

Шелест Б.А.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

## Динамика состояния сосудистой стенки при лечении больных артериальной гипертензией с ожирением и сахарным диабетом

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(6):565-569. doi: 10.22141/2224-0721.14.6.2018.146066

**Резюме. Актуальность.** Ожирение и сахарный диабет (СД) рассматриваются как важнейшие факторы риска течения артериальной гипертензии (АГ), приводящие к различным осложнениям. Одной из причин ухудшения течения АГ является дисфункция эндотелия. Применение различных схем комбинированной терапии приводит к улучшению состояния эндотелия. **Целью работы** было изучение динамики функции эндотелия при лечении больных АГ в сочетании с ожирением и СД. **Материалы и методы.** Обследовано 54 больных с определением антропометрических данных, функции эндотелия сонной артерии и аорты, эндотелина, суммарного количества нитратов/нитритов. **Результаты.** В обследуемых группах (как с нефиксированной базисной терапией, так и с добавлением трехкомпонентной фиксированной комбинации) происходило снижение как систолического (на 7,36 и 6,36 % соответственно,  $p < 0,05$ ), так и диастолического (на 9,2 и 8,29 % соответственно,  $p < 0,05$ ) артериального давления. При нефиксированной базисной терапии происходило улучшение показателей: индекс жесткости аорты (ИЖА) уменьшился на 7,05 % ( $p > 0,1$ ), толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) — на 5,48 % ( $p > 0,1$ ), уровень эндотелина-1 — на 31,27 % ( $p > 0,1$ ), тогда как уровень Total NO повысился на 8,35 % ( $p > 0,1$ ), а эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) — на 10,5 % ( $p > 0,1$ ). При комбинированной фиксированной комбинации гипотензивных препаратов происходили более выраженные изменения со стороны артериальной стенки: ИЖА снизился на 10,96 % ( $p < 0,05$ ), ТКИМ — на 8 %, эндотелин-1 — на 31,52 % ( $p < 0,05$ ), в то время как Total NO увеличился на 8,7 % ( $p < 0,05$ ), а ЭЗВД — на 11,8 % ( $p < 0,05$ ). **Выводы.** У больных АГ с ожирением и СД происходит увеличение жесткости артерий, толщины комплекса интима-медиа, повышение уровня эндотелинемии и снижение ЭЗВД и уровня общих нитратов. Фиксированная базисная гипотензивная терапия стимулирует ЭЗВД и существенно улучшает механизмы ауторегуляции и пружинисто-эластические свойства сосудов мышечного типа, статистически достоверно лучше снижает систолическое артериальное давление.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; ожирение; сахарный диабет; эндотелий; лечение

### Введение

Заболеваниями, оказывающими значимое влияние на течение артериальной гипертензии (АГ), являются ожирение и сахарный диабет (СД). Они рассматриваются как одни из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Так, по данным популяционных исследований, при отсутствии в семейном анамнезе указаний на АГ непосредственно перед повышением артериального давления (АД) нередко отмечались такие изменения, как тенденция к повышению уровня инсулина,

нарушение толерантности к глюкозе, дислиппротеинемия, являющиеся, возможно, предикторами развития АГ [1].

Эндотелиальная дисфункция — важный этиологический компонент АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушения в брадикининовой системе и снижение продукции оксида азота рассматриваются как основные звенья развития эндотелиальной дисфункции. Медикаментозных средств, специфичных для коррекции эндотелиальной дисфункции, пока нет. В то же время су-

щественная часть препаратов, использующихся в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, может значительно улучшать состояние эндотелия. К таким препаратам относятся в первую очередь статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов и антагонисты кальция [2].

В настоящее время рассматривают как оптимальную современную стратегию у большинства пациентов с АГ назначение комбинированной антигипертензивной терапии [3]. Современные международные рекомендации [4] в случае неэффективности монотерапии не рекомендуют увеличивать дозы используемых препаратов до максимальных, так как это часто приводит к развитию нежелательных (иногда аллергических) реакций. Более рациональным считается применение комбинации из двух, при необходимости — трех лекарственных средств. Дополнительный антигипертензивный эффект двухкомпонентной терапии с использованием препаратов различных фармакологических классов в 5 раз превышает действие удвоенной дозы одного из них. Таким образом, корректное сочетание лекарственных средств позволяет существенно повысить эффективность лечения за счет потенцирования и синергизма их действия.

Кроме того, анализ более 40 клинических исследований показал, что комбинация двух препаратов любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения артериального давления гораздо сильнее, чем повышение дозы одного препарата [5].

Отсутствуют точные доказательства того или иного препарата или класса, которые подходят для лечения гипертензии у пациентов с коморбидной патологией. Нет четких данных о том, какие лекарства являются более эффективными при нормализации функций эндотелия в такой когорте пациентов. Существует современная информация, которая подтверждает идею развития эндотелиальной дисфункции, тогда как прогрессирование заболевания — эндотелийнезависимая вазодилатация (EDVD) — уменьшается, и увеличивается содержание эндотелина-1 [6]. Исходя из того, что степень эндотелиальной дисфункции важна для формирования этой патологии, важной клинической задачей является развитие лучшей регуляции эндотелиальной функции.

**Цель работы:** изучение динамики функции эндотелия под влиянием различных схем лечения у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и сахарным диабетом.

## Материалы и методы

Под наблюдением в течение трех месяцев находилось 54 пациента — 30 мужчин (55,5 %) и 24 женщины (44,4 %) в возрасте от 45 до 69 лет (средний возраст —  $56,5 \pm 4,6$  года) с АГ II стадии очень высокого риска, СД 2-го типа и ожирением. Пациентов разделили на группы. Первая группа состояла из 30 больных (55,5 %), 14 мужчин и 16 женщин, которые

принимали трехкомпонентную нефиксированную терапию (ингибитор АПФ периндоприл 4 мг, диуретик индапамид 1,25 мг и антагонист кальция амлодипин 5 мг). Вторая группа сформирована из 24 больных, 11 мужчин и 13 женщин, получавших трехкомпонентную фиксированную комбинацию (ингибитор АПФ периндоприл 4 мг, диуретик индапамид 1,25 мг и антагонист кальция амлодипин 5 мг). Контрольную группу составили 20 здоровых человек (8 мужчин и 12 женщин) без признаков АГ и коморбидной патологии, которые были сравнимы с исследуемыми по возрасту и полу.

Работа проведена в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, устава Украинской ассоциации по биоэтике и норм GCP (1992), в соответствии с требованиями и нормами ИПН GCP (2002), типовых положений по вопросам этики Минздрава Украины № 66 от 13.02.2006. Все пациенты выразили информированное согласие на участие в исследовании и были полностью осведомлены о его методах и объеме.

Антропометрическое исследование включало определение индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ). Ожирение I стадии было у 37 пациентов, II стадии — у 14 пациентов. Индекс жесткости аорты (ИЖА) по соотношению ПАД/УО (мм рт.ст./мл), где ПАД — пульсовое артериальное давление, а УО — ударный объем, толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ, мм) и значение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и САVI-маркера (cardio-ankle vascular index) анализировали до и после лечения. Определение САVI-маркера проводилось методом реоплетизмографии (скорость распространения пульсовой волны определялась на магистральной «плечо — голень»), он вычислялся по формуле К. Shirai et al. (2011):  $CAVI = 2p \times \ln(Ps/Pd) \times PWV2 / \Delta P$ , где  $p$  — вязкость крови;  $\Delta P$  — пульсовое артериальное давление, мм рт.ст.;  $Pd$  — диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.;  $Ps$  — систолическое артериальное давление, мм рт.ст.;  $PWV2$  — скорость распространения пульсовой волны, м/с;  $\ln$  — натуральный логарифм (log);  $PWV = L / t$ , где  $L$  — расстояние на отрезке «плечо — голень» (см), а  $t$  — время между началом кровенаполнения плечевой и голенной артерии [7]. Кровенаполнение на плече и голени регистрировали методом компьютерной реографии (реоплетизмографии) в сочетании с синхронной регистрацией электрокардиограммы. Индекс жесткости аорты рассчитывали методом Ю.М. Сиренко и соавт. (2009) [8].

ТКИМ определяли путем проведения доплерографии общей сонной артерии в М- и В-режимах на аппарате Philips HD11XE (США) по общепризнанной методике (эхо-импульсным методом с частотой ультразвука 7,5 МГц). За нормальную величину ТКИМ принимали значения меньше 0,9 мм, значения ТКИМ 0,9–1,2 мм — как утолщение интимы, 1,3 мм и более — критерий атеросклеротической бляшки.

Величину эндотелийзависимой вазодилатации (тест с реактивной гиперемией Celermajer D. et al., 1999) [9] устанавливали путем измерения прироста диаметра плечевой артерии ( $\Delta\%$ ) в период реактивной гиперемии. Нормальной реакцией плечевой артерии условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более от исходного диаметра. Дисфункция эндотелия верифицировалась при расширении сосуда на пробу достоверно меньшей величины.

Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) определяли иммуноферментным методом при помощи набора реагентов ELISA system (code RPN 228) фирмы Amersham pharmacia biotech (Великобритания). Total NO — для суммарного количества нитритов и нитратов в периферической крови исследуемых использовали набор реактивов фирмы R & D Systems. Анализ проводился непосредственно после приготовления проб.

Статистическую обработку выполнили с помощью программы Statistica 6.0 и пакета статистических функций Microsoft Excel. Поскольку распределение количеств во всех сравниваемых группах было приближено к нормальному, нами применены параметрические методы. Величина  $p$  (уровень значимости) была выбрана равной 0,05. Статистическую гипотезу об отсутствии различий между двумя сравниваемыми группами проверяли с использованием соответствующего варианта критерия Стьюдента (для зависимых или независимых выборок). При выборочном анализе качественные и количественные показатели оценивали с помощью абсолютных и относительных (в процентах) частот, центральную закономерность и вариабельность количественных показателей вычисляли приведением среднего арифметического значения ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $m$ ). Результаты представлены в виде выражения  $M \pm m$ .

## Результаты

Данные в исследуемых группах по уровню систолического АД существенно ( $p < 0,05$ ) отличались от контрольной группы (табл. 1). В обследуемых группах (как с нефиксированной комбинацией, так и с трехкомпонентной фиксированной комбинацией) происходило снижение как систолического (на 7,36 и 8,59 % соответственно,  $p < 0,05$ ), так и диастолического (на 8,2 и 8,29 % соответственно,  $p < 0,05$ ) АД.

Таблица 1. Изменение показателей при лечении АГ у лиц с ожирением и сахарным диабетом

Показатель	Контрольная группа	Нефиксированная комбинация		Фиксированная комбинация	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД, мм рт.ст.	137,2 ± 3,3	164,5 ± 6,3	152,4 ± 5,6*	165,3 ± 5,7	151,1 ± 4,5*
ДАД, мм рт.ст.	82,4 ± 2,6	92,7 ± 4,2	85,1 ± 3,3*	94,2 ± 4,1	86,4 ± 3,4*
ТИМК, мм	0,67 ± 0,02	0,73 ± 0,03	0,69 ± 0,02	0,75 ± 0,03	0,69 ± 0,02*
ИЖА, мм рт.ст./мл	0,62 ± 0,03	0,71 ± 0,03	0,66 ± 0,02	0,73 ± 0,03	0,65 ± 0,02*
ЭЗВД, %	14,5 ± 0,37	8,47 ± 0,43	9,36 ± 0,52	8,63 ± 0,47	9,65 ± 0,53*
ЭТ-1, пг/мл	5,6 ± 1,5	12,09 ± 2,20	8,31 ± 1,87	11,93 ± 2,06	8,17 ± 1,64*
Total NO, мкмоль/л	40,2 ± 1,5	33,5 ± 1,4	36,3 ± 1,6	34,4 ± 1,3	37,4 ± 1,5*

Примечание: \* — степень достоверности показателей после лечения,  $p < 0,05$ .

Количество нежелательных явлений было незначительным (иногда встречался немотивированный кашель). Серьезных осложнений, угрожающих здоровью и жизни пациентов, не было отмечено. Показана хорошая приверженность к лечению.

Среди пациентов с низким риском сердечно-сосудистых осложнений целевой уровень АД был достигнут практически у всех больных, со средним риском — у 86,7 % больных, с высоким риском — у 73,4 % и при очень высоком риске — у 62,5 % больных. В дальнейшем пациентам было рекомендовано продолжить прием трехкомпонентной фиксированной комбинации в индивидуально подобранных дозах и комбинациях.

При назначении нефиксированной базисной терапии происходило улучшение показателей, характеризующих состояние сосудистой стенки. ИЖА уменьшился на 7,05 % ( $p > 0,1$ ), ТКИМ — на 5,48 % ( $p > 0,1$ ), уровень эндотелина-1 — на 31,27 % ( $p > 0,1$ ), тогда как уровень Total NO повысился на 8,35 % ( $p > 0,1$ ), а ЭЗВД — на 10,5 % ( $p > 0,1$ ).

При использовании комбинированной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов происходили более выраженные изменения со стороны артериальной стенки. Так, ИЖА снизился на 10,96 % ( $p < 0,05$ ), ТКИМ — на 8 %, эндотелин-1 — на 31,52 % ( $p < 0,05$ ), в то время как Total NO увеличился на 8,7 % ( $p < 0,05$ ), а ЭЗВД — на 11,8 % ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что  $t$ -критерий для независимых выборок свидетельствует о значимости различия в изменении САД для двух схем лечения ( $p < 0,05$ ), поэтому можно говорить о достоверно лучшем контроле АД у пациентов, которые принимали фиксированную медикаментозную комбинацию. Более того, при использовании фиксированной антигипертензивной комбинации наблюдается также статистически значимое более выраженное улучшение показателя ИМА ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Эндотелий выполняет сенсорную функцию, оценивающую гемодинамические и гуморальные сигналы, и осуществляет биологические ответы, затрагивающие в конечном итоге структуру сосуда. Действие высокого гидравлического давления (известного как «стресс-сдвиг», или shear-stress) приводит к механическому дефекту эндотелиальных



клеток [10]. Стресс-сдвиг модифицирует и сосудистый тонус, и его структуру. Повышается выработка вазоконстрикторов и митогенных факторов, а также матричных модуляторов. Это предполагаемые механизмы, благодаря которым повышенное АД может вызвать сосудистую гипертрофию или миопролиферативные повреждения.

Эндотелий может вызывать и сужение сосудов, которое связано с отсутствием высвобождения или предотвращением действия факторов релаксации и с продукцией собственно констрикторных агентов. Диаметр сосудов уменьшается при гипоксии. Каких-либо субстанций, ответственных за вазоконстрикцию в этом случае, не найдено. Ведущим фактором здесь считается снижение базальной секреции оксида азота. Одними из наиболее мощных вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды эндотелины, самым изученным представителем этого класса является эндотелин-1. В физиологических концентрациях он действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких — активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию меди.

При АГ изменения имеют отличные друг от друга свойства в зависимости от типа сосуда — эластического или мышечного. В крупных эластических артериях, аорте и сонной артерии диаметр увеличивается. Расширение просвета данных артерий, скорее всего, пассивное; под воздействием повышенного АД растягивается артериальная стенка, в то время как увеличенная толщина комплекса ТКМ нормализует ее напряжение. Просвет сосудов в крупных мышечных артериях (плечевая, лучевая, бедренная) не изменяется, при этом отмечается увеличение толщины стенки и рост соотношения стенки артерии к ее просвету. Вероятно, внутреннее эутропическое ремоделирование имеет принципиальное влияние на сокращение диаметра сосуда в мышечных резистивных сосудах. Происходит уменьшение максимальной вазодилатации, что приводит к снижению вазодилаторного резерва одновременно с повышением вазомоторных ответов. Предполагается, что именно указанные выше механизмы в артериях играют важную роль в долговременном поддержании стойкого сопротивления без избыточного сужения просвета сосудов [11]. Если АД находится на верхнем пределе высоких нормальных значений, то решение о медикаментозной терапии зависит от общего сердечно-сосудистого риска [12].

## Выводы

1. У больных артериальной гипертензией с ожирением и сахарным диабетом происходит значительное увеличение жесткости артерий, толщины комплекса интима-меди, повышение уровня эндотелинемии и снижение эндотелийзависимой вазодилатации и уровня общих нитратов.

2. Фиксированная комбинированная гипотензивная терапия более эффективно в сравнении с нефиксированной медикаментозной терапией сти-

мулирует эндотелийзависимую вазодилатацию и существенно улучшает механизмы ауторегуляции и упруго-эластические свойства сосудов мышечного типа, статистически более значимо улучшает показатель индекса жесткости артерии и достоверно более выражено снижает систолическое артериальное давление.

Дальнейшие исследования в области медикаментозного лечения артериальной гипертензии имеют важное значение для улучшения качества контроля артериального давления у лиц высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. Выявление и подбор наиболее эффективных схем лечения артериальной гипертензии, вероятно, будут способствовать снижению распространенности инсульта и инфаркта миокарда.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Zhang Q, Zhang C, Song X, et al. A longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population. *BMC Public Health*. 2012 Jun 8;12:419. doi: 10.1186/1471-2458-12-419.
2. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol*. 2015 Nov 26;7(11):719-41. doi: 10.4330/wjc.v7.i11.719.
3. Mercurio V, Bianco A, Campi G, et al. New drugs, therapeutic strategies, and future direction for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Med Chem*. 2018. doi: 10.2174/0929867325666180201095743.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice. *Adv Ther*. 2017 Apr;34(4):975-985. doi: 10.1007/s12325-017-0511-1.
6. Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in Mechanisms of Endothelium-Dependent Vasodilation in Health and Disease. *Microcirculation*. 2013 Apr;20(3):239-47. doi: 10.1111/micc.12040.
7. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-38.
8. Sirenko YuM, Radchenko GD, Kushnir SM. Pulse blood pressure and index of aorta inflexibility: influence on prognosis for patients with a arterial hypertension, that passed treatment in the specialized department. *Arterial'naa gipertenzia*. 2009;(4):25-58. (in Ukrainian).
9. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooh VM. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.

10. Dedov II. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. *Sakharni Diabet.* 2013;(3):4-11. doi: 10.14341/2072-0351-811. (in Russian).

11. Mayet I, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart.* 2003 Sep;89(9):1104-9.

12. Smirnov AV, Petrishchev NN, Mnuskina MM, et al. Endothelium dysfunction and apoptosis on the early stages of chronic kidney disease. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2012;84(6):9-15. (in Russian).

Получено 28.08.2018 ■

Шелест Б.О.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

### Динаміка стану судинної стінки при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням і цукровим діабетом

**Резюме.** *Актуальність.* Ожиріння і цукровий діабет (ЦД) розглядаються як найважливіші фактори ризику перебігу артеріальної гіпертензії (АГ), що призводять до різних ускладнень. Однією з причин погіршення перебігу АГ є дисфункція ендотелію. Застосування різних схем комбінованої терапії призводить і до поліпшення стану ендотелію. *Метою роботи* було вивчення динаміки функції ендотелію при лікуванні хворих на АГ у поєднанні з ожирінням і ЦД. *Матеріали та методи.* Обстежено 54 хворих з визначенням антропометричних даних, функції ендотелію сонної артерії і аорти, ендотеліну, сумарної кількості нітратів/нітритів. *Результати.* В обстежуваних групах (як з нефіксованою базисною терапією, так і з додаванням трьохкомпонентної фіксованої комбінації) відбувалося зниження як систолічного (на 7,36 і 6,36 % відповідно,  $p < 0,05$ ), так і діастолічного (на 9,2 і 8,29 % відповідно,  $p < 0,05$ ) артеріального тиску. При нефіксованій базисній терапії відбувалося поліпшення показників: індекс жорсткості аорти (ІЖА) зменшився на 7,05 % ( $p > 0,1$ ), товщи-

на комплексу інтима-медіа (ТКІМ) — на 5,48 % ( $p > 0,1$ ), рівень ендотеліну-1 — на 31,27 % ( $p > 0,1$ ), тоді як рівень Total NO підвищився на 8,35 % ( $p > 0,1$ ), а ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) — на 10,5 % ( $p > 0,1$ ). При комбінованій фіксованій комбінації гіпотензивних препаратів відбувалися більш виражені зміни з боку артеріальної стінки: ІЖА знизився на 10,96 % ( $p < 0,05$ ), ТКІМ — на 8 %, ендотелін-1 — на 31,52 % ( $p < 0,05$ ), у той час як Total NO збільшився на 8,7 % ( $p < 0,05$ ), а ЕЗВД — на 11,8 % ( $p < 0,05$ ). *Висновки.* У хворих на АГ з ожирінням і цукровим діабетом відбувається збільшення жорсткості артерій, товщини комплексу інтима-медіа, підвищення рівня ендотелінемії і зниження ЕЗВД і рівня загальних нітратів. Фіксована базисна гіпотензивна терапія стимулює ЕЗВД і істотно покращує механізми авторегуляції і пружно-еластичні властивості судин м'язового типу, статистично вірогідно краще знижує систолічний артеріальний тиск.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія; ожиріння; цукровий діабет; ендотелій; лікування

B.A. Shelest

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### Dynamics of the vascular wall state in the treatment of patients with hypertension combined with obesity and diabetes mellitus

**Abstract.** *Background.* Obesity and diabetes mellitus (DM) are considered to be the most important risk factors for arterial hypertension. Endothelial dysfunction is one of the principal causes of hypertension progression. Different schemes of combined drug therapy lead to an improvement in the state of the endothelium. The purpose of the work was to study the dynamics of endothelial function parameters in hypertensive patients with obesity and DM when using combined therapy. *Materials and methods.* Fifty four patients were enrolled in the study. Anthropometric data, carotid endothelial and aortic function, endothelin, total nitrate-nitrite content were evaluated in all subjects. *Results.* There was a decrease in both systolic (by 7.36 and 6.36 %,  $p < 0.05$ , respectively) and diastolic blood pressure (by 9.2 and 8.29 %,  $p < 0.05$ , respectively, in groups 1 and 2). In case of non-fixed drug therapy, the index of aortic stiffness (IAS) decreased by 7.05 % ( $p > 0.1$ ), the intima-media thickness (IMT) — by

5.48 % ( $p > 0.1$ ), the level of endothelin-1 — by 31.27 % ( $p > 0.1$ ), whereas total nitric oxide (NO) content increased by 8.35 % ( $p > 0.1$ ), endothelium-dependent vasodilation (EDVD) — by 10.5 % ( $p > 0.1$ ). With a fixed combination of antihypertensive drugs, more pronounced changes occurred: IAS decreased by 10.96 % ( $p < 0.05$ ), IMT — by 8 %, endothelin-1 — by 31.52 % ( $p < 0.05$ ), while total NO increased by 8.7 % ( $p < 0.05$ ), and EDVD — by 11.8 % ( $p < 0.05$ ). *Conclusions.* In hypertensive patients with obesity and DM, there is an increase in the arterial stiffness, intima-media thickness, an increase in the level of endothelin, and a decrease in EDVD and the level of total nitrates. Fixed combination stimulates EDVD, improves the mechanisms of autoregulation and elastic properties of muscular vessels, and is more significant in controlling blood pressure.

**Keywords:** arterial hypertension; obesity; diabetes mellitus; endothelium; treatment