

## REFERENCES

1. Voronkov LG, Solonovych AS. [Cognitive dysfunction with chronic heart failure: mechanisms, effects, correction possibilities]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*. 2017;2:25-26. Ukrainian.
2. Zaharov VV, Jahno NN. [Memory impairment]. *Moskva, GeotarMed*. 2003;150. Russian.
3. Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, Walters MR, Broomfield NM, McMurray JJV, Quinn TJJ. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis *Card Fail*. 2017 Jun;23(6):464-475. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.007. Epub 2017 Apr 19. Review. PMID: 28433667.
4. Hajduk AM, Lemon SC, McManus DD, Lesard DM, Gurwitz JH, Spencer FA, Goldberg RJ, Saczynski JS. Cognitive impairment and self-care in heart failure. *Clin. Epidemiol*. 2013;5:407-4163.
5. Jefferson A, Benjamin E. Cardiovascular disease, cognitive decline and dementia. *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. Eds. L. Wahlung T. Erkinjuntti, S. Gauthier. Cambridge. 2009;166-77.
6. Zuccalà G, Pedone C, Cesari M, Onder G, Pahor M, Marzetti E, LoMonaco MR, Cocchi A, et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am J Med*. 2003;115:97-103.



УДК 616.24-007.272-036.1:616.12-008.331.1/.852-085:577.112.385

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2\(part1\).129508](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2(part1).129508)

**О.М. Коваленко**

### **ЗМІНИ ТРОМБОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ L-АРГІНІНУ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

*кафедра професійних хвороб та клінічної імунології*

*(зав. – д. мед. н., доц К.Ю. Гашинова)*

*вул. Ближня, 31, Дніпро, 49102, Україна*

*SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»*

*Department of Occupational Diseases and Clinical Immunology*

*Blyzhnia str., 31, Dnipro, 49102, Ukraine*

*e-mail: elen.rk@ukr.net*

**Ключові слова:** ХОЗЛ, артеріальна гіпертензія, адгезія тромбоцитів, агрегація тромбоцитів, L-аргінін

**Key words:** COPD, hypertension, adhesion of platelets, platelets aggregation, L-arginine

**Реферат.** Изменения тромбоцитарной активности у пациентов с ХОЗЛ и с сопутствующей артериальной гипертензией при применении L-аргинина. Коваленко Е.Н. Цель: исследовать влияние L-аргинина на тромбоцитарную активность у больных с ХОЗЛ с сопутствующей артериальной гипертензией. Обследовано 30 больных ХОЗЛ А-D категории в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) I-II стадии в состоянии контроля заболевания. В I гр. (n=20) на фоне базисной терапии пациенты получали препарат L-аргинина (Тивортин) в суточной дозе 4 г в течение 30 дней. Пациенты II гр. (n=10) получали стандартную базисную терапию. Проводилось определение адгезии тромбоцитов (tr), агрегации tr, индуцированной аденозин дифосфатом (АДФ), коллагеном и тромбином (оптический турбидометрический метод агрегатометрии). Дополнительно в I гр. (n=6) – определение уровня активированных, агрегированных, дегранулированных tr, плотности tr гранул (трансмиссионная электронная микроскопия). Под влиянием терапии у пациентов I гр.

виявлено зниження степені адгезії *tr*, степені індукційованої агрегації *tr* (колаген, тромбін), швидкості агрегації *tr* (АДФ, тромбін), активності *tr* фактора фон Виллебранда (колаген, тромбін), зниження активізованих, агрегованих і дезгранулованих *tr*, підвищення щільності упаковки  $\alpha$ -гранул ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів II гр. суттєвих змін показателів адгезії і індукційованої агрегації *tr* не виявлено. У коморбидних хворих ХОЗЛ і АГ застосування препарату L-аргініну (Тівортину) зменшує тромбоцитарну активність і може сприяти зниженню тромбогенного потенціалу і ризику виникнення тромботических подій.

**Abstracts. Changes of platelets activity in patient with COPD and concomitant arterial hypertension under the influence of L-arginine. Kovalenko O.M.** Objective: to investigate the influence of L - arginine on platelets activity in patients with COPD and concomitant arterial hypertension. 30 patients with COPD of A - D category combined with hypertension (H) I - II stage in the state of disease control were examined. In I gr. (n=20) patients received L - arginine (Tivortin) in a daily dose of 4g as additional medication to the basic therapy for 30 days. Patients of II gr. (n=10) received only basic therapy. The adhesion of platelets (pl), induced with adenosine diphosphate (ADP), collagen and thrombin (optical turbidometric aggregatometry method) were determined. Additionally, in I gr. (n=6) there were determined the level of activated, aggregated, degranulated pl, packing density of pl granules (transmission electron microscopy). Under the influence of therapy in patients of I gr. degree of pl adhesion, degree of induced pl aggregation (collagen, thrombin), rate of aggregation (ADP, thrombin), activity of pl von Willebrandt factor activity (collagen, thrombin) decreased, level of activated, aggregated and degranulated pl decreased; packing density of  $\alpha$  - granules increased ( $p < 0.05$ ). In II gr. of patients significant changes in the indices of adhesion and induced aggregation of pl were not detected. In comorbid patients with COPD and arterial hypertension L-arginine (Tivortin) reduces platelet activity and may reduce thrombogenic potential and risk of thrombotic events.

Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) є поширеним захворюванням, що переважно діагностується в пацієнтів середньої та старшої вікової категорії та має високу коморбідність [9, 12]. Кардіоваскулярна патологія – найпоширеніша асоціація у хворих на ХОЗЛ [10]. Відомо, що тільки 40% смертей у хворих на ХОЗЛ напряму або опосередковано зумовлені прогресією респіраторної недостатності. 50% летальних кінців пов'язані з наявністю супутньої патології, в першу чергу – кардіоваскулярної. Встановлено, що серцево – судинні захворювання є причиною смерті 13% хворих на ХОЗЛ при III та IV за GOLD ступенем дихальних порушень і майже третини (28%) при GOLD II [6]. У пацієнтів з ХОЗЛ у 2-5 рази, ніж у популяції без ХОЗЛ, зростає вірогідність виявлення ІХС, серцевої аритмії, серцевої недостатності, захворювань малого кола кровообігу та периферичних артерій, особливо при наявності артеріальної гіпертензії [10].

Персистуючий довготривалий вплив агресивних сполук, насамперед при тютюнопалінні, чинників системного запалення та вазоконстрикції приводять до ендотеліальної дисфункції [4], яка, в свою чергу, є значущою ланкою формування атеросклерозу, активації протромботических факторів системи гемостазу [1, 5, 7]. Важливий вплив на функцію судинного ендотелію, стан судинно – тромбоцитарної ланки гемостазу має оксид азоту (NO) – не тільки провідний фактор вазодилатації, але й чинник, який сприяє пригніченню адгезії макрофагів та *tr* за рахунок впливу на експресію молекул адгезії на мембрані

ендотеліоцитів. NO, в першу чергу, синтезується шляхом активації конститутивної ендотеліальної NO-синтази (eNOS, NOSIII), яка активується (фосфорилується) як  $Ca^{2+}$  – залежним, так і  $Ca^{2+}$  – незалежним шляхом при участі НАДФН та кисню. Субстратом для синтезу NO є L-аргінін [11, 13].

Мета дослідження – дослідити вплив препарату L-аргініну (Тівортину) на активність тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ та із супутньою артеріальною гіпертензією.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 30 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) I-II стадії. Діагноз ХОЗЛ був встановлений згідно з рекомендаціями GOLD 2018. ГХ – діагностована відповідно до Клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року [8]. Обстежені пацієнти мали стабільний стан (відсутність загострення ХОЗЛ та зафіксованих гіпертонічних криз щонайменше протягом 2 останніх місяців).

До I групи увійшли 20 хворих на ХОЗЛ з ГХ, які додатково до базисної терапії ХОЗЛ та ГХ отримували препарат L-аргініну (Тівортін) у добовій дозі 4,0 г протягом 30 днів. До II гр. були включені 10 пацієнтів з ХОЗЛ зі сполученням з ГХ, які отримували лише базисну терапію. У I гр. було 18 чоловіків та 2 жінки із середнім віком  $57,4 \pm 6,42$  року, ІМТ –  $26,44 \pm 2,48$ , GOLD I визначався в 1 хворого, GOLD II – у 10, GOLD III – у 7 та GOLD IV – у 2 хворих, до категорії відносилися А – 3, В – 9, С – 5, D – 3 хворих.

Артеріальна гіпертензія 1 ступеня (ст.) визначалася в 5, 2 ст. – у 12, 3 ст. – 3 хворих. До II групи увійшло 10 хворих на ХОЗЛ та ГХ (чоловіків – 6, жінок – 4) із середнім віком 56,2±5,44 року та ІМТ 27,39±3,10, з GOLD I – у 2, GOLD II – у 3, GOLD III – у 3, GOLD IV – у 2 хворих. До категорії А відносилися – 1, В – 2, С – 5, D – 2 хворих. Артеріальна гіпертензія I ст. – у 3, II ст. – у 5, III ст. – 2 хворих. Дослідження проводилося на тлі застосування пацієнтами I та II груп стандартної базисної терапії згідно з рекомендаціями GOLD та Клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013.

До дослідження не включалися пацієнти з гострими серцево-судинними подіями в анамнезі, клінічно значущими порушеннями серцевого ритму, цукровим діабетом, злоякісними новоутвореннями, перенесеним протягом останнього року оперативним втручанням, пацієнти, які приймали препарати з групи антагоністів кальцію та діуретики. Будь-які дезагреганти не використовувалися щонайменше 2 тижні до початку та протягом дослідження.

Всім пацієнтам проведена оцінка скарг, анамнезу, загальноклінічних даних, дослідження сту-

пеня адгезії tr, індукованої агрегації tr з використанням аденозиндифосфату (ADF) (концентрація 2,0 мкМ), колагену (2,0 мкМ) та тромбіну (2,0 мкМ) за допомогою оптичного турбідометричного методу (аналізатор агрегації 2110 «Солар»). У 6 пацієнтів I гр. на початку та наприкінці дослідження була проведена трансмісійна електронна мікроскопія tr з визначенням відсотка активованих, агрегованих, дезгранульованих tr та щільності пакування tr гранул.

Статистична обробка даних з визначенням медіани, критерію Вілкоксона при його достовірності на рівні  $p < 0,05$  проводилася за програмою Statistika 6.1

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час дослідження стан хворих обох груп залишався в межах задовільного, суттєвих коливань основних клінічних показників зафіксовано не було. На тлі застосування L-аргініну у хворих I групи виявлено статистично достовірне зниження ступеня адгезії tr від 42,0 [35,0-53,0]% до 29,0 [24,5 – 39,0]%. У хворих II групи в динаміці лікування суттєвої зміни ступеня адгезії tr не було відмічено: 38,7 [33,4-52,7]% та 35,4 [30,2-51,4]%. (табл. 1).

Таблиця 1

### Ступінь адгезії тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ зі сполученою ГХ під впливом терапії із застосуванням L-аргініну

Група пацієнтів	На початок лікування	Після лікування	Критерій Вілкоксона
I група (n = 25)	42,0 [35,0-53,0] %	29,0 * [24,5 – 39,0] %	p = 0,004
II група (n = 10)	38,7 [33,4 – 52,7] %	35,4 [30,2 – 51,4] %	p = 0,24

Примітка. \* – при рівні  $p < 0,05$ .

При дослідженні змін індукованої агрегації tr (табл. 2) у якості агоністів використовувалися натуральні індуктори: ADF, колаген та тромбін у концентрації 2,0 мкМ, всі виступали як сильні стимулятори агрегації [3]. На тлі терапії у хворих I гр. знизилися показники швидкості стимульованої АДФ агрегації tr (від 46,4 [42,0-60,8]% / за перші 30с (30<sup>1</sup>с) до 32,6 [15,8-47,8]% / 30<sup>1</sup>с), при індукції колагеном – ступінь агрегації tr (від 59,5 [54,9-66,2]% до 47,7 [26,3-55,6]%) та активність tr фактора фон Віллебрандта (vWF) (від 174,0

[167,0-183,8]% до 155,4 [114,5-169,0]%). При тромбін – індукованій агрегації tr в I гр. достовірно знизилися: ступінь агрегації tr (від 70,6 [60,4-86,4]% до 47,1 [23,3-67,3]%), швидкість агрегації tr (від 51,0 [42,0-71,2]% / 30<sup>1</sup>с до 32,8 [18,4-52,3]% / 30<sup>1</sup>с) та ступінь активності trvWF (від 190,0 [175,4-210,7]% до 160,1 [107,6-186,7]%) ( $p < 0,05$ ). У хворих II групи показники індукованої АДФ, колагеном та тромбіном агрегації tr залишилися без суттєвих змін ( $p > 0,05$ ).

**Індукована агрегація тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ зі сполученою ГХ на тлі застосування L- аргініну**

Індуктор агрегації	Група хворих	Ступінь агрегації, %		Швидкість агрегації, % / 30 <sup>1</sup> с		Активність фактора фон Віллебрандта, %	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АДФ	I	58,3 [48,7-73,1]	51,0 [36,8-68,6]	46,4 [42,0-60,8]	32,6* [15,8-47,8]	172,5 [157,1-193,3]	160,3 [150,1-187,3]
	II	57,1 [43,7-76,5]	55,4 [39,9-77,6]	49,3 [41,7-65,2]	46,9 [42,7-64,8]	175,6 [156,6-189,2]	174,2 [152,2-190,0]
Колаген	I	59,5 [54,9-66,2]	47,7* [26,3-55,6]	33,4 [26,4-49,2]	25,2 [16,4-45,0]	174,0 [167,0-183,8]	155,4* [114,5-169,0]
	II	57,4 [52,4-63,2]	55,7 [52,1-65,9]	32,8 [25,2-48,8]	32,8 [25,2-48,8]	176,4 [164,4-188,0]	170,4 [160,2-182,2]
Тромбін	I	70,6 [60,4-86,4]	47,1* [23,3-67,3]	51,0 [42,0-71,2]	32,8* [18,4-52,3]	190,0 [175,4-210,7]	160,1* [107,6-186,7]
	II	68,4 [60,8-82,2]	62,4 [56,2-82,6]	53,5 [44,0-73,1]	54,2 [40,0-78,4]	186,8 [173,6-199,0]	182,0 [170,2-198,0]

Примітка. \* – при значенні  $p < 0,05$  (критерій Вілкоксона).

При проведенні електронної трансмісивної мікроскопії тромбоцитів (табл. 3) у пацієнтів I групи в динаміці лікування було виявлено достовірне зниження відсотка активованих tr (зміна форми tr на дискоїдну, поява псевдоподій, централізація цитоплазматичних гранулярних

структур). Також у цих хворих зменшилася кількість агрегованих та дегранульованих tr ( $p < 0,05$ ), що можна пояснити зменшенням внутрішньосудинного впливу сильних індукторів, які викликають незворотно активацію тромбоцитів та стійку реакцію визволення [2].

Таблиця 3

**Морфологічні зміни тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ у сполученні з ГХ у динаміці лікування із застосуванням L-аргініну**

Етап дослідження	Неактивовані tr, %	Активовані tr, %	Агреговані tr, %	Дегранульовані tr, %
До початку терапії (n=6)	55,0 [52,0-57,0]	45,0 [43,0-48,0]	11,5 [10,0-14,0]	16,5 [16,0-20,0]
Наприкінці терапії (n=6)	63,0* [59,0-67,0]	37,0* [33,0-41,0]	9,5* [8,0 -12,0]	11,0* [9,0 -13,0]
Вілкоксона критерій	0,0277	0,0277	0,0431	0,0277

Примітка. \* – при значенні  $p < 0,05$ .

Як компенсаторний механізм у відповідь на присутність тромбіну та речовин, що вивільнюються при агрегації tr, підвищується синтез NO, який пригнічує агрегацію tr [11, 13]. Характерно, що в I гр. пацієнтів при застосуванні L-аргініну збільшилась щільність пакування саме

$\alpha$ -гранул, які депонують активні адгезивні макромолекули (vWF, тромбоспондин, P-селектин, фібронектин) та коагуляційні білки (фібриноген та ін.) при зниженні кількості дегранульованих tr (табл. 4). Стосовно кількості  $\delta$ -гранул (містять ADF, аденозинтрифосфат, кальцій, серотонін),

λ-гранул (із вмістом лізосомального протеїну) та мітохондрій – в обох групах пацієнтів у динаміці лікування достовірних змін виявлено не було.

Цей факт, ймовірно, пов'язаний з меншим впливом NO – залежних механізмів на ці субклітинні структури.

Таблиця 4

**Щільність пакування тромбоцитарних гранул у хворих на ХОЗЛ зі сполученою ГХ у динаміці лікування із застосуванням L-аргініну**

Ультроструктурна характеристика	α-гранули, мкм3/мкм3	δ-гранули, мкм3/мкм3	λ-гранули, мкм3/мкм3	Мітохондрій, мкм3/мкм3
Етап дослідження				
До початку терапії (n=6)	0,073 [0,071-0,078]	0,028 [0,023-0,030]	0,089 [0,070-0,096]	0,025 [0,021-0,028]
Наприкінці терапії (n=6)	0,087 [0,080-0,092]	0,031 [0,030-0,032]	0,092 [0,087-0,107]	0,024 [0,022-0,025]
Вілкоксона критерій	0,0277	0,2489	0,1159	0,6749

Примітка. \* – при значенні p<0,05.

**ВИСНОВКИ**

1. Застосування препарату L-аргініну (Тівортину) у хворих на ХОЗЛ із супутньою артеріальною гіпертензією приводить до зменшення ступеня адгезії та морфологічних ознак внутрішньосудинної активації тромбоцитів.
2. Під впливом L-аргініну зменшуються показники стимульованої АДФ, колагеном і, особливо, тромбіном тромбоцитарної агрегації,

що підтверджується відповідними змінами в ультроструктурі тромбоцитів.

3. У коморбідних хворих на ХОЗЛ та артеріальну гіпертензію застосування L-аргініну (Тівортину) зменшує тромбоцитарну активність і може сприяти зниженню тромбогенного потенціалу та ризику виникнення тромботичних подій.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Коваленко О.М. Особливості тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легенів у сполученні з гіпертонічною хворобою / О.М. Коваленко, В.В. Родіонова, Н.О. Вороніна // Медичні перспективи. – 2017. – № 3 (1) – С. 28-33. <http://medpers.dsma.dp.ua/issues/2017/N3part1/28-33>.
2. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В.Н. Козловский, О.М. Ковтун, О.П. Сероухова, И.Н. Детковская [та ін.] // Вестник Витебск. гос. мед. ун-та. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 79-91. <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-issledovaniya-i-klinicheskoe-znachenie-agregatsii-trombotsitov-fokus-na-spontanuyu-agregatsiyu>
3. Практичні навички з питань гемостазіології: навч.-метод. посіб. / Г.В. Дзяк, Т.О. Перцева, А.П. Кузьміна [та ін.]; за ред. Г.В. Дзяка. – Дніпропетровськ: ІМА-прес, 2011. – 308 с.
4. Cardiovascular Disease in COPD / J.D. MacLay, W. MacNee // Chest– 2013. – Vol. 143, N 3. – P. 798-807. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0938>
5. Celladhesion Mechanism sinpletelets / D. Varga-Szabo, I. Pleines, B. Nieswandt [ et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, VascularBiology. – 2008. – Vol. 28. – P. 403-412. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.150474>
6. Chronic obstructive pulmonary diseases and comorbidities / M. Dercamer, W. Yanssen // Lancet Respir Med. – 2013. – Vol. 1 – P. 73-78. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70060-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70060-7)
7. Gimbrone M. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M. Gimbrone, G. García-Cardena // Circulation Research. – 2016. – Vol. 118. – P. 620-636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA.115.306301>
8. ESH/ESC Guide lines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281-1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) The Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 report) <http://www.goldcopd.org>.
10. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / W. Chen, J. Thomas, M. Sاداتsafavi, J.M. FitzGerald // Lancet Resp. Med. – 2015. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6)

11. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function / D. Tousoulis, A.M. Kampoli, C. Tentolouris, N. Papa-georgiou [et al.] // *Current Vascular Pharmacology*. – 2012. – Vol. 10. – P. 4 – 18. <https://doi.org/10.2174/157016112798829760>

12. World report on ageing and health [Електронний ресурс] // World Health Organization. – 2015.

<http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/en/>.

13. Zhao Yingzi. Vascular nitric oxide: Beyond NOS/ Yingzi Zhao, Paul M. Vanhoutte, Susan W.S. Leung // *J. Pharmacol. Sciences*. – 2015. – Vol. 129. – P. 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2015.09.002>

## REFERENCES

1. Kovalenko OM, Rodionova VV, Voronina NO. [Features of thrombocyte linkage of hemostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension]. *Medicni Perspektivi*. 2017;3(1):28-33. Ukrainian.

2. Kozlovskii VN, Kovtun OM, Serouhova OP, Detkovskaya IN. [Research methods and clinical value of aggregation of thrombocytes. Focus on the spontaneous aggregation]. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo universiteta*. 2013;4:79-91. Russian.

3. Dzyak GV, Pertseva TO, Kuz'mina AP, et al. [Practical skills on issues of hemostasiology: Teaching aid]. Dnipropetrovsk: IMA-pres. 2011;308. Russian.

4. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular Disease in COPD. *Chest*. 2013;143:798-807.

5. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion Mechanism in platelets. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28:403-12.

6. Dercamer M, Yanssen W. Chronic obstructive pulmonary diseases and comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013;1:73-8.

7. Gimbrone M, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118:620-36.

8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial

hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertension*. 2013;31:1281-357.

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) The Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 report). [Internet]. Available from: <http://www.goldcopd.org>

10. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, Fitz Gerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*; 2015. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6)

11. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papa-georgiou N, Stefanadis C. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Current Vascular Pharmacology*. 2012;10:4-18.

12. World report on ageing and health [Internet]. World Health Organization. 2015. Available from: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/en/>

13. Zhao Y, Vanhoutte P, Leung S. Vascular nitric oxide: Beyond NOS. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2015;129:83-94.

