

Οι πλειοτροπικές δράσεις της ασπιρίνης

Π. Κουταλάς,
Α. Γιαννόπουλος

Παθολογικό Τμήμα,
ΓΝΑ «Ποθυκλινική Αθηνών», Αθήνα

The pleiotropic effects of aspirin

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ασπιρίνη
Ενδογενείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες
Καρδιαγγειακά νοσήματα
Κυκλοοξυγενάσες

Υποβλήθηκε 27.5.2005
Εγκρίθηκε 13.6.2005

Περισσότεροι από ένα εκατομμύριο Αμερικανοί υφίστανται καρδιακά επεισόδια κάθε χρόνο, από τους οποίους οι μισοί περίπου καταλήγουν. Άλλοι 600.000 Αμερικανοί θα υποστούν ετησίως οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο, το οποίο θα προκαλέσει άλλους 150.000 θανάτους.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η ημερήσια χορήγηση ασπιρίνης (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), σε δόσεις από 80-325 mg, μειώνει τον κίνδυνο μυοκαρδιακού εμφράγματος, εγκεφαλικού επεισοδίου και αγγειακού θανάτου κατά 25% περίπου.¹⁻³ Η μείωση αυτή του κινδύνου οφείλεται, κατά ένα ποσοστό τουλάχιστον, στο γεγονός ότι η ασπιρίνη μειώνει τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και συνεπώς ελαττώνει την πιθανότητα σχηματισμού ενδαγγειακών θρόμβων.^{4,5}

Η ασπιρίνη δρα πρωτίστως παρεμβαίνοντας στη βιοσύνθεση των κυκλικών προστανοειδών, όπως είναι η ενδοθηλιακή προσταγλανδίνη I₂ (PGI₂, προστακυκλίνη), η αιμοπεταλιακή θρομβοξάνη A₂ (TXA₂) και άλλες προσταγλανδίνες.

Η ακετυλομάδα της ασπιρίνης αδρανοποιεί αμετάκλητα την αιμοπεταλιακή κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1, ονομαζόμενη και συνθετάση-1 της προσταγλανδίνης H₂),^{6,7} ένα δομικό και βασικό ένζυμο του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος μετά από κάθε δραστηριοποίηση των αιμοπεταλίων. Η COX-1 καταλύει τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος στην ασταθή ενδιάμεση προσταγλανδίνη H₂ (PGH₂). Ακολούθως, η συνθετάση της θρομβοξάνης δρα στην PGH₂, με αποτέλεσμα το σχηματισμό της TXA₂, η οποία συνιστά ένα παροδικό βιολογικό προϊόν. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ασπιρίνης είναι μόνο 20 min στο κυκλοφορούμενο αίμα. Το φάρμακο απο-ακετυλιώνεται ταχέως, μετατρέπόμενο σε σα-

λικυλικό (ιπεϋλικό) άλας *in vivo*, το οποίο όμως δεν επηρεάζει τη δραστηριότητα της COX-1⁸ αλλά ούτε τη δραστηριότητα της επαγωγίσιμης κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν ανιχνεύεται στα αιμοπετάλια.

Η ασπιρίνη ακετυλιώνει τη σερίνη-529 του ενεργού κέντρου της COX-1 απενεργοποιώντας μόνιμα, όπως αναφέρθηκε, το ένζυμο. Η διεργασία αυτή μειώνει, καθώς είναι αναμενόμενο, την παραγωγή της αιμοπεταλιακής TXA₂, ενός ισχυρότατου παράγοντα, που προκαλεί αφενός την ενεργοποίηση και τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων και αφετέρου εντονότερη αγγειοσύσπαση. Επιπροσθέτως, η TXA₂ αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων του ινωδογόνου στις αιμοπεταλιακές μεμβράνες, διευκολύνοντας τις διασυνδέσεις του ινώδους με τα αιμοπετάλια για να σχηματιστεί ένα αιμοπεταλιακό βύσμα.⁹ Επίσης, η TXA₂ δρα συνεργιστικά με άλλα προϊόντα που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια (όπως είναι η διφωσφορική αδενοσίνη [ADP], το ινωδογόνο και ο παράγοντας V), με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση της αιμοπεταλιακής συνάθροισης.⁹ TXA₂ και προστακυκλίνη ασκούν εντελώς αντίθετες επιδράσεις στην αιμόσταση, αλλά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι αντιθρομβωτικές επιδράσεις από την αναστολή της TXA₂ υπερσχύουν των πιθανών επιδράσεων από την αναστολή της προστακυκλίνης.¹⁰

Μολονότι η ασπιρίνη σε υψηλές δόσεις ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση λόγω αναστολής της COX-2, η ανασταλτική της δράση είναι 170 φορές ισχυρότερη για την COX-1 συγκριτικά με εκείνη για την COX-2.¹¹

Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης, που έχουν μικρή ή μηδενική αντιφλεγμονώδη δράση, αφήνουν τον αγγειακό

σχηματισμό της προστακυκλίνης σχεδόν άθικτο.¹² Δόσεις ασπιρίνης που υπερβαίνουν τα 80 mg ημερησίως φέρεται να έχουν ως αποτέλεσμα τη σημαντική καταστολή της βιοσύνθεσης της ενδογενούς προστακυκλίνης,¹³ ενώ έχει καταδειχθεί σε παλαιότερη εργασία ότι 2 ώρες μετά από τη χορήγηση 150 mg ασπιρίνης παρατηρήθηκε καταστολή σύνθεσης της προστακυκλίνης σε ένα ποσοστό 81–100%.¹⁴

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι πολύ χαμηλές ή πολύ υψηλές δόσεις ασπιρίνης (30–1500 mg) παρουσιάζουν ισοδύναμες αντιθρομβωτικές επιδράσεις, υποδηλώνοντας ότι η αναστολή της αιμοπεταλιακής COX-1 συνιστά όντως κρίσιμο και βασικό στόχο της ασπιρίνης.¹² Η προηγούμενη διαπίστωση είναι υποστηρικτική της άποψης ότι η αναστολή της COX-1 με χαμηλές δόσεις εξηγεί επαρκώς την καρδιοπροστατευτική επίδραση της ασπιρίνης που παρατηρείται στις κλινικές μελέτες.⁵

Επειδή η ακετυλίωση της COX-1 είναι μη αναστρέψιμη, τα αιμοπετάλια που υφίστανται τη δράση της ασπιρίνης παραμένουν αδρανοποιημένα σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους (7–10 ημέρες) μέσα στη συστηματική κυκλοφορία.¹⁰ Η μόνιμη αυτή αδρανοποίηση εξηγείται από το γεγονός ότι η επανασύνθεση της COX-1 είναι αδύνατη, επειδή τα αιμοπετάλια στερούνται πυρήνα.

Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση των επιπέδων της θρομβοξάνης B₂ (TXB₂) στον ορό, ενός μεταβολίτη της οδού της κυκλοοξυγενάσης. Η δράση αυτή είναι μέγιστη εντός 30–60 min μετά από λήψη ασπιρίνης. Η κυκλοφορούσα TXB₂ υδρολύεται από το ήπαρ σε έναν αριθμό μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένης και της 11-διυδρο-θρομβοξάνης B₂, η οποία απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

Είναι αξιοσημείωτο ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη, αλλά στους οποίους δεν παρατηρείται μείωση της 11-διυδρο-θρομβοξάνης B₂ στα ούρα (πλημμελής ή και πλήρης ανεπάρκεια καταστολής της COX-1 και συνεπώς αδυναμία καταστολής σύνθεσης TXA₂), ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου είναι αυξημένος σε σύγκριση με εκείνα τα άτομα, των οποίων τα επίπεδα της 11-διυδρο-θρομβοξάνης B₂ στα ούρα δεν αυξάνονται ή είναι μειωμένα.

Έτσι, μια δημοσίευση από μέρος του πληθυσμού της μελέτης HOPE (heart outcomes prevention evaluation)¹⁵ έδειξε ότι σε ασθενείς με υψηλές τιμές της 11-διυδρο-θρομβοξάνης B₂ στα ούρα, παρά τη λήψη ασπιρίνης, παρατηρήθηκε δύο φορές υψηλότερος κίνδυνος εμφράγματος και 3,5 φορές υψηλότερος κίνδυνος καρδιαγγεια-

κού θανάτου, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς υψηλά επίπεδα αυτού του μεταβολίτη στα ούρα.^{15,16}

Είναι αξιοσημείωτο ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ασπιρίνη και παρόλα αυτά εμφανίζουν *in vivo* αιμοπεταλιακή συνάθροιση στις ενδοθηλιακές βλάβες και σχεδόν φυσιολογικές συγκεντρώσεις της TXA₂ στο πλάσμα, καθώς και των μεταβολιτών της στα ούρα, η ασπιρίνη εξακολουθεί σε ικανό βαθμό να αποτρέπει την αρτηριακή θρόμβωση. Φαίνεται λοιπόν ότι το φάρμακο ασκεί τις αντιθρομβωτικές του επιδράσεις μέσω και άλλων μηχανισμών εκτός από τη γνωστή, πλην όμως ήπια αναστολή συνάθροισης των δραστικοποιημένων αιμοπεταλίων.¹⁰ Αυτοί οι επιπρόσθετοι μηχανισμοί θα μπορούσαν να είναι εξίσου σημαντικοί, αν όχι και σημαντικότεροι, της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της ασπιρίνης.

Πιο αναλυτικά, εκτός της αναστολής της COX-1, η ασπιρίνη μπορεί επίσης να αναστέλλει τις οδούς της προφλεγμονώδους σηματοδότησης, τη γονιδιακή έκφραση, καθώς και άλλους παράγοντες μη σχετιζόμενους με τη βιοσύνθεση των εικοσανοειδών, που ελέγχουν και ρυθμίζουν την παθογένεση της φλεγμονής, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει το ρυθμό σύνθεσης ενδογενών προστατευτικών αντιφλεγμονωδών παραγόντων.¹⁷

Ο ακριβής και πλήρης μηχανισμός δράσης της ασπιρίνης παραμένει ασαφής. Δεδομένα πάντως από σειρά πρόσφατων πειραματικών εργασιών υποστηρίζουν ότι ένας από τους σημαντικότερους ρόλους της αντιφλεγμονώδους δράσης του φαρμάκου είναι η επαγωγή του νιτρικού οξειδίου (NO), το οποίο αναστέλλει ισχυρότητα την αλληλεπίδραση λευκοκυττάρου/ενδοθηλίου κατά τη διεργασία της φλεγμονής.^{18,19}

Είναι αποδεδειγμένο ότι επιδράσεις που οφείλονται στο NO συνιστούν χαρακτηριστική, αλλά και αποκλειστική ιδιότητα της ασπιρίνης, και όχι όλων των άλλων μη στεροειδών φαρμάκων, λόγω της ακετυλίωσης του ενεργού κέντρου της επαγωγίσιμης (inducible) κυκλοοξυγενάσης (COX-2)¹⁹ και της γένεσης μιας οικογένειας λιπιδιακών μεσολαβητών, που αποκαλούνται λιποξίνες και διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο σε ένα ευρύ φάσμα των μηχανισμών άμυνας του ξενιστή.²⁰ Η τελευταία αυτή διαπίστωση ίσως να συνιστά τον πλέον ενδιαφέροντα μηχανισμό δράσης της ασπιρίνης, ο οποίος απορρέει από τη μοναδική της ιδιότητα να πυροδοτεί τη σύνθεση λιποξινών, ισχυρότατων ενδογενών αντιφλεγμονωδών εικοσανοειδών της οδού της λιποοξυγενάσης, που ονομάζονται ασπιρινο-πυροδοτούμενες λιποξίνες (aspirin-triggered lipoxins, ATLs), όπως είναι η 15-επιλιποξίνη A₄ ή B₄.^{21,22} Έτσι, μετά από τη λήψη ασπιρίνης το

φάρμακο κατανέμεται σε όλες τις αγγειακές κοίτες (vasculature), όπου ακετυλιώνει τη μη δομική (επαγωγίμη) κυκλοοξυγενάση (COX-2) εντός του ενδοθηλίου ή εντός των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων, πυροδοτώντας τη σύνθεση της 15-επιλιποξίνης A₄, η οποία –με τη σειρά της– διεγείρει τη σύνθεση του NO τόσο από την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO (eNOS) όσο και από την επαγωγίμη (iNOS).²³

Το τελικό αποτέλεσμα είναι ότι η προκαλούμενη παραγωγή NO από την ασπιρίνη «ευθύνεται» τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό για τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις της στη μικροκυκλοφορία, μέσω αρνητικής ρύθμισης της αλληλεπίδρασης λευκοκυττάρου/ενδοθηλίου.²⁴

Μέρος του αντιφλεγμονώδους αποτελέσματος της ασπιρίνης οφείλεται στην καταστολή παραγωγής προφλεγμονωδών μεσολαβητικών παραγόντων που προέρχονται από τα μακροφάγα, όπως είναι ο tumor necrosis factor alpha (TNF-α) και ο nuclear factor-kappa beta (NF-kb), παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται στην επαγωγίμη έκφραση διαφόρων γονιδίων που διέπουν τη φλεγμονώδη απάντηση.²⁵ Επιπλέον, η μείωση παραγωγής της προφλεγμονώδους ιντερλευκίνης-12 (IL-12) επιτελείται εμμέσως λόγω αναστολής του μεταγραφικού παράγοντα NF-kb.²⁶

Μια άλλη δράση της ασπιρίνης είναι η αναστολή, σε σημαντικό βαθμό, της ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας,²⁷ ενώ αναστέλλει ταυτόχρονα και την υπερπλασία των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων μέσω κατασταλτικής επίδρασης στον transforming growth factor-β (TGF-β).²⁸ Επιπλέον, ελαττώνει *in vitro* τη γένεση θρομβίνης στα αιμοπετάλια που έχουν προενεργοποιηθεί από το αραχιδονικό νάτριο.²⁹

Προηγηθείσα θεραπεία με 1,2 g ασπιρίνης προστατεύει την ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνει την αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών μετά από τη χορήγηση εμβολίου σαλμονέλλας.³⁰ Σε μια ομάδα πληθυσμού υγιών ανδρών στη Physicians Health Study, άτομα που ευρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο τιμών της CRP παρουσίασαν σημαντικό όφελος από τη θεραπεία με ασπιρίνη (325 mg κάθε 2h ημέρα), συγκρινόμενα με εκείνα τα άτομα που ήταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο.³¹ Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η ασπιρίνη φέρε-

ται επίσης να μειώνει τα επίπεδα της CRP.³² Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης (όπως και σιμβαστατίνης) μείωσαν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, καθώς και τα επίπεδα της IL-1β μετά από θεραπεία 2 μηνών.³³

Η τελευταία αναφορά αποκτά ιδιαίτερη σημασία, μετά από την παρατήρηση ότι αυξημένα επίπεδα της IL-1β (αλλά και της IL-6) συμβάλλουν στην παθογένεση της ασταθούς στηθάγχης, όχι όμως και της στηθάγχης προπαθείας.³⁴

Τέλος, άλλες δράσεις της ασπιρίνης φέρονται να είναι: τροποποίηση της θρομβόλυσης,^{35,36} αύξηση της πορώδους κατάστασης στη γέλη του ινώδους (ινική, fibrin gel porosity),³⁷ επιδράσεις στη ρευστότητα των μεμβρανών,³⁸ αύξηση σύνθεσης της κυτταροπροστατευτικής φερίτινης από το ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της αντίστασης των ενδοθηλιακών κυττάρων στην οξειδωτική βλάβη,³⁹ τροποποίηση του σχηματισμού των λιπιδιακών σωματιδίων στα λευκοκύτταρα, από τα οποία δυνατόν να απελευθερωθούν τα διάφορα εικοσανοειδή (προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες),⁴⁰ ενώ ακόμα ενισχύει την αναστολή ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από τα ουδετερόφιλα, φαινόμενο το οποίο φέρεται να λαμβάνει χώρα μέσω μιας NO/c-GMP εξαρτώμενης διεργασίας.⁴¹ Επιπροσθέτως, προστατεύει τις LDL από την οξειδωτική τροποποίηση,⁴² βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην αθηροσκλήρυνση⁴³ και, τέλος, ακετυλιώνει τις γλυκοπρωτεΐνες IIb/IIIa των αιμοπεταλιακών μεμβρανών, οι οποίες ενισχύουν τις ανασταλτικές επιδράσεις της abciximab, αυξάνοντας τη δέσμευσή της στα αιμοπετάλια.⁴⁴

Λόγω του ευρέος φάσματος των δράσεών της, η ασπιρίνη θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως φάρμακο που διαθέτει πλειοτροπικές ιδιότητες. Επομένως, είναι απόλυτα λογικό να υποθέσουμε ότι αρκετές από τις ευεργετικές δράσεις της είναι ενδεχομένως περισσότερο σημαντικές από τις αιμοπεταλιακές ιδιότητές της.

Έτσι λοιπόν, μέχρι στιγμής, φαίνεται ότι είναι βεβαιωμένη και ενδεχομένως απλοϊκή η άποψη ότι η ήπια αντι-συναθροιστική δράση που ασκεί η ασπιρίνη στα αιμοπετάλια συνιστά τη μοναδική αιτιολόγηση για την ευεργετική της επίδραση στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

ABSTRACT

The pleiotropic effects of aspirin

P. KOUTALAS, A. GIANNOPOULOS

*Department of Internal Medicine, "Polyclinic" General Hospital, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(6):566-570*

Aspirin reduces the possibility of serious atherothrombotic vascular events and death in a broad category of high risk patients by about one quarter. Aspirin has remained an enigmatic drug; not only does it present with new benefits for treating an ever-expanding list of apparently unrelated diseases, but also aspirin enhances understanding of the nature of the disease processes. Originally, the beneficial effects of aspirin were shown to stem from its inhibition of cyclooxygenase-derived prostaglandins and its direct platelet inhibitory function. In recent years however, the hypothesis has been raised that the mechanisms by which aspirin acts as a protective anti-ischemic agent exceed the inhibition of platelet thromboxane A₂ synthesis only. Accumulating evidence suggests that aspirin may have additional biological effects on the vasculature that contribute to the reduction of ischemic cardiovascular events. In addition to inhibiting cyclooxygenase activity, aspirin can also inhibit pro-inflammatory signaling pathways, gene expression and other factors distinct from eicosanoid biosynthesis that control inflammation, as well as enhancing the synthesis of endogenous protective anti-inflammatory factors. In conclusion there is considerable evidence for multifactorial, or pleiotropic, effects of aspirin, and the main question is whether, for the prevention of cardiovascular events, other effects of aspirin could be just as important, or even more important, than its inhibition of platelet aggregation.

Key words: Aspirin, Cardiovascular diseases, Cyclooxygenases, Endogenous anti-inflammatory factors

Βιβλιογραφία

- ANTITHROMBOTIC TRIALISTS COLLABORATION. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994, 308:81-106
- ANTITHROMBOTIC TRIALISTS COLLABORATION. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy, for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002, 324:71-86
- CLELAND JGF. Preventing atherosclerotic events with aspirin. *Br Med J* 2002, 321:103-105
- AWTRY EH, LOSCALZO J. Aspirin. *Circulation* 2000, 101:1206-1218
- FITZGERALD GA. Parsing an enigma: The pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet* 2003, 361:542-544
- PICOT D, LOLL PJ, GARAVITO RM. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1. *Nature* 1994, 367:243-249
- LOLL PJ, PICOT D, GARAVITO RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H₂ synthase. *Nat Struct Biol* 1995, 2:637-643
- WU KK. Aspirin and salicylate: An old remedy with a new twist. *Circulation* 2000, 102:2022-2023
- SANDERSON S, EMERY J, BAGLIN T, KINMOTH AL. Narrative review: Aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005, 142:370-380
- ALTMAN R, LUCIARDI HL, MUNTANER J, HERRERA RN. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance or simply failure? *Thromb J* 2004, 2:1
- VANE JR, BAKHLE YS, BOTTING RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998, 38:97-120
- DE GAETANO G, DONATI MB, CERLETTI C. Prevention of thrombosis and vascular inflammation: Benefits and limitations of selective or combined Cox-1, Cox-2 and 5-Lox inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 2003, 24:245-252
- FITZGERALD GA, OATES JA, HAWIGER J, MASS RL, ROBERTS LJ, LAWSON JA ET AL. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983, 71:676-688
- PRESTON FE, WHIPPS S, JACKSON CA, FRENCH AJ, WYLD PJ, STODDARD CJ. Inhibition of prostacyclin and platelet thromboxane A₂ after low-dose aspirin. *N Engl J Med* 1981, 304:76-79
- EIKELBOOM JN, HIRS J, WEITZ JJ, 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
- ΔΕΛΑΡΓΥΡΗΣ ΕΝ, ΜΠΟΥΝΤΟΥΛΑΣ Χ. Αντοχή στην ασπιρίνη. *HJC (Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση)* 2004, 45:1-5
- ALTMAN R. Acute coronary disease - Athero-inflammation: Therapeutic approach. *Thromb J* 2003, 1:2

18. TAUBERT D, BERKELS R, GROSSER N, SCHRODER H, GRUNDEMANN D, SCHOMIG E. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: A novel mechanism of action. *Br J Pharmacol* 2004, 143:154–165
19. LOPEZ-FARRE A, CAMELO C, ESTEBAN A, ALBEROLA ML, MILLAS J, MANTON M ET AL. Effects of aspirin on platelet-neutrophilic interactions. Role of nitric oxide and endothelin-1. *Circulation* 1995, 91:2080–2088
20. McMAHON B, GODSON C. Lipoxins—endogenous regulators of inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004, 286:189–201
21. TAKAMO T, FIORE S, MADDOX SF, BRADY HR, PETASIS NA, SERHAN CN. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A₄ (LXA₄) and LXA₄ stable analogues are potent inhibitors of acute inflammation: Evidence for anti-inflammatory receptors. *J Exp Med* 1997, 185:1693–1704
22. CLARIA J, SORHAN CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leucocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:9475–9479
23. GILROY DW. New insights into the anti-inflammatory actions of aspirin—induction of nitric oxide through the generation of epi-lipoxins. *Men Inst Oswaldo Cruz* 2005, 100(Suppl 1):49–54
24. FIORUCCI S, DISTRUTTI E, MENCARELLI A, RIZZO G, DI LORENZO AR, BALDONI M ET AL. Cooperation between aspirin-triggered lipoxin and nitric oxide (NO) mediates anti-adhesive properties of NCX-4016 (NO-aspirin) on neutrophil-endothelial cell adherence. *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 309:1174–1182
25. SHACKELFORD RE, ALFRORD PB, XUE Y, THAI SF, ADAMS DO, PIZZO S. Aspirin inhibits tumor necrosis factor alpha gene expression in murine tissue macrophages. *Mol Pharmacol* 1997, 52:421–429
26. MAZZEO D, PANINA-BORDIGNON P, RECALDE H, SINIGAGLIA F, D'AMBROSIO D. Decreased IL-12 production and Th1 cell development by acetylsalicylic acid-mediated inhibition of NF-kappa B. *Eur J Immunol* 1998, 28:3205–3213
27. CYRUS T, SUNG S, ZHAO L, FUNK CD, TANG S, PRATICO D. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 2002, 106:1282–1287
28. 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-β. *Circulation* 2003, 107:626–629
29. ALTMAN R, SCAZZIOTA A, ROUVIER J, GONZALEZ C. Effects of sodium arachidonate on thrombin generation through platelet activation inhibitory effect of aspirin. *Thromb Haemost* 2000, 54:1109–1112
30. KHARBANDA RK, WALTON B, ALLEN M, KLEIN N, HINGORANI AD, McALLIESTER RL ET AL. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction. A novel vasculoprotective action of aspirin. *Circulation* 2002, 105:2600–2604
31. RIDKER PM, CUSHMAN M, STAMPFER MJ, TRACY RP, HENNEKENS CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently health men. *N Engl J Med* 1997, 336:973–979
32. BHATT DL, TOPOL EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002, 106:136–140
33. FERRONI P, MARTINI F, CRISTIANO M, CARDARELLO MD, GAZZANIGA PP, DAVI G ET AL. Enhanced interleukin-1β in hypercholesterolemia. Effects of simvastatin. *Circulation* 2003, 108:1673–1675
34. SIMON AL, YAZDANI S, WEIZHENG W, SCHWARTZ A, LEROY RE. Circulation levels of IL-1β, a prothrombotic cytokine, are elevated in unstable angina versus angina. *J Thrombol* 2000, 9:217–222
35. BJORNSSON TD, SCHNEIDER DE, BERGER H Jr. Aspirin acetylates fibrinogen and enhances fibrinolysis: Fibrinolytic effects are independent of changes in plasminogen activator levels. *J Pharmacol Exp Ther* 1989, 250:154–161
36. EZRATTY A, FREEDMAN JE, SIMON D, LOSCALZO J. The antithrombotic effects of acetylation of fibrinogen by aspirin. *J Vasc Med Biol* 1994, 5:152–159
37. WILLIAMS S, FATAH K, HJEMDAHI P, PLOMBACK M. Better increase in fibrin gel porosity by low dose than intermediate dose acetylsalicylic acid. *Eur Heart J* 1998, 19:1666–1672
38. WATALA C, GWOZDZINSKI K. Effect of aspirin on conformation and dynamics of membrane proteins in platelets and erythrocytes. *Biochem Pharmacol* 1993, 45:1343–1351
39. OBERLE S, POLTE T, ABATE A, PODHAISKY HP, SCHRODER H. Aspirin increases ferritin synthesis in endothelial cells. *Circ Res* 1998, 82:1016–1020
40. BOZZA PT, PAYNE JL, MORHAN SG, LANGENBACH R, SMITHIES O, WELLER PF. Leucocyte lipid body formation and eicosanoid generation: Cyclooxygenase-independent inhibition by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93:11091–11096
41. GROSSER N, SCHRODER H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide/c-GMP pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:1345–1349
42. STEER KA, WALLACE TM, BOLTON CH, HARTOG M. Aspirin protects low-density lipoprotein from oxidative modification. *Heart* 1997, 77:333–337
43. HUSAIN S, ANDREWS NP, MULCAHY D, PANZA JA, QUYYUMI AA. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998, 97:716–720
44. SCHNEIDER DJ, BAUMANN PQ, HOLMES MB, TAATJES DJ, SOBEL BE. Time and dose dependent augmentation of inhibitory effects of abciximab by aspirin. *Thromb Haemost* 2001, 85:309–313

Corresponding author:

P. Koutalas, 44 Korai street, GR-171 22 Nea Smirni, Greece