

Received: 2004.12.10
Accepted: 2005.02.15
Published: 2005.03.23

Aspiryna – cudowne panaceum? Molekularne mechanizmy działania kwasu acetylosalicylowego w organizmie

Aspirin – the prodigious panacea? Molecular mechanisms of the action of acetylsalicylic acid in the organism

Małgorzata Czyż¹, Cezary Watała²

¹ Zakład Chemii Medycznej, Instytut Fizjologii i Biochemii, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Zaburzeń Krzepnięcia Krwi, Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Aspiryna (kwas acetylosalicylowy) należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych. U podstaw jej działania w organizmie leży prosta reakcja chemiczna – acetylacja, która jest przykładem nieenzymatycznej modyfikacji białek. Jednym z głównych mechanizmów działania tego leku w organizmie jest hamowanie syntezy prostanoidów. Prostanoidy, wytwarzane z udziałem cyklooksygenaz, COX-1 i COX-2, mają bardzo rozległy zakres działania, co tłumaczy tak różnorodne działanie aspiryny jako leku przeciwzapalnego, przeciwgorączkowego i przeciwbólowego. Hamowanie wytwarzania prostanoidów nie jest jedynym mechanizmem działania aspiryny. Do innych należą m.in. obniżenie zapasów ATP i wzrost stężenia zewnątrzkomórkowej adenyliny, obniżenie aktywności indukowalnej postaci syntazy tlenu azotu, modulacja aktywności kinaz białkowych aktywowanych przez mitogeny oraz wpływ na ekspresję wielu genów indukowanych w warunkach stresu komórkowego w wyniku regulacji aktywności czynnika transkrypcyjnego NFκB. Tak wielopoziomowe działanie aspiryny jest prawdopodobnie odpowiedzialne za dużą skuteczność kliniczną leku.

Niezależnie od rozwoju wiedzy na temat molekularnych mechanizmów działania aspiryny oraz możliwości jej stosowania w leczeniu i w profilaktyce, najciekawsze pozostaje pytanie dotyczące minimalnej dawki potrzebnej do osiągnięcia zamierzonego efektu profilaktycznego. Ciągłe trudno jest oszacować i zrównoważyć względne ryzyko wynikające z działań niepożądanych z korzyściami płynącymi ze stosowania aspiryny w profilaktyce wielu chorób.

Słowa kluczowe:

aspiryna • kwas acetylosalicylowy • cyklooksygenazy • płytki krwi • oporność na aspirynę • regulacja ekspresji genów • czynniki transkrypcyjne • przekazywanie sygnału w komórce • choroby zakrzepowa • choroby nowotworowe

Summary

Aspirin (acetylsalicylic acid) is a commonly used non-steroidal anti-inflammatory drug capable of acetylating proteins in the course of a simple, non-enzymatic chemical reaction. Its main physiological effect is inhibiting prostanoid synthesis. Cyclooxygenases, COX-1 and COX-2, are crucial in the metabolic pathway leading to the generation of prostanooids. Both enzymes are major cellular targets for aspirin. The physiological spectrum of the biological activity of the prostanooids is very broad, and underlies the high clinical effectiveness of aspirin as an anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic drug. Apart from the inhibition of prostanoid synthesis aspirin shows

a variety of pharmacological activities, including reduction of ATP storage pools, increased extracellular adenosine, lowered inducible nitric oxide synthase activity, modulation of mitogen-activated protein kinases, and the expression of a plethora of genes induced under conditions of cell stress via the regulation of transcription factor NFκB activity. Such multipotent action explains its wide use in clinical practice.

Regardless of the accumulated evidence on the molecular mechanisms of aspirin's action, the rationale of the appropriate dosing and monitoring of aspirin therapy and prophylaxis remains obscure. Hence, an evaluation and reasonable weighing of the cost/benefit ratio of aspirin therapy in various diseases seems appropriate.

Key words: aspirin • acetylsalicylic acid • cyclooxygenases • blood platelets • aspirin-resistance • regulation of gene expression • transcriptional factors • signal transduction • thrombotic diseases • neoplastic (cancer) diseases

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7247.pdf

Word count: 4380

Tables: –

Figures: 1

References: 111

Adres autora: prof. dr hab. Cezary Watała; Zakład Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej UM, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 2 im. WAM, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź; email: cwatała@csk.umed.lodz.pl; cwatała@toya.net.pl; http://www.interhemostaza.pl

Wykaz skrótów: **ASA** – kwas acetylosalicylowy, aspiryna; **COX-1/2/3** – cyklooksigenaza 1, 2 lub 3; **cys-LT** – leukotrieny cysteinylowe; **EGF** – czynnik wzrostu naskórka (epidermal growth factor); **ERK** – kinaza regulowana czynnikami zewnętrznymi (extracellular signal-regulated kinase); **FLAP** – białko aktywujące 5-lipooksygenazę (five lipooxygenase associated protein); **IκB** – białko inhibitorowe czynnika transkrypcyjnego κB (NFκB); **ICAM-1** – międzykomórkowa cząsteczka/cząstka adhezyjna-1 (intercellular adhesion molecule-1); **IgE** – immunoglobulina klasy E; **IKK** – kinaza odpowiedzialna za fosforylację inhibitora NFκB, IκB; **IL-(1/6)** – interleukina (1 lub 6); **JNK** – kinaza fosforylująca N-terminalny fragment c-Jun (Jun N-terminal kinase); **LOX (5-LOX)** – (5)-lipooksygenaza; **LPS** – lipopolisacharyd (ze ściany komórek bakteryjnych) (lipopolysaccharide); **LTC₄** – leukotrien C₄; **LXA₄/15-epi-LXA₄** – lipoksyna A₄/15-epilipoksyna A₄; **MAPK** – kinaza białka aktywowanego mitogenem (mitogen-activated protein kinase); **MHC-I, MHC-II** – główny kompleks zgodności tkankowej I lub II (major histocompatibility complex I/II); **MP/MMP** – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej (matrix metalloproteinase); **NFκB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny κB; **NOS/iNOS** – (indukowana) syntaza tlenku azotu; **NLP** – niesteroidowe leki przeciwzapalne; **PGES-1** – indukowana postać syntazy prostaglandyny E; **PGF_{2α}** – prostaglandyna F_{2α}; **PGH₂** – prostaglandyna H₂; **PPAR** – receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów; **TIMP** – tkankowy inhibitor metaloproteiny (tissue inhibitor of metalloproteinase); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów α; **TxA₂** – tromboksan A₂; **VCAM-1** – cząsteczka/cząstka adhezyjna komórek naczyńniczych 1 (vascular cell adhesion molecule-1).

WSTĘP

W IV wieku przed naszą erą Hipokrates (460–377 p.n.e) uważał, że żucie liści wierzby działa przeciwbólowo w czasie porodu. Jednak dopiero w ubiegłym wieku odkryto, że to kwas salicylowy obecny w *Salix alba* jest odpowiedzialny za to działanie. Synteza w 1897 roku kwasu acetylosalicylowego (ASA), czyli aspiryny, przez niemiecką firmę Bayer, zapoczątkowała powszechne stosowanie tego związku w medycynie. W artykule Mirosławy i Jana Barciszewskich: „Biochemia w nowym milenium” (Postępy Biochemii, 2000), aspiryna została nazwana symbolem XX wieku. Od kilkudziesięciu lat trwają badania nad molekularnymi mechanizmami działania kwasu acetylosalicylowego i w miarę ich poznawania poszerza się zakres stosowania aspiryny.

MECHANIZM DZIAŁANIA I FARMAKOLOGICZNA AKTYWNOŚĆ ASPIRYNY

Aspiryna należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLP – nonsteroidal antiinflammatory drugs). U podstaw działania aspiryny (kwasu acetylosalicylowego) w organizmie leży prosta reakcja chemiczna – hydrolyza cząsteczki do reszty kwasu salicylowego oraz reaktywnej grupy acetylowej (przechodzącej następnie w mało reaktywną resztę kwasu octowego). Produkty takiej samostnej lub uwarunkowanej enzymatycznie reakcji hydrolyzy (patrz niżej) stanowią jednocześnie o dualizmie działania aspiryny jako

- dostarczyciela grupy acetylowej oraz
- dostarczyciela salicylanu.

Odbiorcą grupy acetylowej są białka, ulegające acetylacji za pośrednictwem mechanizmu kowalencyjnego przyłączenia reszty acetylowej do grup aminowych lub hydroksylowych. Tak więc, działanie aspiryny w tkankach ustroju jest przykładem nieenzymatycznej modyfikacji białek, podobnie jak nieenzymatyczna glikozylacja zachodząca w następstwie przewlekłej hiperglikemii w cukrzycy. Salicylany są także wiązane przez białka osocza (głównie albuminy), ale charakter tych oddziaływań jest o wiele słabszy niż w przypadku reakcji acetylacji. Należy ocenić, że działanie aspiryny w organizmie ma charakter plejotropowy, natomiast obszar farmakologicznego działania leku jest uwarunkowany jego trwałością i możliwościami dotarcia do białek w określonych obszarach. Znajomość stechiometrii reakcji hydrolizy ASA (ekwimolarnie stężenia salicylanu i acetylu) umożliwia monitorowanie badania rozpadu ASA w organizmie na podstawie oznaczania stężenia salicylanów w osoczu krwi. Sposób podawania leku (doustnie lub dożylnie, np. w postaci lizynowej pochodnej ASA) nie ma dużego znaczenia w dostępności biologicznej leku (65–75% dla jednorazowej dawki 500 mg ASA), jak i czasu maksymalnego stężenia salicylanu w osoczu krwi (7,5 do 15 min) [81].

Ważne w historii aspiryny było odkrycie, że jednym z głównych mechanizmów działania tego leku jest hamowanie syntezy prostanoidów (prostaglandyn, prostacykliny oraz tromboksanu) [103]. Ta grupa autakoidów (związków biorących udział w procesach zapalnych) ma bardzo rozległy zakres działania, co tłumaczy tak szeroki zakres działania aspiryny jako leku przeciwzapalnego, przeciwgorączkowego i przeciwbólowego. Są wytwarzane z udziałem cyklooksygenaz, COX-1 i COX-2. Ekspresja genu kodującego COX-1 ma charakter konstytutywny. Prostanoidy, których synteza jest katalizowana przez COX-1, są istotne m.in. w agregacji płytek, ochronie błony śluzowej żołądka oraz w wielu innych funkcjach fizjologicznych, decydujących o utrzymaniu homeostazy w organizmie. Cyklooksygenaza 2 (COX-2) jest natomiast produktem ekspresji genu, tzw. odpowiedzi wczesnej, uruchamianym po stymulacji komórek interleukiną 1 β (IL-1 β), czynnikiem martwicy nowotworu (TNF- α), lipopolisacharydami (LPS) lub innymi czynnikami prozapalnymi. Prostanoidy wytwarzane z jej udziałem są odpowiedzialne za rozwój reakcji zapalnej i z tego właśnie powodu są poszukiwane inhibitory, które byłyby swoiste dla COX-2. Grupę takich bardziej swoistych dla COX-2 inhibitorów stanowią koksylby (zob. niżej).

Aspiryna jest 150–200 razy bardziej skuteczna w zahamowaniu aktywności enzymatycznej COX-1 (izoforma konstytutywna występująca przede wszystkim w płytkach krwi) niż COX-2 (izoforma indukowalna), co wyjaśnia przyczyny doboru różnych dawek aspiryny jako leku przeciwzakrzepowego (COX-1) lub przeciwzapalnego (COX-2). To, że aspiryna, podobnie jak większość NLP, hamuje aktywność obu cyklooksygenaz, może wywoływać działania niepożądane. Działając na płytki krwi aspiryna ogranicza syntezę tromboksanu, czyli działa przeciwzakrzepowo. Z kolei, działając na komórki śródbłonna, aspiryna przyczynia się do obniżenia wytwarzania prostacykliny, a zatem działa prozakrzepowo [9,73]. Obie cyklooksygenazy mają miejsce wiązania kwasu arachidonowego. Aspiryna wiążąc się z tym miejscem uniemożliwia przyłączenie substratu, kwasu arachidonowego i blokuje aktywność enzymatycz-

ną COX w wyniku acetylacji seryny. W ten sposób, chociaż okres biologicznej aktywności aspiryny we krwi jest krótki i wynosi około 15–20 minut [70,81] (dla porównania: w roztworach wodnych o pH 5–9 – około 50 godz. [50]), jej wpływ na aktywność COX jest nieodwracalny.

Molekularny mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, takich jak ibuprofen czy flurbiprofen, jest analogiczny jak w przypadku aspiryny: tworzą one barierę przestrzenną i uniemożliwiają dotarcie kwasu arachidonowego do centrum aktywnego enzymu. Istotną różnicą jest to, że ich wpływ na aktywność COX jest ograniczony czasowo i zanika już w chwili rozpadu leku w organizmie [51].

ZRÓŻNICOWANIE SKUTKÓW DZIAŁANIA ASPIRYNY W ORGANIZMIE: WPLYW LEKU NA PŁYTKI KRWI I NA KOMÓRKI ŚRÓDBŁONKA

W krótko żyjących komórkach organizmu, takich jak płytki krwi, zablokowanie COX przez aspirynę jest równoznaczne z bezpowrotnym obniżeniem funkcjonalności komórek. Płytki krwi są komórkami bezjądrzastymi, toteż ich zdolność do syntezy nowych większych porcji jakiegokolwiek białka jest ograniczona. Zahamowanie płytkowej cyklooksygenazy, zależne od dawki leku, powoduje całkowite zatrzymanie syntezy tromboksanu, jednego z fizjologicznych czynników aktywujących płytki krwi (agonistów). Ponieważ aktywność płytkowej COX-1 jest nieodwracalnie zahamowana, obniżenie zdolności krwinek płytkowych do agregacji trwa tak długo, aż płytki z „niefunkcjonalnymi” cząsteczkami COX-1 zostaną zastąpione przez młode i w pełni funkcjonalne płytki. Hamujący wpływ aspiryny na czynność płytek krwi występuje względnie szybko po doustnym zażyciu leku i wynika z natychmiastowego zadziałania ASA na płytki w krążeniu wrotnym. Zahamowanie funkcjonowania płytek trwa 7–10 dni, czyli tyle ile wynosi czas życia płytek krwi w krążeniu. Wielokrotne dawki aspiryny są kumulatywne, tzn. nawet małe dawki (30–50 mg ASA dziennie) powodują przeważnie całkowite zahamowanie syntezy tromboksanu na okres 7–10 dni po zażyciu [73]. Tłumaczy to obniżenie zdolności płytek do agregacji przez wiele dni po zastosowaniu aspiryny [9,73].

Inaczej jest np. w komórkach śródbłonna, gdzie przejściowe zahamowanie funkcji tych komórek, np. ich zdolności do syntezy prostacykliny, jest przemijające, w miarę jak acetylowana pula komórkowej COX jest wymieniana na nowo syntetyzowane, funkcjonalne kopie enzymu. Na podkreślenie zasługuje to, iż działanie aspiryny na komórki śródbłonna jest zróżnicowane. Z jednej strony, lek może wywierać przejściowe działanie prozakrzepowe, kiedy acetylując COX przyczynia się do zahamowania wytwarzania prostacykliny [9,73]. *Per analogiam*, wynikiem działania aspiryny jest zahamowanie aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu [62]. Co interesujące, wpływ aspiryny (1–10 mM) na indukowaną postać syntazy tlenu azotu (iNOS) jest obserwowany zarówno na poziomie mRNA [3], jak i na poziomie białka [55,85]. Podobnie jak w przypadku COX, u podłoża dezaktywacji iNOS leży reakcja acetylacji [5]. Wydawać by się mogło, że tym samym stawia to ASA w grupie czynników o lokalnym i ograniczonym w czasie działaniu prozakrzepowym. W rzeczywistości takie działanie nie występuje, bowiem zmodyfikowane przez ASA cząsteczki COX-2 w komórkach śródbłonna

mogą być wymieniane przez nowo syntetyzowane, w pełni funkcjonalne cząsteczki enzymu [9].

Z drugiej strony, aspiryna należy do leków, które hamują aktywność cytokin zapalnych, takich jak TNF- α czy IL-1 [4,54,77,106,109], ograniczając w ten sposób odpowiedź komórek śródbłonka na działanie czynników aktywujących, np. przeciwciał antyfosfolipidowych [34] czy utlenionych lipoprotein o małej gęstości (ox-LDL) [31]. Podobny wpływ jak aspiryna mogą wywierać także salicylany za pośrednictwem regulacji procesów aktywacji ekspresji genów (zob. poniżej). Ponieważ wpływ czynników aktywujących, takich jak niektóre cytokiny, może prowadzić do prokoagulacyjnej odpowiedzi zapalnej śródbłonka, działanie aspiryny przyczynia się pośrednio do ograniczania ryzyka powstawania stanów prozakrzepowych [34]. W ten sposób, niezależnie od właściwości aspiryny jako leku przeciwplatekowego, działa ona przeciwzakrzepowo dzięki mechanizmowi ograniczania ekspresji cząstek adhezyjnych wiążących monocyty i neutrofile na powierzchni komórek śródbłonka [4,34,77,106]. Pozostaje to również w zgodzie z obserwacjami, iż aspiryna może skutecznie hamować odpowiedź immunologiczną z udziałem limfocytów T [4]. Okazuje się, że hamowanie śródbłonkowej cyklooksygenazy przez aspirynę ma także znaczenie w zapobieganiu dysfunkcji komórek śródbłonka w miażdżycy. U pacjentów z miażdżycą tętnic uwalnianie przez śródbłonek związków naczyniokurczliwych (wazopresyjnych), takich jak endotelina, TxA₂, PGF_{2 α} , lub anionorodnik ponadtlenkowy, w znaczący sposób przyczynia się do osłabienia funkcji naczyniorozkurczowej śródbłonka w krążeniu obwodowym pod wpływem acetylocholiny [49]. Aspiryna, hamując COX, przywraca prawidłowe funkcjonowanie śródbłonka oraz usprawnia rozkurczanie naczyń, przyczyniając się w ten sposób do zahamowania progresji zmian miażdżycowych [32,49,79]. Innym mechanizmem wyjaśniającym ochronne działanie ASA na śródbłonek jest aktywność antyoksydacyjna leku. W modelach zwierzęcych wykazano, że powstający z ASA kwas salicylowy ma zdolność zmiatania wolnych rodników tlenowych oraz hydroksylowych w aktywowanych granulocytach [84] oraz hamowania zależnej od COX generacji anionorodnika ponadtlenkowego [4,52]. Należy pamiętać, że powstający anionorodnik ponadtlenkowy spontanicznie utlenia wytwarzany przez śródbłonek NO do nieaktywnych biologicznie tlenków azotu, zmniejszając w ten sposób biologiczną dostępność NO oraz obniżając przeciwzakrzepowy potencjał czynnościowy śródbłonka naczyniowego. Co więcej, wykazano, że aspiryna w sposób bezpośredni intensyfikuje wytwarzanie NO przez komórki śródbłonka uruchamiając syntezę 15-epilipoksyny A₄ (zob. niżej), mediatora odpowiedzialnego za aktywację NOS. Powstający w ten sposób NO wywiera co najmniej podwójne działanie w mikrokrążeniu:

- 1) cytoprotekcyjne wobec komórek śródbłonka, najprawdopodobniej poprzez aktywację cyklazy guanylowej [43], oraz
- 2) przeciwzapalne, za pośrednictwem mechanizmu hamowania interakcji leukocytów z komórkami śródbłonka naczyń [74].

Chociaż skuteczność kliniczna aspiryny jest rozważana przede wszystkim w kategoriach jej zastosowania jako leku przeciwplatekowego w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób

naczyniowych, na uwagę zasługują także te przejawy farmakologicznej aktywności aspiryny, które nie dotyczą bezpośrednio płytek krwi i/lub takie, w których płytki krwi nie pośredniczą. Przykładem może być wpływ ASA na syntezę DNA czy białek w komórkach śródbłonka. Stwierdzono, że ASA może obniżać proliferację komórek śródbłonka, oraz że proces ten jest zależny od nasilonej ekspresji mediatora cyklu komórkowego, białka p53. Warto podkreślić, że zahamowanie podziałów komórkowych oraz aktywacji komórek śródbłonka może stanowić istotny dopełniający mechanizm wyjaśniający dużą skuteczność ASA w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych [80].

Warto wspomnieć o znaczeniu warunkowanej przez ASA inhibicji aktywności cyklooksygenaz w ścianie tętnic w odniesieniu do roli COX-2 w pękaniu blaszek miażdżycowych. COX-2 jest enzymem prozapalnym i wraz z indukowaną syntazą prostaglandyny E (mPGES-1) odgrywa główną rolę w uwalnianiu enzymów z grupy metaloproteinaz (MP) [25,26]. Zarówno COX-2, jak i PGES-1 podlegają w komórkach jądrzastych wspólnej regulacji przez czynniki zapalne, a zahamowanie ich syntezy wiąże się z obniżeniem uwalniania oraz spadkiem aktywności komórkowych i zewnątrzkomórkowych MP [25,27].

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) przyczyniają się do degradacji białek macierzy zewnątrzkomórkowej, toteż zwiększona ekspresja tych enzymów jest związana z osłabianiem integralności struktury ściany naczyniowej, a tym samym z 'remodelingiem' naczyń, oraz przyczynia się do niestabilności blaszek miażdżycowych [60,67]. Zależność ta implikuje zatem fundamentalną rolę MMP w procesie pęknięcia blaszek miażdżycowych [24], a jednocześnie wskazuje na wymierne kliniczne znaczenie farmakologicznej regulacji aktywności MMP oraz ich naturalnych inhibitorów (tkankowych inhibitorów MMP, tzw. TIMP) [104]. Jak wykazano, sekrecja MMP zależy najprawdopodobniej od aktywacji czynnika transkrypcyjnego, NF- κ B, gdyż zahamowanie jego aktywności (np. w wyniku nadekspresji jego inhibitora, I- κ B) prowadzi do silnego obniżenia aktywności proteolitycznej zależnej od MMP [23].

Oryginalnym aspektem farmakologicznego działania ASA, niedotyczącym hamowania biosyntezy tromboksanu czy prostacykliny, są korzystne działania leku na szlak przemian katalizowany przez lipooksygenazy [28,36]. Acetylacja COX-2 przez ASA powoduje przestawienie metabolizmu eikozanoidów z biosyntezy prostaglandyny E₂ w kierunku transcelularnej (opartej na współdziałaniu komórek, takich jak płytki krwi, neutrofile, eozynofile oraz międzykomórkowej dyfuzji pośrednich metabolitów AA) syntezy 15-epi-lipoksyny A₄ (15-epi-LXA₄, tzw. ATL, aspirin-triggered lipoxin, lipoksyna uwalniana przez aspirynę), związku o silnym działaniu przeciwzapalnym [28,37]. 15-epi-LXA₄ jest przedstawicielem lipoksyn, pochodnych kwasu arachidonowego zawierających trzy grupy hydroksylowe [89], wytwarzanych na powierzchni oraz w świetle naczyń podczas oddziaływań płytki-leukocyty oraz leukocyty-komórki nabłonkowe [28,37]. Stanowią one przysłowiowe „znaki stopu” dla neutrofilii, hamując formowanie nacieku zapalnego, a także zmniejszając chemotaksję i pobudzenie leukocytów [89,90]. W ten sposób, powstający mediator lipidowy jako uboczny produkt zmodyfikowanego

przez ASA metabolizmu eikozanoidów, przyczynia się do wzmocnienia przeciwwzagalnego działania ASA.

SKUTECZNOŚĆ ASPIRYNY JAKO LEKU PRZECIWKAZRZEPOWEGO

Zahamowanie aktywności płytkowej cyklooksygenazy (COX-1) przez aspirynę warunkuje działanie kardioprotekcyjne leku. U niektórych pacjentów jednak, aspiryna jest nieefektywna jako lek przeciwwzagalny. Osłabiona wrażliwość płytek krwi na ASA, znana także pod nazwą tzw. „oporności na aspirynę”, definiowana jest jako niekompletne zahamowanie aktywacji płytek przez ASA. Występowanie takiej niepełnej wrażliwości płytek przyczynia się do niedostatecznej ochrony przed powikłaniami o charakterze zakrzepicy naczyń tętniczych, mimo zastosowania terapeutycznych dawek aspiryny, których skuteczność działania w danej jednostce chorobowej została potwierdzona klinicznie. Dlaczego jest tak, że leczenie aspiryną może nie odnosić pożądanego skutku terapeutycznego? Do dzisiaj nie mamy satysfakcjonującego wyjaśnienia tego zjawiska. Wiadomo, że odpowiedź płytek krwi na leczenie aspiryną jest cechą wyraźnie osobniczą, co oznacza, że taka sama dawka leku, która u jednych pacjentów wywołuje pożądaną efekt, u innych może charakteryzować się niskim indeksem terapeutycznym, a tym samym przyczyniać się do nieefektywnego leczenia przeciwpłytkowego. Częstość występowania niepełnej odpowiedzi płytek na ASA zależy nie tylko od reprezentatywności próby, lecz także od metody monitorowania skuteczności leku i jest szacowana na 8–45%. Tak szeroki zakres zmienności wynika m.in. z tego, że dotąd nie wiadomo, gdzie przebiega granica między „opornością na aspirynę” (w znaczeniu zupełnej niewrażliwości płytek krwi na działanie ASA) a zróżnicowaną osobniczo częściową niewrażliwością (niepełną wrażliwością) płytek na działanie ASA. Zróżnicowana osobniczo odpowiedź płytek krwi na leczenie ASA wymusza u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych dostosowywanie skutecznej dawki ASA za pomocą badań *in vitro* jeszcze przed rozpoczęciem terapii przeciwpłytkowej, lub w ostateczności zastosowanie innego leku przeciwwzagalnego. Do dziś nie udało się w sposób jednoznaczny określić molekularnych przyczyn osłabionej wrażliwości płytek krwi na ASA, nie mniej jednak zebrano obserwacje wskazujące powiązanie „oporności na aspirynę” z takimi dysfunkcjami, jak dyslipidemia, hiperglikemia i/lub stany zapalne. Sygnalizowano także inne mechanizmy niepełnego zahamowania syntezy tromboksanu A_2 przez aspirynę, takie jak:

- ekspresja izoformy COX-2 w nowo powstałych płytkach z megakariocytów;
- interakcje aspiryny z innymi NLP, takimi jak np. ibuprofen;
- ekspresja izoform COX-1 charakteryzujących się obniżoną wrażliwością na nieodwracalną acetylację seryny przez aspirynę.

Obniżona efektywność kliniczna aspiryny może być także uwarunkowana przez powstawanie metabolitów eikozanoidowych o aktywności proagregacyjnej i naczyniokurczliwej, pomimo całkowitego zahamowania syntezy tromboksanu A_2 . U niektórych pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną, zażywających małe dawki aspiryny, stwierdzono wzmoczoną biosyntezę TxA_2 , pomimo całkowitego zablokowania płytkowej COX-1. Sądzi się, że taka synteza

mogłaby być wynikiem przynajmniej jednego z procesów niewrażliwych na działanie aspiryny:

- wytwarzania PGH_2 przez COX-2 monocytów i makrofagów w blaszkach miażdżycowych lub aktywowanych komórkach ściany naczyniowej,
- wzmoczonego uwalniania jednego z najpowszechniej występujących aktywatorów płytek i komórek mięśni gładkich z grupy izoprostanów F_2 , 8-izo-PGF_{2α}, powstającego w procesie peroksydacji kwasu arachidonowego, albo
- nasilonej syntezy naczyniokurczliwych leukotrienów cysteinylowych (cys-LTs) [18,30,33,47,61,95,105].

W 2002 roku Eikelboom i wsp. wysunęli hipotezę wskazującą, iż nieznanne polimorfizmy cząsteczki COX-1 mogłyby odpowiadać za istnienie niewrażliwych na aspirynę wariantów izomorficznych COX-1 odpowiedzialnych za syntezę tromboksanu nawet w obecności ASA [35].

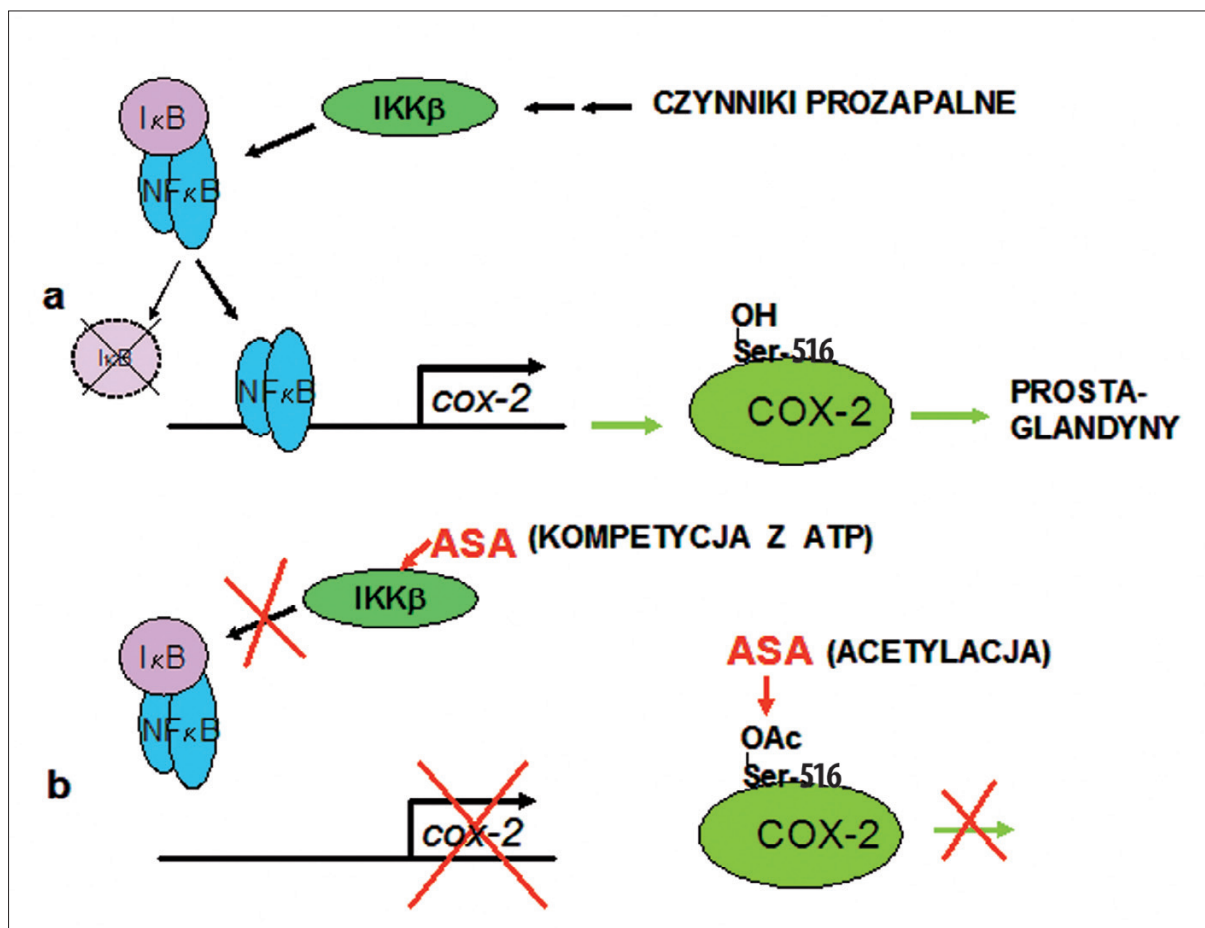
WPLYW ASPIRYNY NA PRZEKAZYWANIE SYGNAŁU W KOMÓRCIE

Hamowanie wytwarzania prostanoidów poprzez wpływ na aktywność cyklooksygenazy, nie jest jedynym mechanizmem działania aspiryny. Do innych zmian obserwowanych po zastosowaniu aspiryny należą m.in.: obniżenie zapasów ATP i wzrost poziomu zewnątrzkomórkowej adenylozyny, obniżenie ekspresji i aktywności indukowanej syntezy tlenku azotu, iNOS (inducible nitric oxide synthetase), modulacja aktywności wielu kinaz białkowych aktywowanych przez mitogeny – MAPK (mitogen-activated protein kinases), oraz hamowanie aktywacji czynnika transkrypcyjnego NFκB (nuclear factor kappa B) [29]. Wykazano również, że aspiryna zmienia ruchliwość składników błon komórkowych (tzw. płynność błon) [1], antagonistycznie wpływa na białka G [2], receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów (PPAR – peroxisome proliferator-activated receptors) [59], receptory glukokortykoidów i estrogenów [39], jak również aktywuje geny kodujące białka szoku termicznego [107].

Wpływ aspiryny na kinazy białkowe jest złożony. W warunkach *in vitro* kinaza ERK (extracellular signal-regulated kinase) jest hamowana przez duże dawki salicylanu (>20 mM) w komórkach, które uprzednio stymulowano za pomocą TNF-α. W tych samych komórkach stymulowanych EGF (epidermal growth factor) nie obserwowano zmian w aktywności ERK w obecności salicylanu [78]. Wydaje się, że hamujący wpływ aspiryny na kinazę ERK może skutkować obniżeniem aktywności czynnika transkrypcyjnego AP-1 [48]. W przypadku innych kinaz wykazano, że duże dawki salicylanu sodu hamują JNK (c-Jun NH₂ terminal kinase), ale jednocześnie stymulują kinazę p38 [88].

WPLYW ASPIRYNY NA REGULACJĘ EKSPRESJI GENÓW

Niezwykle istotnym odkryciem było stwierdzenie, że aspiryna, a także salicylan sodu, hamują ekspresję wielu genów poprzez wpływ na aktywność czynnika transkrypcyjnego NFκB [42,54]. NFκB jest współodpowiedzialny za ekspresję genów kodujących białka kontrolujące odpowiedź immunologiczną organizmu (np. MHC-I, MHC-II) i reakcję zapalną (np. IL-1, IL-6, ICAM-1, VCAM-1), genów antyapoptotycznych (A20, A1, XIAP, c-IAP1, c-IAP2) i genów kodujących białka regulujące proliferację komórki.



Ryc. 1. Wpływ aspiryny na ekspresję i aktywność cyklooksygenazy 2. Aspiryna acetyluje serynę 516 znajdującą się w centrum aktywnym COX-2. Uniemożliwia w sposób nieodwracalny przyłączenie substratu (kwasu arachidonowego) koniecznego w syntezie eikozanoidów. Aspiryna hamuje również powstawanie nowych cząsteczek COX-2 przez blokowanie ekspresji kodującej ją genu. Polega to na odwracalnym, kompetycyjnym wiązaniu aspiryny z miejscem wiązania ATP w cząsteczce kinazy IKKβ odpowiedzialnej za fosforylację inhibitora NFκB, IκB (ASA – aspiryna; COX-2 – cyklooksygenaza-2; NFκB – czynnik transkrypcyjny; IκB – inhibitor NFκB; IKKβ – kinaza wchodząca w skład kompleksu IKK, kinaz odpowiedzialnych za fosforylację IκB, która zapoczątkowuje jego degradację i uwolnienie NFκB)

Są wśród nich także geny kodujące omawiane wcześniej białka, COX-2 oraz iNOS. Stąd, hamowanie aktywności NFκB pociąga za sobą wiele następstw, np. zahamowanie reakcji zapalnej i apoptozę. Hamowanie aktywności NFκB przez aspirynę polega na zapobieganiu degradacji inhibitora, IκB, z którym NFκB pozostaje w nieaktywnym kompleksie. W warunkach fizjologicznych, po zadziałaniu jednego lub kilku różnych czynników aktywujących typu cytokiny, mitogeny, promieniowanie UV, szok termiczny, stres oksydacyjny, zakażenia wirusowe i/lub bakteryjne, włączane są szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, które ostatecznie prowadzą do aktywacji swoistego kompleksu kinaz fosforylujących białka inhibitorowe IκB (IKK). Po fosforylacji inhibitor ulega degradacji, a uwolniony czynnik transkrypcyjny NFκB wędruje do jądra komórkowego i uruchamia ekspresję wielu genów. W obecności aspiryny i salicylanu sodu blokowana jest degradacja inhibitora, poprzez hamowanie aktywności jednej z kinaz IKK odpowiedzialnych za fosforylację inhibitora (IKKβ) [110], co w konsekwencji powoduje, że NFκB pozostaje w cytoplazmie w kompleksie z inhibitorem. Działanie aspiryny na IKKβ nie polega na acetylacji, lecz na odwracalnym, kompetycyjnym wiązaniu aspiryny z miejscem wiązania ATP.

Wpływ aspiryny oraz produktu jej biologicznej degradacji – salicylanu, na aktywność NFκB, występuje w zakresie dużych i bardzo dużych stężeń leku (1–5 mM). Toteż, należy przypuszczać, że wpływ aspiryny na ekspresję genów mógłby mieć praktyczne znaczenie jedynie wtedy, gdy aspiryna jest stosowana jako lek przeciwzapalny.

Z przedstawionych badań wynika, że aspiryna ma wpływ nie tylko na białka efektorowe typu enzymy (COX, iNOS), ale również na szlaki sygnalizacji komórkowej (MAPK) oraz na aktywność czynników transkrypcyjnych (NFκB i AP-1) istotnych dla ekspresji wielu genów indukowanych w warunkach stresu komórkowego. Tak wielopoziomowe działanie leku jest prawdopodobnie odpowiedzialne za jego skuteczność. Blokowana jest nie tylko aktywność białek efektorowych (pod wpływem nieodwracalnej acetylacji), ale również ich synteza poprzez wpływ na drogi sygnalizacji komórkowej i ekspresję genów (ryc. 1).

WYKORZYSTANIE ASPIRYNY W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Zainteresowanie aspiryną jest duże. Jest głównie stosowana do zwalczania bólu i hamowania rozwoju reakcji zapal-

nej, ale ciągle pojawiają się doniesienia o nowych obszarach jej działania. Wpływ małych dawek aspiryny (80–325 mg/dzień) na agregację płytek, przez hamowanie syntezy tromboksanu A_2 i inaktywację COX-1, może być z jednej strony niepożądanym działaniem, z drugiej jednak strony może być ważnym elementem terapii i profilaktyki. Unikalna zdolność aspiryny do nieodwracalnej inaktywacji COX-1 przez acetylację seryny 529 powoduje, że antykoagulacyjne działanie aspiryny będzie obserwowane do chwili rozpadu płytek, które miały z tym lekiem kontakt (czas życia płytek krwi 7–10 dni). Jest to istotne w leczeniu i profilaktyce ostrych incydentów zakrzepowych, takich jak udar i zawał mięśnia sercowego. Rozpowszechniony jest pogląd, że przyjmowanie jednej 75 mg tabletki aspiryny dziennie może zredukować ryzyko zawału serca i udaru o prawie 50% [45,46].

Stwierdzono, że aspiryna ma hamujący wpływ na rozwój różnych nowotworów, w tym sutka, jajników i okrężnicy. Badania epidemiologiczne sugerują również, że stosowanie aspiryny może redukować ryzyko wystąpienia nowotworów przełyku i żołądka [10,41]. Względne ryzyko raka okrężnicy jest mniejsze u osób stosujących przez długi okres aspirynę [11,12,15,20,94,108]. Mechanizm działania aspiryny w hamowaniu rozwoju nowotworu nie jest jednak wyjaśniony. Interesujące wydaje się to, że w wielu nowotworach występuje podwyższony poziom COX-2. W nowotworach ekspresja COX-2 może ulec zwiększeniu 2–50 razy w 85–90% przypadków [100]. Hamowanie aktywności tego enzymu może doprowadzić do uruchomienia procesu apoptozy i zahamowania angiogenezy. Jest to jedna z możliwych hipotez tłumaczących wpływ aspiryny na rozwój nowotworu [99,101]. Istnieją dowody, że indukowana salicylanem apoptoza może być skutkiem indukcji kinazy p38 i kaspaz [88]. Apoptoza komórek nowotworowych, występująca w obecności aspiryny, może być również wynikiem wyraźnego wzrostu poziomu kwasu arachidonowego [21], który z kolei stymuluje przekształcanie sfingomielin w ceramidy, znane mediatory apoptozy. Wydaje się, że aspiryna może mieć wpływ na jeden z mechanizmów naprawy DNA – MMR (mismatch-repair) i w ten sposób może indukować selekcję genetyczną zapewniającą stabilność sekwencji mikrosatelitarnych w komórkach pozbawionych mechanizmu MMR [38, 58, 83]. Stwierdzono, że aspiryna może być elementem profilaktyki w przypadku dziedzicznych, niepolipowych nowotworów okrężnicy [48]. Sugeruje się ponadto, że u podłoża istniejącej zależności pomiędzy dietą bogatą w warzywa i obniżeniem ryzyka raka okrężnicy leży obecność kwasu salicylowego w pożywieniu [72]. Niestety, obok dowodów na korzystne działanie aspiryny w leczeniu i profilaktyce nowotworów są również doniesienia na temat jej możliwego udziału w rozwoju nowotworów. Ostatnio ukazały się prace wskazujące na związek pomiędzy stosowaniem aspiryny a podwyższonym ryzykiem rozwoju nowotworu trzustki [7,86]. Mechanizm, w wyniku którego aspiryna mogłaby zwiększać ryzyko raka trzustki pozostaje nieznany. Jednak badania przeprowadzone na myszach wykazały, że aspiryna zmniejsza poziom prostatykliny, czyli prostaglandyny, która hamuje zdolność do metastazy komórek nowotworu trzustki [102]. Ponadto, doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach [87], jak i dane uzyskane metodami *in vitro* [64,75], wskazują na hamujący wpływ aspiryny i innych NLP na rozwój nowotworu trzustki. Jednakże,

zarówno modele zwierzęce, jak i badania *in vitro* nie zawsze odzwierciedlają warunki, które występują w organizmie ludzkim. Problem znaczenia aspiryny w rozwoju nowotworu trzustki pozostaje więc kontrowersyjny.

Wiele obserwacji wskazuje na obniżenie ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera u osób stosujących przez długi czas małe dawki aspiryny lub innych NLP [6,16,65,93]. Mechanizm pozostaje nieznany. Badania *in vitro* wykazały, że niesteroidowe leki przeciwzapalne modyfikują odpowiedź komórek nerwowych. Wykazano na przykład, że NLP hamują ekspresję IL-6 indukowaną w astrocytach przez IL-1 β [13], hamują odpowiedź glejowych (żernych) komórek układu nerwowego na amyloidowe białko β [71], oraz redukują poziom indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS) w stymulowanych lipopolisacharydami komórkach glejowych. Nie ma jednak bezpośrednich dowodów na to, że wyniki badań *in vitro* można zastosować do wyjaśnienia wpływu aspiryny na rozwój choroby Alzheimera. Interesujące jest doniesienie, że aspiryna i kwas salicylowy mogą działać neuroprotekcynnie przez hamowanie aktywacji NF κ B [42].

Aspiryna jest stosowana u osób zarażonych HIV. Jest to wynikiem kilku odkryć dokonanych przez naukowców w ciągu ostatnich lat. Po pierwsze, stwierdzono, że NF κ B zwiększa tempo replikacji wirusa HIV [82]. Następnie dowiedziono, że aspiryna oraz salicylan sodu redukują namnażanie wirusa HIV o 50%, podczas gdy ibuprofen, inny lek z grupy NLP, nie wpływa na namnażanie wirusa [54]. Dowiedziono również, że hamowanie replikacji HIV z udziałem aspiryny jest możliwe nie tylko w próbówce, ale również w organizmie człowieka. W terapii AIDS, zaproponowanej przez H. Armistead dla Afryki i Azji (Int. Conf. AIDS, Durban, 2000), stosuje się inhibitor NF κ B, aspirynę i selen, a także inhibitor interleukiny 6, hydroksychlorochinę (Arechin), razem z witaminami i minerałami.

Powyższe obserwacje akcentują użyteczność kliniczną aspiryny nie tylko w kardioprotekcji, gdzie dominującym mechanizmem wydaje się hamowanie aktywności COX-1, ale również w wielu innych stanach klinicznych, w wyniku modulowania aktywności COX-2. W pierwszym przypadku są wykorzystywane właściwości przeciwzakrzepowe leku, w drugim – jej własności przeciwzapalne. Alternatywą farmakologiczną dla NLP w stosunku do COX-2 pozostają leki z grupy koksycybów (COX-2 selective inhibitors, 'coxibs'), które wydają się co najmniej równie skuteczne jako leki przeciwbólowe i przeciwzapalne, a jednocześnie pozbawione są niektórych niepożądanych cech charakterystycznych dla NLP, np. niskiej selektywności działania [97,98]. Pierwsze szerzej stosowane inhibitory z tej grupy (rofekoksyb, coelekoksyb) nie były wyłącznie swoiste dla COX-2 i stąd kwestionowano ich zmniejszoną toksyczność w porównaniu z NLP dla komórek przewodu pokarmowego. Ich stosowanie ograniczały niepożądane działania u niektórych pacjentów (niestrawność, mdłości, bóle brzucha) [63]. Uważa się, że koksyby najnowszej generacji (np. etorikoksyb, valdekoksyb, parekoksyb czy lumirakoksyb), charakteryzujące się znacznie podwyższoną swoistością biochemiczną w stosunku do COX-2, są lepiej tolerowane w górnych odcinkach przewodu pokarmowego, a cechy ich budowy chemicznej zapewniają zwiększoną i trwałą akumulację leku w miejscach zapa-

lenia, stąd także znacznie większą skuteczność kliniczną [97,98]. Więcej informacji na temat niesteroidowych leków przeciwzapalnych nowej generacji można znaleźć w pracy przeglądowej R. Międzybrodzkiego [66].

Aspiryna, powszechnie stosowana u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, u niewielkiej części pacjentów wywołuje działania niepożądane. Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych stosowania aspiryny oraz innych NLP są komplikacje żołądkowo-jelitowe, przyczyniające się w sposób znaczący do zwiększonej chorobowości i śmiertelności, nawet jeśli stosowana jest terapia zastępcza w postaci bardziej selektywnych inhibitorów COX-2 [19]. Te niekorzystne działania można również ograniczyć stosując terapię skojarzoną z zastosowaniem inhibitorów pompy protonowej, co umożliwiłoby gojenie nadżerek śluzówki w górnych odcinkach przewodu pokarmowego, nawet przy dalszym stosowaniu NLP [53]. Nadwrażliwość na aspirynę ujawnia się najczęściej jako astma aspirynozależna (stwierdzana u 5–10% astmatyków), niezbyt nosa, przewlekła (samoistna) pokrzywka lub obrzęki naczyń [14,40,91]. Przypuszcza się, że przyczyną zwiększonej wrażliwości na aspirynę są najczęściej reakcje krzyżowe między COX-1 a innymi, mniej swoistymi NLP [91]. Rzadziej, mechanizm nadwrażliwości na ASA jest kojarzony z wytwarzaniem przeciwciał klasy IgE swoistych względem leku (odczyny skórne, pokrzywka, bardzo rzadko reakcje anafilaktyczne) [40]. Molekularne mechanizmy nadwrażliwości na ASA pozostają nie do końca wyjaśnione. Wiadomo jednak, że istotną rolę w tej chorobie gra leukotrienów [111], wytwarzanych w szlaku przemian katalizowanych przez 5-lipooksygenazę (5-LOX), białko FLAP (5(five)-lipoxygenase dissociated protein) oraz działających jako chemoatraktanty, kierujące komórki do ognisk zapalnych [76,96]. Wzmocnienie szlaku przemian katalizowanych przez lipooksygenazy (LOX), oksydazy utleniające nienasycone kwasy tłuszczowe (takie jak kwas arachidonowy) bez ich cykliczacji, może być postrzegane jako odpowiedź komórek na zablokowanie szlaku cyklooksygenazowego przez ASA [56,57,111]. Stwierdzono, że nieprawidłowo-

ści w metabolizmie kwasu arachidonowego u pacjentów z nadwrażliwością na ASA są związane ze zwiększoną ekspresją syntazy LTC₄ oraz nadmiernym wytwarzaniem leukotrienów cysteininowych (cys-LT) w oskrzelach płuc i eozynofilach krwi obwodowej [56,57,76,96]. Zastosowanie inhibitorów 5-LOX i FLAP, a później inhibitorów cys-LT, okazało się niezwykle skuteczną próbą leczenia przeciwzapalnego w astmie aspirynozależnej [69,92].

UWAGI KOŃCOWE

Niezależnie od rozwoju wiedzy na temat molekularnych mechanizmów działania aspiryny oraz możliwości jej stosowania w leczeniu i w profilaktyce, najciekawsze pozostaje pytanie dotyczące minimalnej dawki potrzebnej do osiągnięcia zamierzonego efektu profilaktycznego. Ciągłe trudno jest oszacować i zrównoważyć względne ryzyko wynikające z działań niepożądanych z korzyściami płynącymi ze stosowania aspiryny w profilaktyce wielu chorób. Poszukiwane są nowe pochodne kwasu acetylosalicylowego, które hamowałyby bardziej swoiście COX-2, a co za tym idzie bez objawów niepożądanych hamowałyby rozwój reakcji zapalnej, pewnych typów nowotworów i chorób neurodegeneracyjnych. Przykładem może być nowa pochodna ASA, w której do pierścienia kwasu acetylosalicylowego przyłączono donor tlenu azotu [17]. Odkrycie trzeciej izoforny cyklooksygenazy (COX-3), również wrażliwej na aspirynę i obecnej głównie w ośrodkowym systemie nerwowym i sercu [22], stwarza nowe perspektywy zastosowania tego prostego leku. Ostatnio pojawił się pogląd, że aspiryna powinna uzyskać status witaminy. G. Morgan, który nazywa aspirynę witaminą S, uważa, że salicylany obecne w pożywieniu bogatym w warzywa i owoce sprzyjają utrzymaniu organizmu w dobrej kondycji i powinny być zastępowane przez aspirynę w przypadku, gdy taka dieta owocowo-warzywna bogata w salicylany jest niemożliwa do zastosowania [68].

Wiele interesujących informacji na temat historii aspiryny oraz jej perspektyw można znaleźć na stronie: www.aspirin-foundation.com [8].

PIŚMIENICTWO

- [1] Abramson S.B., Cherksey B., Gude D., Leszczynska-Piziak J., Philips M.R., Blau L., Weissmann G.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs exert differential effects on neutrophil function and plasma membrane viscosity. *Studies in human neutrophils and liposomes. Inflammation*, 1990; 14:11–30
- [2] Abramson S.B., Leszczynska-Piziak J., Weissmann G.: Arachidonic acid as a second messenger. Interactions with a GTP-binding protein of human neutrophils. *J. Immunol.*, 1991; 147: 231–236
- [3] Aeberhard E.E., Henderson S.A., Arabolos N.S., Griscavage J.M., Castro F.E., Barrett C.T., Ignarro L.J.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit expression of the inducible nitric oxide synthase gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995; 208: 1053–1059
- [4] Amberger A., Hala M., Saurwein-Teissl M., Metzler B., Grubeck-Loebenstein B., Xu Q., Wick G.: Suppressive effects of anti-inflammatory agents on human endothelial cell activation and induction of heat shock proteins. *Mol. Med.*, 1999; 5: 117–128
- [5] Amin A.R., Vyas P., Attur M., Leszczynska-Piziak J., Patel I.R., Weissmann G., Abramson S.B.: The mode of action of aspirin-like drugs: effect on inducible nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 7926–7930
- [6] Andersen K., Launer L.J., Ott A., Hoes A.W., Breteler M.M., Hofman A.: Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology*, 1995; 45: 1441–1445
- [7] Anderson K.E., Johnson T.W., Lazovich D., Folsom A.R.: Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002; 94: 1168–1171
- [8] Aspirin Foundation. <http://www.aspirin-foundation.com> (15.02.2005)
- [9] Awtry E.H., Loscalzo J.: Aspirin. In: Platelets. Ed.: A.D. Michelson. Academic Press, Amsterdam-Boston-London-New York-Oxford-Paris-San Diego-San Francisco-Singapore-Sydney-Tokyo 2002; 745–768
- [10] Baron J.A.: Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog. Exp. Tumor Res.*, 2003; 37: 1–24
- [11] Baron J.A., Cole B.F., Sandler R.S., Haile R.W., Ahnen D., Bresalier R., McKeown-Eyssen G., Summers R.W., Rothstein R., Burke C.A., Snover D.C., Church T.R., Allen J.I., Beach M., Beck G.J., Bond J.H., Byers T., Greenberg E.R., Mandel J.S., Marcon N., Mott L.A., Pearson L., Saibil F., van Stolk R.U.: A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 891–899
- [12] Benamouzig R., Deyra J., Martin A., Girard B., Jullian E., Piednoir B., Couturier D., Coste T., Little J., Chaussade S.: Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology*, 2003; 125: 328–336
- [13] Blom M.A., van Twillert M.G., de Vries S.C., Engels F., Finch C.E., Veerhuis R., Eikelenboom P.: NSAIDs inhibit the IL-1 beta-induced IL-6 release from human post-mortem astrocytes: the involvement of prostaglandin E2. *Brain Res.*, 1997; 777: 210–218

- [14] Bochenek G., Banska K., Szabo Z., Nizankowska E., Szczeklik A.: Diagnosis, prevention and treatment of aspirin-induced asthma and rhinitis. *Curr. Drug Targets. Inflamm. Allergy*, 2002; 1: 1–11
- [15] Bosetti C., Gallus S., La Vecchia C.: Aspirin and cancer risk: an update to 2001. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2002; 11: 535–542
- [16] Broe G.A., Grayson D.A., Creasey H.M., Waite L.M., Casey B.J., Bennett H.P., Brooks W.S., Halliday G.M.: Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses. *Arch. Neurol.*, 2000; 57: 1586–1591
- [17] Burgaud J.L., Ongini E., Del Soldato P.: Nitric oxide-releasing drugs: a novel class of effective and safe therapeutic agents. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2002; 962: 360–371
- [18] Cambria-Kiely J.A., Gandhi P.J.: Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J. Thromb. Thrombolysis.*, 2002; 14: 51–58
- [19] Capone M.L., Tacconelli S., Sciulli M.G., Patrignani P.: Clinical pharmacology of selective COX-2 inhibitors. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2003; 16: 49–58
- [20] Chan A.T., Giovannucci E.L., Schernhammer E.S., Colditz G.A., Hunter D.J., Willett W.C., Fuchs C.S.: A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 140: 157–166
- [21] Chan T.A., Morin P.J., Vogelstein B., Kinzler K.W.: Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 681–686
- [22] Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., 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. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 13926–13931
- [23] Chase A.J., Bond M., Crook M.F., Newby A.C.: Role of nuclear factor-kappa B activation in metalloproteinase-1, -3, and -9 secretion by human macrophages *in vitro* and rabbit foam cells produced *in vivo*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22: 765–771
- [24] Chyu K.Y., Shah P.K.: The role of inflammation in plaque disruption and thrombosis. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2001; 2: 82–91
- [25] Cipollone F., Fazio M., Iezzi A., Ciabattini G., Pini B., Cuccurullo C., Uchino S., Spigonardo F., De Luca M., Prontera C., Chiarelli F., Cuccurullo F., Mezzetti A.: Balance between PGD synthase and PGE synthase is a major determinant of atherosclerotic plaque instability in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24: 1259–1265
- [26] Cipollone F., Fazio M., Iezzi A., Pini B., Cuccurullo C., Zucchelli M., de Cesare D., Uchino S., Spigonardo F., De Luca M., Muraro R., Bei R., Bucci M., Cuccurullo F., Mezzetti A.: Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation*, 2004; 109: 1482–1488
- [27] Cipollone F., Prontera C., Pini B., Marini M., Fazio M., de Cesare D., Iezzi A., Uchino S., Boccoli G., Saba V., Chiarelli F., Cuccurullo F., Mezzetti A.: Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability. *Circulation*, 2001; 104: 921–927
- [28] Claria J., Serhan C.N.: Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 9475–9479
- [29] Cronstein B.N., Weissmann G.: Targets for antiinflammatory drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1995; 35: 449–462
- [30] Csiszar A., Stef G., Pacher P., Ungvari Z.: Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002; 66: 557–558
- [31] Deng S., Deng P.Y., Jiang J.L., Ye F., Yu J., Yang T.L., Deng H.D., Li Y.J.: Aspirin protected against endothelial damage induced by LDL: role of endogenous NO synthase inhibitors in rats. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2004; 25: 1633–1639
- [32] Diodati J.G., Dakak N., Gilligan D.M., Quyyumi A.A.: Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation*, 1998; 98: 17–24
- [33] Drzewoski J., Watała C.: Is aspirin resistance a real problem in people with type 2 diabetes? Response to Sacco et al. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1245–1246
- [34] Dunoyer-Geindre S., Kruithof E.K., Boehlen F., Satta-Poschung N., Reber G., de Moerloose P.: Aspirin inhibits endothelial cell activation induced by antiphospholipid antibodies. *J. Thromb. Haemost.*, 2004; 2: 1176–1181
- [35] Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I., Johnston M., Yi Q., Yusuf S.: Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*, 2002; 105: 1650–1655
- [36] Fiorucci S., Distrutti E., Mencarelli A., Morelli A., Lauro S.A., Cirino G., Wallace J.L.: Evidence that 5-lipoxygenase and acetylated cyclooxygenase 2-derived eicosanoids regulate leukocyte-endothelial adherence in response to aspirin. *Br. J. Pharmacol.*, 2003; 139: 1351–1359
- [37] Fiorucci S., Distrutti E., Mencarelli A., Rizzo G., Lorenzo A.R., Baldoni M., Del Soldato P., Morelli A., Wallace J.L.: Cooperation between aspirin-triggered lipoxin and nitric oxide (NO) mediates antiadhesive properties of 2-(acetyloxy)benzoic acid 3-(nitrooxymethyl)phenyl ester (NCX-4016) (NO-aspirin) on neutrophil-endothelial cell adherence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004; 309: 1174–1182
- [38] Goel A., Chang D.K., Ricciardiello L., Gasche C., Boland C.R.: A novel mechanism for aspirin-mediated growth inhibition of human colon cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, 2003; 9: 383–390
- [39] Golikov P.P., Nikolaeva N.I.: [Effect of sodium salicylate on the function of glucocorticoid receptors type II and III]. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.*, 1995; 3: 3–15
- [40] Gollapudi R.R., Teirstein P.S., Stevenson D.D., Simon R.A.: Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA*, 2004; 292: 3017–3023
- [41] Gonzalez-Perez A., Garcia Rodriguez L.A., Lopez-Ridaura R.: Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the colon and rectum: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2003; 3: 28
- [42] Grilli M., Pizzi M., Memo M., Spano P.: Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappaB activation. *Science*, 1996; 274: 1383–1385
- [43] Grosser N., Schroder H.: Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23: 1345–1351
- [44] Gryglewski R.J., Palmer R.M., Moncada S.: Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*, 1986; 320: 454–456
- [45] Hayden M., Pignone M., Phillips C., Mulrow C.: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.*, 2002; 136: 161–172
- [46] Hennekens C.H., Dyken M.L., Fuster V.: Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 1997; 96: 2751–2753
- [47] Howard P.A.: Aspirin resistance. *Ann. Pharmacother.*, 2002; 36: 1620–1624
- [48] Huang C., Ma W.Y., Hanenberger D., Cleary M.P., Bowden G.T., Dong Z.: Inhibition of ultraviolet B-induced activator protein-1 (AP-1) activity by aspirin in AP-1-luciferase transgenic mice. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 26325–26331
- [49] Husain S., Andrews N.P., Mulcahy D., Panza J.A., Quyyumi A.A.: Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 1998; 97: 716–720
- [50] Issopoulos P.B.: Micelle-assisted dissolution for the analysis of aspirin by second-order derivative potentiometry. *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1997; 358: 633
- [51] Kargman S., Wong E., Greig G.M., Falgoutyret J.P., Cromlish W., Ethier D., Yergey J.A., Riendeau D., Evans J.F., Kennedy B., Tagari P., Francis D.A., O'Neill G.P.: Mechanism of selective inhibition of human prostaglandin G/H synthase-1 and -2 in intact cells. *Biochem. Pharmacol.*, 1996; 52: 1113–1125
- [52] Katusic Z.S., Schugel J., Cosentino F., Vanhoutte P.M.: Endothelium-dependent contractions to oxygen-derived free radicals in the canine basilar artery. *Am. J. Physiol.*, 1993; 264: H859–H864
- [53] Kimmey M.B., Lanas A.: Review article: appropriate use of proton pump inhibitors with traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004; 19(Suppl.1): 60–65
- [54] Kopp E., Ghosh S.: Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science*, 1994; 265: 956–959
- [55] Kwon G., Hill J.R., Corbett J.A., McDaniel M.L.: Effects of aspirin on nitric oxide formation and de novo protein synthesis by RINm5F cells and rat islets. *Mol. Pharmacol.*, 1997; 52: 398–405
- [56] Lam B.K.: Leukotriene C(4) synthase. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003; 69: 111–116
- [57] Lam B.K., Austen K.F.: Leukotriene C4 synthase: a pivotal enzyme in cellular biosynthesis of the cysteinyl leukotrienes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2002; 68–69: 511–520
- [58] Lee S.H., Chang D.K., Goel A., Boland C.R., Bugbee W., Boyle D.L., Firestein G.S.: Microsatellite instability and suppressed DNA repair enzyme expression in rheumatoid arthritis. *J. Immunol.*, 2003; 170: 2214–2220

- [59] Lehmann J.M., Lenhard J.M., Oliver B.B., Ringold G.M., Kliewer S.A.: Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 3406–3410
- [60] Loftus I.M., Naylor A.R., Bell P.R., Thompson M.M.: Matrix metalloproteinases and atherosclerotic plaque instability. *Br. J. Surg.*, 2002; 89: 680–694
- [61] Macchi L., Christiaens L., Brabant S., Sorel N., Allal J., Mauco G., Brizard A.: Resistance to aspirin *in vitro* is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb. Res.*, 2002; 107: 45–49
- [62] Madajka M., Korda M., White J., Malinski T.: Effect of aspirin on constitutive nitric oxide synthase and the bioavailability of NO. *Thromb. Res.*, 2003; 110: 317–321
- [63] Matsumoto A.K., Cavanaugh P.F. Jr.: Etoricoxib. *Drugs Today (Barc.)*, 2004; 40: 395–414
- [64] McDade T.P., Perugini R.A., Vittimberga F.J. Jr., Carrigan R.C., Callery M.P.: Salicylates inhibit NF-kappaB activation and enhance TNF-alpha-induced apoptosis in human pancreatic cancer cells. *J. Surg. Res.*, 1999; 83: 56–61
- [65] McGeer P.L., Schulzer M., McGeer E.G.: Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*, 1996; 47: 425–432
- [66] Międzybrodzki R.: Kierunki poszukiwań i zastosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2004; 58: 438–448
- [67] Molloy K.J., Thompson M.M., Jones J.L., Schwalbe E.C., Bell P.R., Naylor A.R., Loftus I.M.: Unstable carotid plaques exhibit raised matrix metalloproteinase-8 activity. *Circulation*, 2004; 110: 337–343
- [68] Morgan G.: Aspirin and colorectal cancer? *Eur. J. Public Health*, 2004; 14: 105–106
- [69] Nayak A.: A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2004; 5: 679–686
- [70] Needs C.J., Brooks P.M.: Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin. Pharmacokinet.*, 1985; 10: 164–177
- [71] Netland E.E., Newton J.L., Majocha R.E., Tate B.A.: Indomethacin reverses the microglial response to amyloid beta-protein. *Neurobiol. Aging*, 1998; 19: 201–204
- [72] Paterson J.R., Lawrence J.R.: Salicylic acid: a link between aspirin, diet and the prevention of colorectal cancer. *QJM*, 2001, 94, 445–448
- [73] Patrono C.: Aspirin. In: Platelets in Thrombotic and Non-thrombotic Disorders. Pathophysiology, Pharmacology and Therapeutics. Ed.: P. Gresele, C.P. Page, V. Fuster, J. Vermylen. Cambridge University Press, Cambridge 2002: 919–928
- [74] Paul-Clark M.J., Van Cao T., Moradi-Bidhendi N., Cooper D., Gilroy D.W.: 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *J. Exp. Med.*, 2004; 200: 69–78
- [75] Perugini R.A., McDade T.P., Vittimberga F.J., Jr., Duffy A.J., Callery M.P.: Sodium salicylate inhibits proliferation and induces G1 cell cycle arrest in human pancreatic cancer cell lines. *J. Gastrointest. Surg.*, 2000; 4: 24–32
- [76] Peters-Golden M., Brock T.G.: 5-lipoxygenase and FLAP. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003; 69: 99–109
- [77] Pierce J.W., Read M.A., Ding H., Lusinskas F.W., Collins T.: Salicylates inhibit I kappa B-alpha phosphorylation, endothelial-leukocyte adhesion molecule expression, and neutrophil transmigration. *J. Immunol.*, 1996; 156: 3961–3969
- [78] Pillinger M.H., Capodici C., Rosenthal P., Khetarpal N., Hanft S., Philips M.R., Weissmann G.: Modes of action of aspirin-like drugs: salicylates inhibit erk activation and integrin-dependent neutrophil adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 14540–14545
- [79] Quyyumi A.A.: Effects of aspirin on endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, 1998; 82: 31S–33S
- [80] Ranganathan S., Joseph J., Mehta J.L.: Aspirin inhibits human coronary artery endothelial cell proliferation by upregulation of p53. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 301: 143–146
- [81] Raschka C., Koch H.J.: Pharmacokinetics after oral and intravenous administration of d,l-monolysine acetylsalicylate and an oral dose of acetylsalicylic acid in healthy volunteers. *Therapie*, 2001; 56: 669–674
- [82] Ross E.K., Buckler-White A.J., Rabson A.B., Englund G., Martin M.A.: Contribution of NF-kappa B and Sp1 binding motifs to the replicative capacity of human immunodeficiency virus type 1: distinct patterns of viral growth are determined by T-cell types. *J. Virol.*, 1991; 65: 4350–4358
- [83] Ruschhoff J., Wallinger S., Dietmaier W., Bocker T., Brockhoff G., Hofstadter F., Fishel R.: Aspirin suppresses the mutator phenotype associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer by genetic selection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 11301–11306
- [84] Sagone A.L. Jr., Husney R.M.: Oxidation of salicylates by stimulated granulocytes: evidence that these drugs act as free radical scavengers in biological systems. *J. Immunol.*, 1987; 138: 2177–2183
- [85] Sakitani K., Kitade H., Inoue K., Kamiyama Y., Nishizawa M., Okumura T., Ito S.: The anti-inflammatory drug sodium salicylate inhibits nitric oxide formation induced by interleukin-1beta at a translational step, but not at a transcriptional step, in hepatocytes. *Hepatology*, 1997; 25: 416–420
- [86] Schernhammer E.S., Kang J.H., Chan A.T., Michaud D.S., Skinner H.G., Giovannucci E., Colditz G.A., Fuchs C.S.: A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004; 96: 22–28
- [87] Schuller H.M., Zhang L., Weddle D.L., Castonguay A., Walker K., Miller M.S.: The cyclooxygenase inhibitor ibuprofen and the FLAP inhibitor MK886 inhibit pancreatic carcinogenesis induced in hamsters by transplacental exposure to ethanol and the tobacco carcinogen NNK. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2002; 128: 525–532
- [88] Schwenger P., Bellosta P., Viator I., Basilico C., Skolnik E.Y., Vilecek J.: Sodium salicylate induces apoptosis via p38 mitogen-activated protein kinase but inhibits tumor necrosis factor-induced c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 2869–2873
- [89] Serhan C.N.: Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin biosynthesis: an update and role in anti-inflammation and pro-resolution. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2002; 68–69: 433–455
- [90] Serhan C.N., Clish C.B., Brannon J., Colgan S.P., Gronert K., Chiang N.: Anti-microinflammatory lipid signals generated from dietary N-3 fatty acids via cyclooxygenase-2 and transcellular processing: a novel mechanism for NSAID and N-3 PUFA therapeutic actions. *J. Physiol Pharmacol.*, 2000; 51: 643–654
- [91] Simon R.A.: Adverse respiratory reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2004; 4: 17–24
- [92] Spahr J.E., Krawiec M.E.: Leukotriene receptor antagonists – risks and benefits for use in paediatric asthma. *Expert. Opin. Drug Saf.*, 2004; 3: 173–185
- [93] Stewart W.F., Kawas C., Corrada M., Metter E.J.: Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*, 1997; 48: 626–632
- [94] Summaries for patients. Relationships between aspirin dose and colorectal adenomas. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 140: 124
- [95] Szczeklik A., Musial J., Undas A.: Reasons for resistance to aspirin in cardiovascular disease. *Circulation*, 2002; 106: e181–e182
- [96] Szczeklik A., Sanak M., Nizankowska-Mogilnicka E., Kielbasa B.: Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2004; 10: 51–56
- [97] Tacconelli S., Capone M.L., Patrignani P.: Clinical pharmacology of novel selective COX-2 inhibitors. *Curr. Pharm. Des.*, 2004; 10: 589–601
- [98] Tacconelli S., Capone M.L., Sciuilli M.G., Ricciotti E., Patrignani P.: The biochemical selectivity of novel COX-2 inhibitors in whole blood assays of COX-isozyme activity. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2002; 18: 503–511
- [99] Thun M.J., Henley S.J., Patrono C.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002; 94: 252–266
- [100] Tsujii M., Kawano S., DuBois R.N.: Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 3336–3340
- [101] Tsujii M., Kawano S., Tsuji S., Sawaoka H., Hori M., DuBois R.N.: Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell*, 1998; 93: 705–716
- [102] Tzanakakis G.N., Agarwal K.C., Vezeridis M.P.: Inhibition of hepatic metastasis from a human pancreatic adenocarcinoma (RWP-2) in the nude mouse by prostacyclin, forskolin, and ketoconazole. *Cancer*, 1990; 65: 446–451
- [103] Vane J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.*, 1971; 231: 232–235
- [104] Watanabe N., Ikeda U.: Matrix metalloproteinases and atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2004; 6: 112–120
- [105] Weber A.A., Przytulski B., Schanz A., Hohlfeld T., Schror K.: Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets*, 2002; 13: 37–40
- [106] Weber C., Erl W., Pietsch A., Weber P.C.: Aspirin inhibits nuclear factor-kappa B mobilization and monocyte adhesion in stimulated human endothelial cells. *Circulation*, 1995; 91: 1914–1917

- [107] Weissmann G.: NSAIDs: aspirin and aspirin-like drugs. In: Cecil Textbook of Medicine. Ed.: J.C. Bennett, F. Plum, W.B. Saunders. Philadelphia 1996: 111–115
- [108] Williams C.S., Smalley W., DuBois R.N.: Aspirin use and potential mechanisms for colorectal cancer prevention. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 1325–1329
- [109] Wu K.K., Sanduja R., Tsai A.L., Ferhanoglu B., Loose-Mitchell D.S.: Aspirin inhibits interleukin 1-induced prostaglandin H synthase expression in cultured endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 2384–2387
- [110] Yin M.J., Yamamoto Y., Gaynor R.B.: The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. *Nature*, 1998; 396: 77–80
- [111] Zhao L., Funk C.D.: Lipoxygenase pathways in atherogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2004; 14: 191–195