

# Снижение эффективности варфарина в результате межлекарственного взаимодействия (клинический случай)

Николай Тихонович Ватутин<sup>1,2</sup>, Геннадий Геннадьевич Тарадин<sup>1,2\*</sup>, Григорий Анатольевич Игнатенко<sup>1</sup>, Екатерина Сергеевна Гасендич<sup>1</sup>, Анастасия Владимировна Харченко<sup>1</sup>, Ирина Борисовна Поваляева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького ДНР/Украина, 83000, Донецк, пр. Ильича, 16

<sup>2</sup> Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака ДНР/Украина, 83000, Донецк, Ленинский пр., 47

В современной клинической фармакологии одной из главных целей является обеспечение безопасной и эффективной терапии, учитывая частое назначение нескольких препаратов, нередко обладающих различным межлекарственным взаимодействием. К числу наиболее популярных антикоагулянтов относят варфарин, который наряду со своей эффективностью нередко изменяет антикоагулянтные свойства при назначении с другими препаратами и пищевыми продуктами. В статье представлен случай снижения эффективности варфарина у пациентки с митральным стенозом на фоне приема комбинированного желчегонного препарата. Компоненты данного желчегонного препарата (желчь животная сухая, экстракт чеснока сухой, экстракт крапивы сухой, уголь активированный) могли ухудшить всасываемость варфарина, увеличить кишечное усвоение витамина К и оказать негативное влияние на антикоагулянтный эффект варфарина. Ведение больных, получающих антикоагулянты, должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями. Назначение таким пациентам препаратов, в том числе многокомпонентных, без доказанной эффективности должно проводиться обязательно с учетом потенциального лекарственного взаимодействия.

**Ключевые слова:** варфарин, антикоагулянтный эффект, межлекарственные взаимодействия, международное нормализованное отношение.

**Для цитирования:** Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Игнатенко Г.А., Гасендич Е.С., Харченко А.В., Поваляева И.Б. Снижение эффективности варфарина в результате межлекарственного взаимодействия (клинический случай). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):40-45. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-01

## Decrease in Efficacy of Warfarin as a Result of Drug-Drug Interaction (Case Report)

Nikolay T. Vatutin<sup>1,2</sup>, Gennadiy G. Taradin<sup>1,2\*</sup>, Grigoriy A. Ignatenko<sup>1</sup>, Ekaterina S. Gasendich<sup>1</sup>, Anastasija V. Harchenko<sup>1</sup>, Irina B. Povaljaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Donetsk National Medical University named after M. Gorky. Ilyicha pr. 16, Donetsk, 83000 Donetsk People Republic/Ukraine

<sup>2</sup> Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak. Leninskij pr. 47, Donetsk, 83000 Donetsk People Republic/ Ukraine

The one of the main aims in modern clinical pharmacology is to provide safe and effective therapy considering a frequent administration of several drugs having different drug-drug interactions. Warfarin belongs to the number of popular anticoagulants which along with its efficiency not infrequently alters anticoagulant characteristics when administered with other drugs and food products. A case of a decrease in the efficacy of warfarin in a patient with mitral stenosis while taking a combined choleric drug is presented in the article. The components of this choleric drug (dry animal bile, dry garlic extract, dry nettle extract, activated charcoal) could impair the absorption of warfarin, increase intestinal absorption of vitamin K, and have a negative effect on the anticoagulant effect of warfarin. Management of patients receiving anticoagulants should be performed in accordance with clinical recommendations. Prescription of drugs, including multicomponent ones, without proven efficacy, for such patients should be considering the potential drug interaction.

**Keywords:** warfarin, anticoagulant effect, drug-drug interactions, international normalized ratio.

**For citation:** Vatutin N.T., Taradin G.G., Ignatenko G.A., Gasendich E.S., Harchenko A.V., Povaljaeva I.B. Decrease in Efficacy of Warfarin as a Result of Drug-Drug Interaction (Case Report). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):40-45. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-01

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): taradin@inbox.ru

## Введение

В настоящее время одной из основных целей клинической фармакологии является обеспечение безопасной и эффективной фармакотерапии. Однако в ряде случаев (неэффективность монотерапии, комор-

бидная патология, необходимость воздействия на несколько звеньев патогенеза) врачи вынуждены назначать препараты нескольких групп одновременно. Так, в странах Западной Европы 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают 4-6 лекарств, 12% – свыше 9, а в США человек старше 65 лет ежегодно получает в среднем 10,7 новых рецептов на различные лекарственные средства [1].

Received / Поступила: 08.07.2019

Accepted / Принята в печать: 13.07.2019

При использовании комбинированной терапии наряду с ожидаемым повышением эффективности лечения заметно возрастает и риск развития побочных эффектов. Так, среди 167 больных пожилого возраста, получавших одновременно не менее 5 лекарственных средств (в среднем 8 на 1 больного), у 35% был зарегистрирован, как минимум, один нежелательный лекарственный эффект, четверть из которых пришлось устранять в условиях реанимационного отделения [2].

Одной из наиболее частых причин развития нежелательных эффектов комбинированной терапии являются межлекарственные взаимодействия. Выделяют фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие [3]. Установлено, что одновременный прием трех препаратов приводит к клинически значимым межлекарственным взаимодействиям у 6% больных, пяти – увеличивает частоту таких взаимодействий до 50%, а при приеме десяти их частота достигает 100% [4].

Варфарин относится к непрямым антикоагулянтам – веществам, угнетающим свертывающее звено гемостаза. Их прием препятствует формированию тромбов и останавливает рост уже сформированных. Механизм действия варфарина состоит в нарушении метаболизма витамина К, который служит кофактором синтеза II, VII, IX и X факторов свертывания крови [5]. История применения варфарина в клинической практике насчитывает десятки лет, однако при его использовании у части пациентов развиваются нежелательные побочные эффекты. При лечении варфарином пациентам необходим регулярный контроль международного нормализованного отношения (МНО) – лабораторного теста, отражающего состояние свертывающей системы крови. Оптимальное значение МНО на фоне приема варфарина определяется индивидуально для конкретной клинической ситуации и обычно находится в диапазоне 2-3 [6, 7].

Анализ сопоставления средних доз варфарина с достижением оптимального МНО показал, что помимо больных, принимающих «средние» дозы варфарина (2,5-7,5 мг/сут), нередко встречаются пациенты, которым для поддержания терапевтического диапазона МНО достаточно не более 1,0-2,0 мг препарата [8]. Кроме того, существуют больные, у которых поддерживающая доза варфарина превышает 7,5-10 мг/сут. Не следует также забывать, что на фармакологические эффекты варфарина влияет множество факторов, в частности, рацион питания и питья, регулярность приема и правильное дозирование самого препарата, сопутствующая лекарственная терапия [8,9]. В целом принимаемые фармакологические препараты и пищевые продукты могут объяснить до 20% изменчивости дозы варфарина [10].

Однако информированность врачей и пациентов о необходимости тщательного контроля продуктов питания и приема других лекарственных средств большими, находящимися на терапии варфарина, к сожалению, крайне низка [11].

В представленном случае мы описываем наблюдение о снижении эффективности варфарина в результате лекарственного взаимодействия с комбинированным желчегонным препаратом.

### Описание клинического случая

Пациентка 65 лет, госпитализирована в клинику 11.03.2019. В 2017 г. в связи с критическим митральным стенозом ревматического генеза ей было выполнено протезирование митрального клапана (МК) механическим протезом и назначен постоянный прием варфарина. О возможных рисках и особенностях терапии препаратом больная была детально проинструктирована. До момента поступления в клинику пациентка получала рекомендованную терапию варфарином (5 мг/сут) и регулярно (один раз в 2 мес) контролировала МНО, которое в последние полгода было в пределах 2,1-2,5, однако за неделю до поступления при очередном контроле МНО составило 1,4. Пациентка по совету участкового терапевта увеличила дозу варфарина до 6,25 мг/сут, но при повторном измерении МНО через 5 дней оно уменьшилось еще больше и составило 1,2. Возникла реальная угроза тромбоза протезированного МК, что и послужило причиной ее госпитализации.

Объективно: состояние удовлетворительное. Среднего роста, нормального телосложения (рост 168 см, масса тела 72 кг). Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, 16 в мин, хрипов нет. Правая граница сердца – на 1 см кнаружи от правой парастернальной линии, верхняя – 2 межреберье, левая – на 1-1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Деятельность сердца ритмичная, на верхушке и над проекцией МК выслушивается мелодия работы искусственного клапана, шумов нет. Частота сердечных сокращений 62 уд/мин, АД 115/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Пульсация периферических артерий сохранена. Периферических отеков нет. Физиологические опрвления не нарушены.

Результаты обследования: клинические анализы крови и мочи – без изменений. По данным биохимического анализа крови: щелочная фосфатаза – 114 Ед/л (референтные значения 35-105 Ед/л). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, признаки дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому типу.

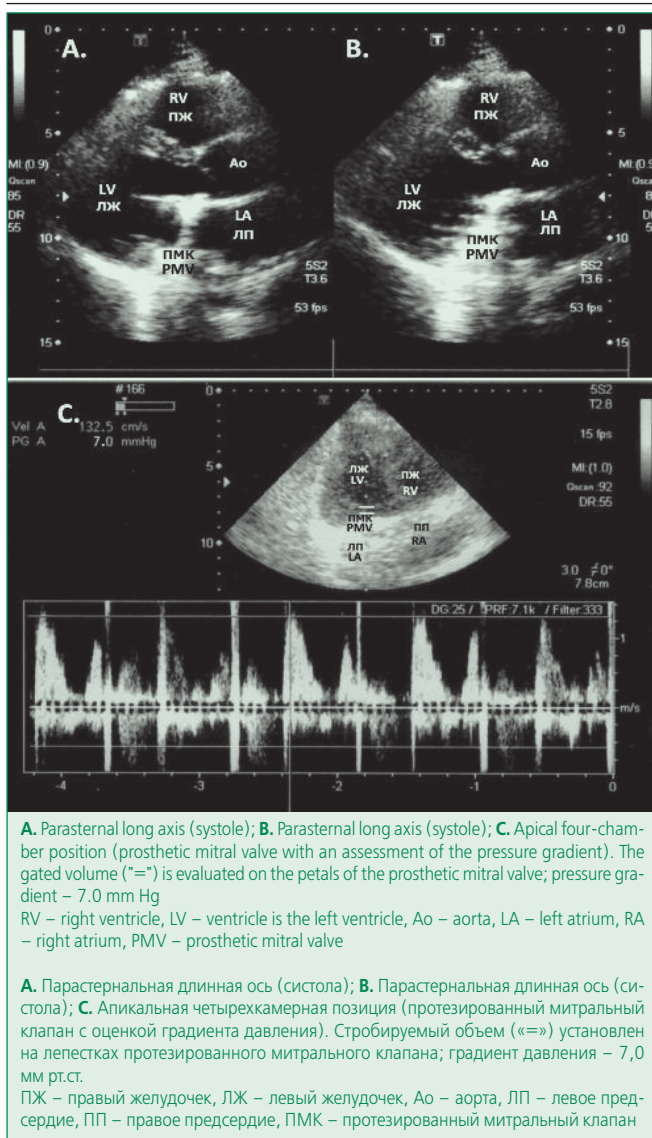


Figure 1. Echocardiogram of the patient  
Рисунок 1. Эхокардиограмма пациентки

**Электрокардиография.** Синусовая брадикардия, ЧСС 58 уд/мин, электрическая ось сердца:  $-30^\circ$ , PQ – 0,22", QRS – 0,06", сглажен зубец Т в отведениях V2-V3, переходная зона (R=S) в V4, RV4<RV5>RV6 (7<16>9 мм).

**Эхокардиография:** состояние после протезирования МК по поводу митрального стеноза IV степени. Функция протезированного МК удовлетворительная, амплитуда движения обоих лепестков достаточная (рис. 1), градиент давления на протезированном МК – 7,0 мм рт.ст. (рис. 1), отсутствует регургитация на запиравательных элементах. Диаметр аорты – 30 мм, переднезадний размер левого предсердия – 43,8 мм; диаметр правого желудочка – 21,7 мм; межжелудочковая перегородка – 9,7 мм; задняя стенка левого желудочка (ЛЖ) – 9,7 мм; масса миокарда ЛЖ – 157 г; индекс массы миокарда ЛЖ – 90,23 г/м<sup>2</sup>; конечно-диастолический объем – 101,3 мл; конечно-систолический объем – 34,2 мл; ударный объем – 67,1 мл;

фракция выброса – 66,2%; фракция укорочения – 36,5%; сердечный индекс ударного объема – 38,6 мл/м<sup>2</sup>; сердечный индекс – 3,09 л/мин/м<sup>2</sup>; давление в легочной артерии – 22,3 мм рт.ст.

При опросе о возможных причинах изменения действия варфарина (вопросы касались изменения рациона питания, питьевого режима, приема новых препаратов, взаимодействующих с варфарином, смены фирмы-производителя препарата) пациентка ответила отрицательно.

При внимательном изучении амбулаторной карты было выяснено, что за 3 нед до поступления в клинику пациентка обращалась к гастроэнтерологу с жалобами на тяжесть в эпигастрии, правом подреберье, тошноту и запоры. В последующем, после осмотра, лабораторного и инструментального обследований у нее была выявлена «дискинезия желчевыводящих путей» и назначен прием комбинированного желчегонного препарата (по 2 табл. 3 р/д после еды). Так как в инструкции к варфарину не было информации о влиянии на его эффект нового препарата, пациентка начала его принимать, при этом субъективно отметила уменьшение тяжести в эпигастрии, правом подреберье, исчезновение явлений желудочной и кишечной диспепсии.

Вместе с тем при изучении состава комбинированного желчегонного препарата нами было выяснено, что в него входят желчь животная сухая (80 мг), экстракт чеснока сухой (40 мг), экстракт крапивы сухой (5 мг) и уголь активированный (25 мг) [12], которые могут снижать антикоагулянтный эффект варфарина. В связи с этим было принято решение отменить комбинированный желчегонный препарат, чтобы оценить его влияние на эффективность варфарина. Уже через три дня МНО у пациентки достигло 2,15.

В последующем при строгом соблюдении режима питания, тщательном пережевывании пищи у пациентки постепенно полностью исчезли диспепсические жалобы, а при дальнейшем контроле (вначале – еженедельном, а затем – ежемесячном) МНО на фоне приема варфарина в дозе 5 мг/сут оставалось в диапазоне 2,3-2,5.

## Обсуждение

Представленный случай демонстрирует фактическую нейтрализацию антикоагулянтного эффекта варфарина после назначения комбинированного желчегонного препарата. В последние годы производство и потребление антикоагулянтных препаратов стремительно растет [13,14]. Варфарин, при его известных ограничениях (сложность изначального подбора дозы, необходимость постоянного мониторинга МНО [5], изменение антикоагулянтной активности при употреблении широкого спектра пищевых продуктов и

лекарственных препаратов [15,16]) остается одним из самых популярных.

С момента внедрения варфарина в клиническую практику (1954 г.) накоплен большой клинический и научный опыт о различных аспектах препарата, эффективность которого была опробована в разных возрастных категориях при различных заболеваниях [17]. По сравнению с другими представителями класса непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) варфарин обладает наименьшей токсичностью, достаточно хорошей управляемостью и прекрасной доказательной базой [17]. Варфарин является фактически единственным препаратом, имеющим доказанный антикоагулянтный эффект при искусственных клапанах сердца [18], «клапанной фибрилляции предсердий», а также заметно превосходит другие антикоагулянты, включая новые оральные антикоагулянты, лучшей приверженностью больных к лечению (благодаря необходимости постоянного измерения МНО), наличием доступного и эффективного антидота при его передозировке [17]. Назначение варфарина не зависит от функции почек, что существенно расширяет возможности его применения.

Отмеченные достоинства варфарина определяют довольно широкую его популярность. Однако больные, использующие варфарин, должны наблюдаться с особым вниманием на предмет возможного изменения его эффективности. С учетом числа больных, принимающих варфарин, и изменения его антикоагулянтной активности под влиянием многих лекарственных препаратов и пищевых продуктов, количество случаев с измененной эффективностью этого представителя антагонистов витамина К довольно высоко. В нашем случае изменение фармакологических свойств варфарина произошло после добавления к терапии популярного и, казалось бы, «безобидного» комбинированного желчегонного препарата. Выше мы отмечали его поликомпонентный состав и считаем необходимым вкратце остановиться на всех его ингредиентах, способных так или иначе повлиять на всасываемость варфарина в желудочно-кишечном тракте и/или снизить эффективность этого антикоагулянта.

*Уголь активированный* (25 мг/табл.), принимаемый даже в незначительных количествах, может снижать всасывание любого препарата, а также адсорбировать лекарственное средство, имеющее печенокишечную циркуляцию.

*Экстракт чеснока сухой* (40 мг/табл.) обладает широким спектром эффектов, включая антибактериальную, противогрибковую, желчегонную, противовоспалительную активность, влияние на липидный обмен, проницаемость и тонус сосудистой стенки.

Проведенные исследования, посвященные фармакокинетике варфарина при одновременном назначе-

нии лекарственных трав, не выявили существенных изменений параметров абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации этого антикоагулянта в комбинации с чесноком [19,20].

Есть сведения, что препараты, содержащие чеснок, препятствуют агрегации и адгезии тромбоцитов [21]. Эффекты чеснока обусловлены подавлением продукции тромбоксана- $A_2$ , которое развивается как результат прямой, неконкурентной ингибиции активности циклооксигеназ [7,21]. Что касается усиления антикоагулянтной активности, то к настоящему времени нет доказательств потенцирования основного эффекта варфарина. Вероятно, происходит суммация антикоагулянтного эффекта варфарина и влияния чеснока на метаболические процессы, задействованные в системе гемостаза. К 2016 г. в литературе имелось 22 сообщения о взаимодействии чеснока и варфарина, причем, как отмечают авторы обзора P.M. Leite с соавт. [7], чеснок действует на несколько звеньев гемостаза, в частности: ингибирует агрегацию тромбоцитов, а также CYP3A4, усиливая метаболизм варфарина. В исследовании M.I. Mohammed Abdul с соавт. [22] не отмечено изменений МНО, как и других параметров фармакодинамики варфарина при одновременном его назначении с чесноком. В общем, препараты чеснока, скорее, обладают проантикоагулянтной активностью [7,23].

*Экстракт крапивы сухой* (5 мг/табл.) обладает желчегонным, кровоостанавливающим, противовоспалительным действием, способствует заживлению ран и снижению уровня сахара крови [12]. В листьях двудомной крапивы, кроме высокого содержания витамина А (около 5000 МЕ в 100 г необработанных листьев), имеется витамин К – эффективный антидот варфарина [24,25]: в 100 г сухих листьев крапивы содержится 0,16-0,64 мг витамина К [25]. В недавно опубликованном исследовании R. Dhoubi с соавт. [26] о различных фармакологических особенностях двудомной крапивы отмечается, что растение обладает вазодилатирующей и антитромбоцитарной активностью.

*Желчь животная сухая* (80 мг/табл.). Нам не удалось найти детальной информации о влиянии экзогенно назначаемой желчи животного происхождения на эффективность варфарина. Есть сведения, что витамин К (антагонист варфарина), как и все жирорастворимые витамины, усваивается вместе с алиментарными жирами, что требует присутствия желчных солей и панкреатического сока для адекватного поглощения из пищеварительного тракта. Поглощение витамина К зависит от его включения в смешанные мицеллы, и для оптимального образования этих мицеллярных структур требуется наличие как желчи, так и панкреатического сока [27]. Не исключено, что со-

держаться в препарате желчь способствовала лучшему усвоению липофильного витамина К. Оказывало ли это влияние на эффективность варфарина и если да, то в какой степени – неизвестно.

Таким образом, проведенный нами литературный обзор позволяет предположить вероятные механизмы снижения эффективности варфарина, наблюдавшиеся у нашей пациентки. Прием комбинированного желчегонного препарата (6 табл./сут) мог привести к снижению всасывания варфарина за счет его адсорбции активированным углем. Кроме того, содержащийся в сухих листьях двудомной крапивы витамин К мог выступать в качестве антагониста антикоагулянтного эффекта варфарина. Содержащаяся в комбинированном желчегонном препарате желчь, возможно, способствовала лучшему всасыванию липофильного витамина К. Антитромбоцитарные эффекты чеснока и крапивы, действующие на функцию тромбоцитов, не изменяли показатели МНО.

## Заключение

Приведенный случай интересен, на наш взгляд, тем, что при широком использовании варфарина с одновременно назначаемыми другими препаратами

существует высокая вероятность употребления медикаментов, в частности, созданных на растительной основе, изменяющих основные фармакодинамические свойства антикоагулянта. Данный случай можно рассматривать как результат назначения медицинским персоналом лекарственного препарата, не входящего в клинические рекомендации (комбинированный желчегонный препарат), без учета потенциального лекарственного взаимодействия.

Необходимо обратить внимание на то, что при использовании варфарина медицинский персонал (врач, медсестра), родственники, ухаживающие лица и сам пациент должны быть тщательно проинструктированы о возможных рисках изменения его активности при изменении характера питания (продукты, напитки), сопутствующей лекарственной терапии и схемы приема самого антикоагулянта.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Maneshina O.A., Belousov J.B. Polypharmacy and drug interactions in the elderly patients. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2008;(3):90-3 (In Russ.) [Манешина О.А., Белоусов Ю.Б. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов. *Качественная Клиническая Практика*. 2008;3:90-3].
- Hanlon J., Schmader K., Koronowski M., et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(8):945-8. DOI:10.1111/j.1532-5415.1997.tb02964.x.
- Otdelenov V.A., Novakova A.I., Karasev A.V., et al. Estimation of the incidence of potentially significant drug-drug interactions in patients with polypharmacy in the general hospital. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2012;21(5):81-5 (In Russ.) [Отделенов В.А., Новакова А.И., Карасев А.В. и др. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2012;21(5):81-5].
- Lazebnik L.B., Konev J.V., Drozdov V.N., Efremov L.I. Polypharmacy: the geriatric aspect of the problem. *Consilium Medicum*. 2007;12:29-34 (In Russ.) [Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. *Consilium Medicum*. 2007;12:29-34].
- Vatutin M.T., Gasendich E.S., Iofe E.I. Case of acquired coagulopathy. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(6):480-2 (In Russ.) [Ватутин Н.Т., Гасендич Е.С., Иофе Е.И. Случай приобретенной коагулопатии. *Архив Внутренней Медицины*. 2018;8(6):480-2]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-6-480-482.
- Dzemeshevich S.L., Panchenko E.P. Anticoagulant therapy in patients with cardiac valve abnormalities. *Russian Medical Journal*. 2001;10:427-30 (In Russ.) [Дзёмешевич С.Л., Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца. *Русский Медицинский Журнал*. 2001;10:427-30].
- Leite P.M., Martins M.A.P., Castilho R.O. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:14-21. DOI:10.1016/j.biopha.2016.06.012.
- Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B., Saidova M.A. Resistance to warfarin in a patient with absolute contraindications to use vitamin K antagonists. *Atherothrombosis Journal*. 2009;1(2):99-104 (In Russ.) [Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Саидова М.А. Резистентность к варфарину у больной с абсолютными показаниями к приему антагонистов витамина К. *Атеротромбоз*. 2009;1(2):99-104].
- Tatsumi A., Kadobayashi M., Iwakawa S. Effect of ethanol on the binding of warfarin enantiomers to human serum albumin. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(4):826-9. DOI:10.1248/bpb.30.826.
- Fung E., Patsopoulos N.A., Belknap S.M., et al. Effect of genetic variants, especially CYP2C9 and VKORC1, on the pharmacology of warfarin. *Thromb Hemost*. 2012;38(8):893-904. DOI:10.1055/s-0032-1328891.
- Al-Arif M.N., Wajid S., Al-Manie N.K., et al. Evaluation of knowledge of health care professionals on warfarin interactions with drug and herb medicinal in Central Saudi Arabia. *Pak J Med Sci*. 2016;2(1):229-233. DOI:10.12669/pjms.321.8902.
- Instructions for use of the drug for medical use of Allochol [cited by Oct 08, 2019]. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ba3f0e46-5098-46e4-933f-172319b8ff7f&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ba3f0e46-5098-46e4-933f-172319b8ff7f&t=) (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аллохол [цитировано 10.08.2019]. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ba3f0e46-5098-46e4-933f-172319b8ff7f&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ba3f0e46-5098-46e4-933f-172319b8ff7f&t=)].
- Bielecki S., Dolim Lee D., Hamad B. The market for oral anticoagulants. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17:617-8. DOI:10.1038/nrd.2018.89.
- Jaiswal P., Shinde S. Anticoagulants market-global opportunity analysis and industry forecast, 2018-2025. Allied Market Research. 2018. [cited by Oct 08, 2019]. Available from: <https://www.allied-marketresearch.com/anticoagulant-drugs-market>.
- Pirmohamed M. Warfarin: the end or the end of one size fits all therapy? *J Pers Med*. 2018;8(3):piiE22. DOI:10.3390/jpm8030022.
- Skirdenko J.P., Nikolayev N.A. New Approaches to Individualized Choice of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):58-64 (In Russ.) [Скиренко Ю.П., Николаев Н.А. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(1):58-64]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-58-64.
- Martsevich S.Y., Lukina Y.V. Warfarin and its Importance in the Era of New Oral Anticoagulants. *Issues of Monitoring the Effectiveness and Safety of Treatment. Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):699-705 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(5):699-705]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705.
- Durães A.R., de Souza Lima Bitar Y., Filho J.A.L., et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with mechanical heart valve: rationale and design of the RIWA Study. *Drugs R D*. 2018;18(4):303-8. DOI:10.1007/s40268-018-0249-5.
- Macan H., Uykimpang R., Alconcel M., et al. Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. *J Nutr*. 2006;136(3 Suppl):793S-795S. DOI:10.1093/jn/136.3.793S.
- Choi S., Oh D.S., Jerng U.M. A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182794. DOI:10.1371/journal.pone.0182794.
- Rahman K. Effects of garlic on platelet biochemistry and physiology. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(11):1335-44. DOI:10.1002/mnfr.200700058.

22. Mohammed Abdul M.I., Jiang X., Williams K.M., et al. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br J Pharmacol.* 2008;154(8):1691-700. DOI:10.1038/bjp.2008.210.
23. Fasinu P.S., Bouic P.J., Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol.* 2012;3:69. DOI:10.3389/fphar.2012.00069.
24. Lutomski J., Speichert H. Die Brennnessel in Heilkunde und Ernährung. *Pharmazie in unserer Zeit.* 1983;12:181-6. DOI:10.1002/pauz.19830120602.
25. Biró-Sándor Z. Assessment report on *Urtica dioica* L., and *Urtica Urens* L., herba. London: European Medicines Agency; 2008.
26. Dhoubi R., Affes H., Ben Salem M., et al. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Prog Biophys Mol Biol.* 2020;150:67-77. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.008.
27. McDowell L.R. *Vitamins in animal and human nutrition.* 2nd Edition. New York: John Wiley & Sons; 2008.

*About the Authors:*

**Nikolay T. Vatutin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Head of Division of Cardiac Surgery and Urgent Cardiology, Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak

**Gennadiy G. Taradin** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Senior Researcher, Division of Cardiac Surgery and Urgent Cardiology, Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak

**Grigorij A. Ignatenko** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of Chair of Propaedeutic and Internal Medicine, Rector of Donetsk National Medical University named after M. Gorky

**Ekaterina S. Gasendich** – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky

**Anastasija V. Harchenko** – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky

**Irina B. Povaljaeva** – MD, Doctor, Department of Functional Diagnostics, Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak

*Сведения об авторах:*

**Ватутин Николай Тихонович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; зав. отделом неотложной кардиологии и кардиохирургии, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

**Тарадин Геннадий Геннадьевич** – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; с.н.с., отдел неотложной кардиологии и кардиохирургии, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

**Игнатенко Григорий Анатольевич** – д.м.н., профессор, чл.корр. НАМН Украины, ректор, зав. кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

**Гасендич Екатерина Сергеевна** – ассистент, кафедра госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

**Харченко Анастасия Владимировна** – ассистент, кафедра госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

**Поваляева Ирина Борисовна** – врач, отделение функциональной диагностики, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака