

Як харчуватися при лікуванні варфарином?

К.А. Посохова, д.мед.н., професор,

керівник представників із фармаконагляду Державного експертного центру МОЗ України у Тернопільській області

Варфарин належить до антикоагулянтів непрямої дії, або непрямих антикоагулянтів (ця група також включає анісіндіон, феніндіон, фенілін, аценокумарол, дикумарол, неодикумарин, фенпрокумон тощо), і є засобом, який упродовж останніх десятиліть широко й успішно використовується в усьому світі для лікування різноманітних тромбозів і тромбоемболій та запобігання їм, незважаючи на появу більш сучасних препаратів. Загальновідомо, що непрямі антикоагулянти, в тому числі варфарин, діють винятково *in vivo*, а саме блокують у печінці вітамін-К-залежний синтез факторів зсідання крові (II, VII, IX, X), при цьому знижується їх концентрація у плазмі і сповільнюється процес зсідання крові [62]. Незважаючи на те, що варфарин швидко і практично повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, надходить у печінку, де блокує синтез факторів зсідання, його антикоагулянтний ефект розвивається не одразу, а через 1,5-3 доби (36-72 год) після початку застосування, що зумовлено наявністю в організмі певного запасу зазначених вище факторів.

Суттєвою перевагою варфарину є те, що при його призначенні можна з використанням специфічних аналізів (найбільш показовим серед яких є величина міжнародного нормалізованого відношення – МНВ) підібрати індивідуальну дозу препарату для конкретного пацієнта і контролювати його ефективність упродовж курсу лікування. Важливість підбирання своєї дози для кожної людини пояснюється тим, що непрямі антикоагулянти, в тому числі варфарин, знешкоджуються в організмі мікросомальною ферментною системою печінки, активність якої, а отже швидкість нейтралізації варфарину, у всіх людей є різною. Варфарин є рацемічною сумішшю R- та S-ізомерів, причому антикоагулянтна активність його лівообертального ізомеру (S-енантіомеру) у 2-5 разів перевищує активність правообертального ізомеру при довшому періоді напіввиведення останнього. Метаболізм варфарину відбувається за участю ізоферментів цитохрому P450 (2C9, 2C19, 2C8, 3A4,

1A2), основним з яких є CYP2C9 [1, 2]. Провідну роль у метаболізмі S-енантіомеру варфарину відіграє CYP2C9, у метаболізмі R-енантіомеру – CYP1A2 і CYP3A4. Деякі особи з генетичним поліморфізмом ізоферменту CYP2C9 мають підвищену чутливість до варфарину, що супроводжується ризиком його передозування і розвитку кровотеч [15, 45, 52].

Крім того, на активність мікросомальних ферментів (збільшення або, навпаки, зменшення її) можуть істотно вплинути лікарські препарати, які призначають разом з антикоагулянтом. Результати взаємодії варфарину з іншими ліками доволі детально описані в інструкціях для його застосування та у спеціальній літературі [2, 30, 58, 63] і повинні обов'язково враховуватися при лікуванні цим засобом. Важливою є об'єктивна оцінка ступеня і спрямованості змін активності системи гемокоагуляції внаслідок взаємодії варфарину з іншими лікарськими засобами [2]. Зокрема, значне потенціювання дії цього антикоагулянту може призвести до сильної кровотечі і потребуватиме переливання крові та відміни варфарину. При помірному потенціюванні (МНВ > 5; його наростання в порівнянні з попереднім значенням > 1,5) необхідно змінювати дозу антикоагулянту. При незначному підсиленні антикоагулянтної активності (МНВ < 5; його наростання < 1,5) дозу препарату можна не змінювати. Протилежна ситуація – взаємодія варфарину з іншим препаратом призводить до істотного зменшення його ефекту і рецидиву тромбоутворення. При помірному пригніченні дії варфарину (МНВ < 1,5; зниження МНВ у порівнянні з попереднім показником > 1,5) необхідно коригувати дозу варфарину. При незначному пригніченні (МНВ > 1,5, ступінь його зниження < 1,5) доза не коригується. Відповідно, у процесі призначення цього антикоагулянту пацієнтові не рекомендується самостійно призначати або припиняти прийом інших ліків чи змінювати застосовувані дози препаратів, це можливо робити лише після консультації зі своїм лікарем та під контролем МНВ.

Менша увага приділяється питанням взаємодії варфарину та інших непрямих антикоагулянтів із продуктами харчування. Однак і ця інформація є надзвичайно важливою, оскільки певні компоненти їжі внаслідок інгібування мікросомальної ферментної системи можуть збільшити активність препарату, що призведе до виникнення серйозних кровотеч; інші, навпаки, підвищують активність ферментів мікросом. Як результат прискорюється метаболізм і зменшується активність варфарину, що унеможлиблює визначення його ефективної дози чи призводить до прогресування тромбоутворення [57].

Відомо, що фруктові та овочеві соки, вина, трав'яні чаї містять речовини, здатні впливати на концентрацію ліків в організмі через зміни ферментів метаболізму чи транспортних систем кишечника [59].

Розглянемо спочатку продукти, які збільшують активність антикоагулянту.

Мабуть, найбільш яскравим прикладом такого впливу є поєднане використання з варфарином соку або ягід журавлини, які нерідко вживаються пацієнтами з інфекціями сечовивідних шляхів [17, 19, 26, 51]. У літературі описано випадки тяжких, навіть смертельних кровотеч при такому поєднанні [18, 43]. Механізм розвитку цього ускладнення – гальмування метаболізму антикоагулянту за рахунок пригнічення активності мікросомальних ферментів (CYP2C9 та CYP3A4) флавоноїдами та тритерпеновими сапонінами журавлинового соку, причому, крім печінкових форм цих ферментів, блокуються і їхні інтестинальні аналоги [1, 26]. Повідомляється про пацієнта, який приймав варфарин і випивав щодобово по півлітра журавлинового соку. Через два тижні такого поєднання у нього з'явилися кровохаркання та кров'янисті випорожнення, МНВ становив 18 (при цільовому рівні цього показника 2-3) [44]. Інші клінічні спостереження повідомляють про суттєве підвищення МНВ після повторного вживання значної кількості журавлинового соку пацієнтами, у яких перед тим рівень цього показника був стабільним [20, 33].

Доведено, що компоненти журавлинового соку пригнічують активність ферментів метаболізму (CYP3A, який включає в тому числі CYP3A4) та р-глікопротеїну у стінці кишечника, що призводить до зростання біодоступності варфарину [38].

Разом із тим, дослідження *in vivo* (на щурах) впливу антоціанів та проантоціанідинів, що містяться у стандартизованому екстракті з журавлини, на активність ферментів I і II фаз біотрансформації у печінці встановило дещо іншу закономірність: середньої інтенсивності зростан-

ня активності CYP3A, CYP1A1, уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази, карбоніл-редуктази та глутатіон-S-трансферази [7].

Достатньо небезпечним є вживання великої кількості *плодів грейпфрута чи грейпфрутового соку, фуранокумарини (бергамотин, 6',7'-дигідробергамотин) та флавоноїд нарингін* яких пригнічують активність мікросомальних ферментів (CYP3A4). Це може призвести до гальмування метаболізму варфарину і збільшення ризику кровотеч [3, 4, 37]. Встановлено, що сік білих грейпфрутів більшою мірою, ніж сік червоних, гальмує активність CYP3A4. Клінічне спостереження впливу грейпфрутового соку (по 200 мл тричі на добу протягом 3 днів) виявило, що він пригнічує активність CYP3A4, і це пригнічення зберігається протягом щонайменше 48 год після припинення вживання соку [53].

Надмірне споживання ще одного соку – *гранатового* – може підсилити дію варфарину і спровокувати крововиливи у шкіру та кровотечі [23]. Під впливом компонентів соку гранату, як встановлено, у печінці відбувається гальмування активності ізоформи CYP2C9, відповідальної за знешкодження S-енантіомеру антикоагулянту. Внаслідок цього спостерігається підвищення його кількості в організмі, навіть при застосуванні терапевтичної дози препарату. Крім того, гранатовий сік інгібує інтестинальні CYP3A4 та CYP2C9, збільшуючи біодоступність ліків, які метаболізуються цими ферментами [5]. Інше дослідження (на тваринах та *in vitro*) підтверджує здатність компонентів гранатового соку інгібувати печінкові CYP2C9 та CYP3A4, що може позначитися на фармакокінетиці і призвести до передозування варфарину [49].

У дослідженнях *in vitro* на людських мікросомах встановлено, що за здатністю інгібувати активність цитохрому P450 соки можна розмістити у такий ряд: *білий грейпфрут > чорна шовковиця > дикий виноград > гранат > чорна малина* [22, 27]. Такі компоненти червоного виноградного вина, як транс-ресвератрол та галола кислота, також пригнічують активність печінкового CYP3A4 *in vitro* [6, 59].

Потенційно небезпечними при комбінуванні з варфарином та іншими антикоагулянтами непрямой дії є *сік чорної смородини та олія з насіння цієї рослини*. У такому випадку механізм підвищення ризику кровотеч пов'язаний з антитромбоцитарними ефектами поліненасиченої ліноленої кислоти, що міститься у чорній смородині. Надмірне споживання *плодів манго чи папайї, соків ананаса, лайма та помело* також може призвести до передозування варфарину [36]. Вважається, що основу механізму цього явища становлять пригнічення метаболізму антикоагулянту та антитромбоцитарні властивості зазначених продуктів. Зокрема, *in vitro* встановлено, що інгібувальний ефект ананасового соку на CYP2C9 пов'язаний із наявною у ньому цистеїновою протеазою – бромелайном [22].

Оскільки стандартизованих методів визначення впливу компонентів фруктових соків на активність варфарину у клінічній практиці немає, пропонується попереджати пацієнтів про обмеження вживання під час лікування цим препаратом журавлинового та грейпфрутового соків і з'ясувати, чи не вживали вони манго, авокадо, гранатовий сік, що може бути причиною нестабільності МНВ [39].

Встановлено *in vitro*, що суттєво інгібувати СYP3A4-залежний механізм біотрансформації може і *томатний сік* [50]. Більше того, така сама дія спостерігається і при вживанні інших рослин родини пасльонових: *картоплі, баклажанів, солодкого перцю і паприки*. В інших досліджах *in vitro* на культурі клітин кишечника показано, що 30 різноманітних овочевих і фруктових соків, які досліджувалися (овочі – спаржа, буряк, перець, морква, селера, кукурудза, баклажан, зелений горошок, японська редька, салат-латук, цибуля, петрушка, гарбуз, фіолетова картопля, червоний перець, шпинат, томат, усі види капусти; фрукти – яблуко, банан, чорна смородина, чорниця, журавлина, виноград, лимон, лайм, манго, мандарини, маракуйя, ананас, гранат, чорнослив, малина), здатні пригнічувати активність кишкової форми СYP3A4, причому ступінь пригнічення прямо пропорційний концентрації продукту в середовищі [54].

Тривалу інгібувальну дію *in vitro* на кишкову форму СYP3A4 чинять також *яблучний та апельсиновий соки* [48]. На основі цих досліджень зроблено висновок про необхідність поглибленого вивчення дії зазначених вище продуктів на біодоступність та метаболізм варфарину у клінічних умовах.

Збільшує ризик кровотеч і вживання великої кількості *часнику* під час лікування варфарином, при цьому зростають час зсідання крові та МНВ [10, 11].

Використання тонізуючих напоїв, які містять *хінін* (ця сполука пригнічує синтез факторів зсідання крові у печінці), потребує зменшення дози варфарину з метою профілактики кровотеч.

З іншого боку, *недостатнє споживання* вітамін-D-вмісних продуктів (сиру, вершкового і рослинного масла, яєчних жовтків, морських продуктів, печінки риб (особливо тріски), палтуса, оселедця, тунця, скумбрії, макрелі тощо) під час лікування варфарином може супроводжуватися зростанням МНВ і ускладненнями у вигляді кровотеч.

Протилежна ситуація – **продукти харчування, які містять вітамін К, сприяють зниженню ефекту варфарину** і зростанню ризику утворення тромбів [28].

Відомо, що вітамін К містять яловича печінка, броколі, брюссельська капуста, звичайна капуста, всі види салатів, петрушка, соєві боби, шпинат, зелень гірчиці, мангольд (листовий буряк), зелень ріпи, зелена цибуля, шкірка огірків, коріандр (кінза), цикорій, плоди ківі та інші [24, 25, 42]. Доволі високий рівень вітаміну К знайдено в таких продуктах, як спаржа, авокадо, кріп, зелений горошок, фісташки, грецькі горіхи, маргарин, майонез; ріпакова, оливкова і соєва олії. Відомо також, що соя та продукти з неї активують ферменти мікросомальної системи печінки, чим прискорюють руйнування варфарину.

За кордоном *соєве молоко* широко використовується як допоміжний засіб лікування при порушеннях ліпідного обміну (для зменшення рівня тригліцеридів). Воно також популярне серед вегетаріанців та осіб із непереносимістю лактози. Однак у хворих, які приймають варфарин, цей продукт може спровокувати зменшення ефективності антикоагулянту [9]. У досліджах *in vitro* встановлено, що екстракт сої індукуює СYP2C9 та СYP3A4 [56]. Зважаючи на те, що сьогодні в Україні соя і соєве молоко нерідко використовуються як компоненти різноманітних готових виробів харчування (з них виробляють сир тофу, кефір, бульйони, йогурти, молочні коктейлі, а також використовують для приготування випічки), пацієнтам, які приймають непрямі антикоагулянти, слід проявляти обережність при споживанні таких продуктів.

Вважається, що немає жорсткої необхідності уникати продуктів, що містять вітамін К під час лікування непрямыми антикоагулянтами, але необхідно підтримувати сталий рівень споживання цих продуктів.

Причиною недостатньої ефективності варфарину також може бути прийом біологічно активних добавок, які містять вітамін К [40].

З кінця 50-х років минулого століття у всьому світі почали використовувати *трансжири* як харчові добавки при виготовленні маргарину, картопляних чипсів, крекерів, смаженого фастфуду та інших оброблених харчових продуктів, широко представлених у торгівельній мережі. Згодом було встановлено небезпечні негативні ефекти при застосуванні трансжирів, одним із яких є прискорення виведення з організму жиророзчинних вітамінів, зокрема вітаміну К. Таким чином, при споживанні виробів, які містять трансжири, у пацієнта, який застосовує варфарин, може виникати надмірна гіпокоагуляція із розвитком кровотеч [8]. Для компенсування цього негативного впливу у деяких країнах до таких продуктів додають жиророзчинні вітаміни, в тому числі вітамін К [64]. Відповідно, при споживанні збагачених віта-

міном К продуктів ефективність антикоагулянту може бути зменшеною [21].

На окрему увагу заслуговує одночасне використання з варфарином **препаратів лікарських рослин чи лікарських рослин за рецептами народної медицини**. Такі ліки широко представлені в аптечній мережі, є популярними серед пацієнтів, належать до безрецептурної групи та часто використовуються для самолікування. На сьогодні відомо 65 рослин, які можуть вплинути на ефективність антикоагулянтної терапії. Серед них женьшень, звіробій, шавлія, гінкго, дудник лісовий, брусниця, імбир, пажитка, барбарис, ехінацея, хміль, м'ята, рум'янок (ромашка лікарська), родіола та численні екзотичні рослини, що застосовуються в китайській та індійській медицині [10, 13, 29, 35, 41, 55, 61]. Найбільш небезпечними вважаються часник, імбир, гінкго, звіробій і женьшень. Особливо ризиковано поєднувати із варфарином препарати, які містять комбінації різних рослин, тому що у такому випадку передбачити їхній вплив на активність антикоагулянту практично неможливо [46].

Значуща взаємодія варфарину з лікарськими рослинами може відбуватися на етапі його всмоктування і метаболізму у вигляді індукування та інгібування відповідних ферментних систем, що залежить від хімічного складу рослин. Такі їх компоненти, як кумарини, хінони, ксантони, терпени, лігнани і вітамін К, можуть призвести до ускладнень при лікуванні [29]. Рослини можуть гальмувати агрегацію тромбоцитів, зменшувати зсідання крові, але у деяких випадках – проявляти протилежний ефект [11, 32]. Із цих міркувань рекомендують припинення лікування рослинами перед будь-якими оперативними втручаннями.

Здебільшого рослинні компоненти різноманітними шляхами підсилюють дію антикоагулянту, що збільшує ризик кровотеч (післяопераційних, шлункових, маткових, кишкових, субдуральних, субарахноїдальних тощо). Така дія властива гінкго, шавлії, імбиру, ехінацеї, рум'янку, дягелю (дуднику) лікарському, кінському каштану, червоній конюшині та ін. [34]. Зокрема, доведено, що ехінацея пригнічує активність CYP2C9 [16]. Гінкго провокує кровотечі, якщо комбінується з варфарином [11].

Звіробій, а саме гіперфорин, який міститься у ньому, навпаки, є потужним активатором мікросомальної ферментної системи (особливо CYP3A4 та CYP2C9), причому її підвищена активність зберігається ще протягом 2 тижнів після відміни звіробою [31, 37]. Відповідно, його одночасний прийом із варфарином суттєво зменшує AUC¹ і концентрацію препарату в крові. Це збільшує ризик утворення тромбів, у зв'язку з чим таке комбінування є протипоказаним [10]. Зважаючи на те, що препарати звіробою у наш час широко використовуються як ефективні антидепресанти, в усіх випадках їх комбінованого призначення з непря-

мими антикоагулянтами необхідно пам'ятати про високий ризик зменшення ефективності антикоагулянтної терапії [60]. Аналогічну активність проявляє *женьшень*, зменшуючи плазмовий рівень варфарину [11].

Хоча представлені у літературі дані про взаємодію варфарину з лікарськими рослинами та препаратами з них здебільшого отримані при дослідженнях на тваринах або *in vitro*, зрозуміло, що взаємодія цього антикоагулянту, якому притаманна незначна широта терапевтичної дії, з рослинами може бути небезпечною і призводити або до кровотеч, або ж до підсилення тромбоутворення. Тому всі лікарі, які призначають варфарин чи інші непрямі антикоагулянти, повинні мати настороженість щодо такої взаємодії [14, 47].

Таким чином, характер харчування може істотно вплинути на лікування варфарином або іншими непрямыми антикоагулянтами. Разом із тим, під час їх прийому немає потреби у цілковитому обмеженні застосування зазначених вище продуктів і напоїв. Головне – не допускати надмірного їх споживання. Не можна змінювати сталий режим харчування (щонайменше – підтримувати звичний рівень використання цих продуктів) при визначенні ефективної дози варфарину і впродовж усього курсу лікування, який, за необхідності, може тривати кілька місяців [12]. Розпочинаючи лікування варфарином або іншими непрямыми антикоагулянтами, необхідно зібрати інформацію про всі препарати, які використовує пацієнт, включаючи вітаміни і трави, які можуть взаємодіяти з антикоагулянтом. Також необхідно попередити хворого про необхідність обов'язкового інформування лікаря перед відміною або при зміні дози будь-якого препарату. Зважаючи на велику кількість харчових продуктів, напоїв, препаратів із лікарських рослин, які можуть змінити фармакокінетику варфарину, важко або навіть неможливо в усіх випадках гарантовано уникнути їх комбінованого застосування з антикоагулянтом. Тому при будь-якій зміні у раціоні харчування чи використанні препаратів, включаючи засоби альтернативної медицини або лікарські рослини, необхідно відкоригувати дозу варфарину за допомогою регулярного визначення МНВ.

Список літератури

1. Грибакина О.Г., Кольванов Г.Б., Литвин А.А., Виглинская А.О., Жердев В.П. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016; 1: 21-32.
2. Козлова Т.В., Таратута Т.В., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Взаимодействие альтернативной терапии с варфарином: что необходимо знать врачам. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9 (3): 106-10.
3. Сычев Д.А., Аникин Г.С., Александрова Е.К., Шадрин М.В., Смирнов В.В., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств с фруктовыми соками. Клиническое значение. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2008; 1 (2): 57-67.
4. Ainslie G.R., Wolf K.K., Li Y., Connolly E.A., Scarlett Y.V., Hull J.H., Paine M.F. Assessment of a Candidate Marker Constituent Predictive

¹ Area under the curve – площа під фармакокінетичною кривою (прим. ред.).

of a Dietary Substance-Drug Interaction: Case Study with Grapefruit Juice and CYP3A4 Drug Substrates. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014 Dec 1; 351 (3): 576-84.

5. Andrade C. Potentially significant versus clinically significant drug interactions: pomegranate juice as a case in point. *The Journal of clinical psychiatry*. 2014 Apr; 75 (4): e292-3.

6. Bailey D.G., Dresser G.K., Bend J.R. Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2003 Jun 1; 73 (6): 529-37.

7. Bártíková H., Boušová I., Jedličková P., Lněničková K., Skálová L., Sztótková B. Effect of standardized cranberry extract on the activity and expression of selected biotransformation enzymes in rat liver and intestine. *Molecules*. 2014 Sep 18; 19 (9): 14948-60.

8. Beckey N.P., Korman L.B., Parra D. Effect of the Moderate Consumption of Olestra in P Receiving Long-term Warfarin Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1999 Sep 1; 19 (9): 1075-9.

9. Cambria-Kiely J.A. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002 Dec 1; 36 (12): 1893-6.

10. Chen X.W., Sneed K.B., Pan S.Y., Cao C., Kanwar J.R., Chew H., Zhou S.F. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Current drug metabolism*. 2012 Jun 1; 13 (5): 640-51.

11. Chen X.W., Serag E.S., Sneed K.B., Liang J., Chew H., Pan S.Y., Zhou S.F. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. *Current medicinal chemistry*. 2011 Nov 1; 18 (31): 4836-50.

12. Chow W.H., Chow T.C., Tse T.M., Tai Y.T., Lee W.T. Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. *Postgraduate medical journal*. 1990 Oct 1; 66 (780): 855-7.

13. Chua Y.T., Ang X.L., Zhong X.M., Khoo K.S. Interaction between warfarin and Chinese herbal medicines. *Singapore medical journal*. 2015 Jan; 56 (1): 11.

14. Cordier W., Steenkamp V. Herbal remedies affecting coagulation: a review. *Pharmaceutical biology*. 2012 Apr 1; 50 (4): 443-52.

15. Flora D.R., Rettie A.E., Brundage R.C., Tracy T.S. CYP2C9 Genotype-Dependent Warfarin Pharmacokinetics: Impact of CYP2C9 Genotype on R- and S-Warfarin and Their Oxidative Metabolites. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2017 Mar 1; 57 (3): 382-93.

16. Gorski J.C., Huang S.M., Pinto A., Hamman M.A., Hilligoss J.K., Zaheer N.A., Desai M., Miller M., Hall S.D. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2004 Jan 1; 75 (1): 89-100.

17. Grant P. Warfarin and cranberry juice: an interaction? *The Journal of heart valve disease*. 2004 Jan; 13 (1): 25-6.

18. Griffiths A.P., Beddall A., Pegler S. Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. *The journal of the Royal Society for the Promotion of Health*. 2008 Nov 1; 128 (6): 324-6.

19. Haber S., Cauthon K., Raney E. Cranberry and warfarin interaction: a case report and review of the literature. *The Consultant Pharmacist*. 2012 Jan 1; 27 (1): 58-65.

20. Hamann G.L., Campbell J.D., George C.M. Warfarin-cranberry juice interaction. *Annals of Pharmacotherapy*. 2011 Mar 1; 45 (3): e17.

21. Harrell C.C., Kline S.S. Vitamin K-supplemented snacks containing olestra: implication for patients taking warfarin. *JAMA*. 1999 Sep 22; 282 (12): 1133-4.

22. Hidaka M., Nagata M., Kawano Y., Sekiya H., Kai H., Yamasaki K., Okumura M., Arimori K. Inhibitory effects of fruit juices on cytochrome P450 2C9 activity in vitro. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2008 Feb 23; 72 (2): 406-11.

23. Jarvis S., Li C., Bogle R.G. Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. *Emergency Medicine Journal*. 2010 Jan 1; 27 (1): 74-5.

24. Karlson B., Leijd B., Hellström K. On the Influence of Vitamin K-rich Vegetables and Wine on the Effectiveness of Warfarin Treatment. *Acta medica Scandinavica*. 1986 Jan 12; 220 (4): 347-50.

25. Kempin S.J. Warfarin resistance caused by broccoli. *N Engl J Med*. 1983; 308: 1229-30.

26. Kim E., Sy-Cordero A., Graf T.N., Brantley S.J., Paine M.F., Oberlies N.H. Isolation and identification of intestinal CYP3A inhibitors from cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) using human intestinal microsomes. *Planta medica*. 2011 Feb; 77 (03): 265-70.

27. Kim H., Yoon Y.J., Shon J.H., Cha I.J., Shin J.G., Liu K.H. Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity. *Drug Metabolism and Disposition*. 2006 Apr 1; 34 (4): 521-3.

28. Lee M., Schwartz R.N., Sharifi R. Warfarin resistance and vitamin K. *Annals of internal medicine*. 1981 Jan 1; 94 (1): 140-1.

29. Leite P.M., Martins M.A., Castilho R.O. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016 Oct 31; 83: 14-21.

30. MacLeod S.M., Sellers E.M. Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions with coumarin anticoagulants. *Drugs*. 1976 Jun 1; 11 (6): 461-70.

31. Madabushi R., Frank B., Drewelow B., Derendorf H., Butterweck V. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *European journal of clinical pharmacology*. 2006 Mar 1; 62 (3): 225-33.

32. McEwen B.J. The influence of herbal medicine on platelet function and coagulation: a narrative review. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2015 Apr (Vol. 41, No. 03, pp. 300-314). Thieme Medical Publishers.

33. Mergenhagen K.A., Sherman O. Elevated International Normalized Ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2008 Nov 15; 65 (22): 2113-6.

34. Milić N., Milosević N., Golocorbin K.S., Božić T., Abenavoli L., Borrelli F. Warfarin interactions with medicinal herbs. *Natural product communications*. 2014 Aug; 9 (8): 1211-6.

35. Mohutsky M.A., Anderson G.D., Miller J.W., Elmer G.W. Ginkgo biloba: evaluation of CYP2C9 drug interactions in vitro and in vivo. *American journal of therapeutics*. 2006 Jan 1; 13 (1): 24-31.

36. Monterrey-Rodríguez J., Feliú J.F., Rivera-Miranda G.C. Interaction between warfarin and mango fruit. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002 May 1; 36 (5): 940-1.

37. Mouly S., Lloret-Linares C., Sellier P.O., Sene D., Bergmann J.F. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacological research*. 2017 Apr 30; 118: 82-92.

38. Ngo N., Yan Z., Graf T.N., Carrizosa D.R., Kashuba A.D., Dees E.C., Oberlies N.H., Paine M.F. Identification of a cranberry juice product that inhibits enteric CYP3A-mediated first-pass metabolism in humans. *Drug Metabolism and Disposition*. 2009 Mar 1; 37 (3): 514-22.

39. Norwood D.A., Parke C.K., Rappa L.R. A comprehensive review of potential warfarin-fruit interactions. *Journal of pharmacy practice*. 2015 Dec 1; 28 (6): 561-71.

40. O'Reilly R.A., Rytand D.A. «Resistance» to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. *The New England journal of medicine*. 1980 Jul; 303 (3): 160-1.

41. Panossian A., Hovhannisyan A., Abrahamyan H., Gabrielyan E., Wikman G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of interaction of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract with warfarin and theophylline in rats. *Phytotherapy research*. 2009 Mar 1; 23 (3): 351-7.

42. Pedersen F.M., Hamberg O., Hess K., Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *Journal of internal medicine*. 1991 Jun 1; 229 (6): 517-20.

43. Rindone J.P., Murphy T.W. Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. *American journal of therapeutics*. 2006 May 1; 13 (3): 283-4.

44. Roberts D., Flanagan P. Case report: cranberry juice and warfarin. *Home Healthcare Now*. 2011 Feb 1; 29 (2): 92-7.

45. Roth J.A., Boudreau D., Fujii M.M., Farin F.M., Rettie A.E., Thummel K.E., Veenstra D.L. Genetic risk factors for major bleeding in patients treated with warfarin in a community setting. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014 Jun 1; 95 (6): 636-43.

46. Samuels N. Herbal remedies and anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 2005 Jan 1; 93 (1): 3-7.

47. Shao X., Ai N., Xu D., Fan X. Exploring the interaction between *Salvia miltiorrhiza* and human serum albumin: Insights from herb-drug interaction reports, computational analysis and experimental studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2016 May 15; 161: 1-7.

48. Shirasaka Y., Shichiri M., Murata Y., Mori T., Nakanishi T., Tamai I. Long-lasting inhibitory effect of apple and orange juices, but not grapefruit juice, on OATP2B1-mediated drug absorption. *Drug Metabolism and Disposition*. 2013 Mar 1; 41 (3): 615-21.

49. Srinivas N.R. Is pomegranate juice a potential perpetrator of clinical drug-drug interactions? Review of the in vitro, preclinical and clinical evidence. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. 2013 Dec 1; 38 (4): 223-9.

50. Sunaga K., Ohkawa K., Nakamura K., Ohkubo A., Harada S., Tsuda T. Mechanism-based inhibition of recombinant human cytochrome P450 3A4 by tomato juice extract. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2012 Mar 1; 35 (3): 329-34.

51. Sylvan L.A., Justice N.P. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *American family physician*. 2005 Sep 15; 72 (6): 1000.

52. Takahashi H., Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clinical pharmacokinetics*. 2001 Aug 1; 40 (8): 587-603.

53. Tanaka S., Uchida S., Miyakawa S., Inui N., Takeuchi K., Watanabe H., Namiki N. Comparison of inhibitory duration of grapefruit juice on organic anion-transporting polypeptide and cytochrome P450 3A4. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2013 Dec 1; 36 (12): 1936-41.

54. Tsujimoto M., Uchida T., Kozakai H., Yamamoto S., Minegaki T., Nishiguchi K. Inhibitory Effects of Vegetable Juices on CYP3A4 Activity in Recombinant CYP3A4 and LS180 Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2016 Sep 1; 39 (9): 1482-7.

55. Vaes L.P., Chyka P.A. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Annals of Pharmacotherapy*. 2000 Dec; 34 (12): 1478-82.
56. Wang G., Xiao C.Q., Li Z., Guo D., Chen Y., Fan L., Qian R.H., Peng X.J., Hu D.L., Zhou H.H. Effect of soy extract administration on losartan pharmacokinetics in healthy female volunteers. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009 Jun 1; 43 (6): 1045-9.
57. Wells P.S., Holbrook A.M., Crowther N.R., Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Annals of internal medicine*. 1994 Nov 1; 121 (9): 676-83.
58. Wittkowsky A.K. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. In *Seminars in vascular medicine* 2003 (Vol. 3, No. 03, pp. 221-230).
59. Won C.S., Oberlies N.H., Paine M.F. Mechanisms underlying food–drug interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacology & therapeutics*. 2012 Nov 30; 136 (2): 186-201.
60. Zhou S.F., Lai X. An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort. *Current drug metabolism*. 2008 Jun 1; 9 (5): 394-409.
61. Zhou X., Chan K., Yeung J.H. Herb–drug interactions with Danshen (*Salvia miltiorrhiza*): a review on the role of cytochrome P450 enzymes. *Drug metabolism and drug interactions*. 2012 Mar 1; 27 (1): 9-18.
62. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_14472.htm
63. https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=2549-0,2311-0
64. <https://en.wikipedia.org/wiki/Olestra>