

Działanie pleiotropowe kwasu acetylosalicylowego

The pleiotropic effect of acetylsalicylic acid

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy (ASA) należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) hamujących cyklooksygenazę 1 i 2 (COX-1 i COX-2) - enzymów zaangażowanych w syntezę prostanoidów (tromboksanu A₂, prostaglandyn i prostacykliny). Lek dodatkowo wpływa na wytwarzanie lipoksyn (LXA₄, LXB₄, 15-epi-LXA₄), które powstają z kwasu arachidonowego i charakteryzują się silnym działaniem przeciwzapalnym. Wielokierunkowe mechanizmy aktywności leku potwierdzają jego działanie pleiotropowe. ASA wykazuje bowiem działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, ale także przeciwpłytkowe i przeciwzakrzepowe. Lek znakomicie sprawdza się w prewencji chorób sercowo-naczyniowych i niedokrwiennej udaru mózgu. Przedmiotem licznych badań eksperymentalnych i klinicznych było także działanie przeciwnowotworowe kwasu acetylosalicylowego. Hamujący wpływ ASA na rozwój nowotworów może wynikać z indukcji apoptozy, hamowania angiogenezy, zwiększania komórkowej odpowiedzi immunologicznej, działania przeciwpłytkowego oraz blokowania transkrypcyjnego czynnika jądrowego NF-κB (nuclear factor-κB). Trwają także badania nad wykorzystaniem ASA w chorobie Alzheimera (działanie neuroprotektoryjne) oraz u osób zarażonych HIV (hamowanie replikacji wirusa). (*Farm Współ* 2015; 8: 52-58)

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, NLPZ, efekt pleiotropowy

Summary

Acetylsalicylic acid (ASA) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) which inhibits cyclooxygenase 1 and 2 (COX-1 and COX-2). These two enzymes are involved in the synthesis of prostanoids (thromboxane A₂, prostaglandins and prostacyclins). Additionally, the drug influences the production of lipoxins (LXA₄, LXB₄, 15-epi-LXA₄), which are generated from arachidonic acid and have strong anti-inflammatory effect. The multidirectional mechanisms of the drug activity confirm its pleiotropic effect. ASA exhibits not only anti-inflammatory, antipyretic and analgesic effects but it also has antiplatelet and antithrombotic effects. The drug perfectly prevents cardiovascular diseases and strokes. The antineoplastic effect of acetylsalicylic acid has also been the subject of numerous experimental and clinical trials. The ASA effect inhibiting the development of neoplasms may result from the induction of apoptosis, inhibition of angiogenesis, increasing the cellular immune response, antiplatelet effect and blocking the nuclear transcription factor NF-κB (nuclear factor-κB). There are also studies on the application of ASA to patients with Alzheimer's disease (neuroprotective effect) and to HIV-infected patients (inhibiting virus replication). (*Farm Współ* 2015; 8: 52-58)

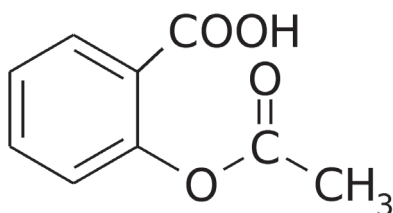
Keywords: acetylsalicylic acid, NSAID's, pleiotropic effect

Pomimo stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) już od 1897 roku, nadal nie są poznane wszystkie mechanizmy działania tego wyjątkowego leku. Poza

powszechnym zastosowaniem ASA jako leku przeciwgorączkowego, przeciwbólowego i przeciwzapalnego, dodatkowo lek stosowany jest w profilaktyce powikłań

o charakterze zakrzepowym, a w licznych badaniach klinicznych wykazuje się także jego działanie przeciwnowotworowe, czy neuroprotektoryjne [1,2].

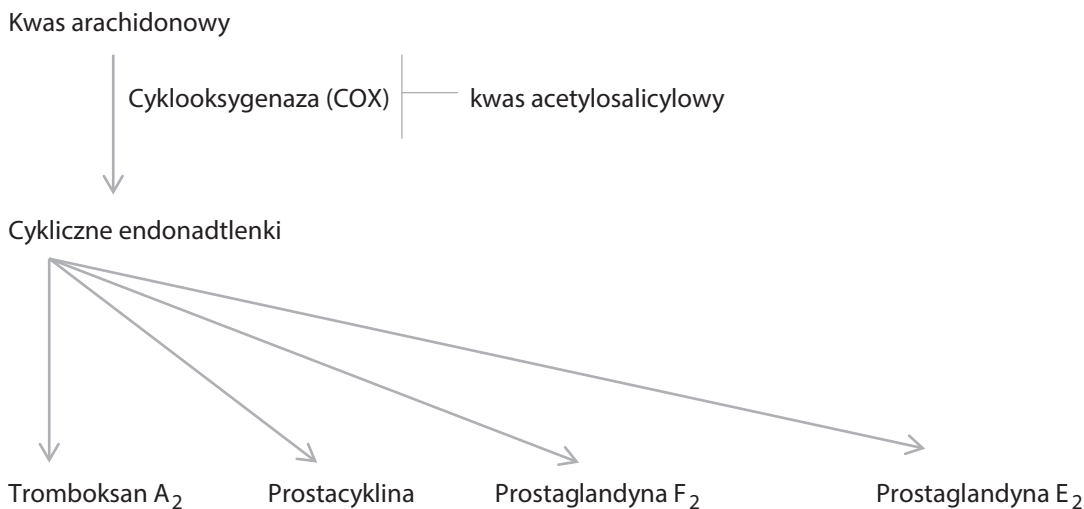
Kwas acetylosalicylowy jest donorem grupy acetylowej oraz salicylanu (rycina 1), co warunkuje dualizm jego aktywności, wynikający z obu komponent [1]. ASA należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), których mechanizm działania polega na inhibicji cyklooksygenazy prostaglandynowej (COX), a dokładnie na hamowaniu dostępu kwasu arachidonowego do centrum enzymatycznego COX. Wyróżniamy trzy formy tego enzymu: COX-1, COX-2 i COX-3.



Rycina 1. Budowa chemiczna kwasu acetylosalicylowego

Figure 1. The chemical structure of acetylsalicylic acid

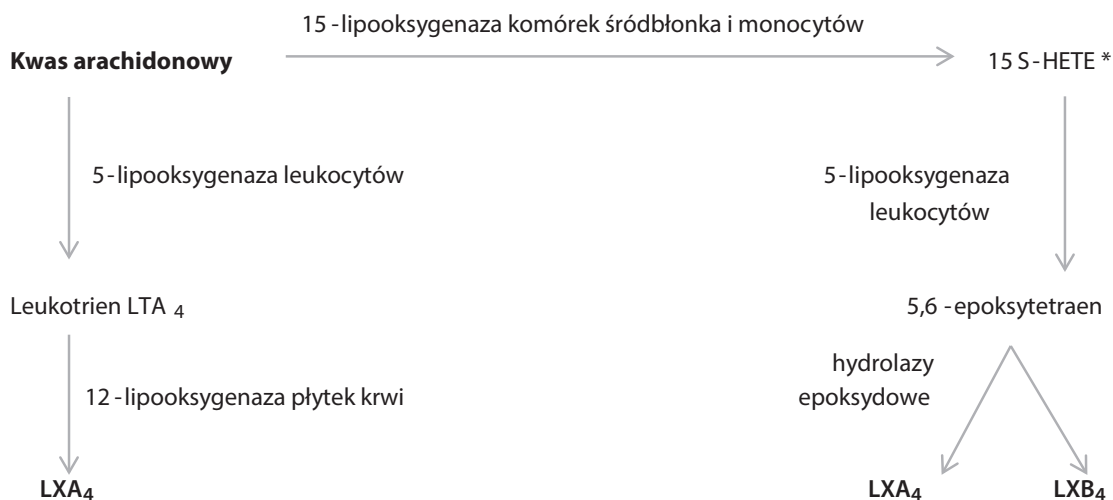
COX-1 jest enzymem konstytutywnym, który reguluje fizjologiczną syntezę prostanoidów, odpowiada za prawidłową funkcję narządów i układów: krążenia, pokarmowego, moczowego, rozrodczego, oddechowego i nerwowego [2]. Zwiększoną ekspresję COX-1 wykazano w komórkach maziówki w przebiegu choroby reumatoidalnej [3] oraz w komórkach śródbłonna i miocytach w pobliżu blaszek miażdżycowych [4]. COX-2 odpowiada za syntezę prostaglandyn w trakcie procesu zapalnego. Konstytutywna COX-2 występuje w ośrodkowym układzie nerwowym (oun), nerkach, układzie rozrodczym, śródbłonna i oskrzelach. Jej obecność potwierdzono również w obszarze gojącego się owrzodzenia układu pokarmowego. Istnieje także COX-3, najpóźniej odkryta izoforma cyklooksygenazy, zlokalizowana w ośrodkowym układzie nerwowym (oun). W zależności od stężenia oraz budowy NLPZ wykazują różny stopień hamowania poszczególnych odmian cyklooksygenazy. Kwas acetylosalicylowy w małych stężeniach wnika do kanału COX-1, lecz w większych – wykazuje działanie także na cyklooksygenazę indukowalną COX-2. Hamowanie aktywności COX przez kwas acetylosalicylowy prowadzi do blokowania wytwarzania substancji indukujących proces zapalny: cyklicznych nadtlenków, prostaglandyn PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGD_2 , tromboksanu A_2 (rycina 2). Efektem ich działania jest zwiększona przepuszczalność naczyń, obrzęk, zwiększenie wrażliwości receptorów bólowych na działanie serotoniny, acetylocholino i bradykininy.



Rycina 2. Hamowanie aktywności COX przez kwas acetylosalicylowy [5]

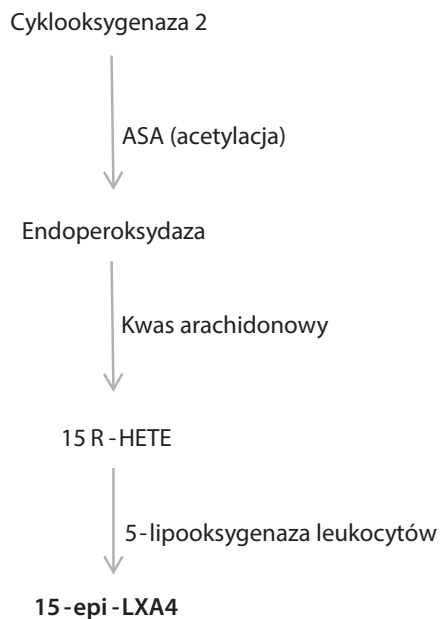
Figure 2. ASA inhibiting the COX activity [5]

A.



*15 S-HETE – kwas 15 S-hydroksy-5,8,11-*cis*-13-*trans*-eikozatetraenowy

B.



Rycina 3. Synteza lipoksyn: **A.** LXA₄ i LXB₄, **B.** 15-epi-LXA₄ [5]

Figure 3. Lipoxin synthesis: A. LXA₄ and LXB₄, B. 15-epi-LXA₄ [5]

ASA dodatkowo wpływa na wytwarzanie lipoksyn: LXA₄, LXB₄, 15-epi-LXA₄. Lipoksyny powstają

z kwasu arachidonowego w wyniku współdziałania licznych komórek, takich jak monocyty, leukocyty,

płytki krwi i komórki śródbłonna. Na rycinie 3 przedstawiono tory metaboliczne syntezy lipoksyn LXA₄, LXB₄ i 15-epi-LXA₄. Lipoksyny charakteryzują się silnym działaniem przeciwzapalnym na skutek hamowania wydzielania cytokin zaangażowanych w rozwój stanów zapalnych [5].

Farmakokinetyka ASA u osób dorosłych jest dość dobrze poznana. Kwas acetylosalicylowy charakteryzuje się bardzo dobrą dostępnością biologiczną (F) po podaniu doustnym, która wynosi 85-100%. Stężenie maksymalne ASA osiąga po ok. 0,5-1 h po podaniu doustnym. Lek dobrze penetruje do tkanek, w tym przez barierę krew-mózg. W zakresie stężeń terapeutycznych lek wiąże się w około 70-90% z albuminami krwi. Kwas salicylowy wykazuje nieliniową kinetykę, wynikającą z silnego wiązania leku z białkami, co oznacza brak proporcjonalnej zależności między podaną dawką a uzyskanym we krwi stężeniem. Kliniczne objawy zatrucia salicylanami występują dopiero przy stężeniach powyżej 30 mg/dL. Metabolizm ASA polega na hydrolizie przy udziale esteraz i zachodzi w ścianie jelit, wątrobie oraz krwinkach czerwonych do kwasu salicylowego, który następnie ulega dalszym przemianom (hydroksylacja lub sprzęganie z glicyną bądź kwasem glukuronowym). Ponieważ ASA jest całkowicie wydalany przez nerki, istotne znaczenie dla jego eliminacji odgrywa pH moczu. Zakwaszenie moczu zmniejsza wydalanie salicylanów, alkalizacja natomiast zwiększa jego klirens nerkowy [5-9]. Podstawowe parametry farmakokinetyczne leku przedstawiono w tabeli I [7].

Tabela I. Parametry farmakokinetyczne kwasu acetylosalicylowego [7]

Table I. The pharmacokinetic parameters of acetylsalicylic acid [7]

F	85-100%
f	70-90%
t _{max}	0,5-1,0 h
V _d	0,1-0,35 L/kg
t _{0,5} (małe dawki)	1-4 h
t _{0,5} (duże dawki)	15-30 h
C _{terapeut} (p/zapalne)	20-30 mg/dL
C _{terapeut} (p/ból., p/gorączk.)	10-20 mg/dL
C _{terapeut} (p/płytk.)	0,02-0,13 mg/dL

F – dostępność biologiczna, f – stopień wiązania z białkami, t_{max} – czas wystąpienia stężenia maksymalnego, V_d – objętość dystrybucji, t_{0,5} – biologiczny okres półtrwania, C_{terapeut} – stężenie terapeutyczne (przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwplatekcyjne)

Działanie kwasu acetylosalicylowego jest wielokierunkowe i zachodzi na drodze różnych mechanizmów. Potwierdzone jest działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe. Ponadto trwają liczne badania nad wykorzystaniem ASA jako leku przeciwnowotworowego, w chorobie Alzheimera czy u osób zarażonych HIV.

Działanie przeciwzapalne wynika z mechanizmów opisanych powyżej, przede wszystkim z hamowania indukowanej COX-2 (w konsekwencji ograniczenia syntezy substancji odpowiedzialnych za proces zapalny) oraz wpływ na wytwarzanie lipoksyn: LXA₄, LXB₄, 15-epi-LXA₄. ASA działa także przeciwgorączkowo przy podwyższonej temperaturze ciała. Mechanizm tej aktywności polega na hamowaniu podwzgórzowego wytwarzania PGE₂ - prostaglandyny, która powstaje pod wpływem pirogenów oraz interleukiny 1 (IL-1) [4,5]. Pirogeny egzogenne są substancjami gorączkotwórczymi pochodzącymi głównie z bakterii Gram-ujemnych, umiejscowionymi w zewnętrznych warstwach ich ścian komórkowych. Pirogen egzogeny po dostaniu się do krwiobiegu oddziałuje m.in. na białe krwinki, w wyniku czego uwalnia się z nich polipeptyd (pirogen endogeny), który z kolei działa na komórki podwzgórza, wywołując podwyższenie temperatury. Pirogen endogeny uwalnia się nie tylko pod wpływem bakterii, ale także grzybów, wirusów i pierwotniaków chorobotwórczych [10].

NLPZ są skuteczne w słabych bólach nocycyptywnych oraz bólach neurogennych, które są wywołane stanami zapalnymi (co w efekcie prowadzi do zwiększonego wytwarzania prostaglandyn i nadtlenu). Bóle nocycyptywne wynikają z podrażnienia receptorów bólowych bez uszkodzenia tkanek, natomiast bóle neurogenne są powodowane podrażnieniem i uszkodzeniem nerwów, komórek nerwowych i receptorów bólowych na skutek uszkodzenia tkanek, ucisku na nerwy tkanek patologicznych, czy niedokrwieniem [5]. Przeciwbólowe działanie kwasu acetylosalicylowego polega na zmniejszeniu wrażliwości receptorów bólu na bodźce typu: urazy, czy stany zapalne. Działanie przeciwbólowe ASA uzyskuje się przy wyższych dawkach (500-1000 mg). Kwas acetylosalicylowy łagodzi dolegliwości bólowe, zwłaszcza mięśniowe i tkanek okołostawowych (np. w chorobie reumatycznej, gościecu przewlekłym postępującym, toczeniu rumieniowatym układowym, zespole Reitera), bóle zębów, głowy lub menstruacyjne o niewielkim nasileniu [11].

ASA hamuje agregację płytek, co istotnie wydłuża czas krzepnięcia krwi. Efekt ten jest następstwem zablokowania przez ASA cyklooksygenazy-1, występującej głównie w płytkach krwi, a prostanoidy, których synteza jest katalizowana przez COX-1 są istotne m.in. w procesie agregacji płytek [12]. Najistotniejszym z tych prostanoidów jest tromboksan A₂ (TXA₂), który należy do czynników aktywujących płytki krwi. ASA hamując nieodwracalnie płytkową COX-1 prowadzi do całkowitego zatrzymania syntezy tromboksanu. Lek wyróżnia się spośród NLPZ najdłuższym czasem trwania efektu antyagregacyjnego, który utrzymuje się aż 10 dni od zakończenia stosowania (dla porównania: dla diklofenaku, ibuprofenu, indometacyny wynosi 1 dzień, dla naproksenu – 4 dni) [5]. Ponieważ płytki krwi należą do krótko żyjących komórek organizmu (7-10 dni) i są pozbawione jądra oraz możliwości syntezy enzymu, okres działania antyagregacyjnego ASA jest wystarczający do całkowitego zniesienia ich funkcjonalności [1]. Wpływ ASA na śródbłonek naczyniowy jest także wielokierunkowy. Lek poprzez hamowanie COX i wytwarzania związków naczyniokurczliwych (TXA₂, PGF_{2α}, endotelina) poprawia rozkurczanie naczyń i funkcje śródbłonka. Poza tym ASA wykazuje aktywność antyoksydacyjną i zwiększa wytwarzanie tlenku azotu (NO) przez śródbłonek [1].

Działanie przeciwplatek i przeciwzakrzepowe ASA determinuje jego wykorzystanie w prewencji chorób sercowo-naczyniowych i udaru mózgu. Zawał serca czy udar mózgu związane są najczęściej z procesami zakrzepicy, dlatego niskodawkowa terapia ASA pozwala skutecznie zapobiegać tym powikłaniom. Płytki krwi odgrywają istotną rolę w procesie rozwoju miażdżycy i narastaniu zmian zakrzepowych w naczyniach. Aktywacja płytek krwi jest zainicjowana procesem uszkodzenia śródbłonka naczyń i odsłonięciem włókien kolagenowych i w konsekwencji zwiększonym przyleganiem płytek krwi do ściany naczyń poprzez receptory kolagenowe. Kwas acetylosalicylowy wykorzystywany jest zarówno w prewencji wtórnej, jak i pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych. Prewencja pierwotna ma szczególnie znaczenie u pacjentów powyżej 50 roku życia z powikłaniami narządowymi nadciśnienia, ze współistniejącą cukrzycą lub wysokim ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego [13]. Cennym dodatkowym efektem ASA jest działanie hipotensyjne leku wykazane po podaniu wieczornym przez Hermidy i wsp. W badaniu wzięło udział 300 pacjentów, którzy zostali podzieleni na trzy

grupy. W grupie I – zastosowano modyfikację stylu życia, II – modyfikację stylu życia i poranną dawkę ASA (100 mg) i III - modyfikację stylu życia i wieczorną dawkę ASA (100 mg). Badanie trwało trzy miesiące. W gr. III wykazano spadek ciśnienia o 7/5 mmHg, w gr. II – wzrost o 2,6/1,6 mmHg [14].

Działanie przeciwnowotworowe kwasu acetylosalicylowego oraz innych NLPZ było przedmiotem licznych badań eksperymentalnych i klinicznych, z udziałem zróżnicowanych grup pacjentów. Dokładny mechanizm działania przeciwnowotworowego ASA nie jest ostatecznie wyjaśniony. Jako wytłumaczenie podaje się indukcję apoptozy, hamowanie angiogenezy oraz zwiększenie komórkowej odpowiedzi immunologicznej [15-17]. Nadekspresja COX-2 i w efekcie biosynteza prostaglandyn koreluje z nasileniem procesu karcynogenezy [18]. W tkance nowotworowej ekspresja COX-2 może zwiększyć się 2-50 razy [19]. Według nowszych hipotez przeciwnowotworowe działanie ASA może wynikać także z hamowania COX-1 i działania przeciwplatekowego, co prowadzi do zmiany środowiska w tkance nowotworowej [20]. Bruno i wsp. sugerują bowiem, że aktywacja płytek krwi może być związana z wczesnymi etapami karcynogenezy m.in. w obrębie jelita grubego u mężczyzn [21]. Poza powyższymi mechanizmami, wynikającymi z hamowania COX-1 i COX-2 przez ASA, sugerowane jest także działanie polegające na blokowaniu transkrypcyjnego czynnika jądrowego NF-κB (ang. nuclear factor-κB), którego ekspresja powiązana jest z procesem nowotworowym (np. w chłoniaku Hodgkina) [17,22,23]. Inne hipotezy dotyczące działania przeciwnowotworowego ASA tłumaczą mechanizm wywołanej apoptozy indukcją kinazy p38 i kaspaz [24]. W badaniach na pacjentach potwierdzono właściwości przeciwnowotworowe ASA u chorych z rakiem okrężnicy, piersi, płuc i prostaty [18,25]. Codzienne przyjmowanie NLPZ (szczególnie ASA) wiązało się z redukcją występowania wymienionych nowotworów odpowiednio o 63%, 39%, 36% i 39%. Trabert i wsp. wykazali także przeciwnowotworowe działanie ASA w raku jajnika, szczególnie u pacjentek przyjmujących małe dzienne dawki leku (< 100 mg) [26]. Efekt ten może wynikać z nadekspresji COX-1, stwierdzony w tym typie nowotworu [27]. ASA może także redukować ryzyko występowania nowotworu endometrium, szczególnie u otyłych kobiet [28]. González-Pérez i wsp. wykazują także, że ASA może zmniejszać ryzyko nowotworu przełyku i żołądka [29]. Hamowanie przez ASA aktywności

aromatazy (enzymu odpowiedzialnego za syntezę estrogenów w tkankach obwodowych, w tym w tkance nowotworowej) stwarza szansę wykorzystania leku w profilaktyce raka piersi. Regulatorem aktywności aromatazy jest prostaglandyna E_2 , co tłumaczy potencjalny mechanizm działania przeciwnowotworowego ASA [6]. Bardia i wsp. zaobserwowali w analizowanej populacji kobiet ($n = 26580$), że przyjmowanie ASA redukowało raka piersi o 20% [30].

Kolejnym ciekawym aspektem działania ASA jest korzystny wpływ leku na gęstość mineralną kości (BMD, ang. *bone mineral density*) [6,31,32]. W badaniu Bauera i wsp., przeprowadzonym na kobietach powyżej 65 roku życia ($n = 7786$), regularnie przyjmującej ASA przez 12 miesięcy, wykazano 2,5-5,8 – procentowy wzrost BMD biodra i kręgosłupa [31]. Innym odkryciem jest możliwe działanie neuroprotektoryjne ASA, m.in. przez hamowanie aktywacji NF- κ B, jednak wykorzystanie leku w chorobach neurodegeneracyj-

nych wymaga dalszych badań [33]. ASA jest stosowana także u osób zarażonych HIV, bowiem NF- κ B zwiększa tempo replikacji wirusa [34]. Zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* wykazano hamowanie replikacji wirusa HIV przez kwas acetylosalicylowy [1,34]. Jak wynika z przytoczonych powyżej wyników licznych badań kwas acetylosalicylowy posiada efekt plejotropowy, choć wiele mechanizmów jego wielokierunkowej aktywności wymaga ciągle dalszych wyjaśnień.

Konflikt interesów

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Czyż M, Watała C. Aspirin - the prodigious panacea? Molecular mechanisms of the action of acetylsalicylic acid in the organism. *Postepy Hig Med Dosw* 2005;59:105-15.
2. Korzeniowska K, Jankowski J, Jabłeczka A. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne. *Farm Współcz* 2010;3:192-7.
3. Crofford LJ, Wilder RL, Ristimäki AP, et al. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. *J Clin Invest* 1994;93(3):1095-101.
4. Schönbeck U, Sukhova GK, Graber P, et al. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1999;155(4):1281-91.
5. Janiec W. (red.). *Farmakodynamika*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
6. Połać I, Boryczka K, Bijak M, et al. Kwas acetylosalicylowy i jego zastosowanie w profilaktyce u kobiet po menopauzie. *Prz Menopauz* 2011;1:45-9.
7. Adamska-Dyniewska H. (red.). *Terapia monitorowana*. Łódź: Wydawnictwo TTM; 1998.
8. Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10 Suppl 2:285S-290S.
9. Levy G. Clinical pharmacokinetics of aspirin. *Pediatrics* 1978;62(5 Pt 2 Suppl):867-72.
10. Guideline on the replacement of rabbit pyrogen testing by an alternative test for plasma derived medicinal products. *Doc. Ref. EMEA/CHMP/BWP/452081/2007*. London, 23 April 2009.
11. http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=472
12. Burdan F, Chałasa A, Szumiło J. Cyclooxygenase and prostanoids--biological implications. *Post Hig Med Dosw (Online)* 2006;60:129-41.
13. Kostka-Jeziorny K, Tykarski A. Rola kwasu acetylosalicylowego w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśn Tętn* 2006;10(1):60-8.
14. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, et al. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:975-83.
15. Tsoref D, Panzarella T, Oza A. Aspirin in prevention of ovarian cancer: are we at the tipping point? *J Natl Cancer Inst* 2014;106(2):djt453. doi: 10.1093/jnci/djt453.
16. Thun M, Henley J, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(4):252-66.
17. Garber K. Aspirin for cancer chemoprevention: still a headache? *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):252-3.
18. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, et al. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep* 2005;13(4):559-83.

19. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93(5):705-16.
20. Su BB, Chen JH, Shi H, et al. Aspirin may modify tumor microenvironment via antiplatelet effect. *Med Hypotheses* 2014;83(2):148-50.
21. Bruno A, Dovizio M, Tacconelli S, et al. Mechanisms of the antitumoural effects of aspirin in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(4):e1-e13.
22. Piotrowska A, Izykowska I, Podhorska-Okolów M, et al. The structure of NF- κ B family proteins and their role in apoptosis. *Post Hig Med Dosw (Online)* 2008;62:64-74.
23. Chang ET, Frøslev T, Sørensen HT, et al. A nationwide study of aspirin, other non-steroidal anti-inflammatory drugs, and Hodgkin lymphoma risk in Denmark. *Br J Cancer* 2011;105(11):1776-82.
24. Schwenger P, Bellosa P, Vietor I, et al. 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 U S A* 1997;94(7):2869-73.
25. Olivan M, Rigau M, Colás E, et al. Simultaneous treatment with statins and aspirin reduces the risk of prostate cancer detection and tumorigenic properties in prostate cancer cell lines. *Biomed Res Int* 2015;2015:762178. doi: 10.1155/2015/762178. Epub 2015 Jan 12.
26. Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, et al.; Australian Ovarian Cancer Study Group, Australian Cancer Study (Ovarian Cancer), Risch HA, Rossing MA, Doherty JA, et al.; Ovarian Cancer Association Consortium. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Feb;106(2):djt431. doi: 10.1093/jnci/djt431.
27. Cho M, Kabir SM, Dong Y, Lee E, Rice VM, Khabele D, Son DS. Aspirin Blocks EGF-stimulated Cell Viability in a COX-1 Dependent Manner in Ovarian Cancer Cells. *J Cancer* 2013;4(8):671-8. doi: 10.7150/jca.7118.
28. Neill AS, Nagle CM, Protani MM, et al.; Australian National Endometrial Cancer Study Group. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013;132(5):1146-55. doi: 10.1002/ijc.27717. Epub 2012 Jul 27.
29. González-Pérez A, García Rodríguez LA, López-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.
30. Bardia A, Olson JE, Vachon CM, et al. Effect of aspirin and other NSAIDs on postmenopausal breast cancer incidence by hormone receptor status: results from a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(1):149-55.
31. Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM, et al. Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996;11(1):29-35.
32. Carbone LD, Tylavsky FA, Cauley JA, et al. Association between bone mineral density and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: impact of cyclooxygenase selectivity. *J Bone Miner Res* 2003;18(10):1795-802.
33. Grilli M, Pizzi M, Memo M, et al. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF- κ B activation. *Science* 1996;274(5291):1383-5.
34. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF- κ B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994;265(5174):956-9.