

Дослідження ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією залежно від вихідних показників центральної гемодинаміки та діастолічної функції лівого шлуночка



Ю. В. Руденко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Мета роботи — визначити клінічні й демографічні чинники, показники структурно-функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ), зокрема його діастолічної функції за даними тканинної доплерографії, та параметри центральної гемодинаміки, які асоціюються з досягненням цільового офісного артеріального тиску (АТ), у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією (АГ) через 6 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації периндоприлу й амлодипіну.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 91 хворого на неускладнену есенціальну АГ, котрі її раніше не лікували, з АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст., і таких, яким було призначено антигіпертензивну терапію, з АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. Офісний і домашній АТ визначали за допомогою стандартизованих осцилометричних приладів з універсальною або індивідуально підбраною манжетою. Алгоритм лікування передбачав призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну з подальшим титруванням дози та послідовним додаванням у разі недосягнення цільового офісного АТ індапаміду, спіронолактону, моксонідину або доксазозину під час наступних візитів через 7 діб, 1, 2, 3 та 6 міс. Параметри центральної гемодинаміки визначали до початку лікування за допомогою апіланційної тонометрії. На початку дослідження та через 6 міс проводили доплерокардіографію з тканинною доплерографією з визначенням основних структурно-функціональних показників ЛШ та його діастолічної функції. Прихильність до лікування визначали на початку лікування та через 6 міс за анкетною X. Girerd.

Результати та обговорення. Через 6 міс лікування контролю офісного АТ досягли в 60 (65,9%) хворих (1-ша група) і не досягли в 31 (34,1%) пацієнта (2-га група). У пацієнтів 1-ї групи вихідний офісний систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) АТ ($p < 0,001$; $p < 0,01$), центральний САТ ($p < 0,03$), об'єм лівого передсердя ($p < 0,05$), товщина міжшлуночкової перегородки, задньої стінки, відносна товщина стінок (усі $p < 0,03$), маса міокарда (ММ), індекс ММ ЛШ ($p < 0,05$; $p < 0,01$) до і після лікування були статистично значуще меншими за ці показники у 2-й групі. Групи пацієнтів упродовж усього дослідження не відрізнялися між собою за показниками трансмітрального потоку, швидкісними характеристиками руху кільця мітрального клапана, зокрема E/e' , часткою осіб з ознаками діастолічної дисфункції (до і після лікування — 13 (21,7%) і 8 (25,8%) та 12 (20%) і 7 (22,6%) пацієнтів відповідно). Через 6 міс кількість осіб з високою прихильністю до лікування в 1-й групі статистично значуще зросла ($p < 0,01$), з низькою — зменшилася ($p < 0,001$), у 2-й групі суттєво не змінилася. За даними багатоваріантного лінійного регресійного аналізу з досягненням цільового офісного АТ через 6 міс статистично значуще незалежно асоціювався тільки нижчий вихідний рівень офісного АТ та зростання прихильності до лікування (β (95% ДІ): $-0,492$ ($-0,025 \dots -0,019$); $p = 0,005$ та $-0,363$ ($-0,265 \dots -0,019$); $p = 0,025$ відповідно).

Стаття надійшла до редакції 25 жовтня 2016 р.

Руденко Юлія Володимирівна, к. мед. н., доцент
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© Ю. В. Руденко, 2016

Висновки. До незалежних чинників, що асоціюються з досягненням цільового офісного АТ через 6 міс алгоритмізованого антигіпертензивного лікування пацієнтів з неускладненою АГ, належать висока прихильність до лікування та менший вихідний рівень офісного систолічного АТ. Структурно-функціональний стан ЛШ та вихідні параметри центральної гемодинаміки за даними апplanationної тонометрії не впливають на досягнення оптимального контролю офісного АТ через 6 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неускладненою АГ. Алгоритмізована антигіпертензивна терапія на базі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну в пацієнтів з неускладненою АГ впродовж 6 міс не спричинила змін діастолічної функції ЛШ, зокрема показника E/e' , попри суттєве зниження АТ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, периндоприл, амлодипін, діастолічна функція лівого шлуночка.

Результати вітчизняних і закордонних епідеміологічних досліджень свідчать про незадовільний рівень контролю артеріального тиску (АТ), який у світі не перевищує 50 %, а в Україні — 15 %, попри потужні можливості сучасної медикаментозної терапії [2, 18]. Стратегія й тактика лікування артеріальної гіпертензії (АГ), ретельно розроблені в сучасних рекомендаціях провідних кардіологічних асоціацій, не завжди втілюються у клінічну практику. Отже, пошук чинників, що впливають на ефективність антигіпертензивного лікування реальній клінічній практиці, — це нагальна потреба сьогодення.

АГ — одна з найчастіших причин розвитку серцевої недостатності, асоційованої з порушенням діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) [11]. Своєю чергою, діастолічна дисфункція ЛШ визнана незалежним від рівня АТ предиктором погіршення прогнозу в пацієнтів з АГ [19]. Так, за даними дослідження ASCOT, збільшення відношення E/e' , показника діастолічної функції, котрий, зокрема, дає змогу неінвазивно оцінити тиск наповнення лівого передсердя, на одну одиницю асоціюється зі зростанням ризику серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ на 17 % [19]. Потенційна можливість зменшити ймовірність розвитку клінічних виявів серцевої недостатності та поліпшити прогноз пацієнтів зумовлює пошук шляхів ефективної медикаментозної корекції порушень діастолічної функції ЛШ. У дослідженні ASCOT пацієнти, котрих лікували периндоприлом і амлодипіном, мали кращі параметри діастолічної функції ЛШ порівняно з хворими, в яких застосовували атенолол і бендрофлуметазид, попри зівставне зниження АТ [21]. Дані ж стосовно впливу стану діастолічної функції ЛШ на початку терапії на її кінцевий результат у літературі обмежені.

Мета роботи — визначити клінічні й демографічні чинники, показники структурно-функціонального стану лівого шлуночка, зокрема його діастолічної функції за даними тканинної доплерографії, та параметри центральної гемодинаміки, які асоціюються з досягненням цільового офісного артеріального тиску, в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації периндоприлу й амлодипіну.

Матеріали і методи

У відкрите проспективне дослідження залучено 91 хворого на неускладнену есенціальну АГ віком від 35 до 75 років (середній вік $(56,2 \pm 9,9)$ року), що її раніше не лікували, з АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст., і хворих, яким було призначено антигіпертензивну терапію, з АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. Докладні дані щодо протоколу дослідження та критеріїв незалучення в нього опубліковані раніше [1]. Хворих залучили в дослідження та спостерігали лікарі-кардіологи амбулаторних лікарняних закладів м. Києва. Упродовж 6 міс проводили 6 візитів: через 7 діб, 1, 2, 3 і 6 міс. Під час першого візиту всім хворим призначали фіксовану комбінацію периндоприлу й амлодипіну в дозі 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг 1 раз на добу за рішенням лікаря (перший крок). Покроковий уніфікований алгоритм лікування передбачав у разі недосягнення цільового офісного АТ (менше 140/90 мм рт. ст.) під час подальших візитів підвищення дози фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну до максимально переносної (другий крок) і послідовне призначення за необхідності індапаміду в дозі 1,5 мг на добу (третій крок), спіронолактону 50 мг на добу (четвертий крок), моксонідину в дозі від 0,2 до 0,6 мг на добу або доксазозину 4–8 мг на добу (п'ятий крок) до досягнення цільового рівня офісного АТ. Пацієнтам зі стабільною стенокардією напруження I–II функціонального класу (ФК), яким до залучення в дослідження призначили антиангінальну терапію β -адреноблокаторами, здебільшого у дозі, що не перевищувала 50 % від максимальної рекомендованої, їх не відміняли. Усі пацієнти продовжували або починали прийом ацетилсаліцилової кислоти і статинів. Офісний АТ лікар визначав тричі під час першого та двічі під час кожного наступного візиту за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою, яка давала змогу підібрати її розмір за окружністю плеча пацієнта. Офісний систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) АТ визначали як середнє з усіх вимірювань.

У домашніх умовах хворі самостійно визначали АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, сертифікованого для використання в домашніх умовах протягом семи послідов-

них діб перед кожним візитом до лікаря двічі на добу до сніданку та перед сном і фіксували результати вимірювань у щоденнику [17].

Цільовим рівнем офісного АТ вважали 140/90 мм рт. ст., рекомендованим рівнем домашнього АТ — 135/85 мм рт. ст., добового АТ — 130/80 мм рт. ст., денного АТ за даними моніторингу — 135/85 мм рт. ст., нічного АТ — 120/70 мм рт. ст. [15, 17].

Ехокардіографію проводили на ультразвуковому обладнанні Aloka ProSound 5000 (Aloka, Японія), оснащеному стандартним багаточастотним перетворювачем. Дослідження виконували відповідно до чинних рекомендацій [14]. На початку дослідження та через 6 міс визначали об'єм та індекс об'єму лівого передсердя (ОЛП, ІОЛП), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ, відносну товщину стінок (ВТС), кінцевий діастолічний діаметр (КДД) ЛШ, кінцевий діастолічний (КДО) та кінцевий систолічний (КСО) об'єми ЛШ, індекси кінцевого діастолічного (ІКДО) та кінцевого систолічного (ІКСО) об'ємів ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) розраховували за формулою:

$$\text{ММ ЛШ} = 0,8 [1,04 (\text{ТМШП} + \text{КДД ЛШ} + \text{ТЗС ЛШ})^3 - \text{КДД ЛШ}^3] + 0,6.$$

Індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) розраховували за формулою:

$$\text{ІММ ЛШ} = \text{ММ ЛШ} / \text{ППТ},$$

де ППТ — площа поверхні тіла за формулою Дюбуа.

Щоб оцінити діастолічну функцію ЛШ, визначали параметри трансмітрального кровотоку за даними доплерографії і швидкісні характеристики руху кільця мітрального клапана за даними тканинної доплерографії відповідно до чинних рекомендацій [13, 14]: швидкість раннього (Е) та передсердного (А) діастолічного потоків, їх співвідношення (Е/А), час ізволюмічної релаксації (ІVRT), час уповільнення раннього діастолічного потоку (DT), систолічну швидкість руху кільця мітрального клапана (s'), співвідношення ранніх діастолічних швидкостей трансмітрального потоку і кільця мітрального клапана (e'), швидкість пізнього систолічного руху кільця мітрального клапана під час систоли передсердь (a'), співвідношення ранніх швидкостей трансмітрального потоку в кільці мітрального клапана (Е/e'). Кожен із показників швидкості руху кільця мітрального клапана (s', e', a') визначали у латеральній і септальній ділянках кільця як середнє з результатів трьох вимірювань у трьох послідовних кардіоциклах, після чого для кожного з показників вираховували середнє значення. Наявність діастолічної дисфункції визначали згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії та Європейського товариства із серцево-судинної візуалізації (2016) [16].

Показники центральної гемодинаміки визначали на початку дослідження методом аплаційної

тонометрії за допомогою приладу SphygmoCor (AtCor Medical, Австралія) відповідно до чинних рекомендацій: центральні САТ, ДАТ, пульсовий АТ (ПАТ), тиск аугментації (augmentation pressure — AP), індекс аугментації (AIx), індекс аугментації для ЧСС 75 за 1 хв (AIx75). Ампліфікацію САТ визначали як різницю між центральним та брахіальним САТ. Ампліфікацію пульсового тиску визначали як (центральный САТ/брахіальний САТ) · 100 % [4].

Прихильність хворих до лікування встановлювали за допомогою анкети (X. Girerd та співавт., 2001), яка передбачає бальну оцінку відповідей на шість запитань (1 бал за кожну позитивну відповідь) щодо прийому медикаментів [10]. За наявності трьох і більше позитивних відповідей прихильність оцінювали як низьку, однієї-двох позитивних відповідей — як помірну, за відсутності позитивних відповідей — як високу.

Категорійні змінні наведено як кількість випадків і частка, кількісні — у вигляді $M \pm SD$. Для порівняння категорійних змінних використовували χ^2 -тест. Для визначення статистичної значущості відмінностей середніх величин показників у разі нормального розподілу даних у вибірці використовували парний і непарний t-критерій Стюдента, у разі ненормального розподілу даних у вибірці — непараметричні критерії Вілкоксона для зв'язаних сукупностей, критерії Манна — Уїтні та Колмогорова — Смірнова для незалежних сукупностей.

Для визначення клінічних чинників, ехокардіографічних показників та параметрів центральної гемодинаміки, що незалежно асоціювалися з досягненням цільового офісного АТ в пацієнтів з неускладненою АГ через 6 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії, застосовували множинний лінійний регресійний аналіз із 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Незалежні змінні додавали до багатфакторної моделі в разі встановлення одномірної асоціації між розглянутими змінними шляхом визначення коефіцієнта кореляції Спірмена. Значення $p < 0,05$ розглядали як статистично значущі.

Результати

Через 6 міс алгоритмізованого антигіпертензивного лікування цільового офісного АТ досягли в 60 (65,9 %) (1-ша група) з 91 хворого, залученого в дослідження. У 31 (34,1 %) пацієнта офісний АТ перевищував 140/90 мм рт. ст. (2-га група). Пацієнти обох груп зіставні за віком, частотою виявлення супутніх стабільної стенокардії напруження І—ІІ ФК та цукрового діабету (ЦД) 2 типу, середнім індексом маси тіла (ІМТ), рівнем загального холестерину сироватки крові (ЗХС), швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), кількістю курців та осіб зі спадковістю, обтяженою щодо серцево-судинних захворювань, а також осіб, котрі не ліку-

Т а б л и ц я 1

Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів

Показник	1-ша група	2-га група
Середній вік, роки	56,2 ± 10,1	53,3 ± 8,9
Чоловіки	14 (23,3%)	15 (48,4%)*
Середній ІМТ, кг/м ²	31,9 ± 4,1	30,2 ± 4,2
Стабільна стенокардія напруження I–II ФК	22 (36,7%)	8 (25,8%)
ЦД 2 типу	10 (16,7%)	8 (25,8%)
ЗХС, ммоль/л	6,3 ± 1,2	6,1 ± 1,1
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	102,4 ± 30,8	102,4 ± 29,7
Куріння	9 (15,0%)	7 (22,6%)
Спадковість, обтяжена щодо серцево-судинних захворювань	33 (55,0%)	15 (48,4%)
Не лікували АГ до залучення в дослідження	7 (11,7%)	2 (6,5%)

Категорійні зміни наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$.

* Різниця щодо значення показника в пацієнтів 1-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).

вали АГ до залучення в дослідження. У 1-й групі переважали чоловіки ($p < 0,05$; табл. 1).

Через 6 міс лікування середні офісний і домашній САТ і ДАТ та офісна ЧСС статистично значуще знизилися в обох групах, проте в пацієнтів 1-ї групи впродовж усього дослідження залишалися вищими, ніж у 2-ї (табл. 2).

На початку дослідження всі показники центральної гемодинаміки в пацієнтів 1-ї і 2-ї групи були зіставними, за винятком центрального САТ ($p < 0,03$), попри вищі рівні брахіального САТ ($p < 0,02$), ДАТ ($p < 0,05$) і ПАТ ($p < 0,05$) у пацієнтів 2-ї групи на момент проведення аплаційної тонометрії (табл. 3).

На початку дослідження та через 6 міс лікування в пацієнтів 1-ї групи товщина стінок ЛШ ($p < 0,03$), ММ ЛШ ($p < 0,05$) та ІММ ЛШ ($p < 0,01$), а ОЛП тільки на початку дослідження ($p < 0,05$) були меншими за ці показники в пацієнтів 2-ї групи. За вихідними КДО, ІКДО, КСО, ІКСО і ФВ ЛШ та їх значеннями на завершальному етапі дослідження групи хворих не відрізнялися між собою. Усі показники в кожній групі за 6 міс лікування суттєво не змінилися (табл. 4).

При порівняльному аналізі показників трансмітрального потоку за даними доплерографії та швидкісних характеристик руху кільця мітрального клапана відмінностей між ними на початку й наприкінці дослідження та між групами хворих не встановлено, за винятком DT, тривалість якого в осіб 1-ї групи зросла ($p < 0,01$; табл. 5). Частки пацієнтів з доплерехокардіографічними ознаками діастолічної дисфункції в 1-ї і 2-ї групах на початку й через 6 міс лікування суттєво не відрізнялися (усі $p > 0,05$) і становили відповідно 13 (21,7%) і 8 (25,8%) та 12 (20%) і 7 (22,6%).

Т а б л и ц я 2

Динаміка офісного й домашнього АТ та офісної ЧСС залежно від досягнення цільового офісного АТ через 6 міс лікування

Показник	1-ша група	2-га група
Офісний		
Вихідний		
САТ, мм рт.ст.	159,9 ± 11,9	172,5 ± 14,5**
ДАТ, мм рт.ст.	96,6 ± 7,3	100,9 ± 6,7*
ЧСС, за 1 хв	73,4 ± 9,0	79,9 ± 11,6*
Через 6 міс		
САТ, мм рт.ст.	127,7 ± 6,4**	145,8 ± 8,4***
ДАТ, мм рт.ст.	79,7 ± 5,7**	90,4 ± 4,3***
ЧСС, за 1 хв	68,2 ± 6,0*	73,9 ± 6,5**
Домашній		
Вихідний ¹		
САТ, мм рт.ст.	140,9 ± 12,7	149,6 ± 10,5*
ДАТ, мм рт.ст.	88,2 ± 8,7	92,5 ± 8,0*
Через 6 міс		
САТ, мм рт.ст.	128,3 ± 6,8*	138,1 ± 6,4**
ДАТ, мм рт.ст.	79,8 ± 6,2*	88,5 ± 4,3**

¹ Дані вимірювання домашнього АТ впродовж перших 7 днів дослідження. Різниця щодо вихідного показника статистично значуща:

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Різниця щодо показника 1-ї групи статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Т а б л и ц я 3

Вихідні показники центральної гемодинаміки в групах пацієнтів залежно від досягнення цільового офісного АТ через 6 міс лікування

Показник	1-ша група	2-га група
САТ, мм рт.ст.		
Центральний ¹	139,88 ± 16,57	147,25 ± 8,87*
Брахіальний ²	151,25 ± 19,52	159,75 ± 7,47*
Ампліфікація	11,38 ± 6,95	12,50 ± 4,35
ДАТ, мм рт.ст.		
Центральний ¹	95,81 ± 10,86	99,63 ± 7,95
Брахіальний ²	94,53 ± 10,59	98,38 ± 6,91*
ПАТ, мм рт.ст.		
Центральний ¹	44,06 ± 10,41	47,63 ± 6,63
Брахіальний ²	56,72 ± 14,90	61,38 ± 7,23*
Ампліфікація, %	128,84 ± 16,09	129,83 ± 6,35
AIx ¹ , %	29,64 ± 13,01	26,69 ± 2,38
AIx75, %	24,60 ± 11,72	28,25 ± 7,67
AP ¹ , мм рт.ст.	13,06 ± 6,70	13,06 ± 5,47
ЧСС ²	72,30 ± 12,82	71,60 ± 7,63

¹ За даними аплаційної тонометрії.

² На час проведення аплаційної тонометрії.

* Різниця щодо значення показника пацієнтів 1-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 4

Динаміка показників ехокардіографії залежно від досягнення цільового офісного АТ через 6 міс лікування

Показник	1-ша група		2-га група	
	Вихідний	Через 6 міс	Вихідний	Через 6 міс
ОЛП, мл	40,63 ± 10,88	41,02 ± 9,13	46,46 ± 13,37*	44,58 ± 11,59
ЮЛП, мл/м ²	19,89 ± 5,85	20,47 ± 4,30	22,90 ± 6,33	21,84 ± 5,28
ТМШП, см	1,22 ± 0,13	1,22 ± 0,15	1,29 ± 0,16*	1,28 ± 0,17*
ТЭС ЛШ, см	1,12 ± 0,12	1,12 ± 0,13	1,21 ± 0,13*	1,21 ± 0,16*
КДД ЛШ, см	4,65 ± 0,38	4,65 ± 0,39	4,62 ± 0,48	4,58 ± 0,41
ВТС ЛШ	0,48 ± 0,06	0,48 ± 0,07	0,53 ± 0,07*	0,53 ± 0,06*
ММ ЛШ, г	203,48 ± 50,36	203,86 ± 51,30	225,75 ± 53,61*	222,07 ± 49,61*
ІММ ЛШ, г/м ²	100,74 ± 23,37	100,89 ± 23,64	111,64 ± 24,44**	110,00 ± 23,34**
КДО, мл	104,78 ± 18,57	104,06 ± 16,75	105,64 ± 18,86	104,46 ± 16,90
ІКДО, мл/м ²	52,00 ± 6,96	51,70 ± 6,28	52,38 ± 8,44	51,82 ± 7,55
КСО, мл/м ²	39,45 ± 8,69	39,07 ± 7,47	38,89 ± 8,34	38,29 ± 6,84
ІКСО, мл/м ²	19,57 ± 3,61	19,41 ± 3,02	19,33 ± 4,17	19,04 ± 3,46
ФВ ЛШ, %	62,50 ± 3,35	62,54 ± 2,56	63,26 ± 3,74	63,33 ± 0,03

Різниця щодо показника у хворих 1-ї групи статистично значуща: * p < 0,05; ** p < 0,01.

Т а б л и ц я 5

Динаміка показників доплерокардіографії та тканинної доплерографії залежно від досягнення цільового офісного АТ через 6 міс лікування

Показник	1-ша група		2-га група	
	Вихідний	Через 6 міс	Вихідний	Через 6 міс
IVRT	104,46 ± 13,38	103,54 ± 23,77	106,75 ± 13,26	107,71 ± 9,51
DT	192,82 ± 32,13	198,80 ± 23,24*	195,31 ± 30,07	199,31 ± 22,52
A	77,34 ± 14,75	76,65 ± 15,07	77,39 ± 13,52	77,15 ± 14,61
E	66,51 ± 16,87	66,49 ± 17,60	61,42 ± 17,77	62,75 ± 18,92
E/A	0,89 ± 0,29	0,91 ± 0,33	0,82 ± 0,29	0,83 ± 0,29
s'	8,31 ± 1,31	8,25 ± 1,41	8,00 ± 1,25	8,01 ± 1,23
a'	15,48 ± 7,60	15,41 ± 7,85	14,59 ± 3,27	14,32 ± 3,54
e'	8,39 ± 1,94	8,39 ± 1,87	7,61 ± 1,67	7,57 ± 1,75
E/e'	8,29 ± 2,77	8,25 ± 2,57	8,25 ± 2,53	8,11 ± 2,67

* Різниця щодо показника у хворих тієї ж групи на початку дослідження статистично значуща (p < 0,01).

Т а б л и ц я 6

Зміни прихильності до лікування залежно від досягнення цільового офісного АТ через 6 міс лікування

Прихильність	1-ша група		2-га група	
	Вихідний	Через 6 міс	Вихідний	Через 6 міс
Висока	14 (26,4%)	32 (53,3%)	7 (24,1%)*	12 (38,7%)
Помірна	14 (26,4%)	24 (40,0%)	9 (31,0%)	11 (35,5%)
Низька	25 (47,2%)	4 (6,7%)	13 (44,8%)**	8 (25,8%)#

Різниця щодо показника на початку дослідження статистично значуща: *p < 0,01; **p < 0,001.

Різниця щодо показника у хворих 1-ї групи після завершення дослідження статистично значуща: # p < 0,03.

Через 6 міс частка осіб з високою прихильністю до лікування в 1-й групі статистично значуще зростає (p < 0,01), а з низькою — зменшилася (p < 0,001) порівняно з кількістю таких пацієнтів на початку

дослідження, на відміну від 2-ї групи, в якій прихильність хворих до лікування суттєво не змінилася. На завершальному етапі дослідження частка пацієнтів з низькою прихильністю до лікування

у 1-й групі статистично значуще перевищувала таку в 2-й групі ($p < 0,03$; табл. 6).

Під час проведення кореляційного аналізу за Спірменом встановлено статистично значущу пряму кореляцію між досягненням цільового офісного АТ через 6 міс та жіночою статтю, а також зворотну — з вихідним рівнем офісного АТ, ТЗС ЛШ і ІММ ЛШ і зниженням прихильності до лікування (табл. 7). Після заперечення чинників, які статистично значуще корелювали з досягненням цільового офісного АТ, у моделі для проведення багатофакторного лінійного регресійного аналізу з контролем офісного АТ через 6 міс статистично значуще незалежно асоціювалися тільки нижчий вихідний рівень офісного САТ і збільшення прихильності до лікування (табл. 8).

Т а б л и ц я 7

Кореляційні взаємозв'язки між досягненням цільового офісного АТ через 6 міс і клінічними, демографічними чинниками, показниками доплерехокардіографії та апіанаційної тонометрії

Показник	r	p
Вік, роки	+0,037	>0,05
ІМТ, кг/м ²	+0,080	>0,05
Стать (жіноча — 1, чоловіча — 2)	-0,250	<0,05
Вихідний офісний САТ	-0,411	<0,01
Вихідний офісний ДАТ	-0,090	>0,05
Вихідна офісна ЧСС	-0,120	>0,05
Домашній САТ на початку дослідження	-0,021	>0,05
Вихідна ТМШП	-0,200	>0,05
Вихідна ТЗС ЛШ	-0,334	<0,01
Вихідний ІММ ЛШ	-0,304	<0,01
Прихильність до лікування через 6 міс (висока — 1; помірна — 2; низька — 3)	-0,300	<0,01

Т а б л и ц я 8

Багатофакторний лінійний регресійний аналіз чинників, що асоціювалися з досягненням цільового офісного АТ через 6 міс

Показник	β (95 % ДІ)	p
Стать (жіноча — 1, чоловіча — 2)	-0,034 (-0,334 ... 0,274)	0,843
Вихідний офісний САТ	-0,492 (-0,025 ... -0,019)	0,005
Вихідний центральний САТ	+0,075 (-0,005 ... 0,009)	0,620
Вихідна ТЗС ЛШ	+0,125 (-1,056 ... +1,872)	0,575
Вихідний ІММ ЛШ	-0,342 (-0,010 ... +0,001)	0,118
Прихильність до лікування через 6 міс (висока — 1; помірна — 2; низька — 3)	-0,363 (-0,265 ... -0,019)	0,025

Обговорення

Застосування алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну впродовж 6 міс у нашому дослідженні дало змогу досягти цільового офісного АТ майже в 66 % пацієнтів. Чинниками, що незалежно асоціювалися з оптимальним контролем офісного АТ, виявилися вихідний офісний САТ і висока прихильність пацієнтів до лікування. Такі результати узгоджуються з даними попередніх досліджень. Так, I. Abraham та співавт. на підставі аналізу даних шести досліджень з оцінки ефективності комбінованого антигіпертензивного лікування із застосуванням валсартану, в які залучили 10663 пацієнтів з низьким комплаєнсом і 3983 — з високим, дійшли висновку, що в останніх частота досягнення терапевтичної мети була більшою, а зниження САТ і ДАТ суттєвішим порівняно з особами, менш прихильними до лікування [3]. Дослідники також встановили, що вищий вихідний АТ негативно впливав на результати терапії незалежно від прихильності до неї [3]. Чинниками, котрі зумовили покращення комплаєнсу пацієнтів через 6 міс порівняно з його вихідним рівнем, можна вважати залучення пацієнтів до самостійного контролю АТ у домашніх умовах та застосування фіксованої медикаментозної комбінації лікарських засобів [5].

Ефективність антигіпертензивного лікування в нашому дослідженні не залежала від вихідного центрального АТ та інших показників центральної гемодинаміки, попри вищий вихідний центральний САТ у пацієнтів, які через 6 міс не досягли терапевтичної мети. Ми також не виявили зв'язку між показниками ампліфікації САТ і ПАТ та кінцевими результатами терапії.

З порівняльного аналізу показників діастолічної функції ЛШ, розмірів його порожнини в систолу та діастолу, а також ФВ у хворих з оптимальним контролем офісного АТ і у хворих, у котрих терапевтичної мети не було досягнуто, нам не вдалося встановити серед них чинників, які би впливали на ефективність лікування. Більшу товщину стінок ЛШ, а відповідно й ММ ЛШ та ІММ ЛШ у пацієнтів 2-ї групи, ймовірно, можна пояснити більшою часткою чоловіків серед них, що й знайшло відображення в даних багатофакторного регресійного лінійного аналізу, за яким виразніша гіпертрофія ЛШ не погіршувала результати антигіпертензивної терапії.

Через 6 міс терапії в наших пацієнтів не відбулося статистично значущих змін ТМШП, ТЗС ЛШ, а також відносної товщини стінок ЛШ, так само як і ММ ЛШ та ІММ ЛШ, на відміну від даних літератури, за якими антигіпертензивне лікування навіть упродовж 6 міс сприяє регресу гіпертрофії ЛШ [12]. Так, у дослідженні Preserve монотерапія еналаприлом або ніфедипіном привела до зменшення

ММ ЛШ на 13,9 та 17,7 г відповідно [8]. Проте дослідники також дійшли висновку, що регрес гіпертрофії міокарда менш виразний у пацієнтів з меншою вихідною ММ ЛШ [8]. Вихідний ІММ ЛШ у пацієнтів обох груп, залучених у дослідження, становив $(100,74 \pm 23,4)$ і $(111,64 \pm 24,4)$ г/м², тобто був значно меншим, ніж у популяції пацієнтів Preserve ($(130,9 \pm 25,1)$ і $(133,3 \pm 25,2)$ г/м² відповідно) [8]. Слід також зауважити, що, попри доведений позитивний прогностичний вплив зменшення ММ ЛШ, зумовленого антигіпертензивним лікуванням, зокрема щодо зниження ризику фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, на думку експертів, залишається нез'ясованим, чи забезпечують стратегії лікування, спрямовані на регрес гіпертрофії ЛШ, додаткову клінічну користь порівняно зі звичайним контролем АТ [9].

В опублікованих у 2014 р. результатах дослідження, в яке залучили 536 пацієнтів з популяції ASCOT, через 2 роки в групі лікування периндоприлом і амлодипіном ІММ ЛШ зменшився з 119,5 до 116,8 г/м², а в групі лікування ателололом і бендрофлуметіазидом — з 122,9 до 117,5 г/м² (усі $p < 0,001$) [6]. Дослідники також зазначають, що, незважаючи на суттєвий регрес гіпертрофії ЛШ, лікування не асоціювалося з поліпшенням діастолічної функції, зокрема зі зменшенням E/e' . Наші дані щодо впливу алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на діастолічну функцію ЛШ узгоджуються з такими висновками. Вихідні характеристики швидкості руху кільця мітрального клапана в діастолу в наших хворих відрізнялися від референтних значень, наприклад, e' і відношення E/e' були меншими, а a' — більшою, ніж в осіб загальної популяції [7]. Проте ми не виявили позитивної динаміки показників діастолічної функції, зокрема в пацієнтів з оптимальним контролем АТ, через 6 міс.

Аналізуючи результати дослідження ASCOT, А. Дж. Ваггон та співавт. припускають, що суттєвий регрес гіпертрофії міокарда ЛШ не асоціювався з покращенням його діастолічної функції, оскільки остання зумовлена не гіпертрофією кардіоміоцитів, а здебільшого їхньою жорсткістю та розвитком інтерстиціального фіброзу, для запобігання яким традиційна антигіпертензивна терапія недостатньо

Конфлікту інтересів немає.

ефективна [6]. Слід зауважити, що, на відміну від популяції ASCOT, ми залучали в дослідження пацієнтів із неускладненою АГ, які не перенесли в минулому інфаркту міокарда або інсульту та були дещо молодшими. Проте частота випадків діастолічної дисфункції в наших пацієнтів в цілому наближена до такої в дослідженні ASCOT.

Отже, алгоритмізована антигіпертензивна терапія на базі фіксованої медикаментозної комбінації периндоприлу й амлодипіну разом із залученням пацієнтів до самостійного визначення домашнього АТ у реальній клінічній практиці дає змогу суттєво поліпшити результати лікування пацієнтів з неускладненою АГ незалежно від рівня вихідного центрального АТ, виразності гіпертрофії ЛШ та наявності його діастолічної дисфункції.

Висновки

До незалежних чинників, що асоціюються з досягненням цільового офісного артеріального тиску через 6 міс алгоритмізованого антигіпертензивного лікування на базі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією, належать висока прихильність до лікування та менший вихідний рівень офісного систолічного артеріального тиску.

На досягнення оптимального контролю офісного артеріального тиску через 6 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією не впливає виразність гіпертрофії лівого шлуночка, наявність його діастолічної дисфункції та вихідні параметри центральної гемодинаміки за даними апіланційної тонометрії, зокрема рівень центрального систолічного, діастолічного й пульсового артеріального тиску, тиск аугментації та ампліфікація систолічного й пульсового тиску.

Алгоритмізована антигіпертензивна терапія на базі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією впродовж 6 міс не спричинила змін діастолічної функції лівого шлуночка, зокрема показника E/e' , попри суттєве зниження артеріального тиску.

Література

1. Амосова К. М., Руденко Ю. В., Рокита О. І. та ін. Ефективність уніфікованого покрового алгоритму лікування для забезпечення контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці: результати дослідження ПЕРФЕКТ // Серце і судини. — 2014. — № 1. — С. 34—46.
2. Горбась І. М. Эффективный контроль артериального давления: как достичь успеха? // Здоров'я України. — 2013. — № 1 (26). — С. 16—17.
3. Abraham I., Van Camp Y., Villa L. et al. Hierarchical modeling of patient and physician determinants of blood pressure outcomes in adherent vs nonadherent hypertensive patients: pooled analysis of 6 studies with 14,646 evaluable patients // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2013. — Vol. 15. — P. 663—673.

4. Avolio A., Van Bortel L., Boutouyrie P. et al. The role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 375–383.
5. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120. — P. 713–719.
6. Barron A. J., Hughes A. D., Sharp A. et al. Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Substudy // *Hypertension*. — 2014. — Vol. 63. — P. 252–258.
7. Dalen H., Thorstensen A., Vatten L. J. et al. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. — 2010. — Vol. 3 (5). — P. 614–622.
8. Devereux R. B., Palmieri V., Sharpe N. et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) Trial // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 1248–1254.
9. Drazner M. H. The progression of hypertensive heart disease // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 327–334.
10. Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19. — P. 74 S.
11. Haider A. W., Larson M. G., Franklin S. S., Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 138. — P. 10–16.
12. Klingbeil A. U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 115. — P. 41–46.
13. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2015. — Vol. 28 (1). — P. 1–39.e14.
14. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2005. — Vol. 18 (12). — P. 1440–1463.
15. 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. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31. — P. 1281–1357.
16. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2016. — 29 (4). — P. 277–314.
17. Parati G., Stergiou G. S., Asmar R. et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26 (8). — P. 1505.
18. Rahimi K., Emdin C. A., MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management // *Circ. Res.* — 2015. — Vol. 116. — P. 925–936.
19. Sharp A. S., Tapp R. J., Thom S. A. et al. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 747–752.
20. Stergiou G. S., Bliziotes I. A. Home Blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review // *Am. J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 24 (2). — P. 123–134.
21. Tapp R. J., Sharp A., Stanton A. V. et al. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55 (17). — P. 1875–1881.

Исследование эффективности алгоритмизированной антигипертензивной терапии у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией в зависимости от исходных показателей центральной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка

Ю. В. Руденко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Цель работы — определить клинические и демографические факторы, показатели структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ), в частности его диастолическую функцию по данным тканевой доплерографии, и параметры центральной гемодинамики, которые ассоциируются с достижением целевого офисного артериального давления (АД), у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией (АГ) через 6 месяцев алгоритмизированной антигипертензивной терапии на базе фиксированной медикаментозной комбинации периндоприла и амлодипина.

Материалы и методы. В исследование включили 91 больного неосложненной эссенциальной АГ, ранее не лечившихся, с АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. или с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Офисный и домашний АД определяли с помощью стандартизированных осциллометрических приборов с универсальной или индивидуально подобранной манжетой. Алгоритм лечения предусматривал назначение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина с последующим титрованием дозы и последовательным добавлением в случае недостижения целевого офисного АД индапамида, спиронолактона, моксонидина или доксазозина во время следующих визитов через 7 суток, 1, 2, 3 и 6 месяцев. Параметры центральной гемодинамики определяли до начала лечения с помощью апланационной тонометрии. В начале исследования и через 6 месяцев проводили доплерэхокардиографию с тканевой доплерографией для определения основных структурно-функциональных показателей ЛЖ и его диастолической функции. Приверженность к лечению определяли в начале лечения и через 6 месяцев по анкете X. Girerd.

Результаты и обсуждение. Через 6 месяцев контроль офисного АД достигнут у 60 (65,9%) больных (1-я группа) и не достигнут у 31 (34,1%) пациента (2-я группа). У пациентов 1-й группы исходное офисное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД ($p < 0,001$; $p < 0,01$), центральное САД ($p < 0,03$), объем левого предсердия ($p < 0,05$), толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки, относительная толщина стенок (все $p < 0,03$), масса миокарда (ММ), индекс ММ ЛЖ ($p < 0,05$; $p < 0,01$) до и после лечения были статистически значимо меньше, чем во 2-й группе. Группы пациентов не различались на протяжении всего исследования по величине трансмитрального потока, скоростным характеристикам движения кольца митрального клапана, в частности E/e' , частоте выявления диастолической дисфункции ЛЖ (до и после лечения — 13 (21,7%) и 8 (25,8%) и 12 (20%) и 7 (22,6%) пациентов соответственно). Через 6 месяцев доля лиц с высокой приверженностью к лечению в 1-й группе статистически значимо возросла ($p < 0,01$), с низкой — уменьшилась ($p < 0,001$), во 2-й группе существенно не изменилась. По данным многофакторного линейного регрессионного анализа с достижением целевого офисного АД через 6 месяцев статистически значимо независимо ассоциировались только более низкое исходное офисное САД и рост приверженности к лечению (β (95% ДИ): $-0,492$ ($-0,025 \dots -0,019$); $p = 0,005$ и $-0,363$ ($-0,265 \dots -0,019$); $p = 0,025$ соответственно).

Выводы. Независимыми факторами, ассоциирующимися с достижением целевого офисного АД через 6 месяцев алгоритмизированного антигипертензивного лечения пациентов с неосложненной АГ, являются высокая приверженность к лечению и меньший исходный уровень офисного САД. Структурно-функциональное состояние ЛЖ и исходная величина параметров центральной гемодинамики по данным апplanationционной тонометрии не влияют на достижение оптимального контроля офисного АД через 6 месяцев алгоритмизированной антигипертензивной терапии у пациентов с неосложненной АГ. Алгоритмизированная антигипертензивная терапия на базе фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с неосложненной АГ в течение 6 месяцев не вызвала изменений диастолической функции ЛЖ, в частности показателя E/e' , несмотря на существенное снижение АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, периндоприл, амлодипин, диастолическая функция левого желудочка.

Efficiency estimation of algorithmic antihypertensive therapy in patients with uncomplicated hypertension depending on initial indicators of central hemodynamics and diastolic left ventricular function

Yu. V. Rudenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The aim — to determine clinical and demographic factors, indicators of structural and functional state of left ventricle (LV), in particular, its diastolic function according to the tissue Doppler and central hemodynamic parameters which are associated with the achievement of the target office blood pressure (BP) in patients with uncomplicated hypertension after 6 months of algorithmic antihypertensive therapy on the basis of a fixed combination of perindopril and amlodipine.

Materials and methods. The study included 91 patients with uncomplicated essential hypertension, not previously treated, with blood pressure $\geq 160/100$ mm Hg or $\geq 140/90$ mm Hg. Office and home blood pressure was measured using standardized oscillometric devices with a universal or individually fitted cuff. Treatment algorithm presupposed the prescription of a fixed combination of perindopril and amlodipine, followed by titration and the sequential addition of indapamide, spironolactone, moxonidine or doxazosin during the following visits in 7 days, 1, 2, 3 and 6 months in case of failure to reach the target office BP. The parameters of central hemodynamics were determined prior to treatment with the use of applanation tonometry. At baseline and at 6 months, Doppler with Tissue Doppler was performed to identify key structural and functional parameters of left ventricle and its diastolic function. Adherence to treatment was measured at baseline and after 6 months using X. Girerd questionnaire.

Results and discussion. After 6 months, control of office BP was achieved in 60 (65.9%) patients (group 1) and was not achieved in 31 (34.1%) patients (group 2). In group 1, original office systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure ($p < 0.001$, $p < 0.01$), central SBP ($p < 0.03$), left atrial volume ($p < 0.05$), interventricular septum thickness, posterior wall, relative wall thickness (all $p < 0.03$), myocardial mass (MM), LV MM index ($p < 0.05$, $p < 0.01$) before and after treatment were significantly smaller than in group 2. Throughout the study the groups did not differ in the volume of transmitral flow, speed characteristics of motion of the mitral valve ring, in particular, E/e' , the detection rate of LV diastolic dysfunction (before and after treatment — 13 (21.7%) vs. 8 (25.8%) and 12 (20%) vs. 7 (22.6%) patients, respectively). After 6 months, in group 1 the percentage of people with high adherence to treatment significantly increased ($p < 0.01$), the percentage of people with low adherence — decreased ($p < 0.001$). In the group 2 this percentage did not change significantly. According to multivariate linear regression analysis with the achievement of the target office blood pressure at 6 months, only lower initial office SBP and the increase of adherence to treatment (β (95% CI): -0.492 ($-0.025 \dots -0.019$); $p = 0.005$ and -0.363 ($-0.265 \dots -0.019$); $p = 0.025$, respectively) independently associated with each other.

Conclusions. Independent factors associated with the achievement of the target office blood pressure at 6 months of algorithmic antihypertensive treatment of patients with uncomplicated hypertension are high adherence to treatment and lower baseline office SBP. Structural and functional state of the left ventricle and the initial values of the central hemodynamics parameters according to applanation tonometry do not affect the achievement of optimal office blood pressure control in 6 months of algorithmic antihypertensive therapy of patients with uncomplicated hypertension. 6 months' algorithmic antihypertensive therapy on the basis of a fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with uncomplicated hypertension did not cause any changes in LV diastolic function, in particular, E/e' , despite the significant decrease in blood pressure.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, perindopril, amlodipine, diastolic left ventricular function.