

ASPIRIN VA TROMBOTSITLAR BIOLOGIYASIGA UMUMIY NAZAR

Abduraximov A.A.

Toshkent tibbiyot akademiyasi magistratura talabasi

Alyavi A.L.

Toshkent tibbiyot akademiyasi akademigi

Maksudova M.X.

Toshkent tibbiyot akademiyasi t.f.n. dotsenti.

Kalit soʻzlar: aspirin, salitsilatlar, atsetilsalitsil kislota, trombosit, aggregatsiya.

Annotatsiya: Aspirin hozirgi dunyoda mavjud dorilarning eng qadimiy, eng keng ishlatiladigan va eng mashhuri hisoblanadi. Aspirin XX asrning 60-yillaridan beri kardiologiyaning yurak-qon tomir kasalliklari profilaktikasi uchun eng muhim dorilaridan biri boʻlib kelmoqda. Soʻnggi vaqtlarda dunyo boʻylab aspirindan nafaqat kardiologiya, balki boshqa sohalar, ayniqsa onkologiya sohalarida faol foydalanish masalalari ustida ilmiy ishlar olib borilmoqda. Shu ishlar ortidan, aspirinning taʼsir mexanizmiga oid avvalgi qarashlarga maʼlum bir oʻzgarishlar, yangiliklar kiritilmoqda. Aspirindan yangi maqsadlarda foydalanish, uning ustida olib borilayotgan ishlarni tushunish uchun uning taʼsir mexanizmini tobora chuqurroq bilish talab etilmoqda. Shu sababli, quyida aspirin va trombositlar biologiyasi, ishlash mexanizmlarini hozirda mavjud maʼlumotlar asosida koʻrib chiqildi.

Tarixi

Elbers papirusiga koʻra, salitsilatlarining birinchi ishlatilishi qadimgi Misrlilarga borib taqaladi. Ular ushbu moddani tol poʻstlogʻidan ajratib olishgan. Ebers papirusi shu paytgacha saqlanib qolgan eng mukammal tibbiy papirus boʻlib, mil.av. 1534-yilga tegishli. Unda 700 dan ortiq dorivor oʻsimliklar haqida maʼlumotlar keltirilgan boʻlib, ular orasidan eng muhimi umumiy tonik, yoki

yallig‘lanishga qarshi va/yoki nospetsifik og‘riqlarni qoldiruvchi sifatida ishlatilishi mumkin bo‘lgan tjeret yoki salix deb keltirilgan, bu hozirgi kundagi tol hisoblanadi.¹ Mil.av. 400-yillarda Gippokrat salitsilli choyni isitma pasaytirish uchun ishlatish mumkinligini qayd qilgan. 1758-yilda Reverend Edvard Ston “agues” (bezugak) bor bemorlarga ingliz tol daraxtining quritilgan po‘stlog‘ini buyurishi va simptomlarning yo‘qolganini kuzatishi asosidagi qaydlari salitsilatlarining “zamonaviy” tibbiyotga birinchi kirib kelishi sifatida ko‘riladi.²

1828-yili Jozef Buhner Myunik universitetida tolni qayta ishlab sariq kristallarni oldi va salitsin deb atadi² (Lotincha *tol* – *salix*). Nojo‘ya ta’sirlari (oshqozni ta’sirlantirish) uning foydaliligini cheklagan bo‘lsa ham, salitsin birinchi marta 1876-yilda “klinik tadqiqot”da tekshirib ko‘rildi. Jon Maklagan *Lancet* da revmatizm bor bemorlarga salitsin berish isitma va bo‘g‘im yallig‘lanishini kamaytirgani haqida ma’qola e’lon qildi.³

Bayer kompaniyasi 1863-yilda kimyoviy bo‘yoqlar ishlab chiqarish maqsadida yaratilgan edi, 1890-yilda Karl Dyusberg Bayer ichida, kimyogar Artur Eyxengrun tomonidan boshqarilgan farmasevtik bo‘limni tashkil qildi. 1894-yili Feliks Hofman ismli yosh kimyogar jamoaga qo‘shildi. 1897-yilda Hofman salitsil kislotaning kamroq ta’sirlantiruvchi o‘rinbosarini topish ustida ish boshladi. Uning otasi revmatizmga qarshi ichiladigan natriy salitsilatning nojo‘ya ta’sirlaridan aziyat chekkani uchun bu ishga kirishganiga ko‘pchilik ishonadi. 1897-yilning 10-avgustida Hofman salitsil kislotaning fenol guruhini sirka angidridi bilan atsetillashga erishdi va atsetilsalitsil kislotani (ASK) toza holda oldi.¹ Atsetil salitsil kislota og‘riqni, yallig‘lanishni yoki isitmani pasaytirishda o‘ta effektiv deb topildi va hech qanday yoqimsiz nojo‘ya ta’sirlar namoyon qilmadi. 1899-yilda ushbu modda “Aspirin” nomi ostida ro‘yhatga olindi: “A-” “atsetillash” so‘zidan, “-spir-” “spirsauere” (salitsilatlarini olish mumkin bo‘lgan *Spirea umaria* o‘simligi)dan va “-in” odatiy dorilarning oxiridagi qo‘shimcha. Hozirda aspirin dunyo bo‘ylab eng keng ishlatiladigan dorilardan biri bo‘lib, har yili 44 000 tonna (50-120 milliard tabletka) iste’mol qilinadi va JSSTning Muhim dorilar ro‘yhatiga kiritilgan.⁴

Farmakologiya

Farmakokinetika

Aspirin tez ajraladigan yoki ichakda parchalanuvchi qobiqli shakllarda eng ko'p mavjud.^{5,6} Og'iz orqali qabul qilingndan so'ng, tez ajraluvchi ASK oshqozonning va yuqorigi ingichka ichak kislotali muhitida passiv diffuziya mexanizmi asosida tez va to'liq absorbiyalanadi. Bu esa, odatda konsentratsiya cho'qqisiga tez (15 dan 20 daqiqagacha) erishilishiga sabab bo'ladi, lekin oshqozondagi pH va ovqat absorbsiya tezligini cheklashi mumkin.⁶ Ichakda parchalanuvchi qobiqli shakli gastrointestinal shilliq qavatida absorbsiyalanadi, bu esa ingichka ichakda pH balandligi sababli nisbatan past biokirishaoluvchanlik va cho'qqiga sekinroq (3 dan 4 soatgacha) erishilishiga sabab bo'ladi.⁷

Qondagi salitsilatlarining 60% dan 80% gacha qismi albuminga bog'langan bo'ladi. Tarqalish hajmi kilogrammiga 0,1-0,2 L. Atsidoz holati tarqalish hajmini va salitsilatlarining to'qimalarga kirishini oshiradi.^{5,7}

Aspirin terapevtik dozasining 80% gacha qismi jigarda metabolizatsiyaga uchraydi. Aspirin nishonlariga portal sirkulyatsiyada ta'sir qiladi, shu yerda trombositlar sistemik sirkulyatsiyaga nisbatan yuqoriroq dori ta'siriga uchraydi. Yarim parchalanish davri 15-20 minut bo'lgani bilan, aspirin siklooksigenazani (SOG) qaytmas ingibirlaydi, shunday qilib uning farmakodinamik ta'siri trombositning hayot davri (7-10 kun)gacha saqlanib turadi. Shuning uchun, bu ta'sirni yo'qotishning yagona yo'li yangi trombositlarning ishlab chiqarilishidir,⁸ lekin ASK suyak ko'migidagi megakariotsitlarga ham ta'sir qilishi tahmin qilinadi.⁶

Salitsilatlar asiosan buyraklar orqali salitsilurik kislotasi shaklida chiqariladi (75%). Salitsil kislotaning buyraklar orqali ekskretsiyasi siydik pH o'zgarishlariga o'ta sezgir bo'lib, siydik pH 5 dan 8 ga ko'tarilsa buyrak klirensi 10 barobar oshadi. Demak, ASK dozasi oshirib yuborilganda, salitsilatlar eliminatsiyasini yaxshilash uchun siydik alkalinizatsiyasidan foydalanish mumkin.⁷

Ta'sir mexanizmi

Aspirin siklooksigenaza (SOG) -1 va-2 nomi bilan ma'lum bo'lgan prostaglandin H sintaza 1 va 2 ning siklooksigenaza (SOG) faolligini qaytmas

bloklash orqali ta'sir qiladi. Bu ta'sirga SOG substrat paketidagi serin qoldig'ini (SOG-1 dagi serin 529 va SOG-2 dagi serin 516) atsetillash orqali erishiladi. Bu esa fermentning SOG katalitik sohasiga araxidon kislotaning yetib borishiga to'sqinlik qiladi.^{2,5} Bu prostanoïd biosintezi blokiga va oxiri tromboksan A₂ (TKA₂) va prostasiklin (PGI₂) hosil bo'lishini ingibirlyadi. Yetilgan trombotsitlar turli stimullar ta'sirida faqatgina SOG-1 ni ekspressiyalaydi va TKA₂ hosil qiladi. Ham SOG-1 ni, ham SOG-2 ni ekspressiya qiluvchi tomir endothelial hujayralari PGI₂ ni hosil qiluvchi asosiy soha hisoblanadi. Past dozadagi ASK SOG-1 folligini selektiv ingibirlyadi, yuqori dozalarda bo'lsa, ham SOG-1, ham SOG-2 ni ingibirlyadi.⁷ Bu ta'sir natijasida, TKA₂ hosil bo'lishi trombotsitning butun umri mobaynida (tahminan 10 kun) to'xtaydi, shunday qilib SOG-1 faolligini qayta tiklash uchun yangi trombotsitlar de novo hosil bo'lishi kerak. Bu ta'sir mexanizmi Jon Veyn tomonidan aniqlangan bo'lib, u 1982-yili tibbiyot bo'yicha Nobel mukofotini Sune Bengstrom va Bengt Samuelsson (prostaglandin va TKA₂ ustidagi ishlari uchun) bilan birgalikda qo'lga kiritadi.

Bu molekularlar ikkita qarama-qarshi biologik ta'sirlarga ega. TKA₂ yo'li trombotsit aktivatsiyasi va aggregatsiyasi bilan bog'liq. PGI₂ da bo'lsa, antiaterogen ta'sirlari va tomirlar tromga rezistentligini ta'minlash kabi muhim roli bor, shuningdek oshqozon-ichak shilliq qavatini himoya qilishda ham muhim ahamiyatga ega. Prostaglandinlar epitelial shilliq hosil bo'lishida, shilliq qavatning mikrovaskulyar qon bilan ta'minlanishida va oshqozon-ichak traktida jarohatlarning tuzalishida muhim. Uning ingibirlanishi, qo'shimchasiga antiagregatn ta'sir va oshqozon fosfolipid baryerining fizik buzilib, kislotaning bevosita ta'siriga yo'l ochilishi, nima uchun ASK oshqozondan qon ketishi va oshqozon perforatsiyasi xavfini oshirishini tushuntirib beradi. (analgetik doza qo'llanganda bu xavf yana ham oshadi.)⁵ Past dozali ASKning SOG-2 va PGI₂ ga bog'liq tomir funksiyalariga sezilarli ta'siri yo'qligi sababli, qon bosimini oshirmaydi, buyrak funksiyasiga ta'sir qilmaydi yoki diuretiklar va angiotenziv o'zgartiruvchi ferment ingibitorlarining antigipertenziv faoliyatiga ta'sir qilmaydi. Proton pompa ingibitorlarini qo'llash yuqori oshqozon-ichak traktining qonash xavfini kamaytiradi.

Muhim tomoni, ASKning bitta past dozasi (75-100 mg) trombositlar ingibitsayi uchun kerak bo'lgan minimal dozadan yuqori bo'lib, trombosit javobining shaxslararo turlicligini hisobga oladi.⁸

SOG-1 ni ingibirlash aspirinning asosiy ta'siri bo'lgani bilan, qo'shimcha mexanizmlar ham topilgan. Aspirin tomir silliq muskul hujayralari proliferatsiyasini ingibirlashi ko'rsatilgan,⁹ shu orqali aterogeneznining erta bosqichlarini yengillashtiradi. Bu ta'sir TGF- β orqali amalga oshiriladi, chunki TGF- β ga qarshi antitanalar mavjud bo'lganda, ASKning antiproliferative ta'sirlari yuzaga chiqmaydi.⁹ Bu topilmalar tasdiqlangan, chunki TGF- β ning o'zi va TGF- β ajratuvchi boshqa dorilari (masalan, pioglitazone) ham tomir silliq muskul hujayralari proliferatsiyasini ingibirlaydi.^{10,11}

Dorilarning o'zaro ta'siri

Qaytar SOG-1 ingibitorlari (masalan, nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalar (NSYQV), ibuprofen va naproksen kabilar)ni birga qo'llash ASKning trombositlarni qaytmas atsetillash ta'siri bilan raqobatiga sabab bo'ladi¹² va shuning uchun aspirinning antiaggregant ta'sirini pasaytiradi. Bundan tashqari NSYQVni ASK bilan birga qo'llash qonash va tromboz holatlari xavfining oshishiga olib keladi.¹³ Bu ta'sir selektiv SOG-2 ingibitorlari (koksiblar) bilan kuzatilmagan, lekin bu dorilar trombotik shikoyatlar xavfini oshiradi.¹⁴

Aspiringa rezistentlik

Aspiringa rezistentlik kam uchrovchi fenomen bo'lib, ASK SOG-1 ni to'liq inaktivatsiya qila olmaydi.^{12,15} Bunda ham farmakologik va farmakokinetik mexanizmlar, shu jumladan antiaggregant agentlarga sezgirlik, dorining biokirishaoluvchanligi, dorilarning o'zaro ta'siri, sitoxrom P450 faolligi va genetik polimorfizm ishtirok etadi. Avval aytilganidek, ASKning bitta past dozasi trombosit ingibitsiyasi uchun talab qilinadigan minimal dozadan ko'ra yuqori va trombosit javobining shaxslararo xilma-xilligini qamrab ola oladi.⁸ Shuning uchun SOG-1 faolligini maxsus o'lchovchi testlarsiz bu mavzuda fikr yuritish qiyin bo'ladi.¹⁵ Eng yorqin misol¹⁶ sog'lom odamlarda past-dozali ASK ta'sirida trombosit SOG-1 faolligining (plazma TKB₂ darajasiga ko'ra) muntazam kamayganini (99%)

ko'rsatgan. Ammo, boshqa testlar, jumladan siydikdagi 11-degidro-TKB₂, araxidon kislotaga bog'liq agregatsiya va VerifyNow Aspirin testlari stabil, to'liq bo'lmagan ingibitsiya (65%, 80% va 35%)ni ko'rsatgan. Demak, past sezgir funksional analizlarni ishlatish "rezisten" fenotip sifatida noto'g'ri klassifikatsiyalanishiga sabab bo'lishi mumkin. SOG-1 maxsus testlari ishlatilganda, ASK rezistentligi kamdan-kam aniqlanadi va shularning ham deyarli hammasi dorilar ta'siri, yoki ichakda parchalanuvchi qobiqli shaklning buzilgan absorbsiyasi natijasida bo'ladi^{5,8,15} va "pseudorezistentlik" deb ataladi.

Pseudorezistentlikka sabab bo'luvchi boshqa mexanizm trombositlar yangilanishining kuchaygani bo'lishi mumkin. Bu ikkita mexanizm orqali kechadi. Birinchidan, ASKning yarim yemirilish davri 20 minut ekanligi sababli, faqatgina shu paytda qonda mavjud bo'lgan trombositlarni inaktivatsiya qila oladi. Diabetik bemorlarda uchrovchi tezlashgan trombopoez yangi hosil bo'lgan trombositlarni qonga chiqishiga va aspirin bilan yetarli darajada ta'sirlashishiga imkon bermaydi. Ulardagi potensial strategiya aspirinni kuniga ikki mahal buyurish bo'lishi mumkin,¹⁷ lekin bu usulning klinik foydasi aniq emas. Ikkinchidan, yetilmagan yoki yosh trombositlar o'zida translyatsion faol mRNK saqlaydi va trombositlardan ko'ra ko'proq trombogen bo'ladi.¹⁸ ASK yosh trombositlarda mavjud SOG-1 ni qaytmas ingibirlagani bilan, sitozoldagi faol mRNK yangi, ingibirlanmagan SOG-1 larni hosil qilishi mumkin. Bu yosh trombositlar yetilgan trombositlardan ko'ra ko'proq "aspiringa rezistentlik"ni namoyon qilishini¹⁸ va yetilmagan trombositlar miqdorining ko'payishi og'ir kardiovaskulyar oqibatlar bilan bog'langanini tushuntirib beradi.¹⁹

Trombosit biologiyasi

Trombositlar yadrosiz, 2-5 μm kattalikdagi, disksimon hujayraviy komponentlar bo'lib, o'rtacha hajmi 6-10 femtolitrni (eukariot hujayradan tahminan 6 marta kichkina) tashkil qiladi.²⁰ Trombositlar qonda aylanib yuradi va gemostazni ta'minlash, tromb hosil bo'lishi, ichki va aktiv immunitet va yallig'lanish jarayonlarida ishtirok etadi.²¹ Trombositlar suyak ko'migida megakariotsitlardan

hosil bo'лади va taloq tomonidan parchalanishidan oldin 7-10 kun mobaynida qonda aylanib yuradi.

Trombotsitlar aggregatsiyasi uch bosqichda kechadi: initsiatsiya, ekstenziya va stabilizatsiya²⁰⁻²³:

1) Initsiatsiya bosqichi: kollagenga bog'liq tromb shakllanishi subendotelial kollagen qon oqimiga o'tganda ro'y beradi. Trombotsitlar glikoproteinlari orqali kollagen va kollagen bilan depolangan Villebrand omili bilan ta'sirlashib, shaklini o'zgartiradi va jarohat sohasiga o'tiradi. Yopishish adenozin difosfat (ADF), serotonin va TKA₂ sekretiysiga sabab bo'лади, bu esa ko'proq trombotsitlar faollashishiga olib keladi. Mavjud reologik holat ushbu adgeziv faoliyatga ta'sir qiladi. Venalar va yirik arteriyalarda trombotsitlarning tomir devoriga adgeziyasi fibrilyar kollagen, fibronektin va lamimiga bevosita bog'liq, mikrotomirlar yoki stenozlangan arteriyalarda bo'lsa trombotsitlarning zararlangan subendoliyga to'planishi o'sha yerdagi villebrandd omiliga bog'liq. I va III tip kollagenlar trombotsitlarning zararlangan qon-tomiriga adgeziyasini ta'minlashda juda muhim deb hisoblanadi. Shuningdek, eruvchan Villebrand omili trombotsitlarga bog'lanmaydi va shu orqali normal qon aylanishida aggregatsiyaning oldi olinadi. Kollagenga (asosan I, III yoki VI) birikkanda esa trombotsitlarga o'ta reaktiv bo'lib qoladi.

GP Ib/IX/V kompleksi asosiy trombotsit retseptori bo'lib, Villebrand omili bilan ta'sirlashadi va uning disfunksiyasi Bernard Soulier sindromiga (tug'ma qonash bilan bog'liq kasallik) sabab bo'лади. Trombotsit yuzasida kollagen bilan to'g'ridan-to'g'ri birikuvchi ikkita retseptor aniqlangan: GP VI immunoglobulin superoilasi vakili va integrin $\alpha_2\beta_1$ (GP Ia/IIa deb ham ataladi).

2) Ekstenziya fazasi: Amplifikatsiya sekretiyaning ikkinchi to'lqini, aggregatsiya va trombotsitga bog'liq trombin, ADF va TKA₂ bilan ta'riflanadi. Ikkinchi to'lqinda yangi kelgan trombotsitlar birlamchi trombotsit monoqavatiga birikadi.

ADF δ -granulalarda saqlanadi va trombotsit faollashishi bilan sekretiylanib, purinergic retseptorlarning ikkita sinfiga birikadi: P2Y₁ va

P2Y₁₂. P2Y₁₂ asosiy retseptor bo'lib, ADFga bog'liq P2Y₁ orqali trombositlar faollashuvini kuchaytiradi. Aynan P2Y₁₂ tienopiridin va unga bog'liq dorilar (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel)ning nishonidir.

Tromboksan A₂ labil prostanoid bo'lib, faollashtirilgan trombositlarda SOG va TKA₂ sintaza fermentlarining ketma-ket ta'siri orqali sintezlanadi. TKA₂ vazokonstriktor va trombostining konformatsion o'zgarishiga sabab bo'luvchi agonisti. Sintezlangandan so'ng trombosit membranasi orqali diffuziyalanadi va boshqa trombositlarni faollashtiradi. TKA₂ ning haddan ortiq ishlab chiqilishi yurak-qon tomir kasalliklari, shu jumladan miokard infarkti va nostabil stenokardiya patogenezida ishtirok etadi. Avval aytilganidek ASA antiagregant ta'sirini SOGni ingibirlash orqali TKA₂ ni bloklab amalga oshiradi. Ammo stenotic tomirlarda patologik holatlarda trombosit hosil bo'lishida TKA₂ ning ta'siri noma'lum.

TKA₂ retseptori (TP) TKA₂ ta'sirlarini yuzaga chiqaradi. TP antagonistlari ilgari antiagregant moddalar sifatida ixtiro qilingan, lekin keyinchalik rivojlanmagan.

Trombin juda past konsentratsiyalarda ham trombositlarni aktivlochi eng effektiv modda bo'lib, boshqa hech qaysi trombosit agonistlari PLCβ faollashuvi bilan bog'lanolmaydi. Trombinga bog'liq trombosit javoblari qisman GP Ib/IX/V kompleksi orqali va asosan, odamlarda PFR-1 va PFR-4 (sichqonlarda PFR-3 va PFR-4) deb ataluvchi ikkita proteaza bilan faollashgan retseptorlar (PFR) orqali amalga oshadi. PFR-4 ingibitorlari (masalan, voraksapar) antitrombotik sifatida taklif qilingan, lekin ularning rivojlanishi to'xtab qolgan.

3) Stabilizatsiya fazasi: Oqsil retseptor-effektor ta'sirlashuvidan keyin faollashgan trombositlar aggregatsiya bo'lishda, yuza glikoproteinlar orasida ko'priklar hosil qilishda davom etadi. Ushbu stabilizatsiya fazasida signal sistemalari ham ishlab, trombosit aggregatining konsolidatsiyasini ta'minlaydi va qon orqali yuvilib ketishining oldini oladi.

Bunda ishtirok etuvchi muhim signal sistemasi integrinlar bilan bo'ladi, xususan α_{Ib}β₃ (GPIIb/IIIa) fibrinogen bilan bog'lanadi. Bu triggerlar trombosit o'sishi va stabilizatsiyasi, masalan, sitoskeletonning qayta tuzilishi, yirik trombosit

agregatlarining shakllanishi, prokoagulyatn sohaning rivojlanishi va tromb retraksiyasida muhim. Teri orqali amaliyotdan o'tishi rejalashtirilgan bemorlarda GPIIb/IIIa retseptorlari terapevtik mo'ljal bo'ladi.

Trombning qaysi tomirda shakllanganiga qarab, tromblar – trombositga boy (arteriyada uchraydigan oq tromblar) yoki fibrin va eritrotsitlarga boy (venalarda shakllanadigan qizil tromblar) bo'ladi.^{20,22} Shunisi muhimki, endoteliy buzilishidan boshqa omillar, jumladan yallig'lanish ham trombositlarni faollashtirishi mumkin; masalan, jamoaviy orttirilgan pnevmoniya trombositlar faollashishi va trombositlar aggregatsiyasini indutsirlaydi, bu esa pnevmoniyadab keyin yurak-qon tomir hodisalarining ko'p uchrashini tushuntirib berishi mumkin.²⁶

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Jeffrey D. Aspirin: The Remarkable Story of a Wonder Drug. New York, NY: Bloomsbury; 2004.
2. Fuster V, Aspirin Sweeny J. A Historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation* 2011;123:768–778.
3. Maclagan TJ. The treatment of acute rheumatism by salicin. *LANcet* 1876;4:342–343.
4. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. In: Accessed on 11/3/2020.
5. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–2383.
6. Capodanno D, Ingala S, Calderone D, Angiolillo DJ. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease: latest evidence. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019;17:633–643.
7. Patrono C, Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:675–686.
8. Capodanno D, Angiolillo D. Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus. *Circulation*

2016;134:1579–1594.

9. Redondo S, Santos-Gallego CG, Ganado P, Garcia M, Rico L, Del Rio M, et al. Acetylsalicylic acid inhibits cell proliferation by involving transforming growth factor-beta. *Circulation* 2003;107: 626–629.

10. Redondo S, Santos-Gallego CG, Tejerina T. TGF-beta1: a novel target for cardiovascular pharmacology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:279–286.

11. Redondo S, Ruiz E, Santos-Gallego CG, Padilla E, Tejerina T. Pioglitazone induces vascular smooth muscle cell apoptosis through a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, transforming growth factor-beta1, and a Smad2-dependent mechanism. *Diabetes* 2005;54: 811–817.

12. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco A, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809–1817.

13. Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, Fosbøl E, Køber L, Torp-Pedersen C. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA* 2015;313:805–814.

14. Santos-Gallego CG, Badimon J. Is increased cardiovascular and bleeding risk the price for pain relief?: no free lunch. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:530–532.

15. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013;127:377–385.

16. Santilli F, Rocca B, De Cristofaro R, Lattanzio S, Pietrangelo L, Davi G, et al. Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays: implications for aspirin "resistance". *J Am Coll Cardiol* 2009;53:667–677.

17. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, Ferreiro JL, Ueno M, Angiolillo DJ. aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:180–187.
18. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, DeLao T, Bergeron AL, Dong JF, et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost* 2007;5:490–496.
19. Ibrahim H, Schutt RC, Hannawi B, DeLao T, Barker CM, Kleiman NS. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2122–2129.
20. Santos-Gallego CG, Bayon J, Badimon JJ. Thrombi of different pathologies: implications for diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010;12:274–291.
21. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482–2494.
22. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimon JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:401.
23. Rivera J, Lozano ML, Navarro-Nunez L, Vicente V. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation. *Haematologica* 2009;94:700–711.
24. Barstad RM, Orvim U, Hamers MJ, Tjønnfjord GE, Brosstad FR, Sakariassen KS. Reduced effect of aspirin on thrombus formation at high shear and disturbed laminar blood flow. *Circulation* 1996;75:827–832.
25. Maalej N, Folts JD. Increased shear stress overcomes the antithrombotic platelet inhibitory effect of aspirin in stenosed dog coronary arteries. *Circulation* 1996;93:1201–1205.
26. Santos-Gallego CG, Badimon JJ. The sum of two evils: pneumonia and myocardial infarction: is platelet activation the missing link? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1926–1928.