



Aspirin – Eng Keng Ishlatiluvchi Dori Biologiyasiga Umumiy Nazar

Maksudova Malika Xamdamjanovna ¹

Jabbarov Ozimboy Otahanovich ²

Abduraximov Akramjon Adhamjon o'g'li ³

^{1, 2, 3} Toshkent tibbiyot akademiyasi,
Toshkent, O'zbekiston

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 bo'lib kelmoqda. So'nggi vaqtlarda dunyo bo'ylab aspirindan nafaqat kardiologiya, balki boshqa sohalar, ayniqsa onkologiya sohalarida faol foydalanish masalalari ustida ilmiy ishlar olib borilmoqda. Shu ishlar ortidan, aspirinning ta'sir mexanizmiga oid avvalgi qarashlarga ma'lum bir o'zgarishlar, yangiliklar kiritilmoqda. Aspirindan yangi maqsadlarda foydalanish, uning ustida olib borilayotgan ishlarni tushunish uchun uning ta'sir mexanizmini tobora chuqurroq bilish talab etilmoqda. Shu sababli, quyida aspirin biologiyasi, ishlash mexanizmlarini hozirda mavjud ma'lumotlar asosida ko'rib chiqildi.

Kalit so'zlar: aspirin, salitsilatlar, atsetilsalitsil kislotasi, koronar sindrom, profilaktika.

Aspirinning kashf qilinishi tarixi. Elbers papirusiga ko'ra, salitsilatlarining birinchi ishlatilishi qadimgi Misrliklarga borib taqaladi. Ular ushbu moddani tol po'stlog'idan ajratib olishgan. Ebers papirusi shu paytgacha saqlanib qolgan eng mukammal tibbiy papirus bo'lib, mil.av. 1534-yilga tegishli. Unda 700 dan ortiq dorivor o'simliklar haqida ma'lumotlar keltirilgan bo'lib, ular orasidan eng muhimi umumiy tonik, yoki yallig'lanishga qarshi va/yoki nospetsifik og'riqlarni qoldiruvchi sifatida ishlatilishi mumkin bo'lgan tjeret yoki saliks 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" (bezug) 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 atadi (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 kislotasi 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 tabletk) iste'mol qilinadi va JSS Tning Muhim dorilar ro'yhatiga kiritilgan.[4]

Farmakologiya. Aspirin tez ajraladigan yoki ichakda parchalanuvchi qobiqli shakllarda eng ko'p mavjud.[5,6] Og'iz orqali qabul qilingandan 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 absorpsiya tezligini cheklashi mumkin.[6] Ichakda parchalanuvchi qobiqli shakli gastrointestinal shilliq qavatida absorbiyalanadi, 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 dozasi 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 asosan 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 prostanooid biosintezi blokiga va oxiri tromboksan A2 (TKA2) va prostasiklin (PGI2) hosil bo'lishini ingibirlaydi. Yetilgan trombositlar 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 faolligini selektiv ingibirlaydi, yuqori dozalarda bo'lsa, ham SOG-1, ham SOG-2 ni ingibirlaydi.[7] Bu ta'sir natijasida, TKA2 hosil bo'lishi trombositning butun umri mobaynida (tahminan 10 kun) to'xtaydi, shunday qilib SOG-1 faolligini qayta tiklash uchun yangi trombositlar 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 molekular ikkita qarama-qarshi biologik ta'sirlarga ega. TKA2 yo'li trombosit aktivatsiyasi va aggregatsiyasi bilan bog'liq. PGI2 da bo'lsa, antiaterogen ta'sirlari va tomirlar tromba 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 turililgini 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, shu orqali aterogenezing 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]

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.[13] 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 misol[16] 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 "rezistent" 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 ingibirlagan 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 qilishini[18] va yetilmagan trombositlar miqdorining ko'payishi og'ir kardiovaskulyar oqibatlar bilan bog'langanini tushuntirib beradi.[19]

O'tkir koronar sindrom. O'tkir koronar sindromlar (O'KS) pilakcha yorilgan joyda trombositlar hosil bo'lishi tufayli ro'y beradi.[20,22] Ushbu mexanizmga asoslangan holda, ASK ham antiaggregant ham antitromb agent sifatida O'KSni davolashning asosiga aylandi.[2]

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) tadqiqoti o'tkir miokard infarkti (MI) bor bemorlarga 24 soat ichida ASK buyurishning effektivligini ko'rsatdi.[27,28] 162 mg aspirin, yolg'iz o'zi yoki fibrinolitik agent bilan kombinatsiyada o'limga olib kelmaydigan qayta infarktlanishning 15 oylik absolyut xavfini mos ravishda 2.4% (nisbiy xavf kamayishi, 23%) va 5.2% (nisbiy xavf kamayishi, 42%)ga kamaytirgan. Bu tadqiqot MIga tahmin qilingan barcha bemorlar aspirin qabul qilishi bilan bog'liq hozirgi ACC/AHA I sinf tavsiyasini qo'llab-quvvatlaydi.[2]

Birlamchi profilaktika. 2018-yildan oldingi tadqiqotlar

Birlamchi profilaktika bo'yicha eng mashhur USPHS (United States Physicians' Health Study)[29] tadqiqoti 22 071 erkak shifokorlarni o'z ichiga olgan bo'lib, 325 mg ASK bilan davolash MI xavfini sezilarli 44% ga kamaytirgan. 2009-yilda Antitrombotik tadqiqotlar (ATT) Kengashi 95 000 bemor va 3554 yurak-qon tomir hodisalarini o'z ichiga olgan oltita tadqiqotdan (BDS [British Doctors' Study], PHS, TPT [Thrombosis Prevention Trial], HOT [Hypertension Optimal Treatment], PPP [Primary Prevention Project] va WHS [Women's Health Study] tadqiqotlari) olingan ma'lumotlar analizini e'lon qildi.[30] Ushbu meta-analiz ko'rsatishicha ASK og'ir tomir hodisalarini (MI, insult yoki vaskulyar o'lim) 12% ga pasaytirgan, bulardan o'limga olib kelmaydigan MI ASK guruhda beshdan birga kamaygan[30]; ASKli davo umumiy insult, vaskulyar o'lim va barcha sabablardan o'lim darajasiga ta'sir qilmagan. Lekin, aspirinli davo bilan og'ir vaskulyar holatlarning kichik kamayishi bilan birga gastrointestinal qonash va boshqa qonashlar ASK siz davoga nisbatan sezilarli oshadi[30] (0.10% ga 0.07%). ASKning nisbiy xavfni kamaytirishi ikkilamchi profilaktika tadqiqotlari bilan solishtirganda kichikroq bo'lgan (12% ga 19%). USPSTF (United States Preventive Services Task Force) meta-analizi 118 445 bemorni o'z ichiga oluvchi 11 ta birlamchi profilaktik tadqiqotlarni o'rgangan[31]; qo'shimcha tadqiqotlar bir nechta qo'shimcha hodisalarni qo'shgan bo'lsada, tadqiqot natijalari AA meta-analizidagi bilan o'xshash bo'lgan (o'limga olib kelmaydigan MI ning 22% kamayishi, insult yoki vaskulyar o'lim darajasiga sezilarli ta'siri yo'q va gastrointestinal qonash holatlarining 58% ga oshishi).[31]

2018-yildan beri

2018-yilda 100 mg kunlik aspirinni placebo bilan solishtirgan uchta yangi birlamchi profilaktik randomlashtirilgan tadqiqotlari e'lon qilinishi birlamchi profilaktikada aspirinning roli bo'yicha qarashlarimizni o'zgartirib yubordi: ASPREE[32] (kattalarda), ASCEND[33] (diabetda) va ARRIVE (yuqori qon-tomir xavfida).

162502 odam va 15 tadqiqotni (ASPREE, ASCEND va ARRIVE bilan yangilangan) o'z ichiga olgan yangi metaanaliz[36] ASK va nazorat guruhini solishtirganda o'limga olib kelmaydigan MI va ishemik insult xavfining kamayishini, lekin o'lim va yurak-qon tomir o'limining xavfi o'xshash bo'lishini qayd qildi.[36] Katta qonashlar 50% ga oshib, intrakranial va gastrointestinal qonash parallel oshgan.[36]

Bu ma'lumotlarning hammasi umumlashgan holda birlamchi profilaktika uchun ASKni kundalik ishlatishdan foyda yo'q yoki kam foyda borligini tasdiqlaydi va hozirgi zamonda potensial zararli ekanligini ta'kidlaydi.[37,38] Zamonaviy dorili davolash (masalan, statinli davo) avvalgi tadqiqotlar bilan solishtirganda ishemik hodisalarning absolyut xavfini kamaytirgan, lekin aspirinning qonash bilan bog'liq nojo'ya ta'sirlari hamon kuzatilishi mumkin. Shu sababli, so'nggi tadqiqotlardagi ASKning umumiy absolyut foydalari avval aytilganlaridan kichikroq.[38]

Xulosa. ASKni birlamchi profilaktika uchun "ommaviy" ishlatish masalasi qayta ko'rib chiqilmoqda va hozirda aspirindan bunday foydalanish tavsiya etilmaydi, lekin ba'zi bir spetsifik subpopulyatsiyalarda (masalan, diabeti bor bemorlar) uni ishlatish individuallashtirilgan holatlar uchun variant bo'lishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Jeffreys D. Aspirin: The Remarkable Story of a Wonder Drug. New York, NY: Bloomsbury; 2004.
2. Fuster V, 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. Khodjanova Sh.I. Prevalence and Features of Aspirin Resistance in Patients with Coronary Artery Disease // *Cross Current International Journal of Medical and Biosciences*. Kenya, April, 2020.- Vol.-2 - Issue-4 - P. 40-50.
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 pseudo-resistance: 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.
27. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349–360.
28. Baigent C, Collins R, Appleby PN, Parish S, Sleight R, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1988;316:1337–1343.
29. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129–135.
30. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
31. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:804–813.
32. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan JA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509–1518.
33. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of Aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529–1539.
34. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392: 1036–1046.
35. Angiolillo DJ, Capodanno D. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in the 21st century: a review of the evidence. *Am J Cardiol* 2021;144:S15–S22.
36. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277–287.
37. Santos-Gallego CG, Badimon J. Duration of antiplatelet therapy after complex PCI in the TWILIGHT-COMPLEX trial: the Goldilocks dilemma. *Cardiovasc Res* 2020;116:e93–e95.
38. Garcia-Ropero A, Vargas-Delgado AP, Santos-Gallego CG, Badimon J. Direct oral anticoagulants and coronary artery disease: the debacle of the Aspirin Era? *J Cardiovasc Pharmacol* 2020;75:269–275.