

## کاربرد نانوذرات در بیماری‌های قلبی - عروقی

\***آزاده حائری:** استادیار و متخصص فارماسیوتیکس و نانو تکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول).  
a\_haeri@sbm.ac.ir  
**شهرام ربانی:** استادیار و متخصص علوم زیست پزشکی، مرکز تحقیقات فناوری های نوین قلب و عروق، مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.  
**آرش محبوبی:** دانشیار و متخصص فارماسیوتیکس و نانو تکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۹

تاریخ دریافت: ۹۶/۸/۲۲

### چکیده

بیماری‌های قلبی - عروقی عامل اصلی مرگ در اکثر نقاط جهان است. علی‌رغم تلاش‌های فراوان در حوزه پزشکی و دارویی همچنان آمار مرگ و میر بیماری‌های قلبی - عروقی بسیار بالاست و این امر مؤید نیاز برای استراتژی‌های نوین درمانی می‌باشد. به منظور درمان مؤثرتر این بیماری‌ها، سامانه‌های دارورسانی هدفمند نظیر نانوذرات که می‌توانند توزیع دارو را در بدن کنترل و دارو را به صورت اختصاصی به محل اثر هدایت کنند، به عنوان راهکاری موثر مطرح می‌باشند. به این ترتیب با فراهم آوردن غلظت‌های مؤثر دارو در محل آسیب دیده اثربخشی افزایش و با محدودیت توزیع دارو در سایر بافت‌ها عوارض جانبی کاهش می‌یابد. در این مقاله با هدف جمع‌بندی اجمالی تحقیقات صورت گرفته در زمینه کاربرد نانوذرات در بیماری‌های قلبی - عروقی، مطالعات تحقیقاتی صورت گرفته بر روی نانوذرات (لیپوزوم‌ها، میسل‌ها، نانوذرات پلیمری و نانوذرات فلزی) برای درمان بیماری‌های آترواسکلروز، گرفتگی مجدد عروق بدن بالان آنژیوپلاستی و کاشت فنر و انفارکتوس میوکارد مورد بررسی قرار خواهند گرفت. اگر چه مطالعات فعلی حاکی از اثربخشی نانوحامل‌ها در بیماری‌های مذکور می‌باشد، اما هنوز مطالعات متعددی برای بهینه کردن آن‌ها برای این کاربرد باید صورت گیرد.

**کلیدواژه‌ها:** بیماری‌های قلبی - عروقی، نانوذرات، لیپوزوم، میسل

### مقدمه

می‌باشد. دارودرمانی، راهکار لاینفک درمان بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشد. برای مثال کاربرد استاتین‌ها در کاهش کلسترول و یا داروهای کاهنده فشارخون نقش بسیار حائز اهمیتی در کاهش سگته‌های قلبی دارند (۳-۵). علاوه بر این به‌کارگیری فنرهای دارویی در گرفتگی عروق اهمیت ویژه‌ای در پیش‌گیری از گرفتگی مجدد عروق دارد (۶ و ۷). در مورد بیماران با مرحله پیشرفته و نهایی نارسایی قلبی، پیوند قلب شاید تنها گزینه درمانی باشد، اما با توجه به مشکلات دوام پیوند و سختی پیدا کردن دهنده پیوند (۸)، باید توجه بیشتری به درمان‌های پیشگیرانه صورت گیرد. باوجود تمام پیشرفت‌های صورت گرفته در دارودرمانی بیماری‌های قلبی - عروقی هنوز بسیاری از محدودیت‌ها مانع اثربخشی بهینه می‌باشد و سامانه‌های دارورسانی نوین می‌تواند در این حوزه نقش مؤثری ایفا کنند. از طرفی اکثر بیماری‌های قلبی - عروقی همچون آترواسکلروز، نارسایی قلبی، انفارکتوس میوکارد و گرفتگی

بیماری‌های قلبی - عروقی عامل اصلی مرگ در اکثر نقاط جهان است. در سال ۲۰۰۸ حدود ۱۷/۳ میلیون مورد مرگ در جهان به علت بیماری‌های قلبی - عروقی بوده است که حدود ۳۱٪ کل موارد مرگ را در برمی‌گیرد. پیش‌بینی شده که این میزان تا سال ۲۰۳۰ به ۲۳/۴ میلیون مورد افزایش یابد که این بیماری‌ها علت ۳۵٪ مرگ‌ومیر را به خود اختصاص خواهند داد. در اکثر کشورهای آسیا از جمله در ایران میزان مرگ‌ومیر ناشی از سگته ۲ تا ۵ برابر کشورهای غربی است (۱ و ۲).

تلاش‌های فراوان در حوزه پزشکی و دارویی موجب کاهش قابل توجه میزان مرگ‌ومیر بیماری‌های قلبی - عروقی در سه دهه گذشته شده است که عمدتاً به دلیل پیشرفت در تشخیص، درمان و جراحی‌ها می‌باشد. علی‌رغم تمامی تلاش‌های صورت گرفته همچنان آمار مرگ‌ومیر بیماری‌های قلبی - عروقی بسیار بالاست و این امر مؤید نیاز برای استراتژی‌های نوین درمانی

نظیر مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژهای مستقر در خون، کبد، طحال و گره‌های لنفاوی شناسایی و برداشت شود. اگرچه این برداشت توسط سیستم فاگوسیت تک هسته می‌تواند در بیماری‌های التهابی نظیر آترواسکلروز مفید واقع شود، اما در اکثر موارد برای افزایش ماندگاری نانوذرات در جریان خون و رسیدن به بافت هدف لازم است از برداشت نانوحامل‌ها توسط ماکروفاژها و مونوسیت‌ها جلوگیری کرد. اندازه ذره‌ای، بار سطحی، ویژگی‌های سطحی و پوشش‌های هیدروفیل از جمله عواملی هستند که روی زمان اقامت نانوذرات در جریان خون دخالت دارند (۱۵ و ۱۶). چنانچه از برداشت نانوذرات توسط سیستم فاگوسیت تک‌هسته‌ای به نحو مناسبی ممانعت شود، نانوحامل‌ها می‌توانند در جریان خون ماندگاری بیشتری نشان دهند و در بخش‌هایی از بدن با نفوذپذیری بالای عروق همچون عروق توموری، بافت‌های دچار ایسکمی و التهاب از جریان خون خارج شوند و به بافت هدف برسند. چنانچه دارورسانی نانوذرات به ماکروفاژها و یا به واسطه مکانیزم فوق به بافت‌های با نفوذپذیری بالای عروق صورت گیرد به این پدیده هدف درمانی غیرفعال (Passive targeting) اطلاق می‌شود. در صورتی که سامانه دارویی نانو به واسطه عاملی اختصاصی نظیر آنتی بادی، نانوبادی، پپتیدها، آپتامر و ویتامین‌ها به هدف خاصی در سطح سلولی یا درون سلولی هدایت شود، به این روش هدف درمانی فعال (Active targeting) گفته می‌شود (۱۷-۲۰).

برای مثال به منظور هدف درمانی فعال با اتصال پپتید RGD (آرژنین-گلیسین-آسپاراتات) به نانوذرات آهن، نانوحامل‌های هدفمند به منظور هدایت به عروق آسیب‌دیده کاروتید و آنوریسم آئورت به کار گرفته شده است (۲۱). در مطالعه دیگری آنتی بادی بر علیه مولکول ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) به نانولیپوزوم‌ها متصل شد و از این سامانه هدفمند در بیماری‌های قلبی - عروقی نظیر آترواسکلروز، انفارکتوس میوکارد و سکته به کار گرفته شده است (۲۲).

مجدد عروق از محل خاصی در بدن آغاز می‌شود. به منظور درمان مؤثرتر این بیماری‌ها سامانه‌های دارورسانی هدفمند نظیر نانوذرات که می‌توانند برخلاف سامانه‌های معمولی (قرص‌ها، محلول‌ها و ...) توزیع دارو در بدن را کنترل و دارو را به صورت اختصاصی به محل اثر هدایت کنند (۱۱-۹)، به عنوان راهکاری مؤثر مطرح می‌باشند. به این ترتیب با فراهم آوردن غلظت‌های مؤثر دارو در محل آسیب‌دیده اثربخشی افزایش و با محدودیت توزیع دارو در سایر بافت‌ها عوارض جانبی کاهش می‌یابد.

در این مقاله با هدف جمع‌بندی اجمالی تحقیقات صورت گرفته در زمینه کاربرد نانوذرات در بیماری‌های قلبی - عروقی، ابتدا به توضیح مختصر نانوذرات پرداخته می‌شود. سپس مطالعات تحقیقاتی صورت گرفته بر روی نانوذرات برای درمان بیماری‌های مختلف قلبی - عروقی مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

### نانوذرات: سیستم‌های دارورسانی نوین

داروها و ترکیبات درمانی که برای بیماری و شرایط پاتولوژی تجویز می‌شوند، برای اثربخشی لازم است ماندگاری مناسبی در جریان خون داشته باشند و سپس به بافت و سلول هدف برسند تا در سلول هدف بر روی مولکول یا ارگانل مورد نظر اثر کنند. از سویی دیگر عوارض جانبی داروها از عوامل مهم محدودکننده دوز درمانی می‌باشد که می‌تواند به علت توزیع دارو در بسیاری بافت‌های بدن رخ دهد. به کارگیری سیستم‌های دارورسانی نوین از جمله نانوذرات که معمولاً اندازه ذره‌ای ۱۰-۳۰۰ نانومتر دارند، موجب هدایت داروها به بافت هدف، افزایش اثربخشی، کاهش عوارض ناخواسته دارویی در سایر بافت‌ها با اصلاح توزیع دارو در بدن، افزایش محلولیت داروهای کم محلول و بهبود فراهمی زیستی دارو می‌گردد. همچنین به کارگیری نانوذرات برای ترکیبات تشخیصی موجب افزایش حساسیت و اختصاصیت می‌شود (۹، ۱۰، ۱۲-۱۴).

پس از ورود نانوذرات به بدن ممکن است این ساختارها به واسطه سیستم فاگوسیت تک هسته

می‌شوند. نانوذرات حاصل از پلیمرهای زیست تخریب پذیر در بدن دچار هیدرولیز می‌شوند و به تدریج مونومرها را آزاد می‌کنند و از بدن دفع می‌شوند (۱۲، ۲۹، ۳۰).

دندریمرها یا نانوساختارهای شاخه ای با اندازه ۱۰-۱۰۰ نانومتر که از سه بخش (۱) هسته مرکزی، (۲) لایه های داخلی متشکل از واحدهای تکرارشونده و (۳) گروه های عاملی سطحی تشکیل شده است. از جمله گروه های مختلف دندریمرها می توان پلی آمید و آمین (PAMAM)، پلی پروپیلن ایمین (PPI)، پلی استر و پلی ال - لیزین (PLL) را نام برد. این نانوساختارها قابلیت افزایش محلولیت ترکیبات نامحلول و کونژوگاسیون با ترکیبات مختلف دارویی و عوامل هدفمند را دارا می‌باشند (۳۱-۳۴).

نانوتیوب های کربنی از دیگر نانوساختارهایی هستند که در دارورسانی به کار می روند. این نانوساختار به دو گروه تک دیواره (SWCNTs) یا چند دیواره (MWCNTs) تقسیم می‌شوند که به ترتیب از یک یا چند لایه گرافن تشکیل شده اند. نانوتیوب های تک دیواره قطری حدود ۳-۴/۰ نانومتر و طولی حدود ۱۰۰۰-۲۰ نانومتر دارند. نانوتیوب های چند دیواره قطری ۱۰۰-۲ نانومتر و طولی در حدود ۵۰-۱ میکرون دارند. ویژگی های منحصر بفرد این ترکیبات می توان به سطح بالا و هدایت الکتریکی و گرمایی اشاره کرد. از محدودیت آن ها زیست سازگاری پایین است که می‌تواند با اصلاح سطحی بهبود یابد (۳۵-۳۸). از دیگر نانوحامل ها می توان به نانوذرات مغناطیسی اشاره کرد که می‌توانند با یک میدان مغناطیسی خارجی به بافت هدف هدایت شوند. این نانوحامل ها از فلزات یا اکسید فلزات مختلف همچون کبالت، نیکل، منگنز و آهن تهیه شده اند. از طرفی امکان ردیابی این ترکیبات با استفاده از MRI وجود دارد. نانوذرات آهن تنها نانوذره فلزی می‌باشند که توسط سازمان غذا و دارو آمریکا تأیید شده است (۳۹-۴۲).

### کاربردهای نانوذرات در آترواسکلروز

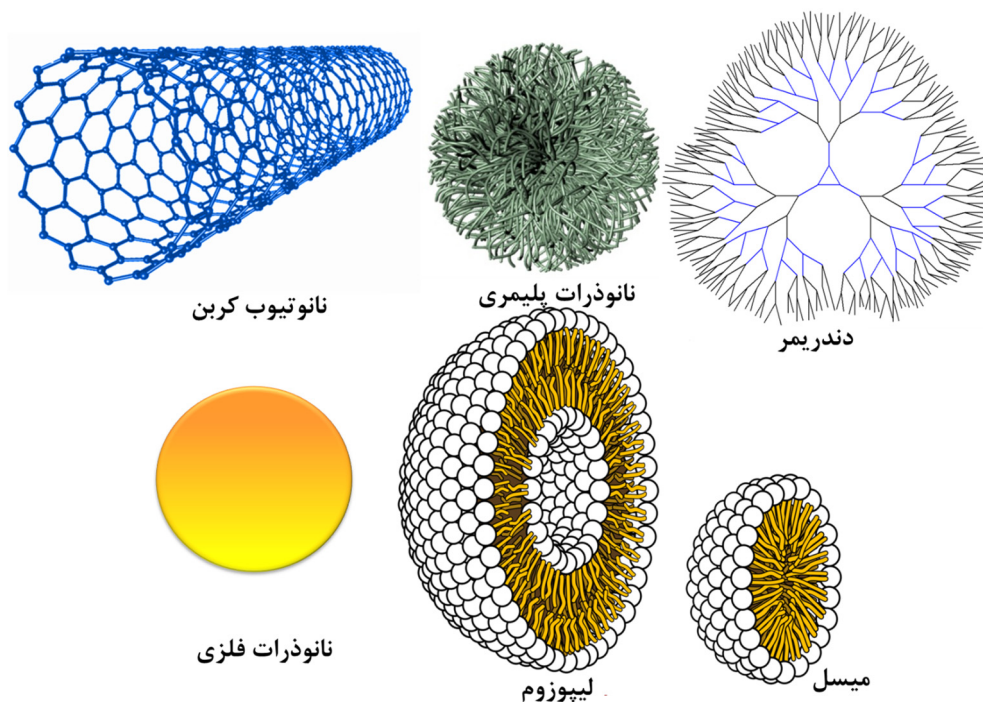
در آترواسکلروز پلاک حاوی کلسیم، کلسترول،

نانوذرات از مواد مختلف با ساختاری متفاوت تشکیل می‌شوند. لیپوزوم ها، میسل ها، نانوذرات پلیمری، دندریمرها، نانوتیوب های کربن و نانوذرات فلزی از جمله نانوذرات مختلف می‌باشند که در علم پزشکی کاربرد دارند (شکل ۱).

لیپوزوم ها وزیکول هایی متشکل از فسفولیپید و کلسترول می‌باشند که ابعاد آن ها از چند ده نانومتر تا چند ده میکرون متغیر است. این حامل ها می‌توانند برای انباشته کردن مولکول های لیپوفیل، هیدروفیل و آمفی فیل به کار روند. لیپوزوم ها ضمن محافظت ترکیبات دارویی، موجب تغییر فارماکوکینتیک و توزیع بافتی، کاهش سمیت و بهبود فراهمی زیستی ترکیبات می‌شوند (۲۳-۲۵). لیپوزوم ها براساس اندازه و لاملاریته به دو دسته وزیکول های تک لایه (ULV) و چند لایه (MLV) تقسیم می‌شوند که به ترتیب از یک یا چندین دولایه فسفولیپیدی تشکیل شده اند. در سال های اخیر لیپوزوم ها را بر اساس عملکرد به گروه های مختلف از جمله پایا (stealth)، پاسخ گو به محرک و هدفمند تقسیم می‌کنند (۲۳-۲۵).

میسل ها پراکنندگی های کلوئیدی با اندازه ۵۰-۱۰۰ نانومتر می‌باشند که از تجمع مولکول های آمفی فیل، سورفکتانت ها و یا پلیمرهای دی و تری بلاک در غلظت های بالاتر از غلظت های بحرانی میسل در محیط آبی تشکیل می‌شوند. میسل های پلیمری معمولاً از پلی اتیلن گلیکول و یا پلی وینیل پیرولیدون به عنوان بخش هیدروفیل و پلی استرهای نظیر پلی لاکتاید و پلی کاپرولاکتون یا پلی آمید به عنوان بخش هیدروفوب تشکیل شده اند. در میسل های فسفولیپیدی، فسفولیپید یا اسید چرب بلند زنجیره در بخش لیپوفیل به کار رفته است (۲۶-۲۸).

نانوذرات پلیمری ساختارهایی بر پایه پلیمرهای سنتزی همچون پلی کاپرولاکتون، پلی آکریلامید، پلی آکریلات و پلی لاکتیک اسید یا پلیمرهای طبیعی همچون آلبومین، کایتوزان و ژلاتین می‌باشند که اندازه ذره ای ۱۰-۳۰۰ نانومتر دارند. این نانوذرات بر اساس پلیمر سازنده به دو دسته زیست تخریب پذیر و زیست تخریب ناپذیر تقسیم



شکل ۱- نانوذرات پر کاربرد در بیماری‌های قلبی - عروقی (منابع: Wikimedia Commons, (۴۳, ۴۴))

کرد (جدول ۱).  
 از مطالعاتی که در مرحله پیش بالینی و بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته است می‌توان به لیپوزوم‌های حاوی داروی پردنیزولون اشاره کرد (۵۵ و ۶۰). نانولیپوزوم‌های متشکل از فسفولیپید و کلسترول حاوی داروی پردنیزولون با تمایل به اتصال به کندراتین سولفات پروتئوگلیکان در مدل خرگوش مورد بررسی قرار گرفت. دوزهای ۰/۳۲ و ۱ میلی گرم به ازای واحد وزن بدن با توالی سه بار در هفته تجویز شد و به میزان قابل توجهی گرفتگی عروق را کاهش داد (۶۰). به دنبال مطالعات پیش بالینی در سال ۲۰۱۵ لیپوزوم‌های حاوی داروی پردنیزولون با روکش PEG در ۱۳ داوطلب با دوز ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم تجویز شد. این نانوذرات در محل آترواسکلروز تجمع پیدا کردند اما اثر ضد التهابی معنی داری از آن‌ها گزارش نشد (۵۵).

در مطالعات دیگری نانوذرات تشخیصی - درمانی (theranostic) که اثر توأم تشخیصی و درمانی را دارند در بیماری آترواسکلروز به کار گرفته شده‌اند. برای مثال نانوذرات مغناطیسی روکش داده شده با دکستران که حاوی حساسگر نور

چربی و ترکیبات التهابی، در شریان‌ها تشکیل می‌شود. سر منشأ این بیماری از تغییر عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق بدلیل محرک‌های اکسیداتیو، بیوشیمیایی و همودینامیک و فاکتورهای التهابی می‌باشد. تغییراتی در نفوذپذیری و مولکول‌های سطحی سلول‌های اندوتلیال به وقوع می‌پیوندد. التهاب و تغییرات بیوشیمیایی موجب تکثیر سلول‌های اندوتلیال و ماهیچه ای صاف، تشکیل ماتریس خارج سلولی و تشکیل پلاک آترواسکلروز می‌شود (۴۵-۴۸).

تنگی عروق و پارگی پلاک‌ها می‌تواند موجب ترومبوز و انفارکتوس حاد شود. از جمله مکانیسم‌های سلولی و مولکولی که منجر به ناپایدار شدن پلاک‌ها می‌شود می‌توان به افزایش نفوذپذیری عروق، افزایش بیان مولکول‌های چسبنده در سطح سلول‌های اندوتلیال، تجمع مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای التهابی و تجمع مونوسیت‌های التهابی و عدم افزایش بیان پروتئازها اشاره کرد که عموماً اهداف دارورسانی نیز می‌باشند (۴۹-۵۳). از جمله نانوذراتی که در درمان و تشخیص آترواسکلروز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند می‌توان به لیپوزوم‌ها، میسل‌ها، نانوذرات پلیمری و مغناطیسی اشاره

جدول ۱- مطالعات اخیر روی نانوذرات به کار رفته برای تشخیص و درمان آترواسکلروز

منبع	دست آوردها	ترکیب درمانی یا تشخیصی	ترکیبات ساختار نانوذره	نوع نانوذره
(۵۴)	تصویربرداری پلاک آترواسکلروز غنی از ماکروفاژ با سی تی اسکن	ید	فسفولیپیدهای خنثی، آنیونی و PEG دار، کلسترول	لیپوزوم
(۵۵)	لیپوزومها در محل آترواسکلروز، اثر ضد التهابی محدود	اولین کارآزمایی بالینی در انسان با بکارگیری لیپوزوم های با ماندگاری بالا در خون، تجمع	PEG دار، کلسترول	لیپوزوم
(۵۶)	نانوذرات زیست سازگار، غیرسمی با قدرت شناسایی زودهنگام پلاک آترواسکلروز	نقاط کوانتومی	اسید پلی لاکتیک گلیکولیک، فسفولیپید، کلسترول اولئات	هیبریدی لیپید و پلیمر هدفمند
(۵۷)	اثربخشی ضد آترواسکلروز ترکیب پس از انباشتن در داخل نانوذره به میزان قابل توجهی بهبود یافته است.	ایبی گالوکاتکین گالات	کایتوزان و اسید آسپارتیک	پلیمری
(۵۸)	ردیابی پلاک های آترواسکلروز حتی در مراحل اولیه با بکارگیری نانومیسل هدفمند با هدف گیری (VCAM-1) امکان پذیر بود.	ترکیبات فلورسانس	پتید	میسل هدفمند
(۵۹)	نانوذرات مغناطیسی با روکش دکستران سولفات برای تصویربرداری ماکروفاژهای فعال با MRI بکار رفته شدند.	نانوذرات مغناطیسی با روکش دکستران سولفات	اکسید آهن با روکش دکستران سولفات	نانوذرات مغناطیسی

<sup>1</sup> Vascular cell adhesion molecule-1

فرآیند ترمیم سلول های اندوتلیال و زیست تخریب پذیری نیز از اهمیت ویژه ای برخوردار بود (۶۵-۶۸).

مطالعات متعددی در دهه اخیر در راستای روکش دادن سطح فنرها با نانومواد، بکارگیری نانوحامل های دارویی همراه با بالن آنژیوپلاستی و یا فنر صورت گرفته است (جدول ۲). از اولین مطالعاتی که در زمینه نانوذرات پلیمری صورت گرفت می توان به بررسی اثربخشی و فارماکوکینتیک موضعی ذرات پلیمری پلی لاکتیک گلیکولیک اسید (PLGA) اشاره کرد (۶۹). نانوذرات دگزامتازون با اندازه ۱۶۵ نانومتر تهیه شده و به دنبال بالن آنژیوپلاستی موش صحرائی به موضع آسیب دیده تزریق گردید. براساس نتایج حاصله، نانوذرات طی ۲۴ ساعت اول در هر سه لایه رگ قابل ردیابی بوده و بعد از آن به مدت ۷ روز در لایه خارجی رگ حضور داشتند. با تعیین مقدار دارو مشخص شد که دگزامتازون به مدت ۱۴ روز در جدار رگ غلظت مناسبی را فراهم کرده و این در حالی است که در روز سوم قابل ردیابی در پلاسما نبود. نتایج اثربخشی ۳۱٪ کاهش در نسبت سطح مقطع لایه داخلی به لایه میانی را نشان می داد. از مهمترین محدودیت های این مطالعه می توان به تعداد کم حیوان (n=۲) در هر زمان برای بررسی اثربخشی و فارماکوکینتیک

(photosensitizer) می باشد برای فوتودینامیک درمانی آترواسکلروز مورد بررسی قرار گرفته است (۵۹).

### کاربردهای نانوذرات در گرفتگی مجدد عروق بدنبال بالن آنژیوپلاستی و کاشت فنر

معرفی فنرها در سال ۱۹۹۰ علم پزشکی در حوزه قلب و عروق را متحول کرد و تعداد عمل های قلب باز به میزان قابل توجهی کاهش یافت. اما دیری نگذشت که عارضه گرفتگی مجدد عروق (restenosis) در حضور فنر این کاربرد را با مشکلاتی جدی مواجه کرد. علت اصلی این عارضه تکثیر سلول های ماهیچه ای صاف و اندوتلیال عروقی می باشد. برای حل این معضل نسل دوم فنرها، فنرهای دارویی (drug eluting stents) وارد بازار شدند. کارآزمایی های بالینی نشان داد که عارضه تنگی مجدد با فنرهای دارویی به کمتر از ۱۰٪ کاهش یافته است. این در حالی است که این عارضه در فنرهای برهنه (bare metal stents) بیش از ۳۰٪ گزارش شده بود (۶۱-۶۴). اما در سال ۲۰۰۶ عارضه ترومبوزهای تأخیری که موارد مرگ به دنبال جاگذاری فنرهای دارویی در اثر آن گزارش شده بود، تلاش دانشمندان را در راستای بهینه کردن آن ها سرعت بخشید. علاوه بر این، نیاز به بهینه کردن زیست سازگاری فنرها، تسریع

restenosis به دنبال تجویز موضعی عروقی در موش صحرایی مطالعات متعددی انجام داده است. نتایج بالن آنژیوپلاستی در شریان کاروتید موش صحرایی نر (به‌عنوان مدل استاندارد گرفتگی مجدد رگ) در گروه‌های کنترل، نشان دهنده تشکیل لایه neointimal با درصد گرفتگی ۶۳-۵۱٪ بود. براساس بررسی‌های برون تن لیپوزوم‌های سیرولیموس، ترکیب‌های لیپیدی بهینه برای مطالعات اولیه درون تن انتخاب شدند. اثربخشی لیپوزوم‌های مختلف سیرولیموس مورد بررسی قرار گرفت. تجویز موضعی این فرمول‌ها موجب کاهش معنی‌دار سطح مقطع neointimal و درصد گرفتگی نسبت به گروه‌های کنترل شد (۷۴). مطالعات بعدی نشان داد بار سطحی حامل روی اثربخشی سیرولیموس دخیل می‌باشد و بیشترین اثر با حامل کاتیونی مشاهده شد. درصد گرفتگی رگ پس از تجویز لیپوزوم‌های با بار مثبت، منفی و خنثی به ترتیب ۱۹، ۴۳ و ۳۵ درصد بود. حضور PEG روی سطح حامل مانع از اثربخشی لیپوزوم شد که احتمالاً این پدیده به دلیل ممانعت این پوشش در برهمکنش حامل با سلول می‌باشد (۷۵ و ۷۶). لیپوزوم‌های روکش داده شده با کایتوزان اثربخشی حامل را به‌صورت نسبتاً معنی‌داری افزایش دادند. درصد گرفتگی با

که صحت و دقت کار را زیر سؤال می‌برد، نام برد (۶۹). در مطالعه دیگری داروی پاکلیتکسل در نانوذرات پلیمری پلی لاکتیک اسید (PLA) حاوی نانوکریستال‌های مگنتیک بارگیری شد. با اعمال میدان مغناطیسی، دارورسانی به موضع ۱۰-۴ برابر افزایش پیدا کرد (۷۰).

اگرچه مطالعات انجام شده روی نانوذرات با پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر با نتایج امیدوارکننده‌ای همراه بوده است، اما نکته‌ای که شاید نیاز به طراحی حاملی بر پایه لیپید را افزایش می‌دهد نگرانی از آزاد شدن حاصل تخریب پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر (که اکثراً ماهیت اسیدی داشته و موجب التهاب می‌شوند) و افزایش غلظت موضعی مواد حاصل از تخریب آنها می‌باشد (۷۱).

وزیکول‌های لیپوزومی حامل‌های زیست‌سازگاری هستند که از بدو معرفی توجه محققین علوم مختلف را به خود جلب کردند. لیپوزوم‌ها به‌منظور بهبود اثربخشی، افزایش فراهمی زیستی و کاهش سمیت بکار می‌روند و به‌عنوان حاملی برای داروهای شیمی‌درمانی سرطان، ترکیبات ضد میکروبی، ماکرومولکول‌هایی چون DNA و پروتئین شناخته شده‌اند (۲۳، ۷۲، ۷۳). تیم حاضر روی ارزیابی پارامترهای مختلف فرمولاسیون بر اثربخشی نانولیپوزوم‌ها حاوی داروی مؤثر در

جدول ۲- مطالعات اخیر روی نانوذرات به کار رفته در گرفتگی مجدد عروق به دنبال بالن آنژیوپلاستی و کاشت فنر

منبع	دست آوردها	ترکیب درمانی	ترکیبات ساختار نانوذره	نوع نانوذره/نانومواد
(۷۸)	دست یابی به ویژگی‌های مکانیکی مناسب و تسریع فرایند ترمیم اندوتلیال در شرایط درون تن	سیرولیموس	مزوپروس سیلیکا و نانوتیوبهای کربنی تک دیواره	مزوپروس سیلیکا، نانوتیوبهای کربنی
(۷۹)	رهش آهسته پلاسمید از نانوذرات و انتقال ژن در شرایط برون تن و درون تن	پلاسمید DNA	کایتوزان	نانوذرات پلیمری
(۸۰)	اثر ضد تکثیری از نانوذرات پاکلی تاکسل، مناسب اندوتلیال و کاهش قابل توجه درصد گرفتگی مجدد در شرایط درون تن	پاکلی تاکسل، پلاسمید VEGF <sup>۱</sup>	اسید پلی لاکتیک - کوگلیکولیک	نانوذرات پلیمری
(۷۴)	کاهش قابل توجه درصد گرفتگی مجدد در شرایط درون تن	سیرولیموس	فسفولیپید خنثی و آنیونی، کلسترول	لیپوزوم
(۷۵)	کاهش قابل توجه درصد گرفتگی مجدد در مقایسه با لیپوزوم در شرایط درون تن	سیرولیموس	فسفولیپید PEG دار	میسل
(۷۷)	افزایش اثربخشی در حضور روکش کایتوزان در شرایط درون تن	سیرولیموس	فسفولیپید خنثی، کلسترول، کایتوزان	لیپوزوم با روکش کایتوزان

<sup>۱</sup> Vascular endothelial growth factor

است. در تعدادی از مقالات از نانومواد به عنوان بستری برای سلول درمانی استفاده شده است (جدول ۳).

برای مثال در مطالعه ای نانوفیبرهای پلی کاپرولاکتون و ژلاتین با روش الکتروریسی و با قطر  $51 \pm 244$  نانومتر تهیه و به عنوان بستری برای سلول های بنیادی مزانشیمی مطرح شدند. سلول ها در داربست توانستند به محل ضایعه مهاجرت و عروق جدیدی را در محل ایجاد کنند. بدین ترتیب سامانه طراحی شده برای سلول درمانی علاوه بر ویژگی های مکانیکی مناسب موجب آنژیوژنز و ترمیم ضایعاتی شده است (۸۶).

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۷ به چاپ رسیده از نانوذرات fullereneol در هیدروژل آلژینات به عنوان بستر سلول های بافت چربی به کار گرفته شده اند. این بستر موجب افزایش زنده ماندن و تمایز کاردیومیوژنیک سلول ها شده و سطح اکسیژن فعال را در منطقه دچار انفارکتوس کاهش داده است (۸۷).

در مطالعات دیگری از نانوحامل ها برای رساندن ترکیبات مؤثر به منظور حفاظت از ماهیچه قلب و کاهش منطقه دچار آسیب استفاده شده است.

در مطالعه ای توسط Takahama و همکارانش از لیپوزوم های با روکش پلی اتیلن گلیکول حاوی ترکیب آدنوزین به منظور اثر محافظتی قلب بکار گرفته شده است. به دنبال تزریقی وریدی، لیپوزوم ها در منطقه آسیب دیده تجمع پیدا کردند و حجم ناحیه دچار انفارکتوس به نصف کاهش یافت. علاوه بر این عوارض ناخواسته بر روی فشار خون و

روکش دهی فرمولاسیون لیپوزومی با محلول کایتوزان حدود ۴۰ درصد کاهش پیدا کرد ( $P = 0.034$ ). این مطالعه به خوبی نشان داد که با تغییرات مناسب در ترکیب لیپیدی، بار و خصوصیات سطحی حامل می توان نانوذرات لیپیدی را برای تجویز موضعی عروق بهینه کرد (۷۴-۷۷).

### کاربردهای نانوذرات در انفارکتوس میوکارد و آسیب ناشی از عدم خونرسانی

انفارکتوس حاد میوکارد علت اصلی مرگ و نارسایی قلبی در اکثر نقاط جهان می باشد. در بیماران انفارکتوس حاد با علامت بالا رفتن قطعه ST در الکتروکاردیوگرام، راهکار برقراری مجدد خونرسانی از استراتژی های اصلی برای محدود کردن حجم ضایعه می باشد. اگرچه در سال های اخیر تمهیداتی برای درمان سریع تر این بیماران صورت گرفته است، با این وجود، تولید اکسیژن فعال، افزایش سطوح کلسیم و تغییرات pH از جمله عواملی هستند که موجب اپیتوز، نکروز و التهاب و در نتیجه آسیب ناشی از عدم خونرسانی می شوند. راهکارهای دارودرمانی و سلول درمانی به منظور کاهش اندازه منطقه انفارکت به کار گرفته شده است که در بسیاری موارد با موفقیت محدودی همراه بوده است. یکی از دلایل این مسأله را عدم دارورسانی و سلول رسانی موفق به محل ضایعه و همچنین زنده نماندن سلول ها بدنال تزریقی می باشد (۸۱-۸۵).

در این راستا تحقیقات متعددی صورت گرفته

جدول ۳- مطالعات اخیر روی نانوذرات به کار رفته در انفارکتوس میوکارد و آسیب ناشی از عدم خونرسانی

منبع	دست آوردها	عامل درمانی	ترکیبات ساختار نانوذره	نوع نانوذره/نانومواد
(۹۱)	نانوذرات به دنبال تزریق وریدی و داخل میوکارد با موفقیت به محل ضایعه هدایت شدند تا ۲۸ روز ماندگاری مناسبی در محل نشان دادند.	---	پلیمر آمفی فیل - پپتید بر روی پایه پلی نوربرین	نانوذرات پپتیدی پلیمری پاسخ گو به آنزیم
(۸۶)	سلول ها در داربست توانستند به محل ضایعه مهاجرت و عروق جدیدی را ایجاد کنند.	سلول های بنیادی مزانشیمی	پلی کاپرولاکتون و ژلاتین	نانوفیبر
(۸۷)	افزایش زنده ماندن و تمایز کاردیومیوژنیک سلول ها و کاهش سطح اکسیژن فعال در منطقه دچار انفارکتوس	سلول های بافت چربی	نانوذرات fullereneol در هیدروژل آلژینات	نانوذرات fullereneol
(۸۹)	افزایش تجمع لیپوزوم های هدفمند در منطقه آسیب دیده و ماکروفاژها و افزایش اثر بخشی	Az7379 (مهارکننده پلی ADP ریوز پلی مرز)	فسفولیپید خنثی، فسفولیپید PEG دار و پپتید اختصاصی برای سلول اندوتلیال فعال	لیپوزوم هدفمند

of stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2014;9(3):e92388.

4. Feldstein CA. Lowering blood pressure to prevent stroke recurrence: a systematic review of long-term randomized trials. J Am Soc Hypertens 2014;8(7):503-13.

5. Chatripour R, Shojaeizadeh D, Tol A, Sayehmiri K, Asfeia A, Kia F. The impact of teacher education on promoting knowledge, attitude and performance of students in prevention of cardiovascular diseases: Application of the HBM model. Razi J Med Sci 2016;23(146):26-35. Persian.

6. Minha S, Pichard AD, Waksman R. In-stent restenosis of drug-eluting stents. Future Cardiol 2013; 9(5):721-31.

7. Mollarahimi M, Nojoumi M, Biglari M, Ezoji K. Adaptation of preventive guideline of cardiovascular disease. Razi J Med Sci 2017;23(152): 46-53. Persian.

8. Tonsho M, Michel S, Ahmed Z, Alessandrini A, Madsen JC. Heart transplantation: challenges facing the field. Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4(5): a015636.

9. Debbage P. Targeted drugs and nanomedicine: present and future. Curr Pharm Des 2009;15 (2):153-72.

10. Kang H, Mintri S, Menon AV, Lee HY, Choi HS, Kim J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of theranostic nanoparticles. Nanoscale 2015;7(45):18848-62.

11. Nguyen MM, Gianneschi NC, Christman KL. Developing injectable nanomaterials to repair the heart. Curr Opin Biotechnol 2015;34:225-31.

12. Kiriya A, Iga K, Shibata N. Availability of polymeric nanoparticles for specific enhanced and targeted drug delivery. Ther Deliv 2013; 4 (10):1261-78.

13. Lim SB, Banerjee A, Onyuksel H. Improvement of drug safety by the use of lipid-based nanocarriers. J Control Release 2012;163(1):34-45.

14. Irani S, Atyabi F. Comparison of cytotoxicity chitosan-docetaxel nanoparticles and free drug on MDA-MB-231 breast cancer cells. Razi J Med Sci 2016; 23(144):9-18. Persian.

15. Duan X, Li Y. Physicochemical characteristics of nanoparticles affect circulation, biodistribution, cellular internalization, and trafficking. Small 2013;9(9-10):1521-32.

16. Almeida JP, Chen AL, Foster A, Drezek R. In vivo biodistribution of nanoparticles. Nanomedicine (Lond) 2011;6(5):815-35.

17. Bertrand N, Wu J, Xu X, Kamaly N, Farokhzad OC. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. Adv Drug Deliv Rev 2014;66 2-25.

18. Gary-Bobo M, Vaillant O, Maynadier M,

ضربان قلب به میزان قابل توجهی نسبت به تجویز شکل آزاد دارو کاهش یافت (۸۸).

در مطالعه دیگری که اخیراً چاپ شده، لیپوزوم‌ها برای رساندن ترکیب AZ7379 که مهارکننده poly [ADP-ribose] polymerase 1 است، بکار گرفته شده‌اند. با به‌کارگیری لیپوزوم اثربخشی ترکیب به میزان ۳ برابر افزایش یافت (۸۹). در مطالعه دیگری فاکتور رشد عروق اندوتلیال در لیپوزوم بارگیری شده و در مدل انفارکتوس میوکارد در موش صحرایی به کار گرفته شده است. این نانوساختارها موجب بهبود عملکرد قلب و رگ زایی شده‌اند (۹۰).

### نتیجه‌گیری

در این مقاله به مروری اجمالی بر کاربرد نانوذرات در بیماری‌های قلب و عروق از جمله آترواسکلروز، گرفتگی مجدد عروق به دنبال بالانژئوپلاستی و کاشت فنر و انفارکتوس میوکارد پرداخته شد و مثال‌هایی از مطالعات پیش‌بالینی صورت گرفته در سال‌های اخیر مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعات نشان داده شد امکان هدفمند کردن دارورسانی با نانوذرات وجود دارد. اگر چه مطالعات فعلی حاکی از اثربخشی نانوحامل‌ها در بیماری‌های مذکور می‌باشد اما هنوز مطالعات متعددی برای بهینه‌کردن این کاربرد باید صورت گیرد. استفاده توأم نانوحامل‌ها و سلول‌درمانی از عرصه‌های نوین برای مطالعات در زمینه بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد. از طرفی امکان به‌کارگیری نانوذرات در سایر بیماری‌های قلبی-عروقی از جمله پرفشاری ریوی و پیوند رگ نیز وجود دارد.

### منابع

1. Ohira T, Iso H. Cardiovascular disease epidemiology in Asia: an overview. Circ J 2013;77 (7):1646-52.
2. Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. J Am Coll Cardiol 2012;60(14):1207-16.
3. Wang W, Zhang B. Statins for the prevention



31. Gardikis K, Micha-Screttas M, Demetzos C, Steele BR. Dendrimers and the development of new complex nanomaterials for biomedical applications. *Curr Med Chem* 2012;19(29):4913-28.
32. Guo R, Shi X. Dendrimers in cancer therapeutics and diagnosis. *Curr Drug Metab* 2012;13 (8):1097-109.
33. Lukowiak MC, Thota BN, Haag R. Dendritic core-shell systems as soft drug delivery nanocarriers. *Biotechnol Adv* 2015;33(6 Pt 3):1327-41.
34. Shcharbin D, Shakhbazov A, Bryszewska M. Poly(amidoamine) dendrimer complexes as a platform for gene delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2013;10(12):1687-98.
35. Karimi M, Soltani N, Ghasemi A, Estiar MA, Hashemkhani M, Kiani P, et al. Carbon nanotubes part II: a remarkable carrier for drug and gene delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12 (7):1089-105.
36. Kumar R, Dhanawat M, Kumar S, Singh BN, Pandit JK, Sinha VR. Carbon nanotubes: a potential concept for drug delivery applications. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2014;8(1):12-26.
37. Luo E, Song G, Li Y, Shi P, Hu J, Lin Y. The toxicity and pharmacokinetics of carbon nanotubes as an effective drug carrier. *Curr Drug Metab* 2013;14(8):879-90.
38. Wong BS, Yoong SL, Jagusiak A, Panczyk T, Ho HK, Ang WH, et al. Carbon nanotubes for delivery of small molecule drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 2013;65(15):1964-2015.
39. Karimi Z, Karimi L, Shokrollahi H. Nanomagnetic particles used in biomedicine: core and coating materials. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2013;33(5):2465-75.
40. Lee JH, Kim JW, Cheon J. Magnetic nanoparticles for multi-imaging and drug delivery. *Mol Cells* 2013;35(4):274-84.
41. Singh D, McMillan JM, Kabanov AV, Sokolsky-Papkov M, Gendelman HE. Bench-to bedside translation of magnetic nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)* 2014;9(4):501-16.
42. Tietze R, Zaloga J, Unterweger H, Lyer S, Friedrich RP, Janko C, et al. Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;468(3):463-70.
43. Singh U, Dar M, Hashmi A. Dendrimers: synthetic strategies, properties and applications. *Oriental J Chem* 2014;30(3):911-22.
44. Sanna V, Pala N, Sechi M. Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer. *Int J Nanomedicine* 2014;9:467-83.
45. Gimbrone MA, Jr., Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118(4):620-36.
46. Polovina MM, Potpara TS. Endothelial Basile I, Gallud A, El Cheikh K, Bouffard E, Morere A, Rebillard X, Puche P, Nirde P, Garcia M. Targeting multiplicity: the key factor for anti-cancer nanoparticles. *Curr Med Chem* 2013;20(15):1946-55.
19. Ogawara K, Yoshizawa Y, Un K, Araki T, Kimura T, Higaki K. Nanoparticle-based passive drug targeting to tumors: considerations and implications for optimization. *Biol Pharm Bull* 2013;36 (5):698-702.
20. Maeda H. Vascular permeability in cancer and infection as related to macromolecular drug delivery, with emphasis on the EPR effect for tumor-selective drug targeting. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2012;88(3):53-71.
21. Kitagawa T, Kosuge H, Uchida M, Iida Y, Dalman RL, Douglas T, McConnell MV. RGD targeting of human ferritin iron oxide nanoparticles enhances in vivo MRI of vascular inflammation and angiogenesis in experimental carotid disease and abdominal aortic aneurysm. *J Magn Reson Imaging* 2017;45(4):1144-53.
22. Paulis LE, Jacobs I, van den Akker NM, Geelen T, Molin DG, Starmans LW, Nicolay K, Strijkers GJ. Targeting of ICAM-1 on vascular endothelium under static and shear stress conditions using a liposomal Gd-based MRI contrast agent. *J Nanobiotechnology* 2012;10:25.
23. Allen TM, Cullis PR. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2013;65(1):36-48.
24. Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomedicine* 2015;10:975-99.
25. Ghaffar KA, Giddam AK, Zaman M, Skwarczynski M, Toth I. Liposomes as nanovaccine delivery systems. *Curr Top Med Chem* 2014;14(9):1194-208.
26. Wang C, Mallela J, Mohapatra S. Pharmacokinetics of polymeric micelles for cancer treatment. *Curr Drug Metab* 2013;14(8):900-9.
27. Zhang Y, Huang Y, Li S. Polymeric micelles: nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. *AAPS PharmSciTech* 2014;15(4):862-71.
28. Gill KK, Kaddoumi A, Nazzal S. PEG-lipid micelles as drug carriers: physicochemical attributes, formulation principles and biological implication. *J Drug Target* 2015;23(3):222-31.
29. Lai P, Daeer W, Lobenberg R, Prenner EJ. Overview of the preparation of organic polymeric nanoparticles for drug delivery based on gelatine, chitosan, poly(D,L-lactide-co-glycolic acid) and polyalkylecyanoacrylate. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014;118:154-63.
30. Grottkau BE, Cai X, Wang J, Yang X, Lin Y. Polymeric nanoparticles for a drug delivery system. *Curr Drug Metab* 2013;14(8):840-6.

HS, Heo R, Kim K, et al. Dextran sulfate-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles as a contrast agent for atherosclerosis imaging. *Carbohydr Polym* 2014;101:1225-33.

60. Joneer M, Morimoto K, Kasukawa H, Steigerwald K, Merl S, Nakazawa G, et al. Site-specific targeting of nanoparticle prednisolone reduces in-stent restenosis in a rabbit model of established atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (11):1960-6.

61. Kang SH, Park KW, Kang DY, Lim WH, Park KT, Han JK, et al. Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymer drug-eluting stents: a systematic review and Bayesian approach network meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35(17):1147-58.

62. Escarcega RO, Baker NC, Lipinski MJ, Magalhaes MA, Minha S, Omar AF, et al. Current application and bioavailability of drug-eluting stents. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;11(5):689-709.

63. Katz G, Harchandani B, Shah B. Drug-eluting stents: the past, present, and future. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17 (3):485.

64. Stefanini GG, Holmes DR, Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013;368 (3):254-65.

65. O'Brien B, Zafar H, Ibrahim A, Zafar J, Sharif F. Coronary stent materials and coatings: A technology and performance update. *Ann Biomed Eng* 2016;44(2):523-35.

66. Sternberg K, Grabow N, Petersen S, Weitschies W, Harder C, Ince H, et al. Advances in coronary stent technology--active drug-loaded stent surfaces for prevention of restenosis and improvement of biocompatibility. *Curr Pharm Biotechnol* 2013;14(1):76-90.

67. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Genereux P, Branzi A, et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents: is the paradigm shifting? *J Am Coll Cardiol* 2013;62 (21):1915-21.

68. Yildiz M, Yildiz BS, Gursoy MO, Akin I. Recent developments in drug-eluting coronary stents. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2014;14(3):220-4.

69. Guzman LA, Mick MJ, Arnold AM, Forudi F, Whitlow PL. Role of intimal hyperplasia and arterial remodeling after balloon angioplasty: an experimental study in the atherosclerotic rabbit model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(3):479-87.

70. Chorny M, Fishbein I, Yellen BB, Alferiev IS, Bakay M, Ganta S, et al. Targeting stents with local delivery of paclitaxel-loaded magnetic nanoparticles using uniform fields. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(18):8346-51.

71. Hunter WL. Drug-eluting stents: Beyond the hyperbole. *Adv Drug Deliv Rev*

dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med* 2014;126 (2):38-53.

47. Ruan C, Shen Y, Chen R, Wang Z, Li J, Jiang Y. Endothelial progenitor cells and atherosclerosis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2013;18 1194-201.

48. Amouzadeh K, Abrotan S, Montazeri M. Comparison of serum level of LP (a) with LDL, VLDL and HDL in patients with myocardial infarction and unstable angina. *Razi J Med Sci* 2010;16(69):56-62. Persian.

49. Mendel I, Yacov N, Harats D, Breitbart E. Therapies targeting innate immunity for fighting inflammation in atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2015;21(9):1185-95.

50. Rafeian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* 2014;5(8):927-46.

51. Chung EJ, Tirrell M. Recent advances in targeted, self-assembling nanoparticles to address vascular damage due to atherosclerosis. *Adv Healthc Mater* 2015;4(16):2408-22.

52. Karagkiozaki V, Logothetidis S, Pappa AM. Nanomedicine for atherosclerosis: molecular imaging and treatment. *J Biomed Nanotechnol* 2015;11(2):191-210.

53. Psarros C, Lee R, Margaritis M, Antoniadou C. Nanomedicine for the prevention, treatment and imaging of atherosclerosis. *Nanomedicine* 2012;8(Suppl 1):S59-68.

54. Bhavane R, Badea C, Ghaghada KB, Clark D, Vela D, Moturu A, et al. Dual-energy computed tomography imaging of atherosclerotic plaques in a mouse model using a liposomal-iodine nanoparticle contrast agent. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(2):285-94.

55. van der Valk FM, van Wijk DF, Lobatto ME, Verberne HJ, Storm G, Willems MC, et al. Prednisolone-containing liposomes accumulate in human atherosclerotic macrophages upon intravenous administration. *Nanomedicine* 2015;11(5):1039-46.

56. Marrache S, Dhar S. Biodegradable synthetic high-density lipoprotein nanoparticles for atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(23):9445-50.

57. Hong Z, Xu Y, Yin JF, Jin J, Jiang Y, Du Q. Improving the effectiveness of (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) against rabbit atherosclerosis by EGCG-loaded nanoparticles prepared from chitosan and polyaspartic acid. *J Agric Food Chem* 2014;62(52):12603-9.

58. Mlinar LB, Chung EJ, Wonder EA, Tirrell M. Active targeting of early and mid-stage atherosclerotic plaques using self-assembled peptide amphiphile micelles. *Biomaterials* 2014;35 (30):8678-86.

59. You DG, Saravanakumar G, Son S, Han

84. Bulluck H, Yellon DM, Hausenloy DJ. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities. *Heart* 2016;102(5):341-8.
85. Ungerleider JL, Christman KL. Concise review: injectable biomaterials for the treatment of myocardial infarction and peripheral artery disease: translational challenges and progress. *Stem Cells Transl Med* 2014;3(9):1090-9.
86. Kai D, Wang QL, Wang HJ, Prabhakaran MP, Zhang Y, Tan YZ, et al. Stem cell-loaded nanofibrous patch promotes the regeneration of infarcted myocardium with functional improvement in rat model. *Acta Biomater* 2014;10(6):2727-38.
87. Hao T, Li J, Yao F, Dong D, Wang Y, Yang B, et al. Injectable fullerenol/alginate hydrogel for suppression of oxidative stress damage in brown adipose-derived stem cells and cardiac repair. *ACS Nano*. 2017; 11 (6):5474-88.
88. Takahama H, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asai T, Wakeno M, et al. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(8):709-17.
89. Dasa SS, Suzuki R, Gutknecht M, Brinton LT, Tian Y, Michaelsson E, et al. Development of target-specific liposomes for delivering small molecule drugs after reperfused myocardial infarction. *J Control Release* 2015;220(Pt A):556-67.
90. Wang B, Cheheltani R, Rosano J, Crabbe DL, Kiani MF. Targeted delivery of VEGF to treat myocardial infarction. *Adv Exp Med Biol* 2013;765:307-14.
91. Nguyen MM, Carlini AS, Chien MP, Sonnenberg S, Luo C, Braden RL, Osborn KG, Li Y, Gianneschi NC, Christman KL. Enzyme-responsive nanoparticles for targeted accumulation and prolonged retention in heart tissue after myocardial infarction. *Adv Mater* 2015;27(37):5547-52.
- 2006;58(3):347-9.
72. Madni A, Sarfraz M, Rehman M, Ahmad M, Akhtar N, Ahmad S, et al. Liposomal drug delivery: a versatile platform for challenging clinical applications. *J Pharm Pharm Sci* 2014;17(3):401-26.
73. Daeihamed M, Dadashzadeh S, Haeri A, Akhlaghi MF. Potential of Liposomes for Enhancement of Oral Drug Absorption. *Curr Drug Deliv*. 2017; 14 (2):289-303.
74. Haeri A, Sadeghian S, Rabbani S, Anvari MS, Boroumand MA, Dadashzadeh S. Use of remote film loading methodology to entrap sirolimus into liposomes: preparation, characterization and in vivo efficacy for treatment of restenosis. *Int J Pharm* 2011;414(1-2):16-27.
75. Haeri A, Sadeghian S, Rabbani S, Anvari MS, Lavasanifar A, Amini M, et al. Sirolimus-loaded stealth colloidal systems attenuate neointimal hyperplasia after balloon injury: a comparison of phospholipid micelles and liposomes. *Int J Pharm* 2013;455(1-2):320-30.
76. Haeri A, Sadeghian S, Rabbani S, Shirani S, Anvari MS, Dadashzadeh S. Physicochemical characteristics of liposomes are decisive for their antirestenosis efficacy following local delivery. *Nanomedicine (Lond)*. 2017; 12 (2):131-45.
77. Haeri A, Sadeghian S, Rabbani S, Anvari MS, Ghassemi S, Radfar F, et al. Effective attenuation of vascular restenosis following local delivery of chitosan decorated sirolimus liposomes. *Carbohydr Polym* 2017;157:1461-9.
78. Wang Y, Zhang W, Zhang J, Sun W, Zhang R, Gu H. Fabrication of a novel polymer-free nanostructured drug-eluting coating for cardiovascular stents. *ACS Appl Mater Interfaces*; 2013;5(20):10337-45.
79. Zhu D, Jin X, Leng X, Wang H, Bao J, Liu W, et al. Local gene delivery via endovascular stents coated with dodecylated chitosan-plasmid DNA nanoparticles. *Int J Nanomedicine* 2010;5:1095-102.
80. Yang J, Zeng Y, Zhang C, Chen YX, Yang Z, Li Y, et al. The prevention of restenosis in vivo with a VEGF gene and paclitaxel co-eluting stent. *Biomaterials* 2013;34(6):1635-43.
81. Carvalho E, Verma P, Hourigan K, Banerjee R. Myocardial infarction: stem cell transplantation for cardiac regeneration. *Regen Med* 2015;10(8):1025-43.
82. Halvorsen S, Huber K. Fibrinolytic treatment of ST-elevation myocardial infarction. *Update 2014*. *Hamostaseologie* 2014;34(1):47-53.
83. Schoos MM, Mehran R. State of the art contemporary treatment of patients with ST elevation myocardial infarction: pre- and in-hospital organization, devices and drugs. *Chin Med J (Engl)* 2014;127 (6):1133-40.

## Application of nanocarriers for cardiovascular diseases

**Azadeh Haeri PharmD**, PhD. Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author). [a\\_haeri@sbmu.ac.ir](mailto:a_haeri@sbmu.ac.ir)

**Shahram Rabbani**, Research Center for Advanced Technologies in Cardiovascular Medicine, Tehran Heart Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Arash Mahboubi**, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### Abstract

Cardiovascular diseases remain the leading cause of death worldwide. In spite of major efforts in medical and surgical interventions, deaths from cardiovascular diseases remain unacceptably high, warranting novel strategies for more effective treatments. To improve cardiovascular diseases therapy, novel drug delivery systems such as nanoparticles, which can control drug biodistribution and specifically target drugs to their site of actions, are promising options. Nanoparticles can increase bioavailability of effective drug concentration at the target site and minimize adverse effects by controlling drug availability at off-target sites. The main aim of this article is to briefly review nanocarriers' researches (liposomes, micelles, polymeric nanoparticle and metal based nanostructures) for cardiovascular diseases namely atherosclerosis, restenosis and myocardial infarction. The results revealed promising efficacy in nanocarrier mediated therapies; however, these novel nanosystems should be optimized for this application area.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, Nanoparticles, Liposome, Micelle