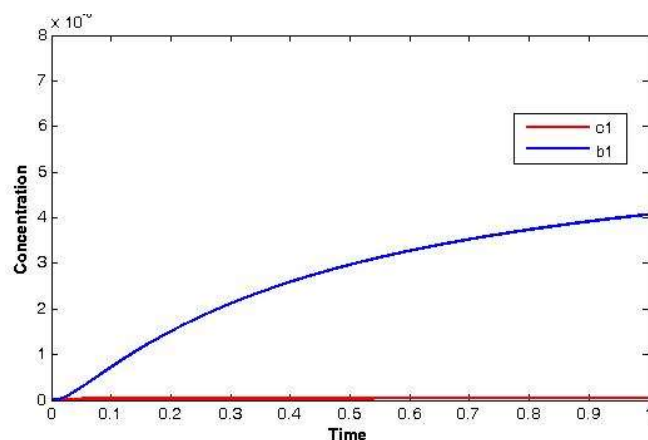
حل عددی معادلات (۸)-(۱) با استفاده از روش اسپکتراهی چپیشفی در مکان و رونگه-کوتا مرتبه ۴ در زمان با استفاده از $N_0 = 8, N_1 = 32$ و $\Delta t = 10^{-4}$ و برای زمان $T = 10$ در شکل ۳ و ۴ نمایش داده می‌شوند. همان‌گونه که مشاهده می‌شود رفتار رهایش دارو در هر دو ناحیه‌ی پوشش استنت و دیواره‌ی رگ در هر دو روش از دقت مطلوبی برخوردار است.



شکل ۳: غلظت داروی حل شده در پوشش استنت و غلظت داروی متصل شده در آن به‌ازای زمان $T = 1$ و $\Delta t = 10^{-4}$

۵ آنالیز خطا

با مقایسه‌ی نتایج عددی به‌دست آمده از روش اویلر پیراسته و رونگه-کوتا مرتبه ۴ در دیواره‌ی بافت و محاسبه‌ی خطای مطلق جرم داروی حل شده در آن به‌ازای $N_0 = 4, N_1 = 8$ و $N_0 = 8, N_1 = 32$ مشاهده می‌شود که خطای حاصل از مرتبه‌ی 10^{-12} می‌باشد. همچنین با محاسبه‌ی خطای مطلق جرم داروی متصل به بافت به‌ازای تعداد نقاط مش بیان شد، خطای محاسبه شده از مرتبه‌ی 10^{-12} می‌باشد. لذا نتایج به دست آمده از روش‌های اسپکتراهی چپیشفی صریح از دقت یکسانی برخوردارند.



شکل ۴: غلظت داروی حل شده در دیواره و غلظت داروی متصل شده در آن به ازای زمان $T = 10$ و $\Delta t = 10^{-4}$

۶ نتیجه گیری

در این مقاله، حل عددی یک مدل جامع از انتشار دارو در پوشش پلیمری استنت و همچنین دیواره‌ی رگ ارائه شد. روش عددی بر پایه‌ی استفاده از یک روش اسپکتروالی مکانی برای گسسته‌سازی بعد مکان در ترکیب با یک روش صریح زمانی برای حل بعد زمان می‌باشد. مقایسه‌ی نتایج عددی به دست آمده با کارهای مشابه، کارایی روش اعمال شده در این مسئله را نشان می‌دهد. در مرجع [۲] نتایج عددی به ازای $N_0 = 50$ و $N_1 = 200$ بیان شده که در اینجا با انتخاب حداکثر $N_0 = 8$ و $N_1 = 32$ به مقادیر قابل مقایسه‌ای با آن دست یافته‌ایم.

مراجع

- [1] L. Ai, and K. Vafai, A Coupling Model for Macromolecule Transport in a Stenosed Arterial Wall., *Int. J. Heat Mass Trans.*, 49 (2006), 1568-1591.
- [2] S. Fakhri, and S. H. Momeni-Masuleh, Numerical Simulation of Drug Release Coronary Stents Using a Semi Discrete Spectral Collocation Method., *Int. J. Appl. Math.*, 29(2016), 79-95.
- [3] S. McGinty, G. Pontrelli, A General Model of Coupled Drug Release and Tissue Absorption for Drug Delivery Devices., *J. Contr. Release.*, 217 (2015), 327-336.
- [4] S. McGinty, T. T. N. Vo, M. Meere, S. McKee, and C. McCormick, Some Design Considerations for Polymer-Free Drug-eluting Stents: A Mathematical Approach., *Acta Biomater*, 18 (2015), 213-225.
- [5] J. Naghipoor, J. A. Ferreira, P. de Oliveira, and T. Rabczuk, Tuning Polymeric and Drug Properties in A Drug Eluting Stent: A Numerical Study., *Appl. Math. Mod.*, 40 (2016), 17-18.
- [6] P. Zunino, Multidimensional Pharmacokinetic Models Applied to the Design of Drug-eluting Stents., *Int. J. Cardio. Eng.*, 4 (2004), 181-191.