

حل عددی رهایش دارو توسط استنت به روش ترکیبی اسپکترا و تفاضل متناهی

سمیه فخری*، دانشجوی کارشناسی ارشد گروه ریاضی، دانشگاه شاهد، s.fakhri@shahed.ac.ir

سید حجت‌اله مؤمنی ماسوله**، عضو هیئت علمی گروه ریاضی، دانشگاه شاهد، momeni@shahed.ac.ir

چکیده: یکی از دلایل بیماری‌های قلبی عروقی انسداد و گرفتگی شریان‌ها به دلایل مختلف از جمله رسوب چربی در دیواره‌ی رگ می‌باشد. یکی از روش‌هایی که در حال حاضر برای درمان این بیماری به کار گرفته می‌شود استفاده از استنت می‌باشد. به منظور کاهش عوارض ناشی از کاشت استنت داخل رگ‌ها امروزه از استنت‌های رهاکننده‌ی دارو شامل داروی ضد ترومبوز و ضد تکثیری استفاده می‌کنند. در این مقاله معادلات مربوط به رهایش دارو از استنت قلبی عروقی و مدل سه‌بعدی آن مورد بررسی قرار می‌گیرند و این معادلات با استفاده از روش ترکیبی اسپکترا-تفاضل متناهی حل می‌شوند.

کلمات کلیدی: استنت، رهایش دارو، مدل‌سازی، اسپکترا، تفاضل متناهی.

مقدمه

مرگ انسان‌ها شدند. در سال ۲۰۰۴، CVD جان ۸۷۱،۵۰۰ نفر و CHD جان ۴۵۲،۳۰۰ نفر را گرفت که توسط انجمن قلب آمریکا گزارش شد [۱].

در این بیماری‌ها به دلیل تنگی و انسداد شریان‌ها رسانش خون به اندام‌های مهم، بافت‌ها و ماهیچه‌ها کاهش می‌یابد. روش‌های مختلفی در درمان بیماری‌های قلب عروقی وجود دارند که عبارتند از:

۱. روش CBAG (پیوند عروق کرونر)

روش بالینی که خون را در اطراف محل انسداد رگ از مسیر دیگری هدایت کرده و به این وسیله عمل خون‌رسانی به قلب را بهبود می‌بخشد.

بیماری‌های شریانی مانند تصلب شریان^۱ از جمله علل مرگ و میر در جهان صنعتی امروز می‌باشند. در سال ۲۰۰۵ حدود ۷۳ میلیون نفر در ایالات متحده آمریکا به یک یا بیشتر از یک شکل از بیماری‌های قلبی عروقی (CVD^۲) مبتلا بودند که شامل فشار خون بالا، بیماری عروق کرونری قلب (CHD^۳) و سکته مغزی می‌باشد. در سال ۲۰۰۴ بیماری‌های شریانی قلبی بیش از سایر علل اصلی مرگ و میر از قبیل انواع سرطان، تصادفات، بیماری‌های تنفسی و ... سبب^۱ تجمع چربی در سرخرگ‌های بدن که موجب تنگی آن‌ها می‌شود.

^۲ Cardiovascular disease

^۳ Coronary heart disease

در درون رگ، دارو در مدت زمان معینی رها می‌شود که با رها شدن این دارو از عوارض کاشت استنت تا حدی کاسته می‌شود. در حقیقت استنت، یک داربست فلزی کوچک در اندازه میکرو می‌باشد که داخل دیواره‌ی رگ قرار می‌گیرد. این داربست معمولاً از جنس فولاد زنگ نزن، تانتالیوم و یا نیتیتول (آلیاژ حافظه دار از جنس نیکل و تیتانیوم) می‌باشد. انواع گوناگونی از استنت‌ها از قبیل سیم‌پیچ، لوله‌ای با شکاف باریک، شبکه‌ای توری مانند و ... وجود دارند. هرکدام از انواع استنت‌ها دارای فوایدی نظیر انعطاف‌پذیری، انبساط یکنواخت، حالت ارتجاعی (فتری) می‌باشند. اخیراً دانشمندان و محققان در حال بررسی استفاده از استنت‌های پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر به عنوان یک روش پایدار هستند.

معادلات حاکم و حل عددی مسئله

در مدل‌سازی سیستم رهایش دارو از استنت، برخی پارامترها از اهمیت بیشتری برخوردارند و بر عملکرد دستگاه مؤثرترند. از مهمترین این پارامترها عبارتند از:

۱. طراحی استنت‌ها،
۲. خواص دارو و خصوصیات بافت و
۳. سیستم تحویل داروی استفاده شده به عنوان پوشش استنت.

فرم کلی معادلات مربوط به رهایش دارو با استفاده از استنت در فضای سه بعدی به صورت زیر می‌باشد:

$$\frac{\partial a}{\partial t} + \frac{K_{lag}}{k_w} u_w \nabla a - D_w \Delta a = 0 \quad \text{in } \Omega_w \times (0, T),$$
$$\frac{\partial c}{\partial t} - D_c \Delta c = 0 \quad \text{in } \Omega_c \times (0, T),$$

^۴endothelial

^۵Drug eluting stent

۲. روش PTCA (آنژیوپلاستی عروق کرونری از طریق پوست)

این روش به منظور گشادکردن عروق کرونری تنگ شده به کار می‌رود که نسبت به روش CBAG ارزان‌تر هستند. از عوارض این روش این است که رسوب پروتئین‌ها، پلاکت‌ها و نیز رشد مجدد سلول‌های اندوتلیال^۴ ممکن است سبب تنگی مجدد شریان شده و نیاز به عمل پیوند کرونری داشته باشد.

۳. روش استنت گذاری

این روش در واقع برای درمان دو عارضه‌ی حاصل از عمل PTCA، یکی انسداد ناگهانی و دیگری تنگی مجدد شریان به کار می‌رود که عموماً در ۸۰٪ عمل‌های PTCA از استنت استفاده می‌شود. استنت‌های درون آوندی (درون رگی) ساختارهای لوله مانند کوچکی هستند که به منظور باز شدن رگ‌های مسدود یا منقبض شده داخل آن‌ها رانده می‌شوند و با باز کردن رگ‌ها حرکت خون و رسانش آن را به اندام‌ها و بافت‌های بدن ترمیم می‌کنند. امروزه کاشت استنت یکی از روش‌های متعارف جهت درمان این بیماری‌هاست که با موفقیت زیادی روبرو بوده است هرچند هنوز محدودیت‌هایی در این زمینه وجود دارد. از جمله این محدودیت‌ها رشد مجدد سلول‌های اینتیمای و در نتیجه تنگی مجدد رگ و نیز ترومبوز می‌باشد. محققان و پزشکان روش جدیدی را با استفاده از استنت رهایش دارو، DES^۵ جهت درمان این ضایعه گسترش داده‌اند. در این استنت یک لایه‌ی اضافی یا تعدادی مخازن به ساختار استنت اضافه شده که با داروی ضد تکثیر و ضد ترومبوز بارگیری شده است. پس از کاشت استنت

که در آن

$$j = 0, 1, \dots, N-1, i = 0, 1, \dots, N-1$$

$$k = 0, 1, \dots, N-1$$

و نیز توابع مثلثاتی

$$G_i(\xi) = \frac{1}{N} \sin \left[\frac{N}{\gamma} (\xi - \xi_i) \right] \cot \left[\frac{1}{\gamma} (\xi - \xi_i) \right],$$

$$0 \leq \xi \leq 2\pi$$

$$G_j(\zeta) = \frac{1}{N} \sin \left[\frac{N}{\gamma} (\zeta - \zeta_j) \right] \cot \left[\frac{1}{\gamma} (\zeta - \zeta_j) \right],$$

$$0 \leq \zeta \leq 2\pi$$

$$G_k(\zeta) = \frac{1}{N} \sin \left[\frac{N}{\gamma} (\zeta - \zeta_k) \right] \cot \left[\frac{1}{\gamma} (\zeta - \zeta_k) \right],$$

$$0 \leq \zeta \leq 2\pi$$

به عنوان توابع بسط در بعد مکان استفاده خواهیم کرد. در بعد زمان نیز از گسسته سازی ترکیبی مرتبه اول و دوم استفاده می‌شود. در اینجا ابتدا در بعد مکانی گسسته‌سازی می‌کنیم، سپس با تقریبات مناسب تفاضلات متناهی، زمان را گسسته‌سازی کرده و در نهایت برای جاروب کردن سطح زمانی در هر لحظه به حل یک دستگاه معادلات خطی از مرتبه $N_1 \times N_2 \times N_3$ منجر می‌شود.

نتایج

مسئله‌ی رهایش دارو به وسیله‌ی استنت توسط روش ترکیبی اسپکترال - تفاضل متناهی با قراردادن مقادیر متفاوت برای N_1, N_2, N_3 شبکه‌های متفاوتی در هر سه بعد گسسته‌سازی مکانی شده و با در نظر گرفتن تقریب‌های ترکیبی مرتبه اول و مرتبه دوم برای مشتقات زمانی شبیه‌سازی شد. نتایج به دست آمده حاکی از دقت روش به کارگرفته شده است که در زمان سخنرانی جداول مربوط همراه با گراف‌ها ارائه می‌شود.

که در آن c معرف پوشش استنت^۶ و w معرف دیواره‌ی رگ^۷ می‌باشد. شرایط مرزی عبارتند از:

$$-D_c \frac{\partial c}{\partial n_c} = P_c \left(\frac{c}{k_c \varepsilon_c} - \frac{a}{k_w \varepsilon_w} \right), \quad \text{on } \Gamma \times (0, T)$$

$$D_w \frac{\partial a}{\partial n_w} = -D_c \frac{\partial c}{\partial n_c}, \quad \text{on } \Gamma \times (0, T)$$

$$a = 0, \quad \text{on } \Gamma_{bl} \cup \Gamma_s \times (0, T)$$

$$-D_w \frac{\partial a}{\partial n_w} = P_w \frac{a}{k_w \varepsilon_w}, \quad \text{on } \Gamma_{adv} \times (0, T)$$

$$-D_c \frac{\partial a}{\partial n_c} = 0, \quad \text{on } \partial \Omega \setminus \Gamma \times (0, T)$$

که در این معادله

$$u_w = -\frac{k_b}{\mu_b} \nabla p, \nabla \cdot u_w = 0 \quad \text{in } \Omega_w$$

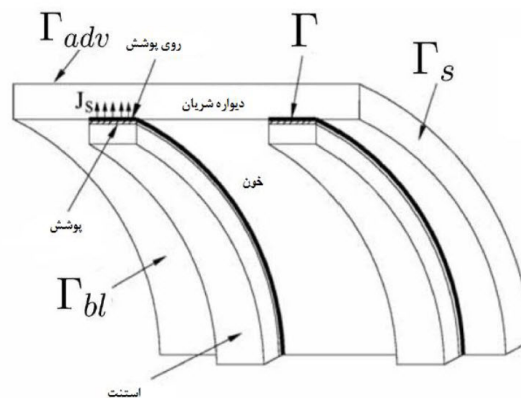
$$u_w \cdot n_w = 0 \quad \text{on } \Gamma$$

$$u_w \cdot n_w = 0 \quad \text{on } \Gamma_s$$

و شرایط اولیه عبارتند از:

$$c = c_0, \quad \text{on } \Omega_c$$

$$a = 0, \quad \text{on } \Omega_w$$



شکل ۱. نمایی شماتیک از استنت داخل دیواره‌ی رگ که در آن پوشش بصورت یکنواخت، ساختار استنت را پوشانده است [۱].

ما برای حل این مدل در ابعاد مکانی از روش اسپکترال و در بعد زمانی از روش تفاضل متناهی استفاده می‌شود. در این روش از تابع آزمون

$$V(\xi, \zeta, \zeta) = G_i(\xi) G_j(\zeta) G_k(\zeta)$$

^۶ Coating stent

^۷ Artery wall



مراجع

- [4] M. Prosi, P. Zunino, K. Perktold, 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*, in: J. Biomech, Vol. 38, 2005, pp. 903-917.
- [5] A. Raval, J. Parikh, C. Engineer, *Mechanism of controlled release kinetics from medical devices*. in: Braz. J. Chem. Eng. [online], Vol. 27, 2010, pp.211-225.
- [6] P. Zunino, *Multidimensional pharmacokinetic models applied applied to the design of drug-eluting stents*, in: Int. J. Cardiovasc Eng., Vol. 4, 2004, pp.181-191.
- [1] S. Minisini, *Mathematical and numerical modeling of controlled drug release*, PhD Thesis, Dipartimento di Matematica "F.Brioschi", Politecnico di Milano, Milano, Italy, 2009
- [2] S. H. Momeni-Masuleh, A. Malek, *Hybrid pseudospectral – finite difference method for solving a 3D heat conduction equation in a submicroscale thin film*. in: Wiley periodicals. Inc., Vol. 23, 2007, pp. 1139–1148.
- [3] G. Pontrelli, F. de Monte, *Modeling of mass dynamic in arterial drug-eluting stents*, in: J. Porous media, Vol. 12, 2009, pp. 19-28.