الجمهورية العربية السورية
كلية الصيدلة
الجامعة السورية الخاصة

# مضادات الالتهاب غير الستيرويدية: من الآليات الجزيئية إلى التطبيقات العلاجية المتقدمة

# Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from molecular mechanisms to advanced therapeutic applications

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

**إعداد الطالبات**

**شهد نشأت السيد** **نور ياسين الحبش**

**إشراف الدكتور**

**أنس رجب**

**2025-2024 م**

# فهرس المواضيع:


| العنوان | رقم الصفحة |
|---|---|
| 1. مقدمة: | 5 |
| 2. تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية | 6 |
| 3. آلية عمل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية: | 9 |
| 4. استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في علاج السرطان: | 12 |
| 1.4. الأهداف الجزيئية لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية: | 12 |
| 2.4. الآليات المضادة للسرطان لأدوية ال NSAIDs بناءً على النماذج الحية | 18 |
| 3.4. فعالية ال NSAIDs بناءً على الدراسات الوبائية: | 19 |
| 4.4. الجمع بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في التجارب السريرية | 20 |
| 5. دور مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) في أمراض النساء: | 22 |
| 1.5. عُسْر الطَّمْث الأَوَّلِي (Primary Dysmenorrhea): | 22 |
| 2.5. غَزَارَةُ الطَّمْث | 23 |
| 3.5. الألم أو النزيف الغزير المرتبط بالجهاز داخل الرحم (IUD) | 24 |
| 4.5. الألم المصاحب للإجهاض الدوائي | 24 |
| 5.5. تنظيم الحمل | 25 |
| 6.5. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية كأدوية كابحة للطلق | 26 |
| 6. استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في علاج أمراض شبكية العين: | 27 |
| 1.6. وذمة البقعة الكيسية التالية للجراحة: | 27 |
| 2.6. التنكس البقعي المرتبط بالعمر: | 30 |
| 3.6. الوذمة البقعية السكرية واعتلال الشبكية السكري: | 32 |
| 7. استخدام ال NSAIDs في علاج مرض ألزهايمر: | 34 |
| 8. استخدام طرق الإيصال الحديثة لتقليل الآثار الجانبية لل NSAIDs | 38 |
| الاستبيان | 45 |
| الحالة السريرية | 50 |
| المراجع | 53 |

## جدول الاختصارات والمصطلحات:

| باللغة الانكليزية | الاختصار | باللغة العربية |
|---|---|---|
| Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs | NSAIDs | مضادات الالتهاب غير الستيرويدية |
| Cyclooxygenase/Prostaglandin- | PG | إنزيمات الأكسدة الحلقية/البروستاغلاندين |
| Arachidonic Acid | AA | حمض الأراشيدونيك |
| Cyclooxygenase | COX | سيكلوأوكسيجيناز |
| Nuclear Factor Kappa B | NF-κB | العامل النووي كابا-بي |
| NSAID-Activated Gene | NAG-1 | الجين المنشط بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية |
| Peroxisome Proliferator-Activated Receptor | PPAR | مستقبلات منشطات تكاثر البيروكسيسوم |
| Retinoid X Receptor | RXR | مستقبل الريتينويد X |
| Mitogen-Activated Protein Kinases | MAPKs | بروتينات الكيناز المنشطة بالميتوجين |
| Extracellular Signal–Regulated Kinase | ERK | كيناز المنظم بالإشارة خارج الخلية |
| Phosphodiesterases | PDEs | إنزيمات الفوسفودي استيراز |
| Natural Killer Cells | NK | الخلايا القاتلة الطبيعية |
| Tumor Necrosis Factor-Alpha | TNF-α | عامل نخر الورم-ألفا |
| Vascular Endothelial Growth Factor | VEGF | عامل نمو بطانة الأوعية الدموية |
| Retinal Pigment Epithelium | RPE | الخلايا الظهارية الصبغية الشبكية |
| Transforming Growth Factor-Beta | TGF-β | عامل النمو المحول بيتا |
| Cystoid Macular Edema | CME | الوذمة البقعية الكيسية |
| Optical Coherence Tomography | OCT | التصوير المقطعي البصري التماسكي |
| Age-Related Macular Degeneration | AMD | التنكس البقعي المرتبط بالعمر |
| Choroidal Neovascularization | CNV | الانزياح الوعائي المشيمي |
| Diabetic Retinopathy | DR | اعتلال الشبكية السكري |
| Diabetic Macular Edema | DME | الوذمة البقعية السكرية |
| Proliferative Diabetic Retinopathy | PDR | اعتلال الشبكية السكري التكاثري |
| Intravitreal Ranibizumab Injection | IVR | الحقن داخل الجسم الزجاجي للرانيبيزوماب |

## جدول الاختصارات والمصطلحات:

| باللغة العربية | الاختصار | باللغة الانكليزية |
|---|---|---|
| الجهاز داخل الرحم | IUD | Intrauterine Device |
| الإخصاب في المختبر (أطفال الأنابيب) | IVF | In Vitro Fertilization |
| موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية | HCG | Human Chorionic Gonadotropin |
| جسيمات الدهون الصلبة النانوية | SLNs | Solid Lipid Nanoparticles |
| الجسيمات النانوية البوليمرية | PNPTs | Polymeric Nanoparticles |
| المستحلبات النانوية | NEs | Nanoemulsions |

## فهرس الأشكال:


| الشكل: | رقم الصفحة |
|---|---|
| الشكل (1): تصنيف الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية على أساس البنية. | 7 |
| الشكل (2): آلية تخليق البروستاغلاندينات | 10 |
| الشكل (3): التراكيب الكيميائية لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية الشائعة. | 11 |
| الشكل (4): الأدوية المضادة للالتهابات كعوامل مضادة للسرطان. | 21 |
| الشكل (5): وذمة البقعة الكيسية التالية للجراحة | 28 |
| الشكل (6): التنكس البقعي المرتبط بالعمر. | 31 |
| الشكل (7): اعتلال الشبكية السكري. | 33 |
| الشكل (8): دور مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في مرض ألزهايمر. | 38 |
| الشكل (9): مخطط يوضح التركيب متعدد الطبقات للجلد. | 39 |
| الشكل (10): جسيمات الدهون الصلبة النانوية. | 40 |
| الشكل (11): بنية الحويصلات النانوية. | 42 |
| الشكل (12): الجسيمات النانوية البوليمرية. | 43 |
| الشكل (13): صورة توضيحية لتركيب المستحلبات النانوية. | 44 |

## 1. مقدمة:

منذ عزل الساليسيلات من لحاء الصفصاف في حوالي ثلاثينيات القرن التاسع عشر، وبعدها اكتشاف الأسبرين (أسيتيل الساليسيلات) من قبل فيليكس هوفمان من شركة باير بألمانيا في عام 1897، تمتعت الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs) بمكانة كبيرة في صناعة الأدوية [1]. منذ حوالي 500 سنة قبل الميلاد، حتى قبل وضع تصور للتجارب السريرية والمعرفة العلمية، كتب أبقراط عن إمكانات لحاء الصفصاف وأوراقه في علاج الألم والحمى. بعد ذلك، عملت أجيال من العلماء والكيميائيين على نطاق واسع وساهموا في تطوير هذه "الأدوية العجيبة".

في الوقت الحاضر، تعد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من بين الأدوية الأكثر شيوعًا التي لا تستلزم وصفة طبية في جميع أنحاء العالم، حيث تشكل 5٪ من جميع الأدوية الموصوفة [2]. تقليديًا، تم تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية على أساس خصائصها الكيميائية حيث يتم تصنيف معظم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الشائعة على أنها مشتقات رئيسية لحمض الساليسيليك أو حمض الأسيتيك أو حمض الإينوليك أو حمض الأنثرانيليك أو حمض البروبيونيك.

ومع ذلك، مع تقدم المعرفة العلمية، تم تغيير التصنيف بناءً على انتقائية هذه الأدوية لتثبيط إنزيمات الأكسدة الحلقية/البروستاغلاندين-إندوبروكسيد (PGHS) التي تعد الأهداف الرئيسية لهذه الأدوية. بالإضافة إلى ذلك، تم أيضًا صياغة نظام تصنيف لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية على أساس نصف عمرها. ومع ذلك، على الرغم من التنوع بين التصنيفات، فإن وظائفها متشابهة نسبيًا.

تستخدم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في الغالب لعلاج المرضى الذين يعانون من الألم والحالات الالتهابية مثل الألم المزمن والتهاب المفاصل العظمي والتهاب المفاصل الروماتويدي وبعد العمليات الجراحية ولتسكين الآلام الناتجة عن تشنجات الحيض وحتى أنها تستخدم على نطاق واسع كمسكنات عامة وخافضات للحرارة [3,4].

## 2. تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

تشمل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية فئة كبيرة من الأدوية ذات التنوع الهيكلي والوظيفي الشديد. وهي في الغالب أحماض عضوية ضعيفة (تتكون من جزء حمضي مع مجموعة وظيفية عطرية). من حيث التنوع الوظيفي، تشكل الانتقائية لتثبيط PGHS نوع أخر من التصنيف؛ بينما يأخذ التصنيف الثالث في الاعتبار التوافر الحيوي لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية.

### 2.1. تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية اعتماداً على البنية:

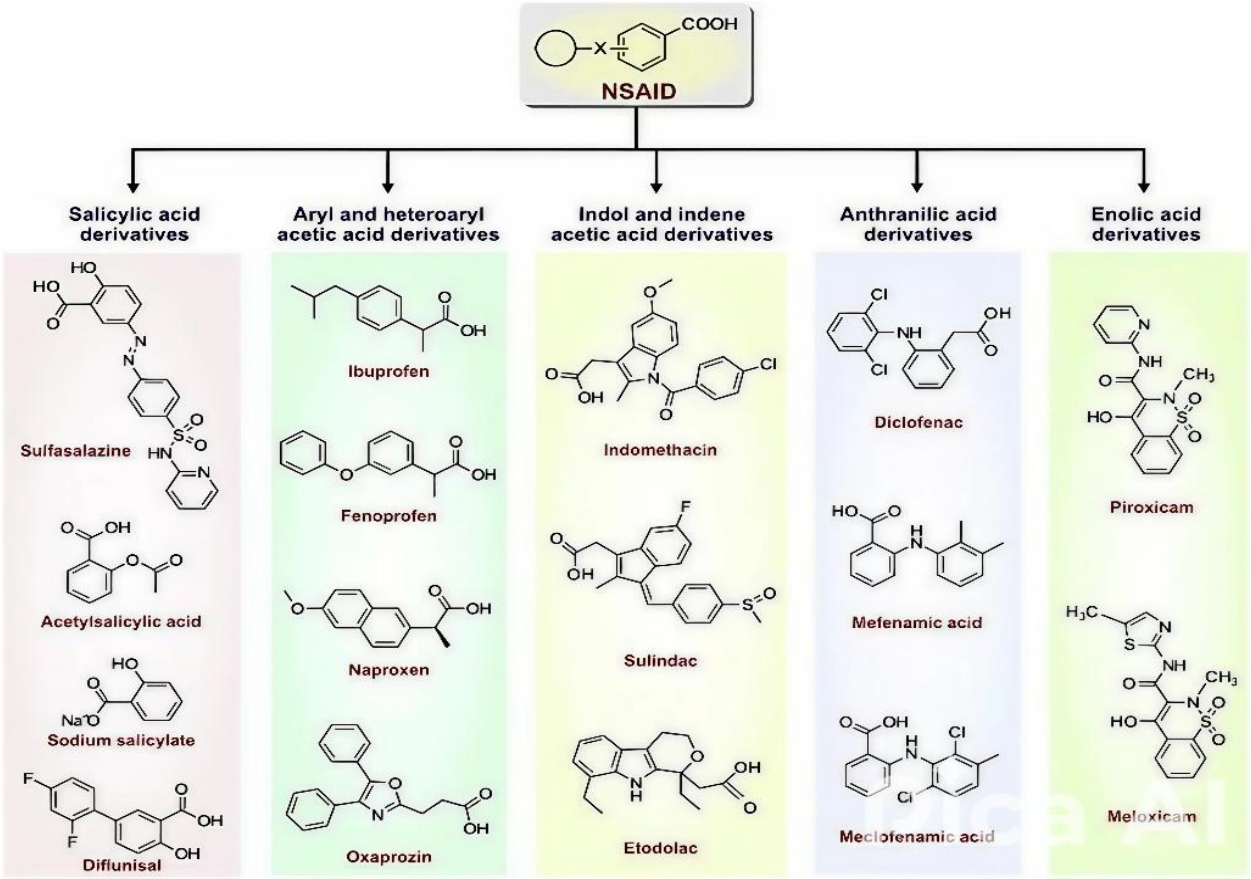
بناءً على تركيبها الكيميائي، يمكن تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية إلى الساليسيلات، والأريلات، ومشتقات حمض الأسيتيك غير المتجانسة، ومشتقات حمض الأسيتيك الإندول/الإندين، والأنثرانيلات، والأوكسيكام (أحماض الإينول) (الشكل 1) [5]. يتكون الهيكل العام لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية النموذجية من شاردة حمضية (حمض كربوكسيلي، إينولي) مرتبطة بمجموعة وظيفية عطرية. كانت الساليسيلات أول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التي تم تحديدها بعد استخراج حمض الساليسيليك من لحاء الصفصاف.

وهي في الواقع مشتقات حمض 2-هيدروكسي بنزويك (حمض الساليسيليك). في البداية، تم استخدام حمض الساليسيليك طبيًا على شكل ملح الصوديوم؛ لاحقًا، تم استبدال هذا المركب علاجيًا بمشتق الأسيتيل، حمض أسيتيل الساليسيليك (ASA) أو الأسبرين. تم تعزيز الفائدة العلاجية من خلال أسترة مجموعة الهيدروكسيل الفينولية، كما هو الحال في الأسبرين، أو استبدال مجموعة كارهة للماء/ محبة للدهون عند C-5 كما هو الحال في الديفلونيزال [6].

بعد الساليسيلات، تشكل مشتقات حمض الأسيتيك أريل أو فئة مهمة من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. الإيبوبروفين والفينوبروفين والنابروكسين هي بعض المشتقات الهيكلية لحمض الأسيتيك الأريل أو الهيتيروأريل والتي تشكل بعض مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأكثر شيوعًا.

الفئة التالية من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية هي الإندول أو حمض الإندين والتي تتضمن مسكنات ألم شائعة بما في ذلك الإندوميتاسين والسوليندالك. وبالانتقال إلى أبعد من ذلك، فإن الأنثرانيلات هي فئة أخرى من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وهي مشتقة من حمض الأنثرانيليك.

الديكلوفيناك، وهو مشتق من حمض 2-أريل أسيتيك، هو أكثر مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية استخدامًا حيث يتم وصفه على نطاق واسع، وهو يوجد في تراكيب متنوعة بما في ذلك الأقراص المسكنة للألم والحقن والمراهم الموضعية والبخاخات سريعة المفعول. حمض الميفيناميك وحمض الميكلوفيناميك مشتقان أيضًا من حمض الأنثرانيليك. أخيرًا، تشتمل الأوكسيكامات، التي تتكون أساسًا من البيروكسيكام والميلوكسيكام، على الفئة الهيكلية الأخيرة من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، والتي تتميز بوجود حلقة غير متجانسة وهي 4-هيدروكسي بنزوثيازين [6].




**الشكل (1):** تصنيف الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs) على أساس البنية.

## 2.2. تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بناءً على الانتقائية لل PGHS:

يتم التحويل الحيوي لحمض الأراشيدونيك (AA) إلى البروستانوئيدات الالتهابية (البروستاغلاندين والبروستاسيكلين) بواسطة إنزيمات PGHS؛ بشكل رئيسي PGHS–1 وPGHS–2 والتي يتم تثبيطها بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. غالبًا ما تتم مقارنة فعالية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في تثبيط PGHS–1 وPGHS–2 على أساس قيم IC50 الخاصة بها (تركيز مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الذي يثبط نشاط الإنزيم بنسبة 50٪). من بين جميع أنظمة الفحص التي تم توثيقها، فإن فحص الدم البشري الكامل هو الأكثر قبولًا على نطاق واسع [7].

تعتمد نسبة التثبيط على PGHS–2 IC50/ PGHS–1 IC50. إذا كانت النسبة 1، فسيتم تثبيط كلا إنزيمي PGHS بالتساوي بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية المستخدمة، أما إذا كانت النسبة أقل من 1، فهذا يعني أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية المستخدمة أقل انتقائية لـ PGHS–2 مقارنة بـ PGHS–1 وفي حالة النسبة أكبر من 1، فإن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية انتقائية بشكل تفضيلي تجاه PGHS–2 [8].

من المفترض أن الآثار الجانبية لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (مثل سمية الجهاز الهضمي) ترتبط بتثبيط PGHS–1 بينما يرتبط التأثير العلاجي (المضاد للالتهابات) بالتأثير على ال PGHS–2 وغالبًا ما يكون هناك حاجة إلى مستوى عالٍ من تثبيط PG من أجل التأثير العلاجي [9].

**الجدول 1:** تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية على أساس التثبيط الانتقائي لـ PGHS.

| Categories | PGHS isoform selectivity | Representative NSAIDs |
|---|---|---|
| Category 1 | PGHS-1 and PGHS-2 | Indomethacin, Aspirin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen |
| Category 2 | 5-50 fold selectivity for PGHS-2 | Meloxicam, Celecoxib, Nimesulide, Etodolac |
| Category 3 | Greater than 50 fold selectivity for PGHS-2 | NS-398 |
| Category 4 | Poor selectivity for PGHS-1 and PGHS-2 | Sulfasalazine, Sodium salicyclate, Nabumetone, |

### 2.3. تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية على أساس نصف عمر البلازما (½t):

يمكن أيضًا تقسيم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية إلى قصيرة المفعول (نصف عمر البلازما أقل من 6 ساعات) مثل الأسبرين والديكلوفيناك والإيبوبروفين وطويلة المفعول (نصف عمر أكبر من 10 ساعات تقريبًا) مثل النابروكسين والسيليكوكسيب. الأدوية التي لديها نصف عمر قصير، مثل الإيبوبروفين، تظهر بداية سريعة للتأثير وبالتالي تستخدم عند الألم الحاد. في حين أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل النابروكسين لها نصف عمر أطول وفعالة في علاج الحالات المزمنة [10].

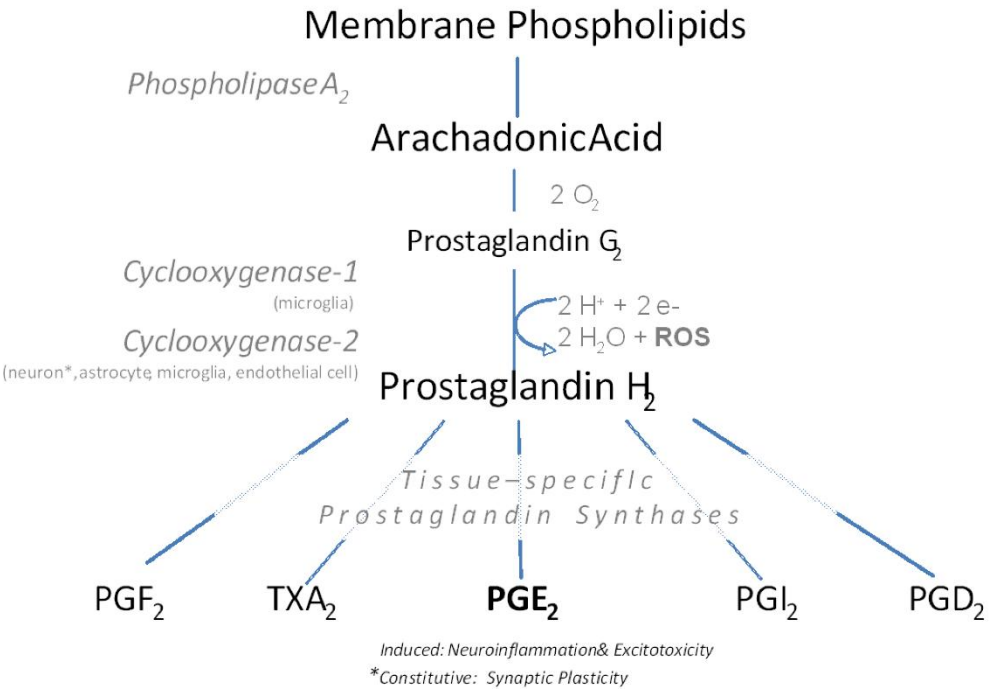
## 3. آلية عمل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية:

شكّل الاحمرار (Rubor)، والدفء (Calor)، والتورم (Tumour)، والألم (Dolor) العلامات الأساسية للالتهاب التي وصفها الرومان (ما بين 30–40 قبل الميلاد) [11]. يعد استخدام الأدوية لتخفيف الالتهاب أحد أقدم العلاجات المسجلة في التاريخ، حيث أوصى أبقراط بمضغ أوراق ولحاء شجرة الصفصاف لتقليل الألم والتورم والحمى.

في عام 1971، وجد جون روبرت فاين أن إعطاء الأسبرين يقلل من تصنيع البروستاغلاندين، مما يشير إلى دور البروستاغلاندين كعامل مهم في مسار الالتهاب [12]. يعتمد تخليق البروستانويدات (prostanoids) (البروستاغلانديناتوالترومبوكسان)، وهي مجموعة من الوسائط الفعالة التي تدخل في عمليات فيزيولوجية متنوعة، على النشاط الإنزيمي لإنزيم السيكلوأوكسيجيناز (COX).

في تسعينيات القرن العشرين، تم إجراء اكتشاف مهم من الدراسات الجزيئية والخلوية مفاده وجود إنزيمين للسيكلوأوكسيجيناز (COX) يتحكمان في إنتاج البروستاغلانديناتو(PGs) والثرومبوكسان A2 (TxA2). إنزيم COX–1 الذي ينتج PGs وTxA2 التي تنظم وظائف الجهاز الهضمي والكلية والأوعية الدموية وغيرها من الوظائف الفسيولوجية، وإنزيم COX–2 الذي ينظم إنتاج البروستاغلانديناتو المشاركة في الالتهاب والألم والحمى [13].

تؤثر البروستانويدات، من خلال استهدافها لمستقبلات مقترنة بالبروتين G، على الوظائف الأساسية في الأطراف، بما في ذلك إنتاج المخاط في الجهاز الهضمي (GI tract)، وتنظيم الأوعية الدموية، وتعديل إشارات الغدد الصماء. ومع ذلك، يرتبط الالتهاب بارتفاع مستويات البروستاغلاندين E2 (PGE2) في الأنسجة، مما يضفي على PGE2 صفة البروستاغلاندين المحفز للالتهاب (pro-inflammatory).




**الشكل (2):** آلية تخليق البروستاغلانديات

في عام 1991، كشفت الدراسات الجزيئية أن إنزيم COX يوجد في أشكال متعددة (multiple isoforms)، تم تحديدها على أنها COX-1 وCOX-2. بالإضافة إلى ذلك، تم وصف التعبير النسيجي النوعي لإنزيم COX-3، وهو شكل إضافي ينتج من تبديل شريطي (splice variant) للجين المشفر لإنزيم COX-1، في عام 2002 [14]؛ ومع ذلك، لا يُعتقد أن لهذا الإنزيم مساهمة تُذكر في إنتاج البروستاغلاندين [15].

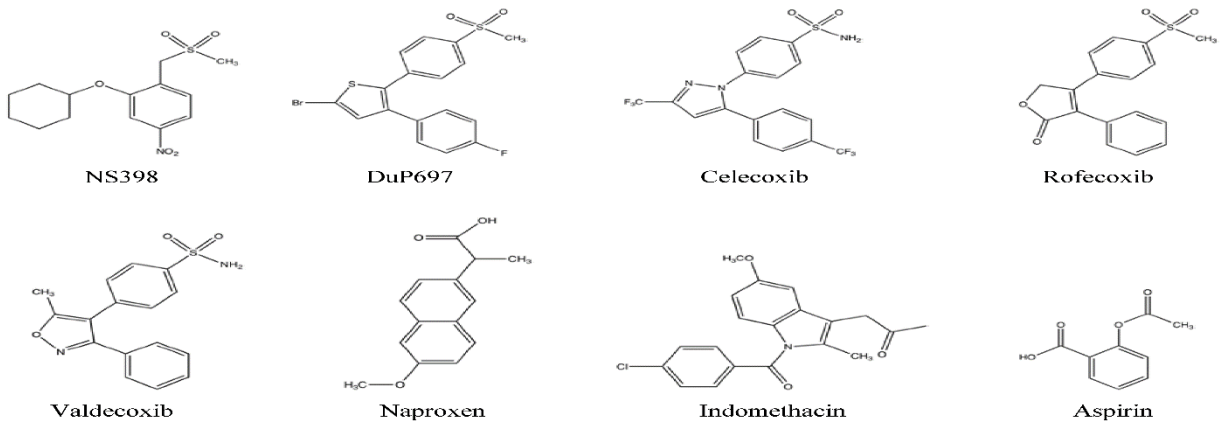
تتطابق تسلسلات الأحماض الأمينية لإنزيمي COX-1 وCOX-2 بنسبة تزيد عن 60%، مما يمنحهما بنية كلية متشابهة. عند النظر في التسلسلات الجينية، يتميز إنزيم COX-2 بمنطقة مُحَفِّز (promoter) فريدة تسمح بزيادة التعبير عنه بواسطة عوامل النمو، ومحفزات الأورام، والهرمونات، والذيفان الداخلي البكتيري، والسيتوكينات، ونقص الأكسجين، والسموم العصبية والمحفزات الالتهابية [16].

وجد أن إنزيم COX−1 يُعَبَّر عنه بشكل ثابت، بينما يُعَبَّر عن إنزيم COX−2 كجزء من الاستجابة الالتهابية في معظم الأنسجة. على الرغم من امتلاك الأسبرين خصائص فعالة كمُخَفِّض للحرارة، ومضاد للالتهاب، ومضاد للتخثر، ومسكن للألم، إلا أن استخدامه المزمن ارتبط بحدوث اضطرابات في الجهاز الهضمي، والقرحة الهضمية (ulcers)، والنزيف بسبب تثبيطه لإنتاج البروستاغلانديناتالضرورية للوظائف الفيزيولوجية الطبيعية. أوضح التحليل الدوائي أن مجموعة الأستيل (acetyl group) في جزيء الأسبرين تقوم بتثبيط غير عكوس لإنزيم COX وتمنعه من الارتباط بحمض الأراشيدونيك.

بعدها وجد أنه يمكن استخدام الآيبوبروفين، وهو مثبط غير انتقائي وعكوس لإنزيم COX، بدلاً من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الحالية وبالتالي تقليل الأعراض الجانبية. ومع ذلك، أدى اكتشاف إنزيم COX−2 إلى القيام بدراسات مكثفة لتطوير مثبطات انتقائية لإنزيم COX−2 لتقليل الآثار الجانبية المعدية بشكل كبير.

أظهرت الدراسات أن الشكل الإنزيمي COX−2 يحتوي على اختلاف بنيوي طفيف في موقع ارتباط حمض الأراشيدونيك؛ حيث يحتوي على جيب ممتد (extended pocket) في الموقع الفعال. وهذا الاختلاف يسمح ببناء مثبطات انتقائية لـ COX−2 تحتوي على نتوء (proturbance) يتناسب مع هذا الجيب الإضافي [17].

تحتوي العديد من المثبطات الانتقائية لـ COX−2 على زمرة ميتيل سلفونيل (methylsulfonyl−4) أو سلفوناميد (sulfonamide) تتناسب مع هذا الجيب [18]. ومن أمثلة الأدوية في هذه الفئة: السيليكوكسيب (celecoxib)، والروفيكوكسيب (rofecoxib)، والفالديكوكسيب لكن تتفاوت انتقائيتها تجاه COX−2.




**الشكل (3):** التراكيب الكيميائية لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية الشائعة.

## 4. استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في علاج السرطان:

دخلت الوقاية من السرطان مرحلة جديدة عندما أدرك الباحثون أن الأفراد الذين يستخدمون مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) لديهم معدل إصابة أقل بسرطان القولون والمستقيم [19]. حيث تم القيام بأكثر من 30 دراسة وبائية والتي وجدت أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية قد تكون عوامل كيميائية وقائية نموذجية ضد العديد من أشكال السرطان. ارتبط استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، سواء غير الانتقائية أو المثبطات الانتقائية (COXIBs)، بانخفاض في خطر الإصابة بالسرطان.

ومع ذلك، فإن المثبطات الانتقائية (COXIBs) ارتبطت بانخفاض أكبر في خطر الإصابة بالسرطان [20]. ففي دراسة حالات–شواهد متداخلة (nested case–control) حول العلاقة بين مثبطات كوكس–2 الانتقائية وخطر الإصابة بسرطان الثدي، ارتبطت فترات الاستخدام الأطول و/أو الجرعات الأعلى من السيلوكوكسيب (celecoxib) والروفيكوكسيب (rofecoxib) بانخفاض كبير في الخطر. بشكل عام، أظهرت مثبطات كوكس–2 الانتقائية تأثيرات وقائية أكبر من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية غير الانتقائية ضد العديد من أنواع السرطان [21].

### 1.4. الأهداف الجزيئية لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية:

بالإضافة إلى إنزيم COX، يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية التقليدية ومثبطات COXIBs تنظيم العديد من المسارات الإشارية المختلفة، مثل العامل النووي كابا–بي (NF–κB)، الفوسفو دي استيراز، الجين المنشط بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NAG–1)، مستقبلات منشطات تكاثر البيروكسيسوم (PPAR)، وغيرها.

#### 1.1.4. الشلال الإنزيمي لـCOX

عند وجود الأكسجين الجزيئي، ينتج مسار COX مركبPGH2 ، الذي يتم تحويله بعد ذلك إلى أنواع مختلفة من البروستاغلاندينات (PGs) والترومبوكسان A2 (TxA2) بواسطة إيزوميرات محددة [22] .

نظرًا لأن سرطانات القولون البشرية تُظهر مستويات مرتفعة من PGE2 كما يُلاحظ فرط التعبير عن إنزيم COX-2في 45% من أورام القولون الغدية و85% من سرطانات القولون [23]، فإن تثبيط COX-2 يساعد في إيقاف التسرطن. وقد دعمت العديد من الدراسات المخبرية والتجارب الحيوية فكرة أن مثبطات COXIBsلها فائدة ضد أشكال عديدة من السرطانات [24].

على سبيل المثال، في الفئران، أدى حذف جين COX-2 إلى انخفاض كبير في عدد الأورام المعوية وفي ديسمبر 1999، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على استخدام دواء سيلوكوكسيب في المرضى المصابين بالسلائل الورمية الغدية العائلية (FAP) [25].

تم تحدي دور إنزيم COX-2 كلاعب مركزي في عملية التسرطن في مراحل مبكرة جداً، عندما أظهرت الدراسات أن كلاً من السوليندالك والبيروكسيكام يحفزان موت الخلايا المبرمج في خلايا سرطان القولون البشرية HT-29 المعبّرة عن COX-2 وخلايا HCT-15 الخالية من COX-2. وكان لعقار NS-398، وهو من مثبطات COXIBs القوية، تأثيرات مشابهة في خلايا سرطان القولون البشرية [26].

تشير البيانات الحديثة إلى أن البروستاغلاندين E2 (PGE2) الذي تنتجه الخلايا السرطانية قد يساهم في إضعاف الجهاز المناعي لدى مرضى السرطان. حيث يؤدي إفراز PGE2 من قبل الخلايا السرطانية إلى كبح عامل NF-κB، الذي يلعب دوراً في تحفيز الخلايا القاتلة الطبيعية (NK)، مما يمنع نضج هذه الخلايا المناعية ويقلل من قدرتها على إتلاف الخلايا. وهذا يؤدي إلى عدم فعاليتها في مكافحة العدوى ونمو الورم وانتشاره [27].

بالإضافة لذلك خلصت دراسات إلى أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، مثل الإندوميثاسين والأسبيرين، تقلل بشكل فعال أو تخفف من كبت المناعة في حال وجود الأورام.

### 2.1.4. العامل النووي كابا-ب (NF-κB):

العامل النووي كابا-ب هو عامل نسخ (Transcription Factor) له صلة بالتعبير الجيني في الاستجابات الالتهابية والمناعية [28]. وتظهر العديد من التقارير أن NF-κB يلعب دورًا في تطور السرطان.

حيث يتم تنشيطه في العديد من الأورام مثل الأورام اللمفاوية (Lymphomas)، وفي الأورام الصلبة مثل سرطانات الثدي، والمبيض، والقولون، والبنكرياس، والبروستات [29]. يؤدي تنشيط NF−κB في السرطان إلى زيادة تكاثر الخلايا (Cell Proliferation) وتكوُّن أوعية دموية جديدة (Angiogenesis)، كما يؤدي تنشيطه إلى كبح عملية الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis)؛ وكل هذه العمليات مجتمعة تُساهِم في تطور الورم [30].

يتم احتجاز عامل NF−κB في حالة غير نشطة في سيتوبلازم الخلية بواسطة بروتين IκB، والذي يتعرض للتحلل البروتيازومي، لينفصل بعدها العامل NF−κB عن هذا المعقد. يسمح نقله النووي بعودته إلى النواة والاتصال بمواقع الارتباط الخاصة به في الجينات المستهدفة، مما يتيح نسخ والتعبير عن الجينات المتعلقة بالالتهاب والنمو. يمكن تنشيط عامل NF−κB بواسطة عامل نخر الورم−ألفا (TNF−α)، مما يؤدي إلى التعبير عن جينات تؤدي لزيادة الالتهاب وبالتالي يوجد رابط بين TNF−α وNF−κB في الالتهاب والسرطان [31]. ويرتبط التنشيط المطول لعامل NF−κB بنشوء السرطان وتعزيز نمو الأورام [32].

كان كوب وغوش أول من أظهر أن الأسبرين يثبّط تنشيط عامل NF−κB دون التداخل في الآلية النسخية للخلية. إن المعالجة المطوّلة لخلايا سرطان القولون والمستقيم بالأسبرين تقلل من بروتين IκBα في السيتوبلازم، مما يزيد من نقل عامل NF−κB إلى النواة؛ وقد أدى هذا التنشيط لمسار NF−κB إلى إحداث الموت المبرمج (استماتة) في هذه الخلايا [33]. وقد لوحظ هذا التأثير نفسه مع دواء الديكلوفيناك. أما دواء السولينداك فيقلل من نشاط إنزيم IκκβI، مما ينظم مسار NF−κB ويقلل من تكاثر خلايا سرطان القولون [34].

### 3.1.4. مستقبِلات منشطات البيروكسيسوم التكاثرية (PPARs):

مستقبِلات منشطات البيروكسيسوم التكاثرية (PPARs) هي مستقبِلات نووية تتحكم في التعبير عن الجينات المشاركة في تكاثر الخلايا ونموها والالتهاب. هناك ثلاثة أنماط مصلية من PPARs هي: α، وβ/δ، وγ؛ حيث يشارك النمط α في هدم الأحماض الدهنية، بينما يوجد النمط β/δ في جميع أنواع الخلايا؛ في حين يشارك النمط γ في تمايز الخلايا الدهنية [35].

ترتبط مستقبِلات PPARs مع مستقبِل الريتينويد (RXR). يتفاعل هذا المعقد مع عناصر استجابة محددة في الحمض النووي للجينات المستهدفة لجذب العوامل المساعدة، مما يؤدي إلى زيادة في نسخ هذه الجينات. على الرغم من أن جميع أشكال PPARs ترتبط بالسرطان [36]، فإن PPARγ يمتلك خصائص مضادة للتسرطن، حيث يعزز الاستماتة ويقيد نمو الخلايا [37]. نظرًا لأن مستقبِلات PPARs تستجيب لمنتجات حمض الأراشيدونيك وحمض اللينوليك، فإنها تتأثر بالتعرض لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. تقوم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بتثبيط تعبير ونشاط PPAR-δ، مما يقلل من تطور سرطان القولون والمستقيم.

يعمل الأسبرين والآيبوبروفين والإندوميثاسين كربائط لمستقبِل PPARγ، مما يؤدي إلى تنشيط هذا المستقبِل وتحفيز تمايز الخلايا الدهنية وزيادة نشاط البيروكسيسومات في الخلايا الكبدية [38]. وبالتالي، هناك دور محتمل لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من خلال تنشيط PPARγ مما يحفز الخصائص المضادة للتسرطن.

### 4.1.4. بروتينات الكيناز المنشطة بالميتوجين (MAPKs):

تشكل بروتينات الكيناز المنشطة بالميتوجين (MAPKs) عائلة من كينازات السيرين/ثريونين التي تنقل الإشارات من غشاء الخلية إلى النواة استجابةً لمحفزات متنوعة، مما ينظم نسخ الجينات ويؤدي إلى استجابات بيولوجية متنوعة، تشمل بروتينات MAPKs في الثدييات كلاً من p38، وكيناز c-Jun الطرفي، وكيناز المنظم بالإشارة خارج الخلية [39]، والتي تلعب أدواراً مهمة في الالتهاب، والتهاب المفاصل، والسرطان. تقوم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) بتنشيط مساري p38 وJNK [40]، مما يوفر هدفًا آخر لعلاج السرطان.

وقد ثبت أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تتوسط في مسار إشارات MAPK في العديد من السرطانات، بما في ذلك سرطانات المعدة، والكلى، والكبد، والقولون والمستقيم، وسرطانات الرأس والرقبة [41].

قلل الإندوميثاسين و NS-398 من نمو الخلايا وتكاثرها وحثا على الاستماتة في الخط الخلوي لسرطان المعدة البشري عن طريق تثبيط مسار إشارات ERK2 MAPK. عند معالجة خلايا سرطان الكلى بالإندوميثاسين، زاد نشاط p38 وJNK والاستماتة. خفض السيليكوكسيب إشارات ERK في سرطان القولون المرتبط بالتهاب القولون التقرحي [42].

في سرطان الخلايا الحرشفية للرأس والرقبة، قام السيليكوكسيب بتنظيم إشارات ERK و/أو p38 وثبط نمو الخلايا؛ كما ثبط السيليكوكسيب نشاط ERK في سرطان الكبد من خلال تنظيم إشارات p38 وJNK، مما أدى إلى منع نمو السرطان وتحفيز استماتة الخلايا السرطانية [43].

### 5.1.4. مسار Wnt/β-Catenin:

في الحالة الطبيعية يعد مسار إشارات Wnt/β-catenin مهماً لتطور وتمايز ونمو الخلايا المناعية والجذعية. يؤدي الخلل في تنظيم إشارات Wnt/β-catenin إلى آثار كارثية على الجهاز المناعي، مما يتسبب في حدوث التهابات غير منضبطة وضعف في الدفاع المناعي. يقوم هذا المسار بإضعاف ارتشاح الكريات البيض إلى موقع الالتهاب، بالإضافة إلى ذلك، ثبت أن إشارات Wnt/β-catenin تعزز النشاط الالتهابي [44].

في عملية التسرطن، يتم تنشيط مسار β-catenin في الخلايا المتغصنة – وهي خلايا مهمة في المناعة التكيفية ومنع الهجمات المناعية الذاتية – من قبل الأورام، مما يمكنها من تجنب مراقبة الجهاز المناعي للجسم والاستمرار في النمو والانتشار [45].

ويرتبط مسار Wnt/β-catenin بسرطانات القولون والمستقيم، والثدي، والسرطانات الدموية، بالإضافة إلى سرطان الجلد (الميلانوما) [46]. تستهدف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) مسار إشارات Wnt/β-catenin في الخلايا السرطانية وخاصة سرطانات القولون والمستقيم، والمعدة، وسرطان الدم (لوكيميا)، والرئة، وورم الأرومة الدبقية (glioblastoma)، والثدي [47].

أدى علاج خلايا سرطان الدم النقوي المزمن بالإندوميثاسين إلى انخفاض مستويات β-catenin وانخفاض في خلايا سرطان الدم الجذعية، مما أدى إلى تأخير التسرطن. وأدى علاج خلايا سرطان القولون بالسولينداك إلى تنظيم عكسي وتحطيم لـ β-catenin بطريقة تعتمد على الجرعة والزمن، مما أدى إلى تثبيط نمو الورم [48]. بالإضافة لذلك أدى علاج خلايا سرطان القولون والمستقيم بالسولينداك إلى انخفاض التعبير عن β-catenin؛ كما منع السولينداك النقل النووي والنشاط النسخي لـ β-catenin. وأدى علاج خلايا ورم الأرومة الدبقية البشري بالديكلوفيناك والسيليكوكسيب إلى انخفاض تكاثر الخلايا وانتقالها، إلى جانب انخفاض التعبير عن β-catenin وكبح مسار إشارات Wnt/β-catenin [49].

### 6.1.4. إنزيمات الفوسفو دي استيراز (PDEs):

إنزيمات الفوسفو دي استيراز (PDEs) هي إنزيمات تفكك روابط الفو سفودي استر وتحفز تحلل النيوكليوتيدات الحلقية، مثل cAMP وcGMP. ترتبط إنزيمات الفوسفو دي استيراز بالسرطان لأن الاستماتة وتثبيط نمو الخلايا السرطانية وانتقالها يتم تعزيزها عندما تكون مستويات cAMP مرتفعة. يتم تقليل غزو الخلايا السرطانية وانتقالها عند وجود مستويات أعلى من cAMP [50]. وبالتالي، قد تكون مثبطات PDE علاجات محتملة مضادة للسرطان. حيث تعزز زيادة مستويات cAMP داخل الخلايا الاستماتة بمستويات مماثلة لأدوية العلاج الكيميائي سيسبلاتين وجيمسيتابين [51].

يؤدي السيلدينافيل والفاردينافيل، اللذان يثبطان انتقائيًا PDE5 وPDE6 على التوالي، إلى ارتفاع مستويات cGMP ويحفزان بشكل فعال الاستماتة في خلايا سرطان الدم الليمفاوي المزمن مع كون الفاردينافيل أكثر فعالية بثلاث مرات من السيلدينافيل [52]. يُبرز السولينداك ومشتقاته دور مسار إشارات cGMP/PDE/PKG في السرطان. يعزز PDE5 التسرطن ويتم التعبير عنه بشكل مفرط في أورام القولون والرئة والثدي.

يستطيع السولينداك تثبيط PDE5، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات cGMP داخل الخلايا، وبالتالي تنشيط بروتين كيناز G (PKG) [53]. يقوم PKG بعد ذلك بفسفرة وتنشيط β-catenin (وهو بروتين ورمي)، مما يحفز تحلل مجموعة β-catenin غير المفسفرة والمُسرطنة، وما يتبع ذلك من تثبيط لإشارات ونشاط نسخ Wnt/β-catenin، وبالتالي تثبيط تكاثر الخلايا [54].

## 2.4. الآليات المضادة للسرطان لأدوية ال NSAIDs بناءً على النماذج الحية (In Vivo):

لقد تم إثبات الفعالية الواعدة للأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) في مكافحة السرطان في تجارب المختبر (In Vitro)، ولكن تم الإبلاغ عن نجاحات إضافية في تجارب النماذج الحية (In Vivo). يمكن تقسيم هذه النجاحات إلى فئتين رئيسيتين لتطبيقات هذه الأدوية، وهما: الوقاية الكيميائية والعلاج الكيميائي. تنبع الوقاية الكيميائية من النشاط المضاد للأورام لهذه الأدوية، حيث يتم تقليل تطور نمو الخلايا السرطانية. بينما تنتج الفعالية العلاجية الكيميائية بسبب قدرتها على منع تشكل النقائل السرطانية وتثبيط عملية تكوين الأوعية الدموية الجديدة (Angiogenesis).

وجد أن إعطاء الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية يقلل من احتمالية الإصابة بالسرطان بسبب فعاليتها الوقائية الكيميائية وقدرتها على تقليل معدل نمو الورم بشكل كبير. في هذا المجال، تم تثبيط تطور أورام القولون بشكل فعال بواسطة دواء بيروكسيكام (Piroxicam) في نموذج الجرذان [55]. وفي دراسة أخرى أجريت على النموذج نفسه، أظهر راو وزملاؤه أيضًا أن إعطاء دواء سولينداك (Sulindac) قد منع تطور سرطانات القولون الغدية الغازية وغير الغازية [56].

أما في حالة دواء إندوميثاسين (Indomethacin)، فقد لوحظ أن إعطاءه بدءًا من نفس يوم تحريض الورم قد قلل بشكل فعال من النقائل الرئوية (الانتشار إلى الرئتين. بالإضافة لذلك، قام الإندوميثاسين بتثبيط تطور الأورام قبل الخبيثة في سرطانات الخلايا الحرشفية للرأس والرقبة [57]. في مجال العلاج الكيميائي، فإن إعطاء الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية يكبح الانتشار النقيلي للخلايا السرطانية. على سبيل المثال، في سرطانات الخلايا الحرشفية للرأس والرقبة قامت الخلايا المناعية التي حفزها الإندوميثاسين بتثبيط الانتشار النقيلي للخلايا السرطانية.

بالإضافة إلى ذلك، لاحظت دراسات كبيرة انخفاضًا في حجم الأورام في السرطانات الغدية. على سبيل المثال، عزز دواء سيليكوكسيب (Celecoxib) عملية الموت المبرمج للخلايا (Apoptosis) في النماذج الحية. كما قلل السيليكوكسيب من غزو وانتقال الخلايا السرطانية في حالة أورام الثدي [58].

كما تقوم الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية بتقليل عملية تكوين الأوعية الدموية (Angiogenesis). على سبيل المثال، قام السيليكوكسيب بتثبيط تكوين الأوعية الدموية في سرطان المبيض [59].

### 3.4. فعالية ال NSAIDs بناءً على الدراسات الوبائية:

أكدت العديد من الدراسات الوبائية الخصائص الوقائية الكيميائية (chemopreventive) والمضادة للسرطان لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. أفادت دراسة أجريت بين مرضى سرطانات الأمعاء الغليظة (1326 مريضًا)، وسرطانات أخرى (1011 مريضًا)، ومرضى بدون أورام (3880 مريضًا) بأن التاريخ السابق لاستخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية قلل من خطر الإصابة بسرطانات الأمعاء الغليظة [60].

أظهرت دراسة أخرى أنه بغض النظر عن نوع المثبطات (مثبطات COX−1 أو COX−2)، فإن تناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أظهر إمكانات وقائية كيميائية ضد سرطان المعدة. بالإضافة لذلك، أفاد كوجان وزملاؤه أنه من بين 254 مريضًا بسرطان المعدة، فإن الأشخاص الذين تناولوا مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لمدة لا تقل عن أربعة أيام في الأسبوع ولمدة ثلاثة أشهر في السنة السابقة للقبول في الدراسة، كان لديهم خطر أقل للإصابة بسرطان المعدة مقارنة بغير المستخدمين لهذه الأدوية. شملت مضادات الالتهاب غير الستيرويدية المستخدمة من قبل هؤلاء المرضى: الأسبرين، والإندوميثاسين، والآيبوبروفين، وحمض الميفيناميك، والبيروكسيكام [61].

بالإضافة لذلك وجد أن الاستخدام المنتظم لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية (المثبطات غير الانتقائية لإنزيم COX، ومثبطات COX−1، والمثبطات الانتقائية لـ COX−2) لمدة ستة أشهر على مدار ست سنوات قلل من فرص الإصابة بسرطان المعدة لدى مرضى القرحة الهضمية، وذلك بناءً على مقارنة 27,016 من غير المستخدمين لهذه الأدوية مع 25,145 من المستخدمين لها [62].

في دراسة وبائية حول سرطان القولون والمستقيم، أظهر مستخدمو الأسبرين (من بين 2279 مريضًا بسرطان القولون و2907 من غير المصابين به)، والذين تناولوا جرعة منخفضة (75 ملغ) أكثر من أربع أقراص أسبوعيًا ولمدة تزيد عن شهر، انخفاضًا في خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم مقارنة بغير المستخدمين للأسبرين [63]. بالإضافة إلى ذلك، أشارت البيانات التي جُمعت على مدى 17 عامًا (بين 1994−2011) من بين 10,280 مريضًا بسرطان القولون والمستقيم و102,800 من غير المصابين بالسرطان، إلى أن الاستمرار في تناول جرعة منخفضة من الأسبرين (75−150 ملغ) لمدة خمس سنوات على الأقل قلل من خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم بنسبة 27%. وأفادت الدراسة نفسها أن استخدام مثبطات COX−2 الانتقائية قلل من خطر الإصابة بهذا السرطان [64].

بالإضافة لذلك، تربط الأدلة الوبائية بين استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية والوقاية من انتشار النقائل السرطانية (انتشار الورم). في تحليل شمولي (meta-analysis) شمل 202,780 مريضًا يعانون من أنواع مختلفة من السرطان، لوحظ انخفاض في النقائل البعيدة (الانتشار إلى أعضاء أخرى) أثناء تناول الدواء قبل وبعد التشخيص [65].

## 4.4. الجمع بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية والأدوية الكيميائية في التجارب السريرية:

أشارت البيانات قبل السريرية (Pre-clinical) إلى أن الجمع بين الأدوية الكيميائية (CTDs) ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) له تأثير كبير في تطور السرطان. حاليًا، يجري تنفيذ العديد من التجارب السريرية التي تجمع بين هذين النوعين من الأدوية. معظم هذه التجارب السريرية هي في المرحلة الأولى أو الثانية وتخضع للتقييم من حيث السلامة والأهمية السريرية [66].

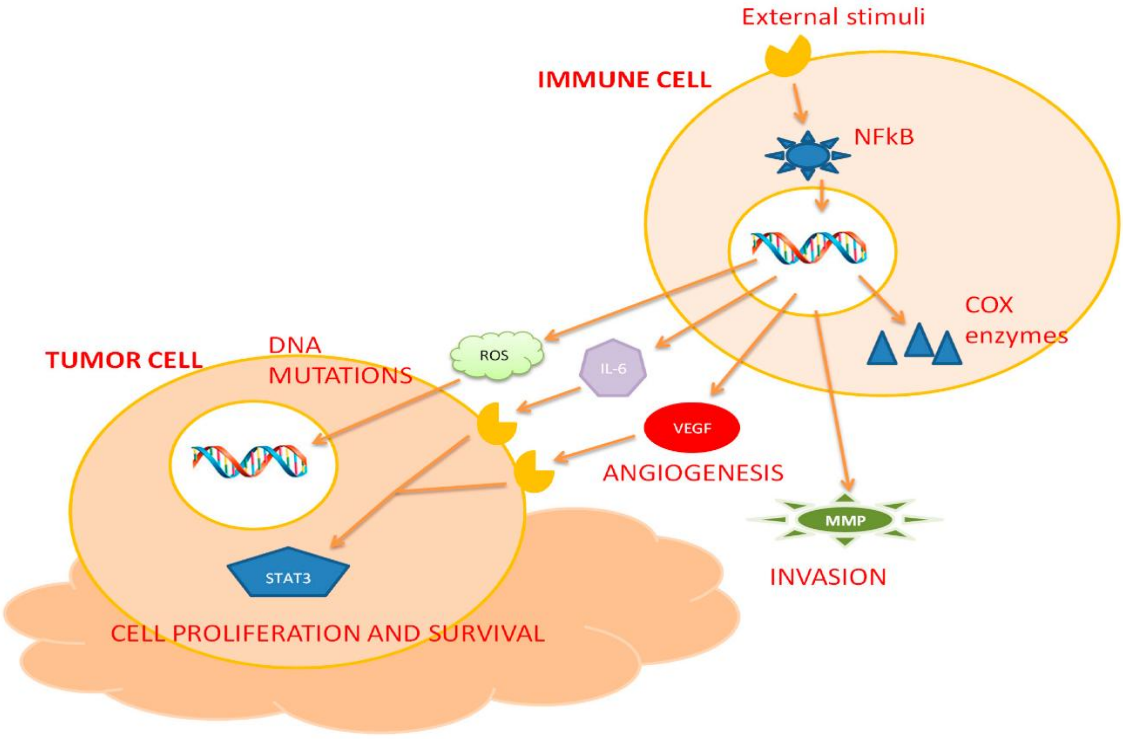
أظهر العلاج المكون من الروفيكوكسيب (rofecoxib) مع السيكلوفوسفاميد (cyclophosphamide) والفينبلاستين (vinblastine) في تجربة سريرية من المرحلة الثانية شملت مرضى الأورام الصلبة المتقدمة فائدة سريرية بلغت 30% [67].

تم أخذ الارتفاع في التعبير البروتيني لإنزيم COX-2 في الاعتبار في عدد كبير من الدراسات السريرية، بهدف إنشاء خطة علاجية تجمع بين الأدوية الكيميائية (CTDs) والمثبطات الانتقائية لـ COX-2 في علاج السرطان.

في عدة دراسات، كان لإعطاء السيليكوكسيب تأثير قليل على الخصائص المضادة لتكوين الأوعية (anti-angiogenic) والمضادة للانتقالات الورمية (anti-metastatic) عند دمجه مع دواء كاربوبلاتين (carboplatin)، ولم تُلاحظ أي تغييرات في مستويات VEGF المصلية (عامل نمو بطانة الأوعية الدموية) والإندوستاتين (endostatin). وعلى عكس ذلك، تسبب استخدام السيليكوكسيب مع السيكلوفوسفاميد (cyclophosphamide) في انخفاض مستوى VEGF في المصل، مما أظهر قدرة مضادة لتكوين الأوعية في سرطان الثدي النقيلي [68].

مشابهًا للأدلة قبل السريرية، أدى التناول الفموي للسيليكوكسيب إلى تحسن وزيادة في عدد الاستجابات لدى المرضى المقاومين للأدوية القائمة على البلاتين، وقد أُبلغ مؤخرًا عن قدرته على تقليل المقاومة المتعددة للأدوية (MDR) التي يسببها الدوكسوروبيسين (doxorubicin) عن طريق خفض التعبير عن بروتين P–gp في عينات الخزعات المأخوذة من مرضى الليمفوما [69].

تم إعطاء دواء سيليكوكسيب (Celecoxib) بجرعة فموية قدرها 400 ملغ يوميًا، إلى جانب أدوية العلاج الكيميائي سيسبلاتين (cisplatin) وإيرينوتيكان (irinotecan) وكاربوبلاتين (carboplatin)، حيث تم الإبلاغ عن عدة آثار جانبية [70]. شملت الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي الإسهال، والنزيف المستقيمي، وآلام البطن. على الرغم من أن إضافة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية إلى جانب الأدوية الكيميائية مفيدة لزيادة معدل البقاء على قيد الحياة للمرضى، إلا أنه من الضروري أيضًا مراعاة الآثار الجانبية.




**الشكل (4):** الأدوية المضادة للالتهابات كعوامل مضادة للسرطان.

## 5. دور مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) في أمراض النساء:

### 1.5. عُسْرُ الطَّمْثِ الأَوَّلِيّ (Primary Dysmenorrhea):

عسْرُ الطَّمْثِ الأَوّلِيّ هو ألمٌ طمثي دوريّ، يُوصَفُ عادةً بأنه "تَشَنجِيّ، دون وجود إصابة مرضية واضحة مرتبطة به. يبدأ عُسْرُ الطَّمْثِ الأَوَّلِي بشكلٍ أكثر شيوعًا في غضون السنتين التاليتين للبلوغ، وغالبًا ما يُرافقه ألم في أسفل الظهر، وغثيان وإقياء، وصداع، أو إسهال. لقد أظهرت الأبحاث أن النساء المصابات بعُسْرِ الطَّمْث لديهن مستويات مرتفعة من البروستاغلاندينات (prostaglandins)، وهي هرمونات معروفة بأنها تسبب ألمًا بطنيًا تشنجيًا [71].

العلاج الأكثر شيوعًا لعُسْرِ الطَّمْثِ الأَوَّلِيّ هو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs). حيث تعمل على تقليل ألم الطمث عبر خفض الضغط داخل الرحم وتقليل مستويات البروستاغلاندين F2 ألفا (prostaglandin F2 alpha) في السائل الطمثي. يمكن الحصول على تخفيف الألم بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لدى 80–85% من المريضات الذين تمت دراستهم [72].

وجدت تحليلان meta-analysis [73,74] للتجارب المعشاة المضبوطة (RCTs) لمقارنة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية مع الباراسيتامول (الأسيتامينوفين) أن جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية التي تمت دراستها (وهي: آيبوبروفين، نابروكسين، حمض الميفيناميك، والأسبرين) كانت فعَّالة في علاج النساء المصابات بعُسْرِ الطَّمْث، وكانت جميعها أكثر فعالية من الباراسيتامول [75].

وجدت مراجعة لقاعدة بيانات كوكرين (Cochrane database review) للفترة بين عامي 1966 و2003 قيَّمت التجارب المعشاة المضبوطة لاستخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بالمقارنة مع العلاج الوهمي (placebo) لعُسْرِ الطَّمْثِ الأَوَّلِيّ أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية كانت أكثر فعالية بشكل ملحوظ في تخفيف الألم مقارنة بالعلاج الوهمي، مع وجود أدلة ضئيلة على تفوق نوع معين من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية على الأنواع الأخرى.

أُجري تحليل آخر لخمس تجارب لتقييم فعالية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية مقارنة بالباراسيتامول والعلاج الوهمي. ووجد أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية قدَّمت تخفيفًا أكبر للألم مقارنة بالباراسيتامول والعلاج الوهمي في غضون 30 دقيقة من تناولها [76].

## 2.5. غَزَارَةُ الطَّمْث (Menorrhagia):

تُعَرَّفُ غَزَارَةُ الطَّمْث بأنها دورات طمثية طويلة المدة (أكثر من 7 أيام) أو غزيرة (أكثر من 80 ملل). يرتبط أيضًا الإفراط في تصنيع البروستاغلاندينات (prostaglandins) بحدوث غزارة الطمث الأولية [77].

وُجِدَ أن بطانة رحم النساء اللاتي يعانين من نزيف طمثي غزير تحتوي على مستويات أعلى من البروستاغلاندين E2 وα2F مقارنة بالنساء ذوات الطمث الطبيعي. وهناك أدلة إضافية على اختلال في عملية الإرقاء (تخثر غير طبيعي) حيث أن نسبة البروستاغلاندين E2 إلى F2 ونسبة البروستاسيكلين إلى الثرومبوكسان (Thromboxane) تكون مرتفعة [78]. توجد هذه المواد في كل من بطانة الرحم وعضل الرحم، على أن الآلية الدقيقة التي يحدث من خلالها فقدان الدم المفرط ما زالت قيد الدراسة.

تقلل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) بجرعات كافية من النزيف التبويضي بنسبة تقارب 30–40%، مع انخفاض أقل في الدورات غير الإباضية (anovulatory cycles) [79]. أظهرت مراجعة كوكرين (Cochrane review) لتسع تجارب معشاة مضبوطة (RCTs) أُجريت بين عامي 1996 و2007 كانت تتحقق من فعالية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في تحقيق انخفاض في فقدان الدم الطمثي لدى النساء في سن الإنجاب المصابات بغزارة الطمث، نتائج جيدة مع استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية.

كمجموعة علاجية، كانت مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أكثر فعالية من العلاج الوهمي (placebo) في تقليل النزيف الطمثي الغزير، ولكنها كانت أقل فعالية من حمض الترانيكساميك (tranexamic acid)، أو الدانازول (danazol)، أو الجهاز داخل الرحمي المطلق لليفونورجيستريل ( levonorgestrel–releasing intrauterine system).

ومع ذلك، تسبب العلاج بالدانازول في ظهور آثار جانبية أكثر من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. لم تكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية والعلاجات الأخرى (البروجستوجين الفموي في الطور الأصفراري (oral luteal progestogen)، والإيتامسيلات (ethamsylate)، وجهاز داخل رحمي أقدم يطلق البروجستيرون (Progestasert)، وحبوب منع الحمل الفموية) [80].

### 3.5. الألم أو النزيف الغزير المرتبط بالجهاز داخل الرحم (IUD)

يُعد الجهاز داخل الرحم (Intrauterine Device – IUD) أكثر طرق منع الحمل القابلة للعكس شيوعًا على مستوى العالم [81]. غالبًا ما يُذكر أن الألم والنزيف الرحمي غير الطبيعي هما السبب وراء الإيقاف المبكر (premature discontinuation) للجهاز داخل الرحم. وجدت مراجعة منهجية (systematic review) أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) كانت فعالة في تقليل فقدان الدم الطمثي والألم المرتبط باستخدام اللولب (IUD).

شملت هذه المراجعة 15 تجربة من 10 دول، باستخدام مضادات التهاب غير ستيرويدية مختلفة (نابروكسين، سوبروفين، حمض الميفيناميك، آيبوبروفين، إندوميثاسين، حمض الفلوفيناميك، أكلوفيناك، وديكلوفيناك). قللت مضادات الالتهاب غير الستيرويدية من كمية فقدان الدم الطمثي ليس فقط لدى النساء اللاتي يعانين من غزارة الطمث، ولكن أيضًا لدى النساء اللاتي يعانين من نزيف طمثي منتظم مع استخدام اللولب. من ناحية أخرى، كانت النتائج متباينة حسب الاستخدام الوقائي (prophylactic use) لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية [82].

### 4.5. الألم المصاحب للإجهاض الدوائي (Medical Abortion):

اكتسب إجراء الإجهاض الدوائي باستخدام ميفيبريستون (mifepristone) (مضاد هرمون البروجسترون) أو ميثوتريكسات (methotrexate)، يليه إعطاء الميزوبروستول (misoprostol) (وهو نظير اصطناعي للبروستاغلاندين)، شعبية خلال العقدين الماضيين.

يُعد الألم البطني أحد الآثار الجانبية الرئيسية للإجهاض الدوائي، وهو استجابة لتأثير الميزوبروستول. كثيرًا ما تم تجنب استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) لعلاج هذا الألم بسبب المخاوف من احتمال تثبيطها للانقباضات الرحمية التي يحفزها البروستاغلاندين.

ومع ذلك، لم تظهر الدراسات الحديثة أن الآيبوبروفين (ibuprofen) يتعارض مع عمل الميثوتريكسات والميزوبروستول في عمليات الإجهاض الدوائي حتى عمر حمل 56 يومًا [83]. وفي دراسة أخرى، سيطرت مضادات الالتهاب غير الستيرويدية على الألم الناجم عن الإجهاض الدوائي المحفز بالميفيبريستون والميزوبروستول، دون أن يقلل ذلك من فعالية الدوائين [84].

كما دعمت دراسة إضافية إمكانية الإجهاض الدوائي في الثلث الأول من الحمل باستخدام نفس التركيبة (الميفيبريستون والميزوبروستول) استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية للتحكم في الألم. وقارنت الدراسة بين الآيبوبروفين والباراسيتامول (الأسيتامينوفين) لتسكين الألم، ووجدت أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية كانت أكثر فعالية بشكل ملحوظ في تقليل الألم أثناء الإجهاض الدوائي، دون أن تتعارض مع عمل الميزوبروستول [85].

## 5.5. تنظيم الحمل:

يمكن أن يؤدي استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) إلى حدوث عقم قابل للانعكاس في البشر، مما يؤكد الملاحظة القائلة إن تثبيط إنزيم الأكسدة الحلقية (COX) يمنع العمليات التناسلية الطبيعية.

لاحظت دراسات أن شابات يتلقين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لاستطبابات مختلفة، مثل أمراض المفاصل الالتهابية، قد طورن جريبات مبيضية مُلْوتِنة غير ممزقة – وهي حالة لا تتمزق فيها الجريبة لإطلاق البويضة رغم تطور الجسم الأصفر [86,87]. وعادت الإباضة (ovulation) الطبيعية بعد إيقاف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية.

يمكن لهذا التأثير، أن يكون مفيدًا في تخطيط وتوقيت علاجات الإخصاب في المختبر (أطفال الأنابيب – IVF). حيث دعمت عدة دراسات استخدام الإندوميثاسين (indomethacin) لتقليل حدوث الإباضة التلقائية (spontaneous ovulation) في دورات الإخصاب الطبيعية [88,89]. تمكّن الإندوميثاسين من منع تمزق الجريبة وتقليل الإباضة المبكرة، مع زيادة في معدل استرجاع البويضات (oocyte retrieval rate).

أظهرت تجربة لاحقة انخفاضًا في معدل الإباضة التلقائية بين 42 دورة من دورات الإخصاب في المختبر الطبيعية، حيث تلقت المريضات موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (HCG) والإندوميثاسين (50 ملغ ثلاث مرات يوميًا لمدة ثلاثة أيام)، مقارنة بـ 139 دورة تلقت HCG لوجده [90]. استُخدم الإندوميثاسين في تلك الدورات التي كان من المتوقع أن تحدث فيها الإباضة خلال عطلة نهاية الأسبوع (بناءً على حجم الجريبة ≤ 16 ملم) وعند النساء اللاتي حدث لديهن ذروة هرمون LH في عطلة نهاية الأسبوع، عندما لا يكون عيادة الخصوبة قادرة على إجراء العملية. وجد أن المرضى الذين تناولوا الإندوميثاسين تمكنوا من تأجيل عملية استرجاع البويضات لمدة تصل إلى 72 ساعة.

قيمت دراسة أخرى عدد حالات الإباضة التلقائية التي حدثت قبل عملية سحب البويضات في دورات أطفال الأنابيب الطبيعية المُعدَّلة (والتي تستخدم مضادَ هرمون مطلق لموجهة الغدد التناسلية، وموجهة الغدد التناسلية البشرية السائلة، وموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية) مع استخدام دواء الإندوميثاسين وبدونه.

تم إعطاء دواء الإندوميثاسين لمدة ثلاثة أيام (بجرعة 50 ملغ ثلاث مرات يومياً) بعد وصول حجم الجريب المهيمن إلى 14 ملم. شملت الدراسة 84 دورة علاجية باستخدام الإندوميثاسين و171 دورة علاجية بدونه. تم تقييم عدد الدورات العلاجية التي حدثت فيها الإباضة قبل عملية سحب البويضات وعدد الدورات التي لم يتم فيها الحصول على أي بويضات أثناء السحب، في كل من المجموعتين (مع وبدون الإندوميثاسين).

بالإضافة إلى ذلك، تم تحليل معدلات الحمل في مجموعتي المرضى. أظهرت نتائج هذه الدراسة أن استخدام الإندوميثاسين في دورات أطفال الأنابيب الطبيعية المعدلة يقلل من معدل الإباضة المبكرة من 16% (بدون الإندوميثاسين) إلى 6%.

### 6.5. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية كأدوية كابحة للطلق (Tocolytics)

تلعب البروستاغلاندينات (Prostaglandins) دورًا هامًا في وظيفة بطانة الرحم. تعبر عضلات الرحم لدى الحوامل عن كلا الإنزيمين المحول للبروستاغلاندين 1 (COX−1) و (COX−2) [91]. طوال فترة الحمل، يظل التعبير عن إنزيم COX−1 منخفضًا في السلى (amnion) البشري والغشاء المشيمي (chorion) ولا يتغير مع تقدم عمر الحمل [92]. ومع ذلك، يزداد التعبير عن إنزيم COX−2 في الأغشية الجنينية ( fetal membranes) مع تقدم عمر الحمل، ويزداد بشكل ملحوظ قبل الولادة وأثناءها.

يسبق زيادة التعبير عن COX−2 بدء المخاض، مما يشير إلى أنه قد يكون له دور في بدء عملية الولادة، وفي زيادة تخليق البروستاغلاندين داخل الأغشية الجنينية مع اكتمال الحمل [93]. تؤدي زيادة البروستاغلاندين أثناء المخاض إلى زيادة قابلية الرحم للانقباض (uterine contractility)، كما أن مثبطات تخليق البروستاغلاندين تؤخر بدء المخاض [94]. لقد أثبتت مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) فعاليتها في إضعاف تقدم مخاض الحمل الكامل والمخاض قبل الأوان في الدراسات البشرية [95]. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية المستخدمة حاليًا في المجال السريري للوقاية من الولادة المبكرة، مثل الإندوميثاسين (indomethacin)، تثبط كلا الإنزيمين COX−1 و COX−2.

فتح تطوير مثبطات إنزيم COX-2 الانتقائية خيارات علاجية جديدة لأطباء التوليد وأمراض النساء، حيث نُظر إلى هذه الأدوية على أنها بدائل أفضل تحملاً من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية التقليدية. تعمل مثبطات إنزيم COX-2 على إرخاء عضلة الرحم البشرية بشكل ملحوظ. ومع ذلك، فإن استخدامها ليس شائعًا جدًا اليوم بسبب الارتباط بينها وبين أحداث القلب والأوعية الدموية (CV) والتخثرية.

تم إجراء مراجعة لـ 13 تجربة معشاة لتقييم تأثيرات مضادات الالتهاب غير الستيرويدية كأدوية كابحة للطلق على النتائج المتعلقة بالأم والجنين والوليد [96]. تمت مقارنة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية مع العلاج الوهمي، والأدوية الكابحة للطلق الأخرى، وعدم التدخل.

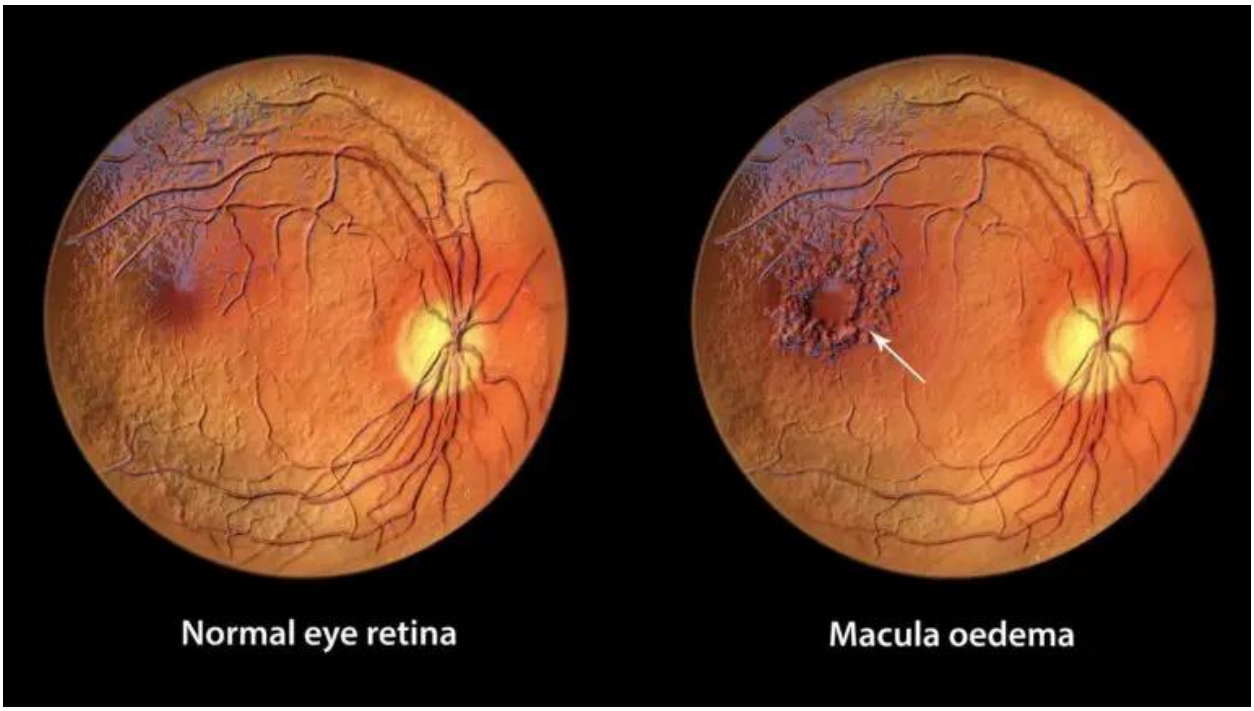
استخدمت عشر تجارب المثبط غير الانتقائي لإنزيم COX، وهو الإندوميثاسين. أدى استخدام الإندوميثاسين إلى انخفاض في الولادة قبل 37 أسبوعًا من وزيادة في عمر الحمل (الفرق المتوسط 3.53 أسابيع) ووزن الولادة (الفرق المتوسط 716.34 غرام؛ تجربتان، 67 امرأة).

مقارنة بأي دواء آخر كابح للطلق، ارتبطت مثبطات إنزيم COX مرة أخرى بانخفاض في نسبة النساء اللاتي ولدن قبل أقل من 37 أسبوعًا من الحمل، وانخفاض في نسبة النساء اللاتي ولدن في غضون أقل من 48 ساعة من بدء العلاج.

## 6. استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في علاج أمراض شبكية العين:

### 1.6. وذمة البقعة الكيسية التالية للجراحة:

وذمة البقعة الكيسية هي تراكم السوائل خارج الخلايا داخل شبكية العين نتيجة تسرب من الأوعية الشعرية المتوسعة. وهي السبب الأكثر شيوعاً لفقدان البصر بعد جراحة إزالة الساد (الماء الأبيض) [97] , وتم وصفها لأول مرة منذ أكثر من نصف قرن. وقد بلغت نسبة حدوثها، وفقاً للتقارير، ما يصل إلى 19% عند تصوير قاع العين بفلوريسئين (FA)، و41% عند التصوير بـ التصوير المقطعي البصري التماسكي (OCT) [98]. يُعتبر الالتهاب سبباً رئيسياً لحدوث وذمة البقعة الكيسية بعد العمليات الجراحية , ولذلك فقد قامت العديد من الدراسات بفحص دور مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) في علاج كل من الوذمة الحادة والمزمنة، وكذلك في الوقاية منها.




**الشكل (5):** وذمة البقعة الكيسية التالية للجراحة

### 1.1.6. الوذمة البقعية الكيسية الحادة والمزمنة:

يمكن علاج الوذمة البقعية الكيسية المرتبطة بجراحة الساد (الماء الأبيض) مبكراً (في غضون أقل من 6 أشهر) أو في مرحلة متأخرة (6 أشهر أو أكثر) بعد تشخيصها. يتم التمييز بين هاتين المجموعتين على أنهما وذمة حادة ووذمة مزمنة.

تمت مراجعة فعالية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الموضعية (قطرات العين) في علاج كلتا الحالتين بتفصيل كبير، وهناك إجماع عام على أن العلاج بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مفيد (يقلل من الوذمة البقعية وقد يحسن الرؤية) على الأقل على المدى القصير.

مؤخراً، قام "وارن" وزملاؤه بتقييم الاستخدام التكميلي لمحاليل نيبافيناك 0.1%، أو ديكلوفيناك 0.1%، أو كيتورولاك 0.4%، أو برومفيناك 0.09%، أو دواء وهمي (placebo) لدى 39 مريضاً لمدة 16 أسبوعاً، بالإضافة إلى العلاج الحقني داخل الجسم الزجاجي بـ ترياميسينولون و بيفاسيزوماب لعلاج الوذمة البقعية الكيسية المزمنة [99].

أسفر الاستخدام التكميلي لكل من النيبافيناك و البرومفيناك عن تقليل أكبر في سُمك الشبكية عند الأسبوعين 12 و 16، ولكن النيبافيناك فقط هو الذي أدى إلى تحسن ملحوظ في حدة البصر. وبالمثل، في دراسة أخرى أدى استخدام نيبافيناك 0.1% إلى تحسن في سُمك الشبكية وحدة البصر لدى المرضى الذين يعانون من وذمة بقعية كيسية مزمنة ومقاومة للعلاج (recalcitrant) [100].

### 2.1.6. الوقاية من الوذمة البقعية الكيسية (Prophylaxis of CME):

قامت العديد من الدراسات بتقييم فعالية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في الوقاية من حدوث الوذمة البقعية الكيسية بعد جراحة الساد. ففي تجربة معشاة، مزدوجة التعمية، وخاضعة للسيطرة باستخدام دواء وهمي أبلغ "فلاش" وزملاؤه أن الاستخدام الوقائي لقطرات كيتورولاك 0.5% كان فعالاً في تقليل حدوث الوذمة البقعية الكيسية لدى المرضى الذين خضعوا لاستئصال الساد دون استخدام الستيرويدات القشرية (corticosteroids) [101].

وقارنت دراسة متعددة المراكز بين تأثيرات قطرات ديكلوفيناك 0.1% وقطرات فلوروميتولون 0.1% (من مشتقات الكورتيزون) في الوقاية من الوذمة البقعية الكيسية [102]. بعد خمسة أسابيع من الجراحة، كانت نسبة حدوث الوذمة الظاهرة 5.7% في مجموعة عيون الديكلوفيناك مقارنة بـ 54.7% في مجموعة عيون الفلوروميتولون.

نظراً لأن اختراق دواء فلوروميتولون (FML) للأنسجة داخل العين محدود، فإن هذه النتائج قد تقارب فعالية الديكلوفيناك مقارنةً بالدواء الوهمي.

وأظهرت مقارنة معشاة أحدث بين استخدام قطرات كيتورولاك 0.4% بالإضافة إلى الستيرويدات القشرية واستخدام الستيرويدات القشرية وحدها، انخفاضاً كبيراً في معدل حدوث الوذمة البقعية الكيسية عند استخدام العلاج المركب لدى المرضى بعد جراحة الساد [103]. بالإضافة لذلك فإن الاستخدام الروتيني لهذا العلاج المركب قد يكون مبرراً في المرضى الذين يعانون من أمراض مثل السكري أو التهاب القزحية (uveitis)، والذين يكونون أكثر عُرضة لخطر الإصابة بالوذمة البقعية الكيسية بعد الجراحة [104].

## 2.6. التنكس البقعي المرتبط بالعمر:

يُعد الانزياح الوعائي المشيمي السبب الأكثر شيوعًا لفقدان البصر الشديد لدى المرضى الذين يعانون من الشكل الرطب (الوعائي الحديث – Neovascular) من التنكس البقعي المرتبط بالعمر. ويشكل التنكس البقعي المرتبط بالعمر السبب الرئيسي للعمى في الولايات المتحدة، ومن المتوقع أن يصيب حوالي 8 ملايين أمريكي بحلول عام 2024 [105].

يعاني العديد من مرضى التنكس البقعي من فقدان بصر متوسط (حدة بصر بين 50/20 إلى 100/20) في العين السليمة، مما يؤدي إلى انخفاض في جودة الحياة بنسبة 32% أقل من الطبيعي، وهي نسبة مشابهة لتلك التي يعانيها مرضى الذبحة الصدرية الشديدة أو كسور مفصل الورك [106]. وتتزايد نسبة المرضى الذين يعانون من التنكس البقعي والذين يصابون بفقدان بصر شديد (حدة بصر 800/20)، مما يؤدي إلى انخفاض بنسبة 60% في جودة الحياة.

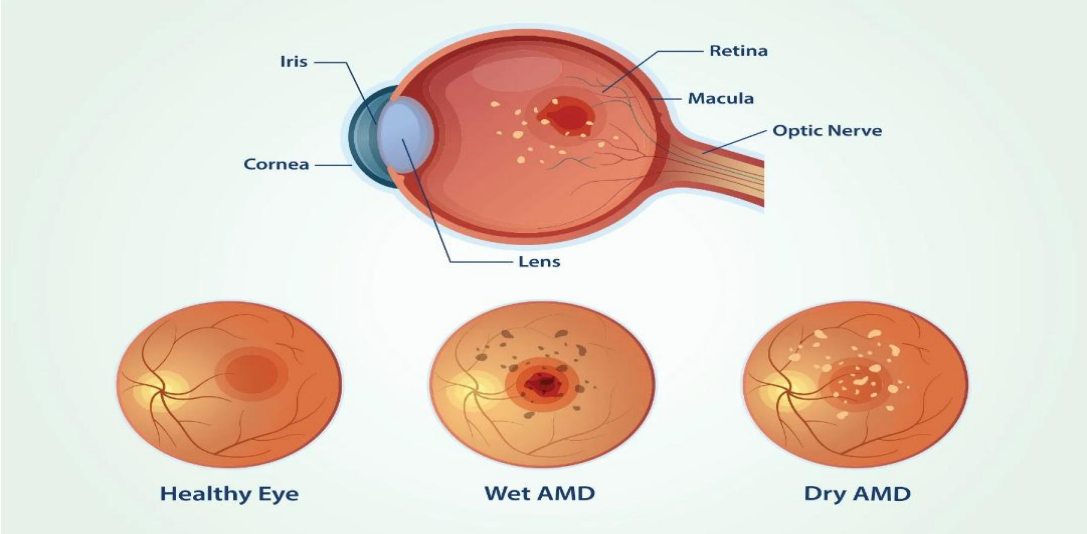
أصبح من المؤكد بشكل قاطع أن عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) هو العامل الأساسي المُسبب للانزياح الوعائي المشيمي (CNV). بينما تُعد مثبطات عامل النمو تقدمًا مهمًا في علاج التنكس البقعي الرطب، إلا أنها لا تبطئ العملية المرضية الأساسية.

بالإضافة لذلك، فإن عامل النمو VEGF ضروري للحفاظ على الاتزان الطبيعي (Homeostasis) لخلايا الشبكية، وبالتالي فإن تثبيطه بشكل مزمن قد يكون غير مرغوب فيه [107].

ونتيجة لذلك، من الواضح أن التثبيط المطلق لعامل VEGF لا يعالج الطبيعة متعددة العوامل لمرض الانزياح الوعائي المشيمي، ولا يعالج السبب الجذري الذي يحفز إنتاج هذا العامل. بدلاً من ذلك، تشير الأدلة العلمية المتزايدة إلى أن الالتهاب يلعب دورًا محوريًا في حدوث الانزياح الوعائي المشيمي [108]. لذلك، فإن الفهم الأفضل للعوامل الالتهابية التي تحفز إنتاج VEGF قد يوفر فرصة لتطوير استراتيجيات وقائية.

في هذا الصدد، يمكن اكتشاف إنزيم COX–2 في الأغشية الوعائية المشيمية الحديثة [109]. وتشير أدلة علمية كبيرة إلى أن إنزيم COX يحفز تكوين الأوعية الدموية الجديدة يتمتع المرضى الذين يتناولون مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بانتظام بانخفاض في معدل الوفيات الناجمة عن سرطان القولون والمستقيم بنسبة 40–50%، والسمة المميزة لأورام القولون والمستقيم هي الإفراط في التعبير عن إنزيم COX [110].

يبدو أن التثبيط الدوائي لإنزيم COX يقلل من إنتاج عامل VEGF في خلايا الظهارة الصبغية الشبكية ( RPE cells)، ويُثبط إفراز عامل VEGF التي يحفزها كل من الصدمة ونقص التروية (ischemia) [111]. يؤدي تثبيط إنزيم COX-2 إلى كبح تكوين الأوعية الدموية. وأظهرت الدراسات أن مادة البروستاغلاندين E2 (PGE2) تزيد من إنتاج عامل VEGF، وأن تنشيط أو تثبيط المستقبل EP4 للبروستاغلاندين E2 يزيد أو يقلل من إنتاج عامل VEGF على التوالي [112].




**الشكل (6):** التنكس البقعي المرتبط بالعمر.

### 1.2.6. الدراسات السريرية (Clinical Studies):

تمت متابعة مجموعة من المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي بشكل استباقي، ووجد أن لديهم انتشارًا منخفضًا للإصابة بالتنكس البقعي [113]، حيث يُعتقد أن هذا الانخفاض يعود إلى التناول طويل الأمد للأدوية المضادة للالتهابات. كما أشارت دراسة استعادية كبيرة إلى انخفاض معدلات حدوث الانزياح الوعائي المشيمي (CNV) بين مرضى التنكس البقعي الذين يتناولون الأسبرين [114].

أبلغت دراستان سريريتان استباقيتان خاضعتان للسيطرة عن نتائج إيجابية لاستخدام قطرات برومفيناك فيما يتعلق بتحسين سُمك الشبكية وتقليل عدد جرعات علاجات anti-VEGF المطلوبة.

فقد وجد فلاكسل وزملاؤه وجود فائدة واضحة عند استخدلم العلاج المركب الذي يحتوي قطرات برومفيناك 0.09% لمرضى التنكس البقعي الرطب الجديد أو المتكرر [115]. تلقى المرضى حقن رانيبيزوماب داخل الجسم الزجاجي (IVR) شهرياً لمدة أربعة أشهر، ثم حسب الحاجة، وتم توزيعهم عشوائياً إما لمجموعة العلاج المركب (بالإضافة للبرومفيناك) أو مجموعة العلاج الأحادي (بالرانيبيزوماب فقط). كان هناك فرق ملحوظ إحصائياً لصالح مجموعة العلاج المركب في تقليل السُمك المركزي للبقعة (81.56- ميكرون في مجموعة التجميعي مقابل 42.50- ميكرون في مجموعة العلاج الأحادي).

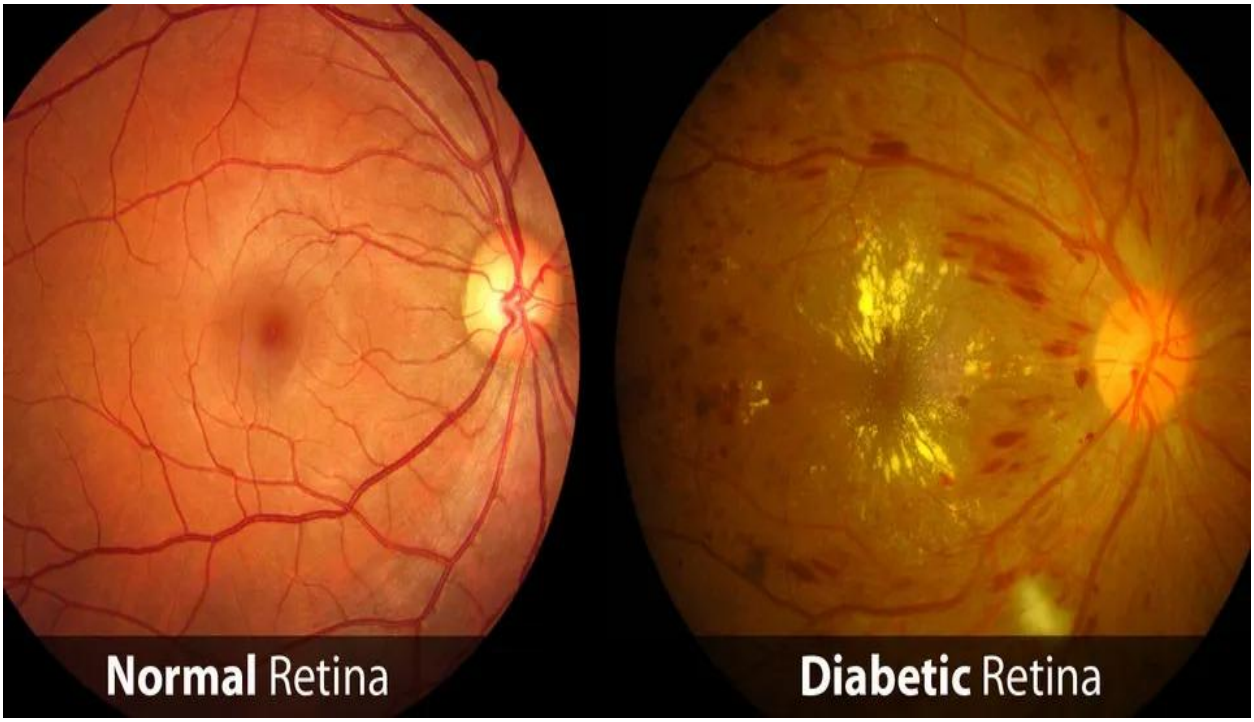
وفي دراسة مستقلة أجرها غومي وزملاؤه، أدى العلاج المركب الذي يجمع بين برومفيناك 0.1% وحقن الرانيبيزوماب داخل الجسم الزجاجي إلى تقليل عدد حقن anti-VEGF المطلوبة بشكل ملحوظ مقارنة بالعلاج الأحادي بالرانيبيزوماب فقط [116].

## 3.6. الوذمة البقعية السكرية واعتلال الشبكية السكري:

يُعد اعتلال الشبكية السكري (Diabetic Retinopathy – DR) السبب الأكثر شيوعًا للعمى بين الأفراد في سن العمل في البلدان المتقدمة [117]. أما الوذمة البقعية السكرية (Diabetic Macular Edema – DME) فهي السبب الأكثر انتشارًا لفقدان البصر في مرضى السكري، حيث تصيب حوالي 75,000 مريض جديد في الولايات المتحدة كل عام [118]. تشمل الإجراءات الوقائية المُثبَتة لاعتلال الشبكية السكري خفض ضغط الدم المرتفع والتحكم الصارم في مستويات الغلوكوز في الدم. إلا أن الأدلة العلمية المتزايدة تدعم أيضًا دور الالتهاب في التسبب بهذا المرض [119].

لدعم هذه الفرضية، تم رصد ارتفاع مستويات عدد من السيوكينات المحفزة للالتهاب (pro-inflammatory cytokines) في الجسم الزجاجي لمرضى المراحل المتقدمة من اعتلال الشبكية السكري [120]. كما أن العلاج بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) يمنع أو يؤخر تقدم المرض في النماذج الحيوانية.

وقد أظهرت دراسات حديثة ارتفاع مستويات البروستاغلاندين (PGE2) في عينات مأخوذة من الجسم الزجاجي لمرضى يعانون من اعتلال الشبكية السكري التكاثري (Proliferative Diabetic Retinopathy – PDR)، حيث ارتبط هذا الارتفاع بمستويات عامل VEGF في الجسم الزجاجي نفسه. وهذا يدعم فرضية الدور الممرض للبروستاغلانديات في اعتلال الشبكية السكري [121].




**الشكل (7):** اعتلال الشبكية السكري.

### 1.3.6. العلاج الجهازي والعلاج الموضعي:

تم تقييم الفائدة العلاجية لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التي تؤخذ عن طريق الفم (جهازية) لعلاج اعتلال الشبكية السكري في عدد من الدراسات السريرية. لوحظ لأول مرة منذ نصف قرن أن مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي الذين يتناولون الساليسيلات (مشتقات الأسبرين) كانوا أقل إصابة باعتلال الشبكية السكري [122]. ثم تم فحص هذه الملاحظة لاحقاً في دراستين سريريتين كبيرتين متعددتي المراكز.

دراسة العلاج المبكر لاعتلال الشبكية السكري (ETDRS)، التي فحصت تأثير تناول 650 ملغ من الأسبرين على اعتلال الشبكية السكري المتقدم [123] ودراسة الديبيريدامول والأسبرين لاعتلال الأوعية الدقيقة السكري (DAMAD) [124]، التي اختبرت تأثير تناول 990 ملغ من الأسبرين في المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري المبكر.

بينما لم يتم العثور على فائدة كبيرة في المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري المتقدم في دراسة ETDRS، لوحظ تأثير ملحوظ في دراسة DAMAD، حيث تبين أن الجرعات الأعلى من الأسبرين تبطئ تطور أمهات الدم الدقيقة في الشبكية. وتدعم هذه الملاحظة الأخيرة دراسة عشوائية مدتها 3 سنوات حيث منع مضاد الالتهاب غير الستيروئيدي سوليندال تطور وتقدم اعتلال الشبكية السكري [125].

وبالمثل، أظهرت تجربة سريرية استباقية محكومة أجراها المعهد الوطني للعيون أن تناول السيليكوكسيب عن طريق الفم قلل بشكل ملحوظ من تسرب الأوعية الدموية لدى مرضى اعتلال الشبكية السكري [126]. وأخيراً، أفادت تجربة سريرية معشاة حديثة أجرتها شبكة أبحاث اعتلال الشبكية السكري السريرية (DRCR) أن الحقن داخل الجسم الزجاجي للستيرويد القشري (تريامسينولون أسيتونيد) قلل بشكل ملحوظ من تطور اعتلال الشبكية السكري، مما يدعم بشكل إضافي العلاجات القائمة على مضادات الالتهاب [127].

هناك تقارير حالات تُفيد بحدوث تحسن تشريحي وبصري مع استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الموضعية لعلاج الوذمة البقعية السكرية. فقد وصف هاريبراساد وزملاؤه عدة مرضى يعانون من وذمة بقعية (معظمهم كان مصاباً بالوذمة البقعية الكيسية) عولجوا بالنيبافيناك 0.1% [128].

خضع مريض واحد للعلاج من الوذمة البقعية السكرية لمدة ستة أشهر، حيث تحسن سمك الشبكية، مع تحسن في حدة البصر بشكل ملحوظ. في دراسة أخرى، عولجت ست عيون لخمسة مرضى بالنيبافيناك 0.1% للوذمة البقعية السكرية لمدة متوسطها 210 أيام [129]. تحسنت حدة البصر بشكل ملحوظ. كما تحسن متوسط سمك منطقة النقرة في شبكيات العيون المعالجة.

## 7. استخدام ال NSAIDs في علاج مرض ألزهايمر:

### 1.7. مرض ألزهايمر:

أُجريت عدة دراسات لتقييم آثار مضادات الالتهاب غير الستيرويدية على الأمراض التنكسية العصبية مثل مرض ألزهايمر والتصلب المتعدد ومرض باركنسون والتصلب الجانبي الضموري، حيث أشارت التقارير إلى دور الالتهاب في الآلية الإمراضية للأمراض التنكسية العصبية [130].

ينشأ الالتهاب في الدماغ بشكل رئيسي بواسطة نوعين متميزين من الخلايا الدبقية: الخلايا النجمية (astrocytes) والخلايا الدبقية الصغيرة (microglia) [131].

يقوم بروتين بيتا أميلويد (Aβ) وبروتين طلائع الأميلويد (APP) بتنشيط إطلاق السيتوكينات من الخلايا الدبقية الصغيرة والخلايا النجمية والخلايا العصبية، كما يعززان التعبير عن بروتين بيتا أميلويد وترسبه [132].

العامل المهم في بدء عملية الالتهاب هو الإنترلوكين-1 (IL-1)، الذي ينتج العديد من التفاعلات التي تسبب الخلل الوظيفي وموت الخلايا العصبية. ومن السيتوكينات المهمة الأخرى في الالتهاب العصبي الإنترلوكين-6 (IL-6) وعامل نخر الورم ألفا (TNF-α). بينما تمتلك سيتوكينات أخرى مثل الإنترلوكينات IL-4 و IL-10 وعامل النمو المحول بيتا (TGF-β) تأثيرًا إيجابيًا حيث تقوم بتقليل إنتاج السيتوكينات المحفزة للالتهاب، مما يحمي الدماغ [133].

أدى الاعتراف بدور العملية الالتهابية في أمراض التنكس العصبي إلى التحقيق في الاستخدام المحتمل لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية في الوقاية من وعلاج مرض ألزهايمر (AD)، ومرض باركنسون (PD)، ومرض هنتنغتون (HD)، والتصلب المتعدد (MS)، والتصلب الجانبي الضموري (ALS). كما تم اختيار أهداف جزيئية وخَلوية محتملة للدراسات قبل السريرية والسريرية لإثبات الوظيفة العلاجية لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية في علاج أمراض التنكس العصبي [134].

## 2.7. الأدلة السريرية:

أكدت الأدلة من الملاحظات الوبائية أن الأفراد المصابين بالتهاب المفاصل لديهم انخفاض في معدل الإصابة بمرض ألزهايمر[135]. قامت مراجعة منهجية وتحليل شمولي للدراسات القائمة على الملاحظة المنشورة بين عامي 1966 و2002، والتي فحصت دور استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في الوقاية من مرض ألزهايمر، بتحديد أن الاستخدام طويل الأمد لهذه الأدوية قد يحمي من الإصابة بمرض ألزهايمر [136].

أفادت تجربة كبيرة تسمى تجربة الوقاية من التهاب ألزهايمر (ADAPT) أن الأفراد الذين لا تظهر عليهم أعراض المرض والذين عولجوا بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية التقليدية مثل النابروكسين شهدوا انخفاضًا في معدل الإصابة بألزهايمر، ولكن فقط بعد مرور 2 إلى 3 سنوات.

أفادت دراسة معيارية مزدوجة التعمية، خاضعة للتحكم بالعلاج الوهمي (placebo–controlled) واستمرت لمدة 6 أشهر، عن نتائج مقبولة للإندوميتاسين، وهو من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية المعروفة بقدرتها على عبور الحاجز الدموي الدماغي. ضمت هذه الدراسة حوالي 44 مريضًا يعانون من مرض ألزهايمر المحتمل (probable AD) وكانت درجة اختبار الحالة العقلية المصغر (MMSE) لديهم 16 أو أعلى.

تم قياس الفعالية من خلال دراسة التغيرات في الإدراك خلال الـ 6 أشهر من العلاج. خلصت هذه الدراسة إلى أن جرعة الإندوميتاسين اليومية البالغة 100–150 ملغ أظهرت نشاطًا واقيًا للأعصاب في المرضى المصابين بمرض ألزهايمر بدرجة خفيفة إلى متوسطة مقارنة بمجموعة العلاج الوهمي [137].

على الرغم من عدم وضوح ما إذا كان الإنزيم COX–1 أو COX–2 أو كليهما هو المسؤول عن النشاط الواقي للأعصاب، إلا أن النيميسوليد – وهو مثبط انتقائي لإنزيم COX–2 – أظهر نتائج مُرضية في دراسة استطلاعية معشاة. صُممت الدراسات لقياس كل من الفعالية والأحداث الضارة المرتبطة بمضاد الالتهاب غير الستيرويدي نيميسوليد في مرضى ألزهايمر. خضع حوالي 40 متطوعًا لدراسة استطلاعية معشاة وتم تقسيمهم إلى مجموعتين متساويتين. كانت النتائج مبهرة إلى حد كبير عند العلاج طويل الأمد ووجد أن الآثار الضارة كانت خفيفة [138].

تم اختبار حوالي 20 من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية شائعة الاستخدام لقياس تأثيرها على بيبتيد أميلويد بيتا 42 (Aβ42) في مزارع الخلايا، وأظهر بعضها نشاطًا أفضل عن طريق خفض مستويات Aβ42. اختُبرت هذه الفئات من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية على فئران معدلة وراثيًا (transgenic mice)، وكانت النتائج النهائية كما يلي:

الأدوية التي أدت لتخفيض مستويات Aβ42 في أدمغة الفئران:

الإندوميتاسين(Indomethacin) ، ديكلوفيناك(Diclofenac) ، ديفلونيسال(Diflunisal) ، فلوربيبروفين (Flurbiprofen)، إيبوبروفين(Ibuprofen) ، فينوبروفين(Fenoprofen) ، حمض الميكلوفيناميك (Meclofenamic acid)، سولينداك (Sulindac).

الأدوية التي لم تؤثر على مستويات Aβ42 :

نابوميتون(Nabumetone) ، كيتوبروفين(Ketoprofen) ، أسبرين(Aspirin) ، نابروكسين (Naproxen)

تقترح هذه الدراسة أن الجرعات الموصى بها من بعض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية يمكنها خفض مستوى Aβ42.

وُجد أن حمض الميفيناميك، وهو مشتق من حمض الأنثران(anthranilic acid) ilic ويُصرف بشكل متكرر كأحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، يستطيع أن يقلل من موت الخلايا العصبية كما وُجد أن حمض الميفيناميك يمتلك القدرة على تقليل تراكم كل من الأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS) وأكسيد النيتريك.

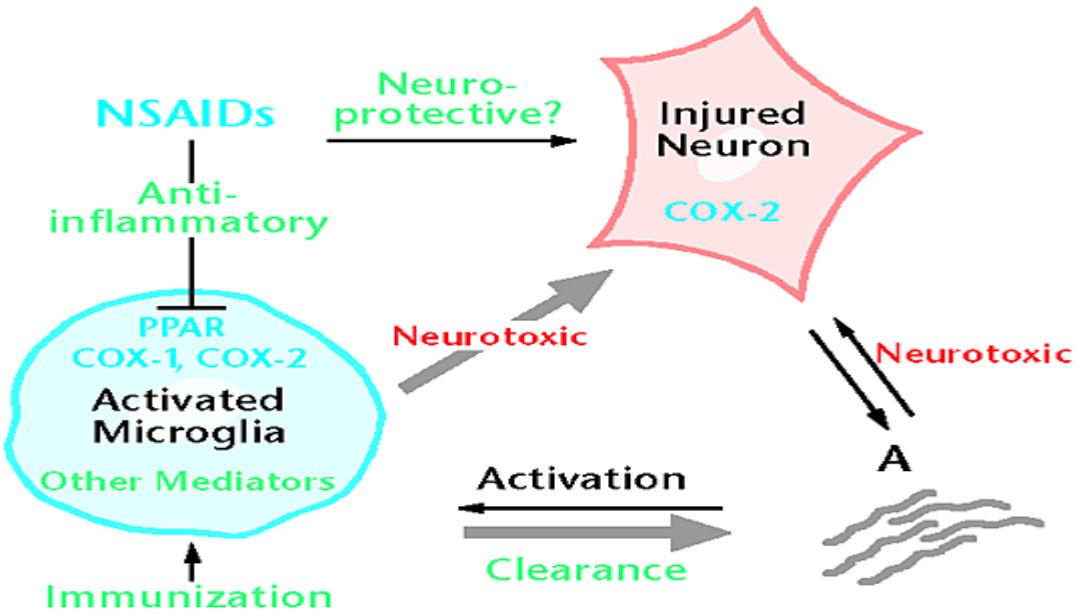
تم إثبات الإمكانات العلاجية وكذلك الآلية الواقية للأعصاب لحمض الميفيناميك من خلال إجراء دراسات في المختبر (in vitro) وفي الجسم الحي (in vivo) [139]. أشارت الدراسة المخبرية (in vitro) إلى أنه نتيجة النشاط التثبيطي لحمض الميفيناميك على تراكم ROS وأكسيد النيتريك يمكنه إطلاق السيتوكروم c من الميتوكوندريا ومنع تحفيز إنزيم كاسباس-3. إضافة إلى ذلك، يقوم بتعزيز بقاء الخلية من خلال الزيادة في التعبير عن البروتين المضاد للاستماتة Bcl-XL.

ومن خلال الدراسة على الكائن الحي (in vivo) والتي أجريت على نموذج فئران تجريبية لمرض ألزهايمر تم حقنها بـ Aβ1-42، اتضح أن حمض الميفيناميك يمكنه تحسين الوظيفة الإدراكية [140]. أظهر السيلكوكسيب أيضًا بعض النتائج الناجحة في تجربة استمرت 18 شهرًا، وكانت معشاة، مزدوجة التعمية، خاضعة للتحكم بالعلاج الوهمي، وذات مجموعات متوازية. أعطيت جرعة يومية مقدارها إما 200 أو 400 ملغ لمجموعة سكانية تتراوح أعمارهم بين 40-80 عامًا ويعانون من شكاوى بسيطة في الذاكرة.

خلال الدراسة، عانى المشاركون من آثار جانبية معدية معوية. وعلى الرغم من هذه الآثار الضارة، فإن الاستخدام اليومي للسيلكوكسيب حسّن الأداء الإدراكي [141] وعزز استقلاب الغلوكوز في الفص الجبهي في الدماغ. خلصت الدراسة السابقة إلى أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية قد يكون لديها القدرة على تحسين الوظائف الإدراكية لدى الأشخاص الذين يعانون من شكاوى إدراكية بسيطة مرتبطة بالعمر، قبل تطور التغيرات العصبية [142].

توصلت دراسة أخرى إلى أن المصاوغ الضوئي S للإيبوبروفين هو الذي أظهر نشاطًا واقيًا للأعصاب، وذلك من خلال تنظيم الإجهاد التأكسدي وتقليل التعبير عن بروتين سايكلوفيلين A (CYP-A). وبناءً على ذلك، تقترح الدراسة أنه من خلال عدة مسارات خلوية، يمكن للإيبوبروفين أن يقلل من خطر الإصابة بمرض ألزهايمر [143].

كشفت دراسة للعلاج الوقائي باستخدام الإيبوبروفين على فئران معدلة وراثيًا تحمل ثلاث جينات متحورة لمرض ألزهايمر (XTg–AD3) في عمر صغير عن انخفاض كبير في تراكم بروتين أميلويد بيتا (Aβ) داخل الخلايا العصبية، وتحسن في الأداء الإدراكي، بالإضافة إلى تثبيط الاستجابة المناعية لبروتين تاو المفرط الفسفرة. أظهرت المجموعة المعالجة نشاطًا تعليميًا محسنًا مشابهًا للمجموعة الشاهدة من الفئران الطبيعية من نفس العمر. في المقابل، أظهرت المجموعة غير المعالجة عجزًا ملحوظًا في تعلم المهام.

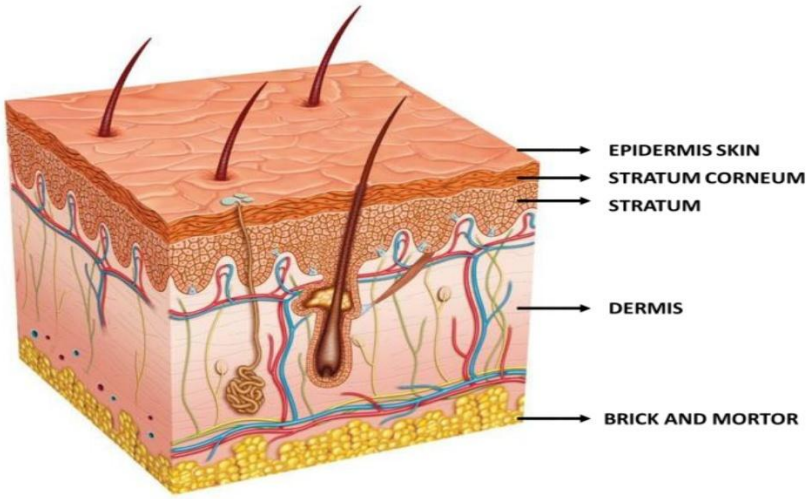



**الشكل (8):** دور مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في مرض ألزهايمر.

## 8. استخدام طرق الإيصال الحديثة عن طريق الجلد لتقليل الآثار الجانبية لل NSAIDs:

يعتبر الجلد، أكبر أعضاء الجسم وهو يمثل حاجز الدفاع الرئيسي ضد العوامل الخارجية ويحافظ على الاستتباب [144]. يتكون الجلد من ثلاث مكونات هيكلية أساسية: البشرة، والأدمة، والنسيج تحت الجلدي.

تتكون البشرة من خمس طبقات مكونة من الخلايا الظهارية، إحداها هي الطبقة الخارجية للجلد، والمعروفة باسم الطبقة القرنية (Stratum Corneum – SC). يبلغ سمك الطبقة القرنية عادةً ما بين 10 إلى 20 ميكرومتر، وتحتوي على 15% من الماء، وتتكون من عنصرين هيكليين أساسيين: الخلايا القرنية (corneocytes) والدهون بين الخلايا (intercellular lipids) [145]. تؤدي الطبقة القرنية وظيفة الطبقة الوقائية الرئيسية ضد الامتصاص عبر الجلد، حيث يقلل تركيبها المتقرن من النفاذية بشكل كبير للمواد الذائبة في الماء [146].




**الشكل (9):** مخطط يوضح التركيب متعدد الطبقات للجلد.

بشكل عام، تقدم أنظمة إعطاء الأدوية عبر الجلد فوائد ملحوظة في التطبيقات الطبية للأدوية التي يكون لها تأثير مستهدف محدد في الجسم البشري، وتُعتبر واحدة من أفضل الطرق لإعطاء الأدوية. فهي تقلل من الآثار الجانبية الجهازية، تتحكم في إطلاق الدواء وتطيل مدته، ويمكن أن تكون بديلاً عن طرق الإعطاء الفموية التي تواجه تحديات بالنسبة للأدوية ذات الامتصاص غير المستقر في الجهاز الهضمي [147].

ومع ذلك، لاختراق طبقات الجلد الأعمق، يجب على الدواء التغلب على حاجز الطبقة القرنية. لكي يحدث هذا، يجب أن تكون المواد الدوائية صغيرة (أقل من 500 دالتون)، متوافقة، وذات قابلية للذوبان في الماء والدهون [148].

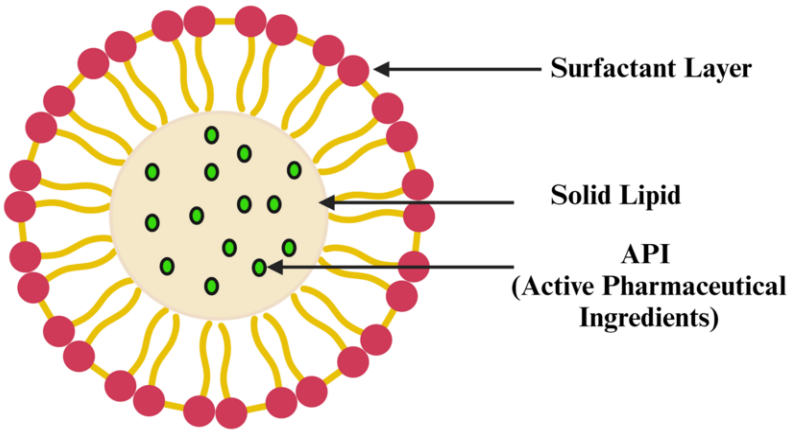
## 1.8. جسيمات الدهون الصلبة النانوية (SLNs):

جسيمات الدهون الصلبة النانوية (SLNs) هي جسيمات صلبة نانوية الحجم تتراوح أبعادها من 50 إلى 1000 نانومتر، وهي تعمل كحوامل وتتكون من دهون طبيعية مثالية لعلاج البشرة المتهيجة أو المصابة [149]. تتميز SLNs بأنها غير مكلفة وغير سامة. هذه الخصائص بالإضافة لقدرتها على احتواء المركبات المحبة للدهون والمحبة للماء، تجعلها مرشحة مثالية لإيصال المركبات التجميلية والدوائية عبر الجلد [150].

تُشكّل جسيمات الدهون الصلبة النانوية (SLNs) غشاءً رقيقاً على الجلد، مما يقلل من فقدان الرطوبة ويعزز ترطيب البشرة. يؤدي حجمها الصغير إلى زيادة سطح تلامس الأدوية مع الجلد، مما يعزز اختراق مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. أظهرت الأبحاث بشكل خاص نتائج واعدة في توصيل الإيبوبروفين عبر الجلد، لا سيما في كفاءة الاحتواء والإطلاق المنضبط [151].

بالإضافة إلى ذلك، أعدّ فام وزملاؤه محاليل SLN تحوي تراكيز مرتفعة من الإيبوبروفين، وتم دمجها بنجاح في شبكة مستقرة وموحدة. وقد أدى ذلك إلى تعزيز اختراق الإيبوبروفين عبر الجلد وتحسين التأثيرات المضادة للالتهاب والمسكنة مقارنة بالمنتجات التجارية. بعد ساعة واحدة التطبيق، تم اكتشاف SLN المحمل بالدواء داخل الخلايا، وخاصة في السيتوبلازم [152].

أخيرًا، قام بيركي وزملاؤه بتحضير جسيمات SLN محملة بـ فلوربيبروفين لتوصيل الأدوية عبر الجلد بطريقة استحلاب المذيبات [153]. حيث ساهمت انخفاض اللزوجة، وتقليل التوتر السطحي، والخصائص المحبة للدهون في تعزيز اختراق الدواء في كلا التركيبتين المغلفة وغير المغلفة من SLN.




**Solid Lipid Nanoparticle (SLN)**

**الشكل (10):** جسيمات الدهون الصلبة النانوية.

## 2.8. الحويصلات النانوية:

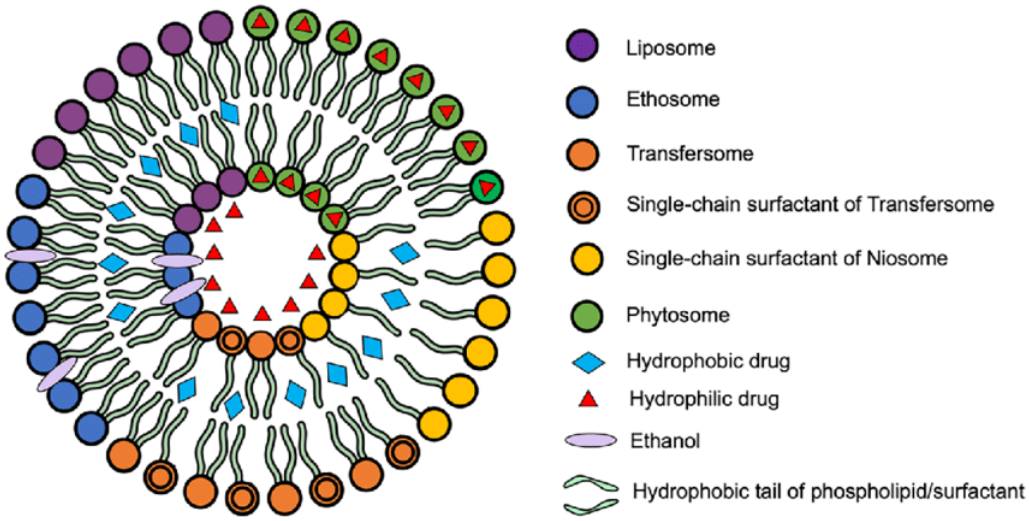
تُعد الأنظمة الحويصلية النانوية من بين أكثر الأساليب الكيميائية الواعدة، والتي تتكون من طبقات ثنائية مزدوجة التجاذب ذاتية التجميع في بيئة مائية. فهي قادرة على نقل كل من المواد المحبة للماء (المحتواة في طور مائي داخلي) بينما تخزن الأدوية الذائبة في الدهون في الطبقة الثنائية. تزيد هذه الأنظمة من التوافر الحيوي للأدوية المغلفة وتزيد من تنظيم الامتصاص الجهازي أيضًا [154]. يتم تصنيف أنظمة الحويصلات إلى أنواع مختلفة، مثل الليبوسومات والترانسفيرسومات.

أكثر أنظمة الحويصلات استخدامًا هي الليبوزومات. الليبوزومات هي حويصلات كروية مصنوعة من الفوسفوليبيدات والكوليسترول، والتي تعد مكونات أساسية في الأغشية الخلوية، مما يساهم في سلامتها وتوافقها العالي مع الجسم. تعزز الليبوزومات نقل الأدوية من خلال الامتزاز على الجلد، والاندماج مع التركيب الدهني للطبقة القرنية، وتبادل الدهون بين الأغشية الحويصلية والخلوية [155].

قارن شاو وزملاؤه بين الكريم أو الجل وحوامل الأدوية الليبوزومية، ولوحظ أن الأخيرة توفر خيارًا أفضل لإيصال الإيبوبروفين عبر الجلد. كما أعد كومار وزملاؤه ليبوزومات محملة بالفلوربيبروفين بتقنية ترطيب الغشاء الرقيق، واستنتجوا أن أنظمة إيصال الأدوية الليبوزومية ذات الإطلاق المنضبط المُصممة حديثًا قد تكون مثالية وفعالة في علاج الألم خلال 24 ساعة [156].

ومع ذلك، فإن الليبوزومات التقليدية لا تخترق البشرة الحية أو الدورة الدموية الجهازية بشكل كبير، مما يجعلها مفيدة للتطبيق الموضعي أكثر من الإيصال عبر الجلد [157].

لذلك، قدم سيفك وبلوم الجيل الأول من الحويصلات فائقة التشكل/المرنة، المسماة الترانسفيروزمات، التي تعتبر واحدة من أهم حوامل الأدوية عبر الجلد. إلى جانب الفوسفوليبيدات، فإن غشائها يحتوي على مواد خافضة للتوتر السطحي أحادية السلسلة، المعروفة عادة باسم منشطات الحافة [158]. تضعف منشطات الحافة الطبقة الدهنية الثنائية للحويصلات، مما يعزز مرونتها وقابليتها للتشكل. على وجه التحديد، تقوم بتعديل مرونة الغشاء، مما يسمح بمرور الدواء بشكل أسهل من خلال مسام الجلد وبشكل تلقائي [159].




**الشكل (11):** بنية الحويصلات النانوية.

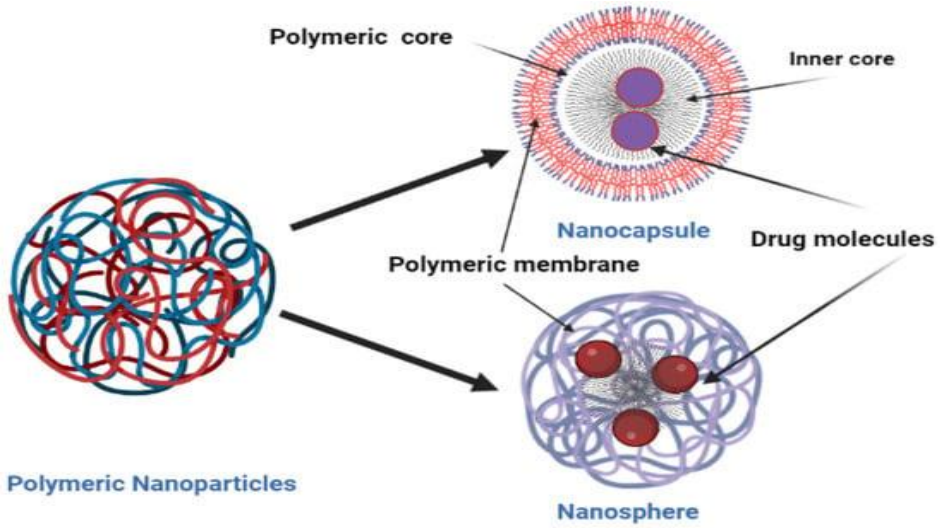
## 3.8. الجسيمات النانوية البوليمرية (PNPTs):

مع تطور تكنولوجيا النانو في علم البوليمرات، تم البحث في الجسيمات النانوية البوليمرية كحوامل للمركبات الصيدلانية للتطبيقات الجلدية وعبر الجلد [160]. الجسيمات النانوية البوليمرية (PNPTs) هي جسيمات غروية، يتراوح حجمها بين 1 و1000 نانومتر، وتحتوي على المكونات الصيدلانية الفعالة في الداخل أو ممتصة على البوليمر [161].

يتم إنتاجها من خلال بلمرة المواد القابلة للتحلل الحيوي في أغلب الأحيان يتم اختيار الكيتوزان ولكن أيضًا يمكن الجيلاتين وحمض البولي لاكتيك [162]. تتميز PNPTs بقوتها الميكانيكية العالية , إلا أنها غير قادرة على اختراق الفتحات المساوية أو الأصغر من أبعادها.

على الرغم من هذه المشكلة، فإن استخدامها في تزايد نظراً إلى الاستقرار الكبير لهذه الجزيئات، والذي يجعلها يجعلها مقاومة للتحلل. هذه السمة تسمح بالاحتفاظ بالأدوية داخل PNPTs لفترات ممتدة، مما يسهل إطلاقها التدريجي وانتشارها في الطبقات الأعمق من الجلد [163].

بالإضافة إلى ذلك، يمكنها التغلب على بعض مشاكل حوامل الدهون الأخرى، مثل حماية الأدوية غير المستقرة من التحلل والتأكد من الإطلاق المستمر لتقليل الآثار الجانبية. أظهرت العديد من الدراسات التي تشمل التراكيب الموضعية للإيبوبروفين عمر النصف القصير لهذا الدواء , وبالتالي يمكن استخدام هذه الجسيمات للحفاظ على الإطلاق المنضبط للدواء [164].




**الشكل (12):** الجسيمات النانوية البوليمرية.

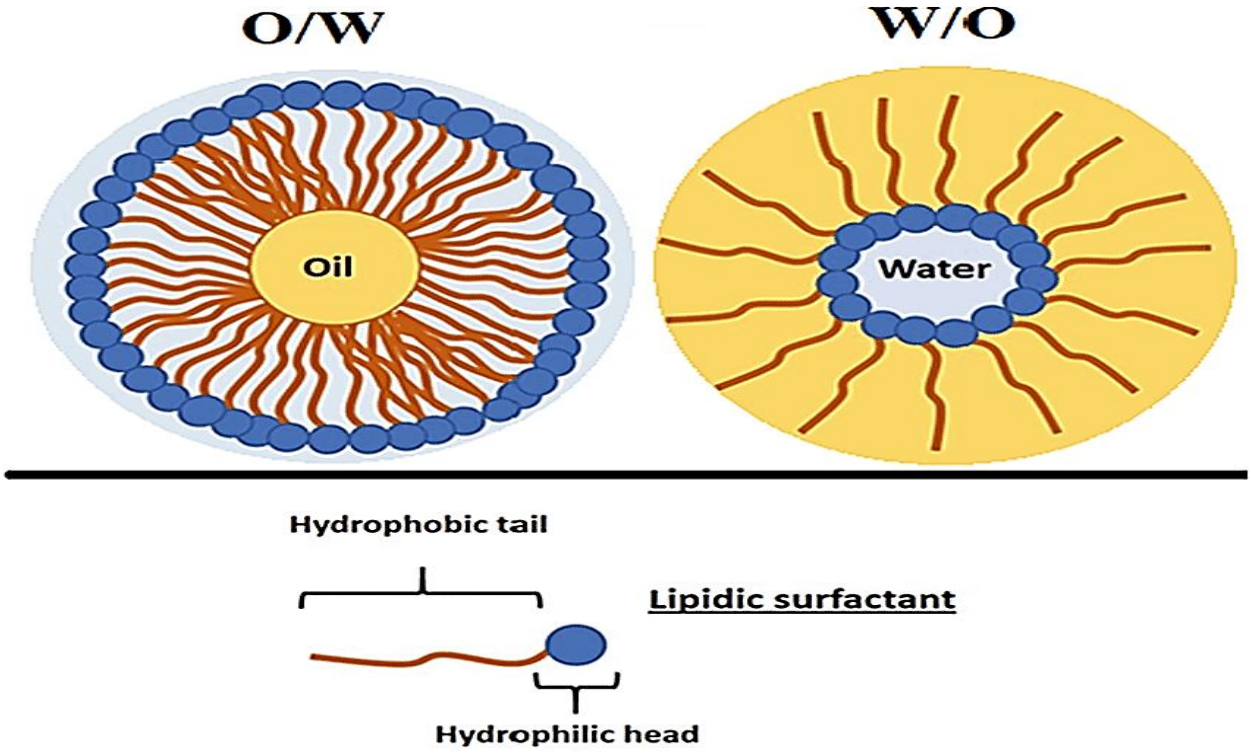
## 4.8. المستحلبات النانوية (NEs):

تتكون المستحلبات من خليط غرواني مستقر من قطرات الزيت المعلقة في الماء أو العكس. اعتمادًا على حجم الجسيمات، يمكن توصيفها كمستحلبات دقيقة أو مستحلبات نانوية. عادةً ما تسمى المستحلبات نانوية عندما يكون حجم الجسيمات أقل من 100 نانومتر [165]. تصنف المستحلبات النانوية إلى ثلاث مجموعات حسب تركيبها: (أ) زيت في الماء (O/W): حيث يكون طور الزيت مشتتًا في الطور المائي؛ (ب) ماء في الزيت (W/O): حيث يكون طور الماء مشتتًا في طور الزيت [166]؛ و(ج) مستحلبات ثنائية الاستمرارية/متعددة: حيث تتناثر مجالات من أطوار الزيت والماء في النظام. تفضل المستحلبات النانوية لإيصال الأدوية عبر الجلد نظراً إلى تفاعلها السريع مع خلايا الجلد، والذي يسهله سيولتها وبنيتها المستقرة بسبب العوامل الخافضة للتوتر السطحي [167].

وقد ثبت أنها تعمل كحوامل فعالة لمختلف الأدوية نظراً إلى تركيبها وبنيتها. تعمل العوامل الفعالة على السطح كمعززات اختراق للجلد (CPEs) ويمكن أن تعزز ذوبان المركبات قليلة الذوبان [168].

ركزت أبحاث مكثفة على تطوير وتقييم أنظمة قائمة على المستحلبات النانوية (NEs) لإيصال مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، بما في ذلك الإيبوبروفين (IBU) والكيتوبروفين (KTP) والفلوربيبروفين (FB). على سبيل المثال، قام إسماعيلي، بهاري فر، وأماني [169] بفحص النشاط المضاد للالتهابات لمستحلبات IBU النانوية مقارنة بالمنتجات التجارية، وقدموا صور مجهر إلكتروني نافذ (TEM) لمستحلب نانوي يحتوي على 5% من IBU. تم تقديم مستحلبات زيت في الماء (O/W) كنموذج ناجح لإيصال الأدوية الكارهة للماء عبر الجلد، حيث تؤكد الدراسات المخبرية أن المستحلبات النانوية تزيد فعالية إيصال IBU عبر الجلد.

بالإضافة إلى ذلك، أنتج لوكا وزملاؤه مستحلباً نانوياً يحتوي على KTP ودرسوا اختراقه للجلد في المختبر مقارنة بمجموعة شاهدة [170]. ولوحظ إطلاق 85% من KTP من المستحلب النانوي، بينما أطلق فقط 49% من المستحضر الذي تلقته المجموعة الشاهدة بعد 8 ساعات. مكّن المستحلب النانوي الحاوي على KTP من تسهيل اختراق الجلد وإطالة مدة بقائه في البشرة والطبقة القرنية.

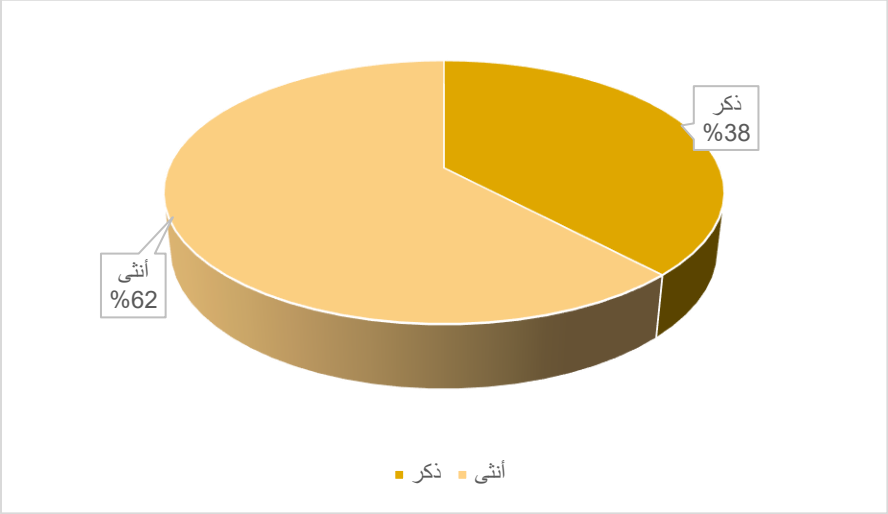



**الشكل (13):** صورة توضيحية لتركيب المستحلبات النانوية.

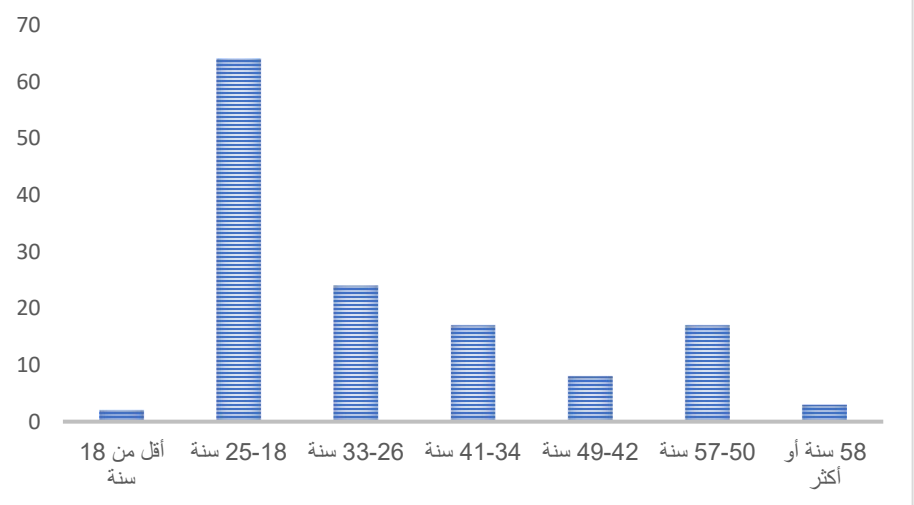
# الاستبيان:

تم إنشاء هذا الاستبيان من أجل معرفة مدى وعي المجتمع السوري بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ودورها في علاج العديد من الأمراض المستعصية وتحسين جودة حياة المرضى. بالإضافة إلى دور طرق الإيصال الحديثة في تحسين فعالية العلاج وتقليل الآثار الجانبية. بلغ عدد المشاركين 159 شخصاً وكانت النتائج كالتالي:

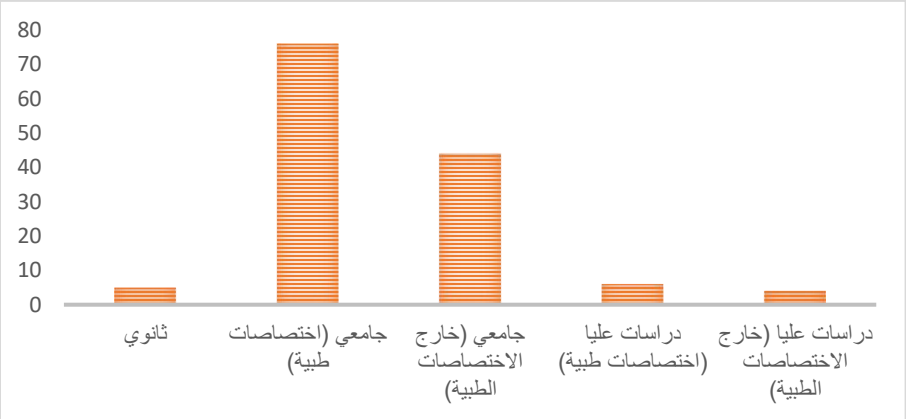
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



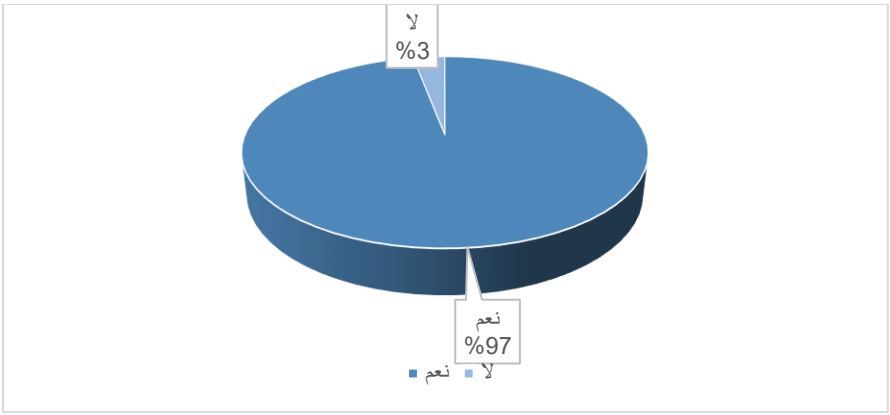

2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



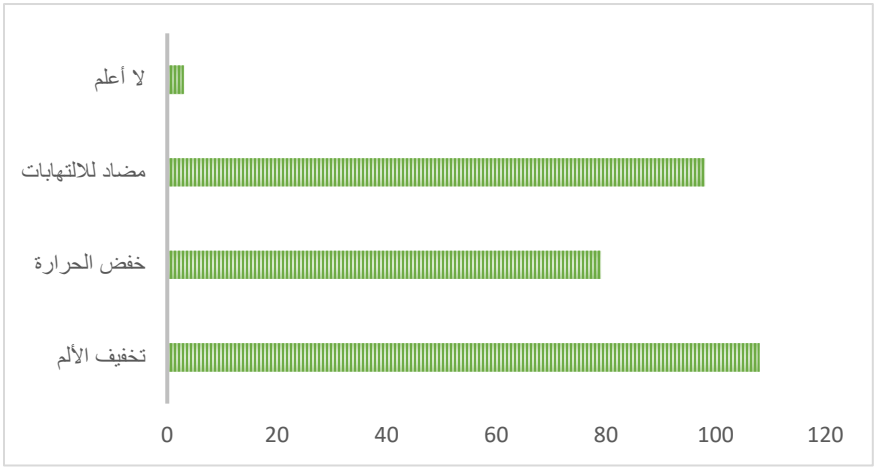
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



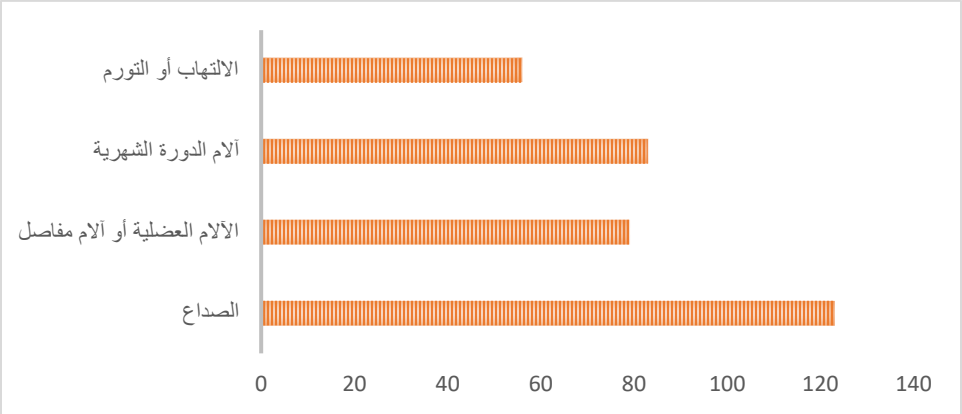

4. هل سمعت من قبل عن مصطلح "مضادات الالتهاب غير الستيرويدية" أوNSAIDs ؟ (إيبوبروفين، نابروكسين، ديكلوفيناك)؟



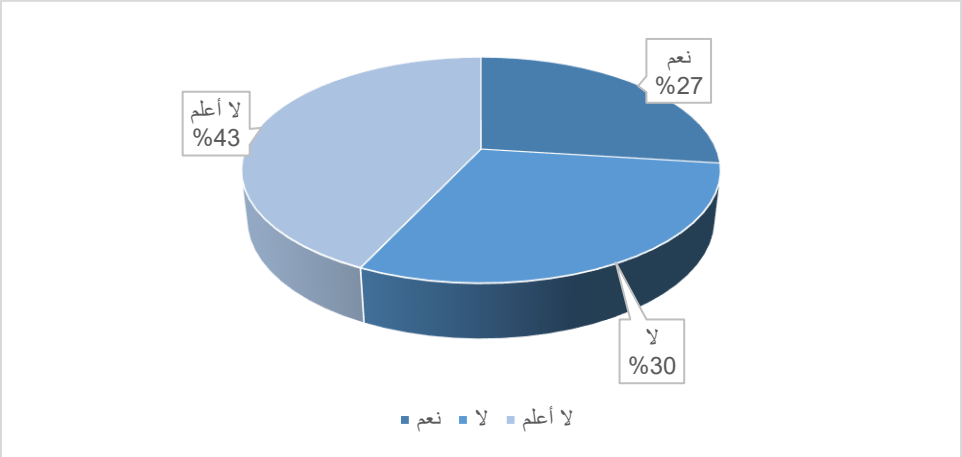

5. ما هي الاستخدامات الشائعة التي تعرفها لهذه الأدوية؟ (يمكن اختيار أكثر من إجابة)



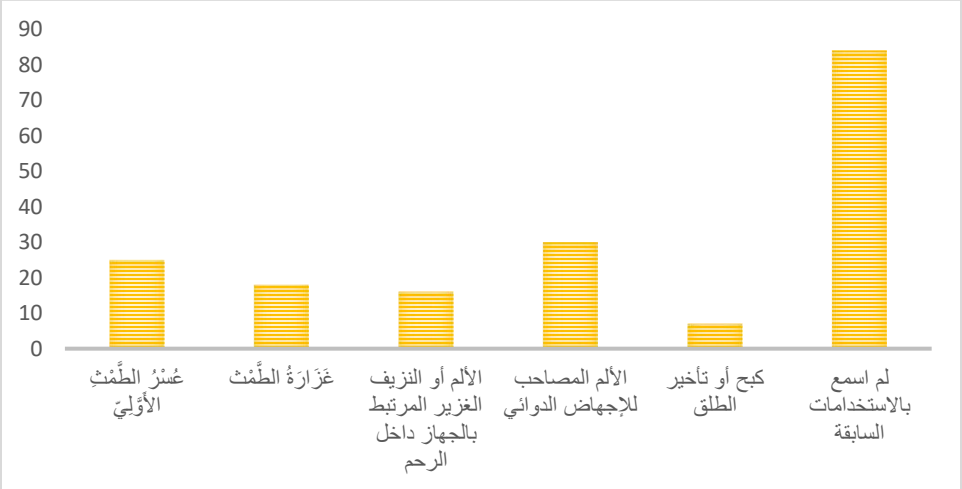
6. ما هو السبب الرئيسي لاستخدامك لهذه الأدوية؟ (يمكن اختيار أكثر من إجابة)



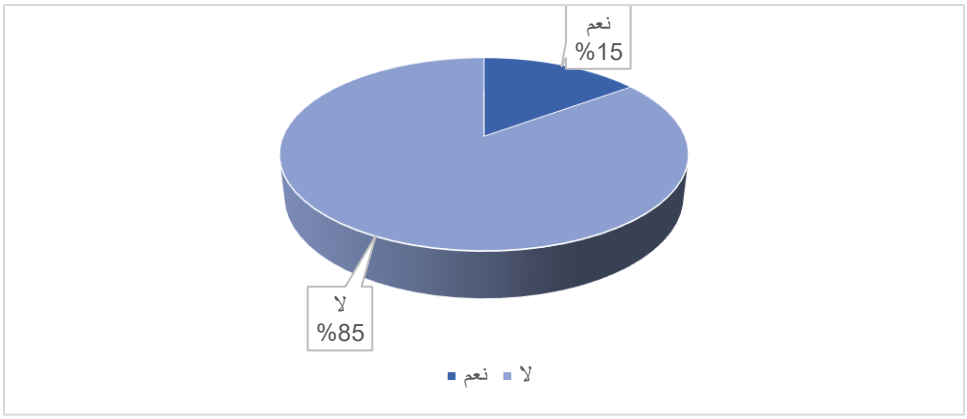

7. برأيك هل يمكن استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في علاج السرطان؟



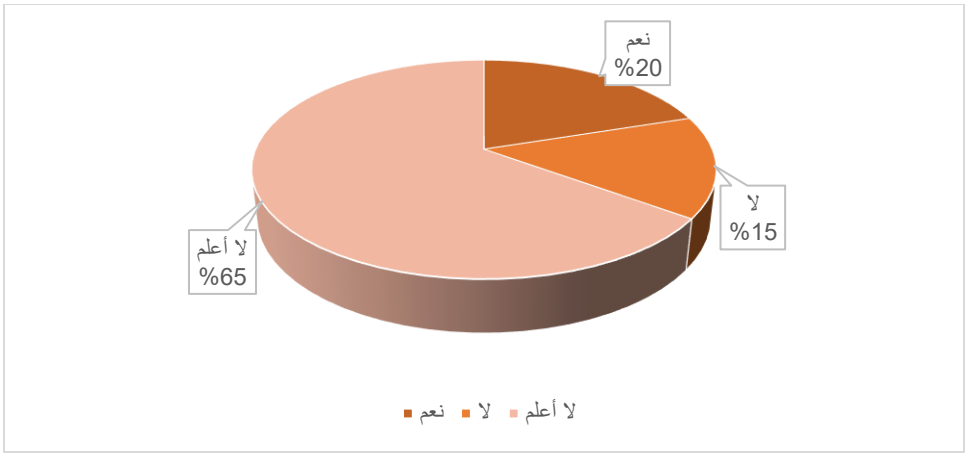

8. حسب معرفتك ما هي استخدامات مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في أمراض النساء؟



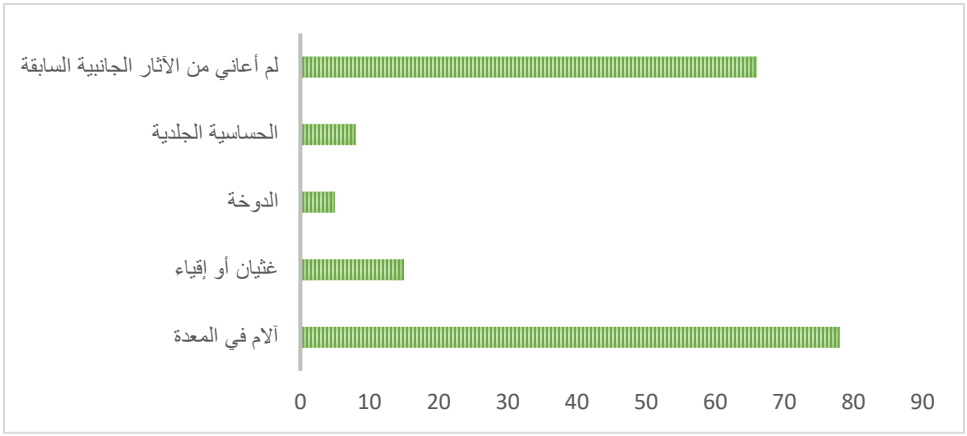
9. هل سمعت عن استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في علاج أمراض شبكية العين (مثل التنكس البقعي المرتبط بالعمر، الوذمة البقعية السكرية واعتلال الشبكية السكري)؟



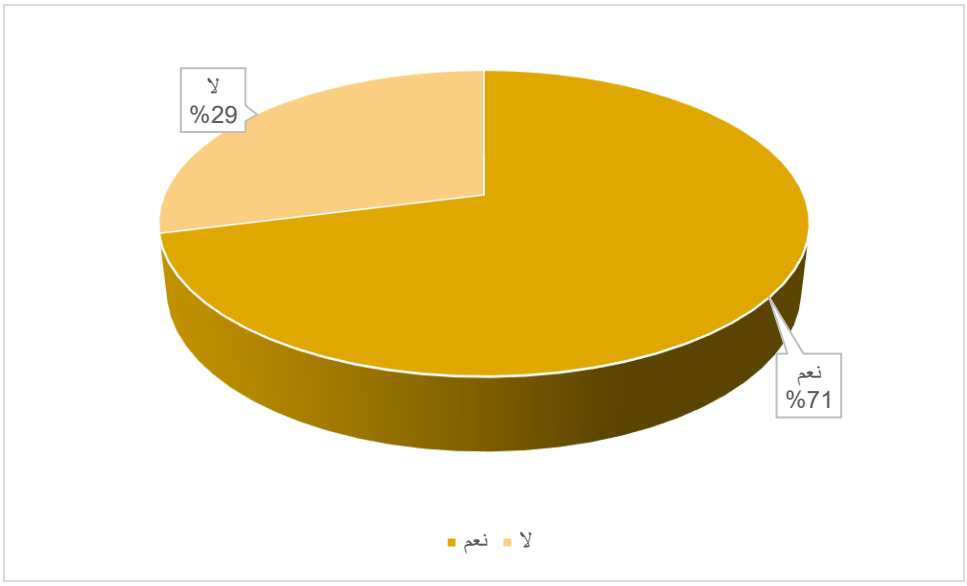

10. برأيك هل يمكن استخدام ال NSAIDs في تحسين حالة مرضى ألزهايمر؟



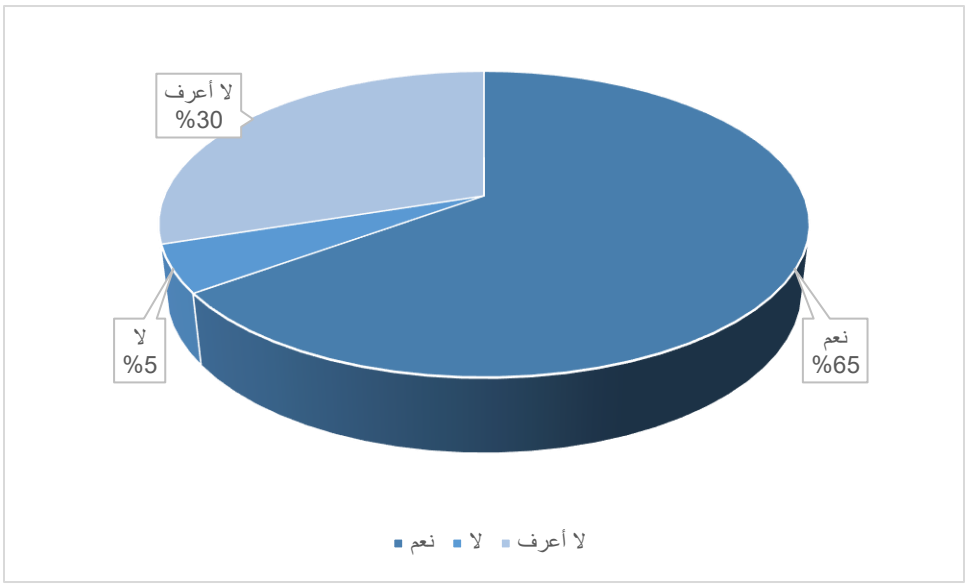

11. ما هي الآثار الجانبية التي تعاني منها بعد تناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية؟



12. هل سمعت عن استخدام طرق الإيصال الحديثة (الجسيمات النانوية) عن طريق الجلد لإعطاء NSAIDs:




13. برأيك هل النهج السابق فعال وسيكون له دور في تقليل الآثار الجانبية الناجمة عنها؟



## الحالة السريرية:

### معلومات المريض:

- العمر: 54 سنة
- الجنس: ذكر
- المهنة: موظف إداري
- التشخيص الأساسي: داء السكري من النوع الثاني، اعتلال الشبكية السكري.

### التاريخ المرضي:

- مرض السكري: تم تشخيصه منذ 12 عامًا.
- العلاج الحالي للسكري: ميتفورمين 1000 ملغ مرتين يوميًا، حقن إنسولين غلارجين قبل النوم.
- ارتفاع ضغط الدم (يتم علاجه بـ Lisinopril 10 ملغ يوميًا)

### الشكوى الرئيسية:

يشكو المريض من تشوش في الرؤية المركزية في العين اليسرى على مدى الأشهر الثلاثة الماضية، مع صعوبة في القراءة والتعرف على الوجوه. يذكر أن الرؤية في العين اليمنى أفضل ولكنها ليست واضحة بشكل تام.

### الفحص السريري:

#### حدة البصر:

- العين اليمنى: 40/20
- العين اليسرى: 80/20

**أظهر فحص قاع العين ما يلي:**

- ❖ نزوف دقيقة
- ❖ نزوف نقطية
- ❖ وذمة بقعية منتشرة في كلتا العينين، ولكنها أكثر وضوحًا في العين اليسرى.

**التصوير الوعائي للشبكية:**

لوحظ تسرب وعائي منتشر من النزوف الدقيقة وتضرر الأوعية الدموية في المنطقة البقعية.

**الفحوص مخبرية:**

HbA1c: 7.8%، ضغط الدم: 85/130 mmHg.

**التدبير والعلاج:**

**الخطة العلاجية الأولية:**

نظرًا لطبيعة الوذمة المنتشرة، تم اقتراح العلاج بالحقن داخل الجسم الزجاجي بمضادات VEGF (Ranibizumab) للعين اليسرى كخط أول، وكان الجدول زمني للحقن الأولي (3 جرعات شهرية متتالية).

**العلاج المساعد:**

بعد مناقشة فوائد ومخاطر العلاجات المساعدة، تم وصف:

قطرات عينية من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية: Nepafenac 0.1%

الجرعة: قطرة واحدة في العين اليسرى 3 مرات يوميًا.

**متابعة المريض:**

**بعد شهر واحد من العلاج (بعد حقنتين من مضادات VEGF وبدء Nepafenac):**

- ❖ تحسن طفيف في حدة البصر في العين اليسرى إلى 60/20.
- ❖ تحسن حالة تشوش الرؤية كما ذكر المريض.
- ❖ تظهر صورة الشبكية انخفاضًا في سماكة الشبكية المركزية إلى 380 ميكرون.

**بعد 3 أشهر (بعد 3 حقن من مضادات VEGF واستمرار Nepafenac):**

- ❖ استقرار الحالة. حدة البصر 50/20 في العين اليسرى.
- ❖ انخفاض ملحوظ في السماكة المركزية للشبكية إلى 300 ميكرون.
- ❖ قرر طبيب العيون تمديد الفترة بين حقن مضادات VEGF إلى 6 أسابيع، مع الاستمرار في استخدام Nepafenac.

**بعد 6 أشهر:**

- ❖ تم الحفاظ على تحسن الرؤية، لم يتم ملاحظة أي مضاعفات مرتبطة بالقطرات (مثل ارتفاع ضغط العين، إعتام عدسة العين، أو مشاكل في القرنية).
- ❖ تم تقليل جرعة Nepafenac إلى مرتين يوميًا كعلاج صيانة.

# References


1. Montinari M.R., Minelli S., De Caterina R. The first 3500years of aspirin history from its roots - A concise summary. Vasc.Pharmacol. 2019; 113:1–8.
2. Tsutsumi S., Gotoh T., Tomisato W., Mima S., Hoshino T., Hwang H.J., Takenaka H., Tsuchiya T., Mori M., Mizushima T. Endoplasmic reticulum stress response is involved in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis. Cell Death Differ. 2004;11(9):1009–1016.
3. Gupta A., Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. Curr. Pain Headache Rep. 2016;20(11):62
4. Budoff P.W. Use of mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhea. JAMA. 1979;241(25):2713–2716.
5. Kowalski M.L., Makowska J.S. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? Allergy Asthma Immunol Res. 2015;7(4):312–320.
6. J.O.B.F.J.R.A. Chicoine, Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in: J.F.K.J.D.M.J. Wang (Ed.), Chemical Analysis of Non-antimicrobial Veterinary Drug Residues in Food, Wiley Online Library2016, pp. 427-496.
7. Tacconelli S., Bruno A., Grande R., Ballerini P., Patrignani P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular safety - translating pharmacological data into clinical readouts. Expert Opin Drug Saf. 2017;16(7):791–807. [PubMed] [Google Scholar]
8. Rao P., Knaus E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. J. Pharm. Pharm. Sci. 2008;11(2):81s–110s.
9. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J.A., Vane J.R. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(13):7563–7568.
10. Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. Rheumatol. Int. 2012;32(6):1491–1502.
11. Punchard, N.A.; Whelan, C.J.; Adcock, I. The Journal of Inflammation. J. Inflamm. 2004, 1, 1.
12. Vane, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat. New. Biol. 1971, 231, 232–235.
13. Kiefer, J.R.; Pawlitz, J.L.; Moreland, K.T.; Stegeman, R.A.; Hood, W.F.; Gierse, J.K.; Stevens, A.M.; Goodwin, D.C.; Rowlinson, S.W.; Marnett, L.J.; Stallings, W.C.; Kurumbail, R.G. Structural insights into the stereochemistry of the cyclooxygenase reaction. Nature 2000, 405, 97–101.
14. Chandrasekharan, N.V.; Dai, H.; Roos, K.L.T.; Evanson, N.K.; Tomsik, J.; Elton, T.S.; Simmons, D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2002, 99, 13926–13931

15. Kis, B.; Snipes, J.A.; Gaspar, T.; Lenzser, G.; Tulbert, C.D.; Busija, D.W. Cloning of cyclooxygenase-1b (putative COX-3) in mouse. Inflamm. Res. 2006, 55, 274–278.
16. McGeer, P.L. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: Rationale and therapeutic potential for Alzheimer's disease. Drugs Aging 2000, 17, 1–11.
17. Berg, J.M.; Tymoczko, J.L.; Stryer, L. Biochemistry, 6th ed; Freeman and Company: New York, NY, USA, 2006.
18. Marnett, L.J.; Rowlinson, S.W.; Goodwin, D.C.; Kalgutkar, A.S.; Lanzo, C.A. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. Mechanisms of catalysis and inhibition. J. Biol. Chem. 1999, 274, 22903–22906.
19. Kune, G.; Kune, S.; Watson, L. Colorectal cancer risk chronic illnesses operations and medications: Case-control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. Cancer Res. 1988, 48, 4399–4404.
20. Ashok, V.; Dash, C.; Rohan, T.E.; Sprafka, J.M.; Terry, P.D. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and breast cancer risk. Breast 2011, 20, 66–70.
21. Rozic, J.G.; Chakraborty, C.; Lala, P.K. Cyclooxygenase inhibitors retard murine mammary tumor progression by reducing tumor Cell migration invasiveness and angiogenesis. Int. J. Cancer 2001, 93, 497–506.
22. Kashfi, K.; Rigas, B. Non-COX-2 targets and cancer: Expanding the molecular target repertoire of chemoprevention. Biochem. Pharm. 2005, 70, 969–986.
23. Sheng, J.; Sun, H.; Yu, F.-B.; Li, B.; Zhang, Y.; Zhu, Y.-T. The Role of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Cancer. Int. J. Med. Sci. 2020, 17, 1095–1101.
24. Dannenberg, A.J.; Subbaramaiah, K. Targeting cyclooxygenase-2 in human neoplasia: Rationale and promise. Cancer Cancer Cell Cell 2003, 4, 431–436.
25. North, G.L. Celecoxib as adjunctive therapy for treatment of colorectal cancer. Ann. Pharm. 2001, 35, 1638–1643.
26. Elder, D.J.E.; Halton, D.E.; Hague, A.; Paraskeva, C. Induction of apoptotic cell death in human colorectal carcinoma Cell lines by a cyclooxygenase-2 (COX-2)-selective nonsteroidal anti-inflammatory drug—Independence from COX-2 protein expression. Clin. Cancer Res. 1997, 3, 1679–1683.
27. Park, A.; Lee, Y.; Kim, M.S.; Kang, Y.J.; Park, Y.J.; Jung, H.; Kim, T.D.; Lee, H.G.; Choi, I.; Yoon, S.R. Prostaglandin E2 Secreted by Thyroid Cancer Cells Contributes to Immune Escape Through the Suppression of Natural Killer (NK) Cell Cytotoxicity and NK Cell Differentiation. Front. Immunol. 2018, 9, 1859.
28. Lawrence, T.; Gilroy, D.W.; Colville-Nash, P.R.; Willoughby, D.A. Possible new role for NF-κB in the resolution of inflammation. Nat. Med. 2001, 7, 1291–1297.
29. Huang, H.Y.; Zhang, Z.J.; Cao, C.B.; Wang, N.; Liu, F.F.; Peng, J.Q.; Ren, X.J.; Qian, J. The TLR4/NF-κB signaling pathway mediates the growth of colon cancer. Eur. Rev. Med. Pharm. Sci. 2014, 18, 3834–3843.
30. Naugler, W.E.; Karin, M. NF-κB and cancer—Identifying targets and mechanisms. Curr. Opin. Genet. Dev. 2008, 18, 19–26.
31. Li, Q.; Withoff, S.; Verma, I.M. Inflammation-associated cancer: NF-κB is the lynchpin. Trends Immunol. 2005, 26, 318–325.
32. Wu, Y.; Zhou, B.P. TNF-α/NF-κB/Snail pathway in cancer cell migration and invasion. Br. J. Cancer 2010, 102, 639–644.

33. Wang, G.; Li, J.; Zhang, L.; Huang, S.; Zhao, X.; Zhao, X. Celecoxib induced apoptosis against different breast cancer cell lines by down-regulated NF-κB pathway. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017, 490, 969–976.
34. Yamamoto, Y.; Yin, M.J.; Lin, K.M.; Gaynor, R. BSulindac inhibits activation of the NF-kappaB pathway. J. Biol. Chem. 1999, 274, 27307–27314.
35. Michalik, L.; Auwerx, J.; Berger, J.P.; Chatterjee, V.K.; Glass, C.K.; Gonzalez, F.J.; Grimaldi, P.A.; Kadowaki, T.; Lazar, M.A.; O'Rahilly, S.; et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. Pharm. Rev. 2006, 58, 726
36. Brockman, J.A.; Gupta, R.A.; DuBois, R.N. Activation of PPARγ leads to inhibition of anchorage-independent growth of human colorectal cancer cells. Gastroenterology 1998, 115, 1049–1055.
37. Michalik, L.; Desvergne, B.; Wahli, W. Peroxisome-proliferator-activated receptors and cancers: Complex stories. Nat. Nat. Rev. Cancer 2004, 4, 61–70.
38. Lehmann, J.M.; Lenhard, J.M.; Oliver, B.B.; Ringold, G.M.; Kliewer, S.A. Peroxisome proliferator-activated receptors α and γ are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. J. Biol. Chem. 1997, 272, 3406–3410.
39. Dhillon, A.S.; Hagan, S.; Rath, O.; Kolch, W. MAP kinase signalling pathways in cancer. Oncogene 2007, 26, 3279–3290.
40. Schwenger, P.; Alpert, D.; Skolnik, E.Y.; Vilček, J. Cell-type-specific activation of c-Jun N-terminal kinase by salicylates. J. Cell. Physiol. 1999, 179, 109–114.
41. Li, N.; Xi, Y.; Tinsley, H.N.; Gurpinar, E.; Gary, B.D.; Zhu, B.; Li, Y.; Chen, X.; Keeton, A.B.; Abadi, A.H.; et al. Sulindac selectively inhibits colon tumor cell growth by activating the cGMP/PKG pathway to suppress Wnt/β-catenin signaling. Mol. Cancer Therap. 2013, 12, 1848–1859.
42. Setia, S.; Nehru, B.; Sanyal, S.N. Upregulation of MAPK/Erk and PI3K/Akt pathways in ulcerative colitis-associated colon cancer. Biomed. Pharm. 2014, 68, 1023–1029
43. Jia, Z.; Zhang, H.; Ma, C.; Li, N.; Wang, M. Celecoxib enhances apoptosis of the liver cancer cells via regulating ERK/JNK/P38 pathway. J. Buon 2021, 26, 875–881.
44. Suryawanshi, A.; Tadagavadi, R.K.; Swafford, D.; Manicassamy, S. Modulation of inflammatory responses by wnt/β-catenin signaling in dendritic cells: A novel immunotherapy target for autoimmunity and cancer. Front. Immunol. 2016, 7, 460.
45. Ma, B.; Hottiger, M.O. Crosstalk between Wnt/β-Catenin and NF-κB Signaling Pathway during Inflammation. Front. Immunol. 2016, 7, 378.
46. Hoseong Yang, S.; Andl, T.; Grachtchouk, V.; Wang, A.; Liu, J.; Syu, L.J.; Ferris, J.; Wang, T.S.; Glick, A.B.; Millar, S.E.; et al. Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/β-catenin signaling. Nat. Genet. 2008, 40, 1130–1135.
47. Huang, C.; Chen, Y.; Liu, H.; Yang, J.; Song, X.; Zhao, J.; He, N.; Zhou, C.J.; Wang, Y.; Huang, C.; et al. Celecoxib targets breast cancer stem cells by inhibiting the synthesis of prostaglandin E and down-regulating the Wnt pathway activity. Oncotarget 2017, 8, 115254–115269.
48. Rice, P.L.; Kelloff, J.; Sullivan, H.; Driggers, L.J.; Beard, K.S.; Kuwada, S.; Piazza, G.; Ahnen, D.J. Sulindac metabolites induce caspase- and proteasome-dependent

degradation of β-catenin protein in human colon cancer cells. Mol. Cancer Therap. 2003, 2, 885–892.
49. Sareddy, G.R.; Kesanakurti, D.; Kirti, P.B.; Babu, P.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and celecoxib attenuates Wnt/β-catenin/Tcf signaling pathway in human glioblastoma cells. Neurochem. Res. 2013, 38, 2313–2322.
50. Yamanaka, Y.; Mammoto, T.; Kirita, T.; Mukai, M.; Mashimo, T.; Sugimura, M.; Kishi, Y.; Nakamura, H. Epinephrine inhibits invasion of oral squamous carcinoma cells by modulating intracellular cAMP. Cancer Lett. 2002, 176, 143–148.
51. Hirsh, L.; Dantes, A.; Suh, B.S.; Yoshida, Y.; Hosokawa, K.; Tajima, K.; Kotsuji, F.; Merimsky, O.; Amsterdam, A. Phosphodiesterase inhibitors as anti-cancer drugs. Biochem. Pharm. 2004, 68, 981–988
52. Sarfati, M.; Mateo, V.; Baudet, S.; Rubio, M.; Fernandez, C.; Davi, F.; Binet, J.L.; Delic, J.; Merle-Béral, H. Sildenafil and vardenafil types 5 and 6 phosphodiesterase inhibitors induce caspase-dependent apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia cells. Blood 2003, 101, 265–269.
53. Tinsley, H.N.; Gary, B.D.; Keeton, A.B.; Zhang, W.; Abadi, A.H.; Reynolds, R.C.; Piazza, G.A. Sulindac sulfide selectively inhibits growth and induces apoptosis of human breast tumor cells by phosphodiesterase 5 inhibition elevation of cyclic GMP and activation of protein kinase G. Mol. Cancer Therap. 2009, 8, 3331–3340.
54. Zhu, B.; Lindsey, A.; Li, N.; Lee, K.; Ramirez-Alcantara, V.; Canzoneri, J.C.; Fajardo, A.; da Silva, L.M.; Thomas, M.; Piazza, J.T.; et al. Phosphodiesterase 10A is overexpressed in lung tumor cells and inhibitors selectively suppress growth by blocking β-catenin and MAPK signaling. Oncotarget 2017, 8, 69264–69280
55. Reddy, B.S.; Maruyama, H.; Kelloff, G. Dose-related Inhibition of Colon Carcinogenesis by Dietary Piroxicam, a Nonsteroidal Antiinflammatory Drug, during Different Stages of Rat Colon Tumor Development. Cancer Res. 1987, 47, 5401–5406.
56. Rao, C.V.; Desai, D.; Rivenson, A.; Simi, B.; Amin, S.; Reddy, B.S. Chemoprevention of Colon Carcinogenesis by Phenylethyl-3-methylcaffeate. Cancer Res. 1995, 55, 2310–2315.
57. Johnson, S.D.; Young, M.R.I. Indomethacin treatment of mice with premalignant oral lesions sustains cytokine production and slows progression to cancer. Front. Immunol. 2016, 7, 379.
58. Esbona, K.; Inman, D.; Saha, S.; Jeffery, J.; Schedin, P.; Wilke, L.; Keely, P. COX-2 modulates mammary tumor progression in response to collagen density. Breast Cancer Res. 2016, 18, 35.
59. Suri, A.; Sheng, X.; Schuler, K.M.; Zhong, Y.; Han, X.; Jones, H.M.; Gehrig, P.A.; Zhou, C.; Bae-Jump, V.L. The effect of celecoxib on tumor growth in ovarian cancer cells and a genetically engineered mouse model of serous ovarian cancer. Oncotarget 2016, 7, 39582–39594.
60. Rosenberg, L.; Palmer, J.R.; Zauber, A.G.; Warshauer, M.E.; Stolley, P.D.; Shapiro, S. A hypothesis: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the incidence of large-bowel cancer. J. Natl. Cancer Inst. 1991, 83, 355–358.

61. Coogan, P.F.; Rosenberg, L.; Palmer, J.R.; Strom, B.L.; Zauber, A.G.; Stolley, P.D.; Shapiro, S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2000, 9, 119–123.
62. Wu, C.Y.; Wu, M.S.; Kuo, K.N.; Wang, C.B.; Chen, Y.J.; Lin, J.T. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. J. Clin. Oncol. 2010, 28, 2952–2957.
63. Din, F.V.N.; Theodoratou, E.; Farrington, S.M.; Tenesa, A.; Barnetson, R.A.; Cetnarskyj, R.; Stark, L.; Porteous, M.E.; Campbell, H.; Dunlop, M.G. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. Gut 2010, 59, 1670–1679.
64. Friis, S.; Riis, A.H.; Erichsen, R.; Baron, J.A.; Sørensen, H.T. Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk. Ann. Intern. Med. 2015, 163, 347–355.
65. Zhao, X.; Xu, Z.; Li, H. NSAIDs Use and Reduced Metastasis in Cancer Patients: Results from a meta-analysis. Sci. Rep. 2017, 7, 1875.
66. Legge, F.; Paglia, A.; D'Asta, M.; Fuoco, G.; Scambia, G.; Ferrandina, G. Phase II study of the combination carboplatin plus celecoxib in heavily pre-treated recurrent ovarian cancer patients. BMC Cancer 2011, 11, 214.
67. Young, S.D.; Whissell, M.; Noble, J.C.S.; Cano, P.O.; Lopez, P.G.; Germond, C.J. Phase II clinical trial results involving treatment with low-dose daily oral cyclophosphamide, weekly vinblastine, and rofecoxib in patients with advanced solid tumors. Clin. Cancer Res. 2006, 12, 3092–3098.
68. Perroud, H.A.; Alasino, C.M.; Rico, M.J.; Mainetti, L.E.; Queralt, F.; Pezzotto, S.M.; Rozados, V.R.; Graciela Scharovsky, O. Metastatic breast cancer patients treated with low-dose metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and celecoxib: Clinical outcomes and biomarkers of response. Cancer Chemother. Pharmacol. 2016, 77, 365–374.
69. Karai, E.; Szebényi, K.; Windt, T.; Fehér, S.; Szendi, E.; Dékay, V.; Vajdovich, P.; Szakács, G.; Füredi, A. Celecoxib Prevents Doxorubicin-Induced Multidrug Resistance in Canine and Mouse Lymphoma Cell Lines. Cancers 2020, 12, 1117.
70. Komaki, R.; Wei, X.; Allen, P.K.; Liao, Z.; Milas, L.; Cox, J.D.; O'Reilly, M.S.; Chang, J.Y.; McAleer, M.F.; Jeter, M.; et al. Phase I study of celecoxib with concurrent irinotecan, cisplatin, and radiation therapy for patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. Front. Oncol. 2011, 1, 52.
71. Marjoribanks, J.; Proctor, M.L.; Farquhar, C.; Derks, R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst. Rev. 2010, 1, CD001751.
72. Dawood, M.Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. Am. J. Med. 1988, 20, 23–29
73. Zhang, W.Y.; Li Wan Po, A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1998, 105, 780–789.
74. Weaver, A.L. Rofecoxib: clinical pharmacology and clinical experience. Clin. Ther. 2001, 23, 1323–1338.
75. Proctor, M.; Farquhar, C. Dysmenorrhoea. Clin. Evid. 2002, 7, 1639–1653.
76. Milsom, I.; Minic, M.; Dawood, M.Y.; Akin, M.D.; Spann, J.; Niland, N.F.; Squire, R.A. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen

sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. Clin. Ther. 2002, 24, 1384–1400.
77. Ylikorkala, O. Prostaglandin synthesis inhibitors in menorrhagia, intrauterine contraceptive device-induced side effects and endometriosis. Pharmacol. Toxicol. 1994, 75, 86–88.
78. Smith, S.K.; Abel, M.H.; Kelly, R.W.; Baird, D.T. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1981, 88, 434–442.
79. Bonnar, J.; Sheppard, B.L. Treatment of menorrhagia during menstruation: RCT of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. BMJ 1996, 313, 579–582.
80. Lethaby, A.; Augood, C.; Duckitt, K.; Farquhar, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst. Rev. 2007, 17, CD000400.
81. United Nations. World Contraceptive Use. 2003. Available online: http://www.un.org/esa/population/publications/ contraceptive2003/WallChart_CP2003.pdf/ (accessed 27 December 2005).
82. David, A.G.; David, H.; Laureen, M.L.; Kenneth, F.S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. Cochrane Database Syst. Rev. 2009, 4, CD006034
83. Creinin, M.D.; Shulman, T. Effect of non steroidal anti-inflammatory drugs on the action of misoprostol in a regimen for early abortion. Contraception 1997, 56, 165–168.
84. Fiala, C.; Gemzell-Danielsson, K. The effect of non steroidal anti-inflammatory drugs on medical abortions with mifepristone and misoprostol at 13-22 weeks of gestation. Hum. Reprod. 2005, 20, 3072–3077. [Google Scholar]
85. Livshits, A.; Machtinger, R.; David, L.B.; Spira, M.; Moshe-Zahav, A.; Seidman, D.S. Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study. Fertil. Steril. 2009, 91, 1877–1880.
86. Smith, G.; Roberts, R.; Hall, C. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking nonsteroidal anti inflammatory drugs. Br. J. Rheumatol. 1996, 35, 458–462.
87. Akil, M.; Amos, R.S.; Stewart, P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. Br. J. Rheumatol. 1996, 35, 76–78
88. Nargund, G.; Wei, C.C. Successful planned delay of ovulation for one week with indomethacin. J. Assist. Reprod. Genet. 1996, 13, 683–684.
89. Kadoch, I.J.; Al-Khaduri, M.; Phillips, S.J.; Lapensée, L.; Couturier, B.; Hemmings, R. Spontaneous ovulation rate before oocyte retrieval in modified natural cycle IVF with and without indomethacin. Reprod. Biomed. Online 2008, 16, 245–249.
90. Nargund, G.; Waterstone, J.; Bland, J.M.; Philips, Z.; Parsons, J.; Campbell, S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. Hum. Reprod. 2001, 16, 259–262
91. Zuo, J.; Lei, Z.M.; Rao, C.V. Differential cyclooxygenase-1 and -2 gene expression in human myometria from preterm and term deliveries. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994, 79, 894–899.
92. Slater, D.M.; Dennes, W.J.; Campa, J.S. Expression of cyclooxygenase types-1 and -2 in human myometrium throughout pregnancy. Mol. Hum. Reprod. 1999, 5, 880–884.

93. Slater, D.; Allport, V.; Bennett, P. Changes in the expression of the type-2 but not the type-1 cyclo-oxygenase enzyme in chorion-decidua with the onset of labour. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1998, 105, 745–748
94. Challis, J.R.; Lye, S.J.; Gibb, W. Prostaglandins and parturition. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1997, 828, 254–267. [
95. Besinger, R.E.; Niebyl, J.R.; Keyes, W.G.; Johnson, T.R. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1991, 164, 981–986.
96. James, F.K.; Vicki, F.; Stephen, C.; Steve, T. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labor. Cochrane Database Syst. Rev. 2005, 2, CD001992.
97. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inophthalmology. Survey of Ophthalmology. 2010;55(2):108–133.
98. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. Ophthalmology.
99. Warren KA, Bahrani H, Fox JE. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. Retina. 2010;30(2):260–266.
100. Hariprasad SM, Akduman L, Clever JA, Ober M, Recchia FM, Mieler WF. Treatment of cystoid macular edema with the new-generation NSAID nepafenac 0.1% Clinical Ophthalmology. 2009;3(1):147–154
101. Flach AJ, Stegman RC, Graham J, Kruger LP. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids: a paired-comparison, placebo-controlled double-masked study. Ophthalmology. 1990;97(10):1253–1258.
102. Miyake K, Masuda K, Shirato S, et al. Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: a multicentered prospective trial. Japanese Journal of Ophthalmology. 2000;44(1):58–67.
103. Wittpenn JR, Silverstein S, Heier J, Kenyon KR, Hunkeler JD, Earl M. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs. steroid alone in low-risk cataract surgery patients. American Journal of Ophthalmology. 2008;146(4):554–560.
104. Kim SJ, Bressler NM. Optical coherence tomography and cataract surgery. Current Opinion in Ophthalmology. 2009;20(1):46–51.
105. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Archives of Ophthalmology. 2004;122(4):564–572.
106. Brown GC, Brown MM, Sharma S, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. Transactions of the American Ophthalmological Society. 2005;103:173–186.
107. Yourey PA, Gohari S, Su JL, Alderson RF. Vascular endothelial cell growth factors promote the in vitro development of rat photoreceptor cells. Journal of Neuroscience. 2000;20(18):6781–6788.
108. Patel M, Chan CC. Immunopathological aspects of age-related macular degeneration. Seminars in Immunopathology. 2008;30(2):97–110.
109. Maloney SC, Fernandes BF, Castiglione E, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in choroidal neovascular membranes from age-related macular degeneration patients. Retina. 2009;29(2):176–180.

110. Wu WKK, Sung JJ, Lee CW, Yu J, Cho CH. Cyclooxygenase-2 in tumorigenesis of gastrointestinal cancers: an update on the molecular mechanisms. Cancer Letters. 2010;295(1):7–16. doi: 10.1016/j.canlet.2010.03.015.
111. Yanni SE, Barnett JM, Clark ML, Penn JS. The role of PGE2 receptor EP4 in pathologic ocular angiogenesis. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2009;50(11):5479–5486.
112. Takahashi K, Saishin Y, Saishin Y, et al. Topical nepafenac inhibits ocular neovascularization. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2003;44(1):409–415.
113. McGeer PL, Sibley J. Sparing of age-related macular degeneration in rheumatoid arthritis. Neurobiology of Aging. 2005;26(8):1199–1203
114. Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HRF, McCulloch CE, Duncan JL. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. American Journal of Ophthalmology. 2004;137(4):615–624.
115. Flaxel C, Schain MB, Hamon SC, Francis PJ. Prospective randomized controlled trial of combination ranibizumab (Lucentis) and bromfenac (Xibrom) for neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2012;32(3):417–423. doi: 10.1097/IAE.0b013e318229b0af.
116. Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Nishida K. Topical bromfenac as an adjunctive treatment with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. Retina. 2012;32(9):1804–1810. doi: 10.1097/IAE.0b013e31825be87f.
117. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. New England Journal of Medicine. 2012;366(13):1227–1239. doi: 10.1056/NEJMra1005073.
118. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. Survey of Ophthalmology. 2009;54(1):1–32.
119. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Seminars in Immunopathology. 2008;30(2):65–84.
120. Zhou J, Wang S, Xia X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. Current Eye Research. 2012;37(5):416–420.
121. Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, Rezaei KA, Lalezary M, Cherney E. Increased prostaglandin E2 (PGE2) levels in proliferative diabetic retinopathy and correlation with VEGF and inflammatory cytokines. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012;53(9):5906–5911.
122. Powell ED, Field R. Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis. The Lancet. 1964;284(7349):17–18.
123. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5, supplement):757–765.
124. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. The DAMAD Study Group. Diabetes. 1989;38(4):491–498.

125. Hattori Y, Hashizume K, Nakajima K, Nishimura Y, Naka M, Miyanaga K. The effect of long-term treatment with sulindac on the progression of diabetic retinopathy. Current Medical Research and Opinion. 2007;23(8):1913–1917
126. Chew EY, Kim J, Coleman HR, et al. Preliminary assessment of celecoxib and microdiode pulse laser treatment of diabetic macular edema. Retina. 2010;30(3):459–467.
127. Bressler NM, Edwards AR, Beck RW, et al. Exploratory analysis of diabetic retinopathy progression through 3 years in a randomized clinical trial that compares intravitreal triamcinolone acetonide with focal/grid photocoagulation. Archives of Ophthalmology. 2009;127(12):1566–1571.
128. Hariprasad SM, Callanan D, Gainey S, He YG, Warren K. Cystoid and diabetic macular edema treated with nepafenac 0.1% Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2007;23(6):585–589. doi: 10.1089/jop.2007.0062.
129. Callanan D, Williams P. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. Clinical Ophthalmology. 2008;2(4):689–692.
130. Chen, W.W.; Zhang, X.; Huang, W.J. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). Mol. Med. Rep. 2016, 13, 3391–3396.
131. Jha, M.K.; Jeon, S.; Suk, K. Glia as a Link between Neuroinflammation and Neuropathic Pain. Immune Netw. 2012, 12, 41.
132. Solfrizzi, V.; D'Introno, A.; Colacicco, A.M.; Capurso, S.A.; Pietrarossa, G.; Santamato, V.; Capurso, A.P.F. Circulating biomarkers of cognitive decline and dementia. Clin. Chim. Acta 2006, 364, 91–112.
133. Rubio-Perez, J.M.; Morillas-Ruiz, J.M. A review: Inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. Sci. World J. 2012, 2012, 756357.
134. Subhramanyam, C.S.; Wang, C.; Hu, Q.; Dheen, S.T. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. Semin. Cell Dev. Biol. 2019, 94, 112–120.
135. Mcgeer, P.L.; Mcgeer, E.; Rogers, J.; Sibley, J. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. Lancet 1990, 335, 1037.
136. Veld, T.B.A.; Ruitenberg, A.; Hofman, A.; Launer, L.J.; van Duijn, C.M.; Stijnen, T. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and the Risk of Alzheimer's Disease. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 1515–1521
137. Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, Cofield M, et al. Clinical trial of indomethacin in alzheimer's disease. Neurology 1993; 43:1990-3
138. Aisen PS, Schmeidler J, Pasinetti GM. Randomized pilot study of nimesulide treatment in Alzheimer's disease. Neurology 2002; 58:1050-4.
139. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, Weggen S, Das P, Mclendon DC, et al. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target. J Clin Investig 2003; 112:440–9.
140. Joo Y, Kim HS, Woo RS, Cheol HP, Shin KY, Lee JP, et al. Mefenamic acid shows neuroprotective effects and improves cognitive impairment in vitro and in vivo Alzheimer's disease models. Mol Pharmacol 2006; 69:76–84.
141. Safitri I, Hidayati HB, Turchan A, Suhartati, Khaerunnisa S. Solanum betaceum improves cognitive function by decreasing n-methyl-d-aspartate on alzheimer rats model. Int J Appl Pharm 2019;11:167-70.

142. Small GW, Siddarth P, Silverman DHS, Ercoli LM, Miller KJ, Lavretsky H, et al. Cognitive and cerebral metabolic effects of celecoxib versus placebo in people with age-related memory loss: randomized controlled study. Am J Geriatr Psychiatry 2008;16:999–1009.
143. Zhang J, Sui J, Chi BC, Wei NC. Protein profile in neuroblastoma cells incubated with S-and R-enantiomers of ibuprofen by iTRAQ-coupled 2-D LC-MS/MS analysis: Possible action of induced proteins on Alzheimer's disease. Proteomics 2008;8:1595–607
144. Jayakumar, R.; Prabaharan, M.; Sudheesh Kumar, P.T.; Nair, S.V.; Tamura, H. Biomaterials Based on Chitin and Chitosan in Wound Dressing Applications. Biotechnol. Adv. 2011, 29, 322–337.
145. Marks, R. The Stratum Corneum Barrier: The Final Frontier. J. Nutr. 2004, 134, 2017S–2021S.
146. Scheuplein, R.J.; Blank, I.H. Permeability of the Skin. Physiol. Rev. 1971, 51, 702–747.
147. Alexander, A.; Dwivedi, S.; Ajazuddin; Giri, T.K.; Saraf, S.; Saraf, S.; Tripathi, D.K. Approaches for Breaking the Barriers of Drug Permeation through Transdermal Drug Delivery. J. Control. Release 2012, 164, 26–40.
148. Nastiti, C.; Ponto, T.; Abd, E.; Grice, J.; Benson, H.; Roberts, M. Topical Nano and Microemulsions for Skin Delivery. Pharmaceutics 2017, 9, 37.
149. Dingler, A.; Krohs, S.; Lukowski, G.; Gohla, S.; Müller, R.H. SLN (Solid Lipid Nanoparticles) as New Solid Carrier of Active Ingredients in Cosmetics. Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, S148.
150. Wissing, S.A.; Müller, R.H. Cosmetic Applications for Solid Lipid Nanoparticles (SLN). Int. J. Pharm. 2003, 254, 65–68.
151. Khurana, S.; Bedi, P.M.S.; Jain, N.K. Preparation and Evaluation of Solid Lipid Nanoparticles Based Nanogel for Dermal Delivery of Meloxicam. Chem. Phys. Lipids 2013, 175–176, 65–72.
152. Mancini, G.; Gonçalves, L.M.D.; Marto, J.; Carvalho, F.A.; Simões, S.; Ribeiro, H.M.; Almeida, A.J. Increased Therapeutic Efficacy of SLN Containing Etofenamate and Ibuprofen in Topical Treatment of Inflammation. Pharmaceutics 2021, 13, 328
153. Burki, F.A.; Shah, K.U.; Razaque, G.; Shah, S.U.; Nawaz, A.; Saeed, M.D.; Rehman, M.U.; Bibi, H.; Alfatama, M.; Elsayed, T.M. Optimization of Chitosan-Decorated Solid Lipid Nanoparticles for Improved Flurbiprofen Transdermal Delivery. ACS Omega 2023, 8, 19302–19310.
154. Babaie, S.; Bakhshayesh, A.R.D.; Ha, J.W.; Hamishehkar, H.; Kim, K.H. Invasome: A Novel Nanocarrier for Transdermal Drug Delivery. Nanomaterials 2020, 10, 341.
155. Yadav, D.; Sandeep, K.; Pandey, D.; Dutta, R.K. Liposomes for Drug Delivery. J. Biotechnol. Biomater. 2017, 7, 1–8.
156. Yadav, D.; Sandeep, K.; Pandey, D.; Dutta, R.K. Liposomes for Drug Delivery. J. Biotechnol. Biomater. 2017, 7, 1–8.
157. Lymberopoulos, A.; Demopoulou, C.; Kyriazi, M.; Katsarou, M.; Demertzis, N.; Hatziandoniou, S.; Maswadeh, H.; Papaioanou, G.; Demetzos, C.; Maibach, H.; et al. Liposome Percutaneous Penetration in Vivo. Toxicol. Res. Appl. 2017, 1, 2397847317723196.

158. Cevc, G.; Blume, G. Lipid Vesicles Penetrate into Intact Skin Owing to the Transdermal Osmotic Gradients and Hydration Force. Biochim. Biophys. Acta (BBA)—Biomembr. 1992, 1104, 226–232.
159. Rai, S.; Pandey, V.; Rai, G. Transfersomes as Versatile and Flexible Nano-Vesicular Carriers in Skin Cancer Therapy: The State of the Art. Nano Rev. Exp. 2017, 8, 1325708.
160. Zhang, Z.; Tsai, P.; Ramezanli, T.; Michniak-Kohn, B.B. Polymeric Nanoparticles-based Topical Delivery Systems for the Treatment of Dermatological Diseases. WIREs Nanomed. Nanobiotechnol. 2013, 5, 205–218.
161. Suriya Prabha, A.; Dorothy, R.; Jancirani, S.; Rajendran, S.; Singh, G.; Senthil Kumaran, S. Chapter 7—Recent Advances in the Study of Toxicity of Polymer-Based Nanomaterials. In Nanotoxicity; Rajendran, S., Mukherjee, A., Nguyen, T.A., Godugu, C., Shukla, R.K., Eds.; Micro and Nano Technologies; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; pp. 143–165. ISBN 978-0-12-819943-5.
162. Jijie, R.; Barras, A.; Boukherroub, R.; Szunerits, S. Nanomaterials for Transdermal Drug Delivery: Beyond the State of the Art of Liposomal Structures. J. Mater. Chem. B 2017, 5, 8653–8675.
163. Jeong, W.Y.; Kwon, M.; Choi, H.E.; Kim, K.S. Recent Advances in Transdermal Drug Delivery Systems: A Review. Biomater. Res. 2021, 25, 24.
164. Irvine, J.; Afrose, A.; Islam, N. Formulation and Delivery Strategies of Ibuprofen: Challenges and Opportunities. Drug Dev. Ind. Pharm. 2018, 44, 173–183.
165. Solans, C.; Izquierdo, P.; Nolla, J.; Azemar, N.; Garcia-Celma, M.J. Nano-Emulsions. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 2005, 10, 102–110.
166. Ding, Z.; Zhang, Y.; Wen, N.; Sun, Z.; Li, C.; Zhang, B. W/O Nanoemulsion-Based Intranasal Drug Delivery System of Panax Notoginseng Saponins for Brain Targeting. J. Control. Release 2015, 213, e11.
167. Shakeel, F.; Shafiq, S.; Haq, N.; Alanazi, F.K.; Alsarra, I.A. Nanoemulsions as Potential Vehicles for Transdermal and Dermal Delivery of Hydrophobic Compounds: An Overview. Expert Opin. Drug Deliv. 2012, 9, 953–974.
168. Zoumpanioti, M.; Stamatis, H.; Xenakis, A. Microemulsion-Based Organogels as Matrices for Lipase Immobilization. Biotechnol. Adv. 2010, 28, 395–406.
169. Esmaeili, F.; Baharifar, H.; Amani, A. Improved Anti-Inflammatory Activity and Minimum Systemic Absorption from Topical Gels of Ibuprofen Formulated by Micelle or Nanoemulsion. J. Pharm. Innov. 2022, 17, 1314–1321.
170. Lucca, L.G.; De Matos, S.P.; Weimer, P.; Teixeira, H.F.; Koester, L.S. Improved Skin Delivery and Validation of Novel Stability-Indicating HPLC Method for Ketoprofen Nanoemulsion. Arab. J. Chem. 2020, 13, 4505–4511