Emrah Yesil[1], Hakan Uyar[2], Ozcan Orscelik[1], Bugra Ozkan[1],
Mustafa Demir[1], Cuma Yesildas[1], Ismail Turkay Ozcan[1], Ahmet Celik[1]

[1] Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Mersin, Turkey

[2] Mersin City Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Mersin, Turkey

The effect of ferric carboxymaltose treatment on the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios in heart failure patients with iron deficiency

Aim	In heart failure (HF) patients with iron deficiency, cardiac electrical irregularity is a cause of arrhythmias. The aim of our study was to evaluate the effect of ferric carboxymaltose (FCM) treatment on T wave peak to end (Tp-e) interval and the Tp-e/QT and Tp-e/corrected QT (QTc) ratios that reflect the transmural dispersion of repolarization in HF patients with iron deficiency.
Material and methods	Forty HF patients with iron deficiency that were treated with FCM were included in our single center, observational study. Repolarization parameters on electrocardiograms recorded before and 12 wks after FCM treatment were compared. Additionally, these parameters were compared with ventricular repolarization parameters of 40 healthy age and gender matched individuals and with another group of 40 HF patients without iron deficiency.
Results	In the HF patients with iron deficiency, the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios before FCM treatment were 103.7±19.1 ms, 0.25± 0.04, 0.23±0.04, respectively. These values were higher compared to the healthy the group and HF group without iron deficiency ($p<0.001$). In the HF patients with iron deficiency, the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios after FCM treatment were lower compared to pre-treatment and similar to the HF patients without iron deficiency (89.4±18.6 ms, 0.22±0.04, 0.20±0.04, respectively; $p<0.001$).
Conclusion	FCM treatment of HF patients with iron deficiency corrects prolonged Tp-e interval and high Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, which are risk factors for ventricular arrhythmias.

Keywords	Ferric carboxymaltose; iron deficiency; Tp-e interval; Tp-e/QT ratio; Tp-e/QTc ratio
For citations	Emrah Yesil, Hakan Uyar, Ozcan Orscelik, Bugra Ozkan, Mustafa Demir, Cuma Yesildas et al. The effect of ferric carboxymaltose treatment on the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios in heart failure patients with iron deficiency. Kardiologiia. 2022;62(10):42–48. [Russian: Эмрах Есил, Хакан Уяр, Озджан Оршелик, Бугра Озкан, Мустафа Демир, Джума Есилдаш и др. Влияние лечения карбоксимальтозатом железа на интервал Tp-e и соотношения Tp-e/QT и Tp-e/QTc у пациентов с сердечной недостаточностью и дефицитом железа. Кардиология. 2022;62(10):42–48].

Corresponding author	Emrah Yesil. E-mail: emrhyesil@gmail.com

Introduction

Heart failure (HF) is a clinical syndrome that is manifested as some typical symptoms and signs. HF is usually accompanied by various comorbid conditions including hypertension, coronary artery disease, diabetes, chronic renal failure, and anemia.

While iron deficiency is present in 50% of all HF cases, this rate is 61% in patients with anemia and 46% in those without anemia [1] Iron deficiency is associated with decreased exercise capacity, recurrent hospitalization due to HF, high cardiovascular and all-cause mortality, independent of anemia [2]. Regardless of the presence of anemia, mortality is 400% greater in HF patients with iron deficiency compared to those with normal iron [3].

In clinical studies of HF patients receiving intravenous (IV) ferric carboxymaltose (FCM) treatment, there were improvements in clinical outcomes except for mortality [4, 5]. This demonstrated the importance of iron deficiency treatment in HF [3]. The European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines 2021 recommends IV iron supplementation with FCM in recently hospitalized, symptomatic HF patients with left ventricle ejection fraction (LVEF) <50% and iron deficiency [6]. The corrected QT (QTc) interval, Tp-e interval, and Tp-e/QT ratio are risk predictors for ventricular arrhythmia (VA) or sudden cardiac death (SCD) in patients with HF and various other cardiac diseases [7]. In superficial electrocardiography (ECG), the repolarization of the epicardial layer ends at the T wave peak. However, the repolarization of mid-myocardial M cells continues until the end of the T wave, i.e., the duration between the peak and the end of the T wave. This duration is defined as the Tp-e interval, and it reflects the transmural dispersion of repolarization (TDR) [8]. TDR facilitates VA and SCD through the re-entry mechanism [9]. Limited data

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(10). DOI: 10.18087/cardio.2022.10.n2211

literature are available about the effect of iron deficiency on ECG parameters in HF patients. The present study aimed to investigate the effect of FCM treatment on the Tp-e interval and on the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios in HF patients with iron deficiency by evaluating the ECGs taken before and after FCM treatment.

Material and methods

Study population and design

This study was a single center, prospective, observational study, and it was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and with other relevant guidelines and regulations. Written informed consent was obtained from all participants, and approval was obtained from the local ethics committee (# 2022/140).

The study population was comprised of 80 chronic HF patients who admitted to the cardiology clinic between January 2022 and March 2022, and who met inclusion and exclusion criteria. These patients had been diagnosed at least 3 mos earlier and had received medical treatment. In addition the study included an age and gender matched control group of 40 healthy subjects. The HF patients with iron deficiency were electrocardiographically and clinically evaluated before and 12 wks after FCM treatments.

The study inclusion criteria were: normal sinus rhythm on ECG, easily evaluable QT segment, T wave height or depth >1.5 mm, and giving informed consent. The exclusion criteria were: age <18 yrs, chronic liver failure, active infection, electrolyte imbalance, atrial fibrillation, wide QRS, branch block or cardiac pacemaker rhythm, hospitalization within the preceding 3 mos, treatment with oral or IV iron treatments within the preceding 6 mos, use of drugs that affect the QT duration, i.e., chlorpromazine, quinolone, haloperidol, and class 3 antiarrhythmic drugs.

Definitions

Cases with signs and symptoms of heart failure with LVEF <50% on echocardiography or those with LVEF ≥50% and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) ≥125 pg/ml were considered HF patients. Based on the World Health Organization definition, hemoglobin values below 12 g/dl for women and below 13 g/dl for men were accepted as anemia. Iron deficiency was defined as serum ferritin concentration <100 ng/ml or 100–299 ng/ml and transferrin saturation (TSAT) <20% [3, 10]. TSAT was calculated according to the following formula:

$$TSAT = (\text{serum iron}/\text{total iron binding capacity}) \times 100.$$

In accordance with the protocol proposed by the CONFIRM-HF trial, a routine FCM treatment was applied to the HF patients with iron deficiency. FCM was diluted with 250 ml of 0.9% saline solution and applied as a 15-min IV infusion. Target values for iron were ferritin >100 μg/l and TSAT >20%.

Electrocardiography

Standard 12-derivation ECG recordings were obtained with a Nihon Kohden Cardiofax M device (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) at 25 mm/sec and 10 mV/mm with the patients in the supine position. The heart rate and QRS interval were calculated from the automated data analysis and recorded. For ventricular repolarization, specific ECG parameters, namely the QT interval, QTc interval, QT dispersion (QTd), Tp-e interval, and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, were determined. The ECGs were evaluated manually by a cardiologist, who was blinded to the study design and had no conflict of interest, after zooming in ×300 using a computer program. The QT interval was calculated as the time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave and corrected for heart rate according to the Bazett formula, $QTc = QT/\sqrt{RR}$. The QTd was defined as the difference between the maximum and minimum QT duration, QTmax – QTmin, from the calculated QT duration of at least eight of the 12 leads. The Tp-e interval was calculated as the time from the peak of the T wave to the end of the T wave. The end of the T wave was determined as the intersection point of the isoelectric line and the tangent line at the maximum downward slope of the T wave. The Tp-e interval was measured manually from precordial lead V5 [11].

Laboratory analyses

All biochemical parameters, complete blood count parameters, NT-pro BNP concentrations and iron parameters (ferritin, serum iron, serum total iron binding capacity) were recorded at the time of admission. In addition, the laboratory parameters of the participants who received FCM treatment were determined again 12 wks after the treatment. For the calculation of the estimated glomerular filtration rate, the «Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)» formula was used.

Echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed with a Vivid E9 echocardiography device (Vivid E9, GE Vingmed, Horten, Norway). Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) was calculated by M-mode echocardiography in the parasternal long-axis view, and LVEF was calculated using the modified Simpson's method.

Statistical analysis

Med Calc statistical software (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) was used for all statistical analy-

ses. The normally distributed, continuous data are expressed as mean ± standard deviation (SD); the non-normally distributed, continuous data are expressed as median (minimum–maximum). Parametric variables were compared between two groups with independent samples t-tests, and non-parametric values were compared with Mann–Whitney U tests.

The chi-square test was utilized to compare categorical variables. Group means were compared with a one-way ANOVA. If the p-value obtained from the ANOVA analysis was statistically significant, a post-hoc Tukey test was used to identify specific differences among the groups. The Wilcoxon test was employed to assess the difference between the dependent groups. Relationships of relevant variables were examined by computing Pearson correlation coefficients. A p value of <0.05 was accepted as statistically significant.

Results

The clinical data, laboratory parameters, ECG parameters, and echocardiography parameters are presented in Table 1. In the HF patients, there were no significant differences between those with and those without iron deficiency, either before and at 12 wks after FCM treatments in terms of age, gender, heart rate, QT interval and QTc interval (p=0.34, p=0.87, p=0.49, p=0.73, p=0.77, respectively).

There was no significant difference between the patients with and those without iron deficiency before FCM treatment in terms of NT-pro BNP, creatinine, and eGFR (p=0.58, p=0.13, p=0.21, respectively). Before FCM treatment, the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios were higher in the HF patients with iron deficiency than in the HF patients without iron deficiency (p=0.001, p=0.001, p=0.001, respectively).

In the HF patients with iron deficiency, there were significant decreases in the Tp-e interval, the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, QT dispersion, and NT-pro BNP values after FCM treatment compared to pre-treatment values (p<0.001 for all) (Table 2). In these patients, LVEF and LVEDD before and after FCM treatment were not significantly different (p=0.68, p=0.41, respectively).

Among the iron deficient HF patients, at the 12^{c} wk follow-up after FCM treatment, there was no significant difference between the patients with and those without iron deficiency in terms of the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios (p=0.42, p=0.36, p=0.38, respectively). However, the difference between the HF patient group with iron deficiency who received FCM treatment and the healthy control group in terms of the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios at the 12th wk follow-up after the treatment was significant (p=0.02, p=0.01, p=0.009 respectively) (Table 3). In the HF patients, there was a negative correlation between the ferritin concentration and Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios [r=–285 (p=0.002), r=–0.280 (p=0.002), r=–0.304 (p=0.001), respectively] (Figure 1).

Table 1. Clinical characteristics, electrocardiographic, echocardiographic, and laboratory findings of the groups

Variables	Healthy control group (n=40)	HF patients without iron deficiency (n=40)	HF patients with iron deficiency before ferric carboxymaltose treatment (n=40)	HF patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment (n=40)	p, before vs after treatment
Age, yrs	60±7.0	61.1±13.0	64.4±16.4	64.4±16.4	0.34
Sex, female	17 (42.5)	14 (35)	17 (42.5)	17 (42.5)	0.87
LVEF, %	59.1±3.6	33.9±12.4	42.7±15.3	42.9±15.1	<0.001
LVEDD, mm	43.3±2.6	58.1±9.7	53.1±8.1	52.9±8.1	<0.001
Heart rate, beat/min	74.9±13.3	73.8±10.3	79.6±19.7	76.3±16.7	0.49
QT interval, ms	405.2±38.4	404.1±40.3	395.6±47.3	398.4±50.4	0.73
QTc interval, ms	431.7±30.7	429.5±31.8	427.2±34.2	424.2±35.9	0.77
QT dispersion, ms	25.9±5.1	28.5±7.7	33.8±10.3	29.2±8.3	<0.001
Tp-e interval, ms	78.7±16.5	85.8±21.9	103.7±19.1	89.4±18.6	<0.001
Tp-e/QT ratio	0.19±0.04	0.21±0.05	0.25±0.04	0.22±0.04	<0.001
Tp-e/QTc ratio	0.17±0.04	0.19±0.05	0.23±0.04	0.20±0.04	<0.001
Hemoglobin, g/dl	13.9±0.5	13.5±1.7	10.9±2.3	12.6±1.6	<0.001
Ferritin, ng/ml	227.2 [115.2–691]	221.7 [102.1–394]	17.8 [2–132]	242.6 [105–1087]	<0.001
NT-pro BNP, pg/ml	56 [50–75]	1025 [72–10000]	1034 [75–10000]	634 [50–10000]	<0.001
Creatinine, mg/dl	0.73 [0.52–1.1]	0.94 [0.46–6.21]	0.88 [0.43–2.67]	0.91 [0.35–2.57]	0.007
eGFR, ml/min/1.73 m^2	107.3±36.3	78.4±31.9	89.5±41.1	78.7±34.3	0.001
Transferrin saturation, %	25.±3.2	24.4±3.5	11.9±3.8	24.4±2.8	<0.001

Data are mean±SD, median (minimum-maximum), n (%). eGFR, estimated glomerular filtration rate according to the MDRD formula; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-pro BNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; QTc, corrected QT interval; Tp-e, T wave peak to end interval.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(10). DOI: 10.18087/cardio.2022.10.n2211

Table 2. Comparison of the baseline data of the HF patients with iron deficiency and at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment

Variables	Patients with iron deficiency before ferric carboxymaltose treatment (n=40)	Patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment (n=40)	p
Tp-e interval, ms	103.7±19.1	89.4±18.6	<0.001
Tp-e/QT ratio	0.25±0.04	0.22±0.04	<0.001
Tp-e/QTc ratio	0.23±0.04	0.20±0.04	<0.001
QT dispersion, ms	33.8±10.3	29.2±8.3	<0.001
LVEF, %	42.7±15.3	42.9±15.1	0.68
LVEDD, mm	53.1±8.1	52.9±8.1	0.41
NT-pro BNP, pg/ml	1034 [75–10000]	634 [50–10000]	0.001

Data are mean±SD or median (minimum-maximum).
LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-pro BNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; QTc, Corrected QT interval; Tp-e, T wave peak to end interval.

Table 3. Comparison of parameters of the HF patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment with those of the healthy control group and the HF patients without iron deficiency

Variables	Healthy control group (n=40)	Heart failure patients without iron deficiency (n=40)	Heart failure patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment (n=40)	p
Tp-e interval, ms	78.7±16.5	85.8±21.9	89.4±18.6	0.02 β
				0.42 γ
Tp-e/QT ratio	0.19±0.04	0.21±0.05	0.22±0.04	0.01 β
				0.36 γ
Tp-e/QTc ratio	0.17±0.04	0.19±0.05	0.20±0.04	0.009 β
				0.38 γ
QT dispersion, ms	25.9±5.1	28.5±7.7	29.2±8.3	0.08 β
				0.73 γ

Data are mean±SD. QTc, corrected QT interval; Tp-e, T wave peak to end interval, pβ = comparison between healthy control group and heart failure patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment. pγ= comparison between heart failure patients without iron deficiency and heart failure patients with iron deficiency at 12 wks after ferric carboxymaltose treatment.

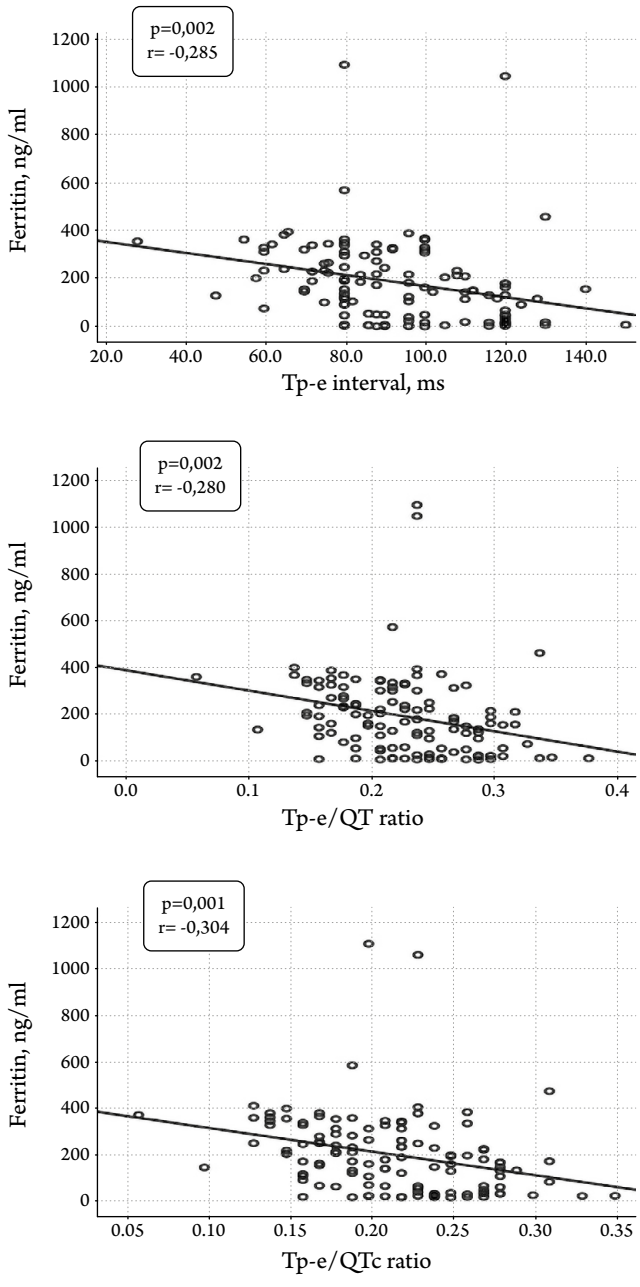
Discussion

In the HF group with iron deficiency, the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios were higher than in the HF patient group without iron deficiency and in the healthy control group. In the HF patients with iron deficiency, the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios after FCM treatment were significantly lower than before treatment. Among the HF patients receiving FCM treatment, there were no significant differences between those with and those without iron deficiency in terms of the Tp-e interval, and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios at the 1^{2th} week follow-up after treatment.

The presence of iron deficiency is associated with a poor prognosis in HF regardless of the presence of anemia [12]. In the FERRIC-HF, FAIR-HF, CONFIRM-HF trials supporting this finding, regardless of anemia, IV iron therapy was shown to increase exercise capacity, improve symptoms and the quality of life. These effects begin in as little as one month and contribute to a reduction in the number of hospital admissions and improvement in HF within a year.

There are different opinions regarding the effect of correcting iron deficiency on mortality in HF patients.

Figure 1. Correlation of the Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio with ferritin concentration



Jankowska et al. found that iron deficiency was a strong predictor of many poor outcomes, including hospitalization and death in HF. In addition, they found that the three-year survival rate was 59% in patients with iron deficiency and 71% in patients without iron deficiency (p=0.0006) [13]. In the FAIR-HF trial, no statistical difference was found between the group receiving IV iron therapy and the group receiving placebo with regard to cardiovascular death and all-cause mortality in HF patients with iron deficiency. Only the first hospitalization due to any cardiovascular reason was found to be significantly lower in the group receiving IV iron therapy [4]. Similar to the FAIR-HF trial, in the CONFIRM-HF trial, while there was no difference between the groups in terms of mortality due to cardiovascular causes, hospitalizations due to worsening HF were significantly lower in the group receiving IV iron therapy [5]. These findings demonstrated the importance of iron deficiency treatment in HF.

Iron deficiency increases the arrhythmogenic tendency and repolarization distribution by triggering the inflammatory activation in myocytes, particularly by prolonging the activation potential duration through K+ and Ca++ channels [14]. The main factors responsible for arrhythmia in the structural disorders of the left ventricle are slow conduction, changes in the refractory period, and non-homogenous repolarization [15]. Clinical trials indicate that the heterogeneity in ventricular repolarization may trigger ventricular arrhythmias, which is important for HF prognosis [16].

Atrial and ventricular extra beats, supraventricular tachycardia and repolarization disorders were evident in HF patients with iron deficiency [17]. Heterogeneity of repolarization is a well-known predictor for malignant ventricular arrhythmias and SCD [18]. The clinical value of Tp-e for risk assessment of ventricular arrhythmia has been investigated in various studies [18, 19] conducted with patients with known cardiac diseases. In most of these studies, prolonged Tp-e has been associated with an increased arrhythmia risk [20]. Topilski et al. found that the QT, QTc, and Tp-e intervals were potent predictors of Torsades de pointes, and prolonged Tp-e duration was the best predictor among these ECG parameters [21].

The Tp-e/QT ratio has been reported to be more reliable than Tp-e interval for evaluation of ventricular repolarization, as it is not affected by changes in heart rate [22]. Panikkath et al. showed that the Tp-e interval, QTc, and the Tp-e/QT ratio were significantly prolonged in SCD cases compared to normal controls. This proved that Tp-e was a good risk predictor for VA in various cardiac disorders, including HF [16]. In the current study, it was shown that iron deficiency affects ventricular repolarization parameters, such as the Tp-e interval and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, in the HF patients with iron deficiency.

Morin et al. examined the clinical use of Tp-e for arrhythmic events and mortality in patients with cardiomyopathy. They found that prolonged Tp-e was associated with a 14% increase in the risk of VA (p<0.01), and that the threshold value of Tp-e was 103.5 ms for ventricular arrhythmia [9]. In our study, the Tp-e interval of the HF patients with iron deficiency was 103.7±19.1 ms, and we observed that the Tp-e interval was reduced to more acceptable values after IV FCM treatment.

Watanabe et al. reported that prolonged Tp-e is associated with ventricular tachycardia (VT) and inducibility in high-risk patients with structural heart disease [18]. In the retrospective study of Laudanski et al., serum ferritin and iron concentrations affected the QT interval in various clinical conditions, and the investigators stated that this condition could contribute to the emergence of cardiac arrhythmias [23]. The present study showed that the ferritin concentration was related with the Tp-e interval, and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, which are predictors of ventricular arrhythmias.

In a study in patients with creatinine clearance of <90 ml/min and anemic heart failure, Toblli et al. determined that the NT-pro BNP concentration at the sixth month was significantly lower in those administered iron sucrose compared to those given placebo [24]. Similarly, in our study, a significant decrease was detected in NT-pro BNP in the HF patients with iron deficiency 12 wks after IV FCM treatment.

Toblli et al. detected a significant decrease in the diastolic diameter of the left ventricle and a 6.6% absolute increase in LVEF in the active treatment group in their study investigating the effect of iron deficiency on LVEF and LVEDD [25]. In an IRON-CRT study of patients with LVEF<45% and iron deficiency 6 mos after CRT insertion, ferric carboxy maltose treatment increased LVEF by 4% at the end of 3 mos [26]. However, in the current study, no significant difference was observed in LVEDD and LVEF on echocardiography performed 12 wks after FCM treatment in the HF patients with iron deficiency.

Yılmaz and Aydın found that low iron stores may increase arrhythmogenic sensibility in healthy women of reproductive age through a prolonged Tp-e interval and increased Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios. They also found a moderately negative correlation between the Tp-e interval and the ferritin concentration [27]. In our study, consistent with the literature, we found a negative correlation between the ferritin concentration and the Tp-e interval, and the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios.

The limitations of this study are that it was a single center, non-randomized study with a relatively limited sample size.

Conclusion

In HF patients, iron deficiency causes prolonged Tp-e interval, high Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios. FCM treat-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(10). DOI: 10.18087/cardio.2022.10.n2211

ГАРМОНИЯ
артериального давления

Нолипрел® А / А форте / А Би-форте
индапамид + периндоприл

*целевое АД 140/90 мм рт.ст., при хорошей переносимости снижение до 130/80 мм рт.ст. Зависит от возраста и сопутствующей патологии у пациента

Краткая справочная информация по безопасности комбинации индапамид + периндоприл

Краткая справочная информация по безопасности – индапамид/периндоприл

СОСТАВ*. *Нолипрел® А 0,625 мг/2,5 мг таблетки:* индапамид 0,625 мг и периндоприл 2,5 мг. *Нолипрел® А форте 1,25 мг/5 мг таблетки:* индапамид 1,25 мг и периндоприл 5 мг. *Нолипрел® А Би-форте 2,5 мг/10 мг таблетки:* индапамид 2,5 мг и периндоприл 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*.** *Нолипрел® А 0,625/2,5 и Нолипрел® А форте 1,25/5:* эссенциальная гипертензия. У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Нолипрел® А Би-форте 2,5/10:* эссенциальная гипертензия (пациентам, которым требуется терапия индапамидом в дозе 2,5 мг и периндоприлом в дозе 10 мг). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*.** Внутрь, 1 таблетка 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи. ***Пациенты пожилого возраста.*** *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* назначать лечение после оценки функции почек и АД. *(Нолипрел® А Би-форте):* клиренс креатинина (КК) рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола. ***Нарушение функции почек.*** *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* противопоказаны пациентам с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин). У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав лекарственных препаратов. Пациентам с КК ≥60 мл/мин, коррекции дозы не требуется. *(Нолипрел® А Би-форте):* противопоказан пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (КК <60 мл/мин). Для всех дозировок на фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови. ***Пациенты с нарушением функции печени*** *(все дозировки).* Препарат противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени. При умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется. ***Дети.*** Препарат противопоказан *(Нолипрел® А и Нолипрел® А Би-форте)* и не рекомендуется *(Нолипрел® А форте):* детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*.** ***Индапамид.*** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым другим сульфонамидам. *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* тяжелое нарушение функции почек (КК ниже 30 мл/мин). *(Нолипрел® А Би-форте):* умеренное и тяжелое нарушение функции почек (КК ниже 60 мл/мин). Печеночная энцефалопатия. Тяжелое нарушение функции печени. Гипокалиемия. *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* совместное применение с неантиаритмическими лекарственными средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» нецелесообразно. Период грудного вскармливания. *(Нолипрел® А/Нолипрел® А Би-форте):* детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). ***Периндоприл.*** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым другим ингибиторам АПФ. Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема ингибиторов АПФ. Наследственный/идиопатический ангионевротический отек. Беременность. *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* период грудного вскармливания. Совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией. Совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. *Нолипрел® А Би-форте* нельзя принимать ранее чем через 36 ч после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил. Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями. Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки. *Нолипрел® А/Нолипрел® А форте/Нолипрел® А Би-форте.* Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ. Из-за отсутствия достаточного клинического опыта лекарственный препарат не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации. *Нолипрел® А/Нолипрел® А Би-форте:* детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Наличие полной лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*.** ***Общее для периндоприла и индапамида.*** *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* применение не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с приемом отдельных компонентов препарата в наименьших разрешенных для применения дозах. *Препараты лития:* совместное применение с препаратами лития не рекомендуется. ***Нарушение функции почек:*** у некоторых пациентов могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов. Необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови. Терапия препаратом не рекомендована в случае двусторонного стеноза почечных артерий или в случае единственной функционирующей почки. ***Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса:*** в случае исходной гипонатриемии существует риск внезапного развития артериальной гипотензии, в частности у пациентов со стенозом почечной артерии. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления объема циркулирующей крови и АД можно возобновить терапию, применяя низкие дозы, либо применять только один из компонентов препарата. ***Содержание калия:*** комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. ***Индапамид.*** *Печеночная энцефалопатия:* при наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести, особенно в случае электролитного дисбаланса, к развитию печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В такой ситуации следует немедленно прекратить прием диуретика. *Фоточувствительность:* следует прекратить лечение. ***Концентрация ионов натрия в плазме крови:*** необходимо определить до начала лечения. Более частый контроль показан пациентам с циррозом печени и лицам пожилого возраста. Гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, может приводить к развитию обезвоживания и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение содержания ионов хлора может привести к развитию вторичного компенсаторного метаболического алкалоза: частота его возникновения и степень выраженности незначительные. ***Концентрация ионов калия в плазме крови:*** необходим регулярный контроль. *Нолипрел® А Би-форте:* гипокалиемия может вызвать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии. ***Гипокалиемия:*** необходимо предупреждать риск снижения концентрации ионов калия (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста и/или истощенных пациентов, как получающих, так и не получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени с отеками и асцитом, ишемической болезнью сердца (ИБС), СН, пациентов с удлиненным интервалом QT на ЭКГ, как врожденным, так и вызванным действием лекарственных средств. Гипокалиемия, так же как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. ***Концентрация ионов кальция в плазме крови:*** перед исследованием функции паращитовидной железы следует отменить прием диуретических средств. ***Концентрация глюкозы в крови:*** необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови, особенно при наличии гипокалиемии. ***Мочевая кислота:*** у пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты имеется тенденция к увеличению частоты возникновения приступов подагры. *Спортсмены:* препарат может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля. *Хориоидальный выпот/острая миопия/вторичная закрытоугольная глаукома:* сульфонамиды или их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, преходящей миопии и острой закрытоугольной глаукоме со следующими симптомами: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые появляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прервать прием тиазидного/тиазидоподобного диуретика. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на производные сульфонамида или пенициллин в анамнезе. ***Периндоприл.*** *Двойная блокада РААС:* посредством сочетания иАПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется, так как имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (включая острую почечную недостаточность). Применение иАПФ в сочетании с антагонистами рецепторов АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. *Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки:* не рекомендуется. *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:* с крайней осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при сочетании этих факторов, особенно у пациентов с исходно нарушенной функцией почек рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Анемия может развиваться у пациентов после трансплантации почки или у пациентов, находящихся на гемодиализе. *Реноваскулярная гипертензия:* у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне применения иАПФ возрастает риск развития гипотензии и почечной недостаточности. Прием диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* в случае если пациентам с установленным или предполагаемым стенозом почечной артерии назначается терапия комбинацией индапамид + периндоприл, ее следует начинать с низких доз в условиях стационара под контролем функции почек и уровня калия. *(Нолипрел® А Би-форте):* у пациентов с установленным или предполагаемым стенозом почечной артерии терапия не показана, т.к. терапию следует начинать в условиях стационара с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида. ***Повышенная чувствительность/ангионевротический отек, ангионевротический отек кишечника:*** прием препарата должен быть прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения признаков отека. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. В редких случаях на фоне терапии иАПФ развивается ангионевротический отек кишечника. Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил противопоказано, так как повышен риск развития ангионевротического отека. Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее чем через 36 часов после прекращения приема комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил. При совместном применении иАПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. *Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус):* повышается риск развития ангионевротического отека (в том числе отека дыхательных путей или языка с нарушением/без нарушения функции дыхания). *Нолипрел® А Би-форте:* совместное применение ингибиторов АПФ с глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с нарушением дыхания или без него). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптинов (например, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина) у пациентов, уже принимающих ингибитор АПФ. *Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации:* имеются отдельные сообщения о развитии длительных угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих иАПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения иАПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. У пациентов, которым необходимо как применение иАПФ, так и проведение процедуры десенсибилизации, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены иАПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры. *Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП:* в редких случаях у пациентов, получающих иАПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию иАПФ перед каждой процедурой афереза. *Гемодиализ:* при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран были отмечены анафилактоидные реакции. Желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакотерапевтической группы. *Первичный гиперальдостеронизм:* не рекомендуется применение препарата у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, так как они, как правило, не воспримчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. *Кашель. Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности:* при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов в плазме крови у пациентов с исходно низким АД, с застойной СН, со стенозом почечной артерии, с циррозом печени с отеками и асцитом. Применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу. *Пожилой возраст:* перед началом терапии необходимо оценить функциональную активность почек и содержание калия в плазме крови. *Атеросклероз:* с особой осторожностью у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения лечение следует начинать с низких доз. *Сердечная недостаточность/тяжелая сердечная недостаточность (Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* лечение начинать с низких доз и под тщательным врачебным контролем. *(Нолипрел® А Би-форте):* у пациентов с тяжелой СН (IV ФК по NYHA) применение не показано, так как терапия должна начинаться с низких доз индапамида и периндоприла и под тщательным врачебным контролем. *Пациенты с сахарным диабетом (Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения содержания калия) лечение должно начинаться с минимальных доз и проходить под постоянным врачебным контролем. *(Нолипрел® А Би-форте):* у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения содержания калия) терапия нецелесообразна, поскольку количество инсулина необходимо как можно быстрее довести до терапевтического уровня под постоянным врачебным контролем. *Этнические различия:* явно менее выраженное гипотензивное действие и более высокий риск развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы. *Хирургическое вмешательство/общая анестезия:* рекомендуется прекратить прием препарата за сутки до хирургической операции. *Стеноз аортального или митрального клапанов/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия:* с осторожностью пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. *Печеночная недостаточность:* в редких случаях на фоне приема иАПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов следует прекратить терапию. *Гиперкалиемия:* может развиваться во время лечения иАПФ, в том числе и периндоприлом. У пациентов с факторами риска гиперкалиемии: почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких, как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарины, ко-тримоксазол, другие иАПФ, АРА II, ацетилсалициловая кислота (≥3 г/сут), ингибиторы циклооксигеназы-2 и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм), и особенно антагонистов альдостерона или блокаторов рецепторов ангиотензина *(Нолипрел® А Би-форте).* Лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания концентрации ионов калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. *(Нолипрел® А Би-форте):* калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, а также следует контролировать уровень калия в сыворотке и функцию почек. *Вспомогательные вещества: (Нолипрел® А и Нолипрел® А Би-форте):* противопоказан и *(Нолипрел® А форте):* не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. *Содержание натрия:* менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке. *Дети: (Нолипрел® А форте):* не рекомендуется. *(Нолипрел® А и Нолипрел® А Би-форте):* противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения индапамида и периндоприла как раздельно, так и совместно у пациентов данной возрастной группы. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ*.** ***Общее для периндоприла и индапамида.*** *Совместное применение не рекомендуется:* препараты лития. *Совместное применение требует особой осторожности:* баклофен, НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты ≥3 г/сут. *Сочетание препаратов, требующее внимания:* трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты (нейролептики). ***Индапамид.*** *Совместное применение требует особого внимания:* препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»; препараты, способные вызывать гипокалиемию; сердечные гликозиды; аллопуринол. *Совместное применение требует внимания:* калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен); метформин, йодсодержащие контрастные вещества, соли кальция, циклоспорин, такролимус; кортикостероиды, тетракозактид (при системном применении). ***Периндоприл.*** Двойная блокада РААС в результате совместного применения иАПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. *(Нолипрел® А Би-форте):* лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека. Одновременный прием ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказан, так как это увеличивает риск ангионевротического отека. Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил. Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску ангионевротического отека. *Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию:* алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), иАПФ, АРА II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку триметоприм, как известно, действует как калийсберегающий диуретик, как и амилорид. Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. *(Нолипрел® А Би-форте):* совместное применение с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. Если показано совместное применение, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови. *Совместное применение противопоказано:* алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела), совместное терапия с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией, экстракорпоральная терапия. *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил. *Совместное применение не рекомендуется:* алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен, у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, сочетание терапии с иАПФ и АРА II, эстрамустин, калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и соли калия. *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* ко-тримоксазол. *Совместное применение требует особой осторожности:* гипогликемические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие препараты), калийнесберегающие диуретики, калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон), рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза). *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* рацекадотрил, ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус). *Совместное применение требует внимания:* гипотензивные средства и вазодилататоры, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид, средства для анестезии, симпатомиметики, препараты золота. *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* глиптины. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ*.** *(Нолипрел® А и Нолипрел® А форте):* противопоказан. *Нолипрел® А Би-форте* противопоказан при беременности и не рекомендуется в период грудного вскармливания. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ*.** У некоторых пациентов особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов могут возникать индивидуальные реакции, связанные со снижением АД, поэтому способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть нарушена. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ*.** *Часто:* гиперчувствительность (в основном кожные реакции у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям), головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия, нарушения зрения, вертиго, звон в ушах, артериальная гипотензия и связанные с этим симптомы, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц, астения. *Нечасто:* зозинофилия, гипогликемия, гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата, гипонатриемия, лабильность настроения, нарушение сна, сонливость, обморок, ощущение сердцебиения, тахикардия, васкулит, бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, крапивница, ангионевротический отек, пурпура, повышенное потоотделение, реакция фоточувствительности, пемфигоид, артралгия, миалгия, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, боль в грудной клетке, недомогание, периферические отеки, лихорадка, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падение. *Редко:* обострение псориаза, повышенная утомляемость, гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» ферментов. *Очень редко:* ринит, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, гиперкальциемия, спутанность сознания, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, стенокардия, нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска, эозинофильная пневмония, панкреатит, нарушение функции печени, многоформная эритема, гепатит, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. *Частота неизвестна:* снижение содержания калия и гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска, печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью, миопия, нечеткость зрения, хориоидальный выпот, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно ухудшение уже имеющейся системной красной волчанки, мышечная слабость, рабдомиолиз, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, удлинение QT-интервала на ЭКГ, синдром Рейно. *(Нолипрел® А Би-форте):* острая закрытоугольная глаукома, мышечная слабость, рабдомиолиз. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*. СВОЙСТВА*.** Нолипрел® А/А форте/А Би-форте – комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинии, ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II, и индапамид, который относится к группе сульфонамидов и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Комбинация периндоприла аргинина и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них. **ХАРАКТЕР И СОДЕРЖАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ*:** Нолипрел® А/А форте/А Би-форте: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,625мг + 2,5 мг/1,25 мг + 5 мг/2,5 мг + 10 мг (флакон) 14/29/30х1 (пачка картонная с контролем первого вскрытия).

**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата.*

По всем вопросам обращаться в АО «Сервье». АО «Сервье»: 115054, г. Москва, Лесная ул., д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

АО «Сервье». 125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7, этажи 7/8/9. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01.
www.servier.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SERVIER

ment of HF patients with iron deficiency corrects prolonged Tp-e interval and high Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, which are risk factors for ventricular arrhythmias.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 17/06/2022

REFERENCES

1. Klip IjT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. American Heart Journal. 2013;165(4):575-582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017
2. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. Circulation. 2018;138(1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
3. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered Iron Homeostasis in Chronic Heart Failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(12):1241–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.040
4. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Rationale and design of Ferinject® Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. European Journal of Heart Failure. 2009;11(11):1084–91. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp140
5. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. European Heart Journal. 2015;36(11):657–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385
6. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozdz J et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet (London, England). 2020;396(10266):1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
7. Porthan K, Viitasalo M, Toivonen L, Havulinna AS, Jula A, Tikkanen JT et al. Predictive Value of Electrocardiographic T-Wave Morphology Parameters and T-Wave Peak to T-Wave End Interval for Sudden Cardiac Death in the General Population. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2013;6(4):690–6. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000356
8. Dogan M, Yiginer O, Degirmencioglu G, Un H. Transmural dispersion of repolarization: a complementary index for cardiac inhomogeneity. Journal of geriatric cardiology: JGC. 2016;13(1):99–100. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.012
9. Morin DP, Saad MN, Shams OF, Owen JS, Xue JQ, Abi-Samra FM et al. Relationships between the T-peak to T-end interval, ventricular tachyarrhythmia, and death in left ventricular systolic dysfunction. Europace. 2012;14(8):1172–9. DOI: 10.1093/europace/eur426
10. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. American Journal of Hematology. 2017;92(10):1068–78. DOI: 10.1002/ajh.24820
11. Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, Uzun M, Uz O, Isilak Z et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. Pacing and clinical electrophysiology: PACE. 2012;35(8):966–72. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2012.03439.x
12. Yeo TJ, Yeo PSD, Ching-Chiew Wong R, Ong HY, Leong KTG, Jaufeerally F et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. European Journal of Heart Failure. 2014;16(10):1125–32. DOI: 10.1002/ejhf.161
13. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. European Heart Journal. 2010;31(15):1872–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq158
14. Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2007;293(4):H2024–38. DOI: 10.1152/ajpheart.00355.2007
15. Bounhoure JP, Galinier M, Boveda S, Albenque J-P. Ventricular arrhythmias, sudden death and heart failure. Bulletin De l'Academie Nationale De Medecine. 2010;194(6):997–1007. PMID: 21513134
16. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R et al. Prolonged Tpeak-to-Tend Interval on the Resting ECG Is Associated With Increased Risk of Sudden Cardiac Death. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2011;4(4):441–7. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.960658
17. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The cardiomyopathy of iron deficiency. Texas Heart Institute Journal. 2006;33(3):340–4. PMID: 17041692
18. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K, Miyoshi F, Asano T, Kawamura M et al. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. Journal of Electrocardiology. 2004;37(3):191–200. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2004.02.002
19. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. Europace. 2010;12(2):271–4. DOI: 10.1093/europace/eup357
20. Smetana P, Schmidt A, Zabel M, Hnatkova K, Franz M, Huber K et al. Assessment of repolarization heterogeneity for prediction of mortality in cardiovascular disease: peak to the end of the T wave interval and nondipolar repolarization components. Journal of Electrocardiology. 2011;44(3):301–8. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2011.03.004
21. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M et al. The Morphology of the QT Interval Predicts Torsade de Pointes During Acquired Bradyarrhythmias. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(3):320–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.058
22. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. Journal of Electrocardiology. 2008;41(6):567–74. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016
23. Laudanski K, Ali H, Himmel A, Godula K, Stettmeier M, Calvocoressi L. The relationship between serum ferritin levels and electrocardiogram characteristics in acutely ill patients. Experimental and Clinical Cardiology. 2009;14(3):38–41. PMID: 20098576
24. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With Chronic Heart Failure and Renal Insufficiency. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(17):1657–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.029
25. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron. Heart, Lung and Circulation. 2015;24(7):686–95. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.12.161
26. Martens P, Dupont M, Dauw J, Nijst P, Herbots L, Dendale P et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy – the IRON-CRT trial. European Heart Journal. 2021;42(48):4905–14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab411
27. Yilmaz E, Aydin E. The effect of low iron storage without Anaemia on electrocardiography. Journal of Electrocardiology. 2021;64:76–9. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.11.015