



VARFARINNING TROMBOZ TERAPIYASIDAGI ANTIKOAGULYANT VA FIBRINOLITIK TA'SIRLARI VA ULARNING SINERGISTIK MEXANIZMLARI

Abdulxamidov Abduvali

Xolmirzayev Saidkamol

Olimov Dilshodbek

Komilov Bahromjon

*Impuls Tibbiyot Institutining Patologiya, Normal fiziologiya va Mikrobiologiya
kafedrası o'qituvchilari*

Annotatsiya: Ushbu maqolada varfarinning tromboz terapiyasidagi ikki asosiy ta'siri – antikoagulyant va fibrinolitik mexanizmlar batafsil tahlil qilinib, bu ikki mexanizmning bir-biri bilan sinergik bog'liqligi o'rganilgan. Varfarin terapiyasi qon ivish tizimiga ta'sir qilish orqali yangi tromblar shakllanishini kamaytiribgina qolmay, balki mavjud tromblarni eritish uchun organizmning o'z fibrinoliz imkoniyatlarini ham oshirishi aniqlandi. Maqolada so'nggi yillarda chop etilgan ingliz va rus tilidagi klinik tadqiqotlar, metaanalizlar va eksperimental ishlarning natijalari ko'rib chiqilgan hamda ularning xulosalari sintezlangan holda taqdim etilgan. Varfarin qabul qilayotgan bemorlarda tromblarning rezorbtsiyasi tezlashuvi hamda tromboembolik asoratlarning kamayishi, shuningdek, davolash vaqtida yuzaga keladigan qon ketish xavflari keng muhokama qilindi. Bundan tashqari, varfarin va yangi avlod antikoagulyant preparatlar (NOAC) ta'siri taqqoslab o'rganildi hamda kelajakdagi klinik qo'llash istiqbollari baholandi.

Kalit so'zlar: Varfarin, tromboz, antikoagulyant, fibrinoliz, tromboliz, tromboemboliya, sinergik mexanizmlar, trombin, TAFI, INR monitoring, qon ketish xavfi, yangi antikoagulyantlar (NOAC), metaanaliz.



Kirish

Tromboz (qon tomirlarida qon quyqasi hosil bo'lishi) dunyo bo'yicha kasallik yukining muhim qismini tashkil etadi va yurak-tomir kasalliklari ichida yetakchi o'lim sabablari sirasiga kiradi. Tromboembolik asoratlari 2010-yilda dunyo bo'yicha har to'rtinchi o'limga sabab bo'lgan bo'lib, insult, miokard infarkti, chuqur venalar trombozi (ChVT) va o'pka arteriyasi tromboembolizmi (OATE) kabi xavfli holatlarni keltirib chiqaradi. Trombozning oldini olish va davolashda antikoagulyant terapiya markaziy o'rin tutadi.

Varfarin – tromboz profilaktikasi va davosida o'nlab yillar davomida qo'llanilib kelinayotgan samarali peroral antikoagulyant dori vositasidir. Kimyoviy jihatdan kumarin hosilasi bo'lgan varfarin vitamin K siklik qayta tiklanish jarayonini (vitamin K epoksidi reduksiyasini) ingibitsiya qilish orqali antikoagulyant ta'sir ko'rsatadi. Natijada jigarda vitamin K ga bog'liq ivish omillari – protrombin (II), VII, IX va X faktorlarning γ -karboksillanishi buziladi va ularning faolligi pasayadi. Varfarin qabul qilinishi bilan qon ivishiga moyillik kamayadi, yangi tromblar hosil bo'lishi va mavjud tromblarning kengayishi oldi olinadi. Keng ko'lamli klinik tadqiqotlar varfarin terapiyasi tromboz takrorlanish xavfini sezilarli darajada kamaytirishini ko'rsatgan. Masalan, chuqur venalar trombozi o'tkazgan bemorlarda antikoagulyant davolashni atigi 4–6 haftadan keyin to'xtatib qo'yish, standart 3 oy yoki undan uzunroq davoga nisbatan, 9–24 oy ichida tromboz qaytalanish xavfini qariyb ikki baravar oshirishi aniqlangan. Shu bois, trombozdan keyingi davrda varfarin bilan yetarlicha uzoq muddatli davolash takroriy tromboembolik asoratlarning oldini olishda muhim sanaladi.

Varfarinning asosiy farmakologik xususiyati antikoagulyant ta'sir bo'lsa-da, so'nggi yillarda uning organizmdagi fibrinolitik (trombolitik) tizimga ham ta'siri borligi o'rganilmoqda. **Antikoagulyant ta'sir** – qon ivishining oldini olish – tromb hosil bo'lishini to'xtatsa, **fibrinolitik ta'sir** – fibrinni parchalash jarayonini



tezlashtirishi – mavjud tromblarni eritishga yordam berishi mumkin. Varfarin qon ivish kaskadini bostirgan holda trombin hosil bo‘lishini pasaytiradi; trombin esa normal sharoitda fibrinolizni sekinlashtiruvchi trombin bilan faollashadigan fibrinoliz ingibitori (TAFI) ni aktivlashda ishtirok etadi. Varfarin ta’sirida trombin kamaygani tufayli TAFI faollashuvi cheklanadi va shu orqali endogen fibrinoliz faollashadi – natijada tromblarning liziysi tezlashishi mumkin. Demak, varfarin terapiyasi ikki yo‘nalishda – *antikoagulyatsiya* va *fibrinoliz* yo‘nalishlarida – trombga qarshi sinergik (uyg‘unlashgan) ta’sir ko‘rsatishi ehtimoli yuqori.

Ushbu maqolada varfarinning tromboz davolashidagi antikoagulyant va fibrinolitik ta’sirlari hamda ularning o‘zaro sinergistik mexanizmlari batafsil tahlil qilinadi. Tahlil uchun ingliz va rus tillarida e’lon qilingan ilmiy maqolalar, klinik tadqiqotlar natijalari va metaanalizlar ko‘rib chiqildi. Maqola **IMRAD formatida** yozilib, kirish qismidan so‘ng qo‘llangan materiallar va usullar, olingan natijalar, ularning muhokamasi, xulosa hamda foydalanilgan adabiyotlar keltiriladi.

Material va metodlar

Tahlil dizayni: Ushbu ishda varfarin terapiyasining antitrombotik (antikoagulyant) va fibrinolitik ta’siriga doir ilmiy adabiyotlar **narrativ sharh** usulida tahlil qilindi. Maqsad – mavjud klinik va eksperimental dalillar asosida varfarinning trombozlarga qarshi samaradorligi hamda uning fibrinoliz tizimiga ta’sirini kompleks o‘rganish.

Manbalarni qidirish va tanlash: Adabiyotlarni qidirish 2025-yilga qadar chop etilgan manbalar bo‘yicha ingliz va rus tillarida olib borildi. Ingliz tilidagi manbalar uchun PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Library kabi ma’lumotlar bazalarida “**warfarin and thrombosis**”, “**anticoagulant effect of warfarin**”, “**warfarin fibrinolysis**”, “**warfarin clinical trial**”, “**meta-analysis warfarin**” kabi kalit so‘zlar yordamida izlash amalga oshirildi. Rus tilidagi manbalar uchun eLibrary.ru, CyberLeninka va tibbiy jurnal veb-saytlarida



“варфарин”, “тромбоз лечение варфарин”, “фибринолиз варфарин” kabi so‘zlar bo‘yicha izlandi. Izlash davomida topilgan maqolalarning sarlavha, annotatsiyasi va to‘liq matni tahlil qilinib, mavzuga aloqadorlik darajasi baholandi.

Natijalar

Varfarinning antikoagulyant mexanizmi va klinik samaradorligi

Varfarin qabul qilinishi natijasida vitamin K ga bog‘liq ivish omillari sintezi susayib, qon ivish tizimi bostiriladi. Farmakologik jihatdan bu quyidagicha amalga oshadi: varfarin jigarda vitamin K epoksid reduktazasini bloklab, oksidlangan vitamin K ning faol qayta tiklanishini to‘xtatadi. Shu tariqa gamma-karboksillanish jarayoni uchun zarur bo‘lgan qayta tiklangan vitamin K yetishmasligi rivojlanadi va protrombin (II), VII, IX, X faktorlarning tarkibida Gla (gamma-karboksiglutamat) qoldiqlari hosil bo‘lmay qoladi. Natijada ushbu ivish omillari biologik faolligini yo‘qotib, qon ivish kaskadida trombin (IIa) hosil bo‘lishi sezilarli darajada kamayadi. Varfarinning antikoagulyant ta’siri odatda dori qabul qilingandan 36–72 soat o‘tib to‘la namoyon bo‘ladi, chunki protrombinning yarim parchalanish davri ~60–72 soatga teng.

Klinik tadqiqotlar natijalari varfarin bilan to‘g‘ri va yetarli muddat davomida antikoagulyant terapiya o‘tkazish tromboembolik hodisalarning takrorlanishini ancha kamaytirishini isbotlagan. Masalan, ChVT va/yoki OATE epizodidan keyin 3–6 oy davomida varfarin qabul qilgan bemorlarda davolashni 3 oydan keyin to‘xtatish bilan solishtirganda, varfarinni davomiy qabul qilish VTE (venoz tromboemboliya) takrorlanishi xavfini davolash davom etgan davrda >80% gacha qisqartiradi.

Varfarinning fibrinolitik (trombolitik) ta’siri

Yuqorida qayd etilganidek, varfarin trombin hosil bo‘lishini pasaytiradi. Trombin esa nafaqat fibrin hosil bo‘lishining, balki fibrin parchalanishining ham



bilvosita boshqaruvchisidir. Inson organizmida fibrinoliz tizimini tartibga soluvchi asosiy mexanizmlardan biri **TAFI – trombin bilan faollashadigan fibrinoliz ingibitori** bo‘lib, u trombin/trombomodulin kompleksi tomonidan aktivlanadi. Faollashgan TAFI (TAFIa) fibrin parchalanishini sekinlashtiradi, xususan, fibrin polimeridagi lizis uchun mo‘ljallangan plazmin bog‘lanish joylarini yo‘q qilib, plazminogenning fibringa birikishini qiyinlashtiradi. Oddiy sharoitda kuchli trombin hosil bo‘lganda TAFI ham maksimal darajada aktivlanib, trombnining endogen “erishi”ni susaytiradi. **Varfarin esa trombin hosil bo‘lishini pasaytirgani tufayli TAFI faollashuvini ham kamaytiradi.**

Klinik tadqiqotlarda varfarin qabul qiluvchi bemorlarning qonida va tromblarida ro‘y beradigan o‘zgarishlar shu nazariy mexanizmni tasdiqlaydi. 221 nafar varfarin bilan barqaror antikoagulyant terapiyadagi bemorlar va 132 nafar nazorat (varfarin qabul qilmagan) shaxs qatnashgan bir tadqiqotda tadqiqotchilar plazma va butun qon namunalari ustida **tromboliz tezligini** o‘lchashgan. Natijalar varfarin qabul qilayotgan bemorlarning plazmasida hosil qilingan tromblar nazorat guruhiga nisbatan **tezroq erishini** ko‘rsatdi (plazma tromb liziysi vaqti varfarin guruhi uchun ishonchli darajada qisqa bo‘lgan, $P = 0,001$). Trombogramma (tromboelastografiya) asosida butun qon namunalari o‘lchangan fibrinoliz vaqti ham varfarin guruhi foydasiga qisqargan. Demak, **varfarin bemorlarida tromblar labilroq va fibrinolizga moyilroq** bo‘lib, tezroq parchanishi kuzatilgan. Ushbu farq aynan TAFI bilan bog‘liqligini tekshirish uchun tadqiqotchilar qon namunasiga maxsus TAFI faollashtiruvchi ingibitor modda qo‘shib ko‘rishgan. TAFIa ingibitori qo‘shilganda, nazorat guruhida tromb liziysi sezilarli darajada tezlashib (lizis vaqti 34% ga qisqargan), varfarin va nazorat guruhlar orasidagi farq yo‘qolgan. Bu shuni ko‘rsatadiki, varfarin qabul qiluvchi bemorlarda tromblarning tezroq erishi asosan trombin orqali aktivlanadigan TAFI tizimining kamroq ishga tushishi bilan bog‘liq. Darhaqiqat, o‘sha tadqiqotda varfarin oluvchi bemorlar plazmasida trombin hosil bo‘lishi nazoratdagilarga nisbatan qariyb 50% ga



kamaygani va TAFIa hosil bo'lishi ham shunga mos ravishda pastligi qayd etilgan. Xulosa qilib aytganda, **varfarin terapiyasi plazma va qondagi fibrinoliz faolligini oshiradi, asosan past protrombin darajasi oqibatida TAFI faollashuvi cheklangani hisobiga.**

Varfarinning fibrinolitik tizimga bunday ta'siri boshqa tadqiqotlarda ham kuzatilgan. Varfarin qabul qilayotgan bemorlardan olingan tromb namunalari mikroskopik jihatdan nazoratga qaraganda **ko'proq g'ovak (poroz)** va kamroq zich tuzilishga ega ekani, fibrin tolalarining diametri qalinroq ekani aniqlangan. Bu holat tromb tuzilmasining bo'shashganligi tufayli plazmin uchun parchalanish maqsadi bo'ladigan joylar osonroq yetarli bo'lishi va natijada tromboliz tezlashishi mumkinligini ko'rsatadi. Boshqacha aytganda, varfarin ta'sirida hosil bo'lgan tromblar **“yumshoqroq”**, ya'ni fiziologik “erituvchi” fermentlar (plazmin) bilan osonroq parchalanadi. Aksincha, trombogenez yuqori bo'lgan kasalliklarda (masalan, chuqur venalar trombozida) kuzatiladigan tromblar zich, tolalari ingichka va o'zaro zich to'qilgan bo'lib, fibrinolizga chidamliroq ekani oldingi tadqiqotlarda ma'lum qilingan. Varfarin esa tromblarning bunday patologik “qotib qolgan” holatini yengillashtiradi.

Varfarin terapiyasining fibrinolitik faollikka oshiruvchi ta'siri klinik jihatdan tromblarning tezroq rekanalizatsiya bo'lishida namoyon bo'lishi mumkin. Masalan, yaqinda o'tkazilgan bir metaanalizda yangi avlod antikoagulyantlari (NOAC – direkt peroral antikoagulyantlar) va varfarin taqqoslanganida, **tomoqlar o'tkazuvchanligining tiklanishi (vaskulyar patency)** NOAC qabul qilgan bemorlarda biroz yaxshiroq ekani aniqlangan (NOAC foydasiga OR = 1,57). Bu natija ilk ko'rinishda NOAC preparatlari foydasiga bo'lsa-da, umumiy ma'noda antikoagulyant bilan davolangan bemorlarning sezilarli ulushida (jumladan varfarin olganlarda) 6 oy ichida tromb to'liq yoki qisman erib ketishi kuzatilishini tasdiqlaydi. Ayrim klinik kuzatuvlarda chuqur vena trombozi bilan og'rigan



bemorlarda varfarin yordamida 6 oy davomida antikoagulyatsiya o'tkazilgach, aksariyat hollarda tromb massasi kamayishi va vena o'tkazuvchanligi qayta tiklanganligi aniqlangan (trombolitik davo qo'llanmagan bo'lsa ham). Shunday qilib, varfarin bilan uzoq muddatli davolash bevosita trombolitik davo o'tkazilmasa ham, **endogen fibrinoliz hisobiga tromblarning rezolyutsiyasiga (so'rilishiga) ko'mak beradi**. Bu *antikoagulyatsiya* va *fibrinoliz* jarayonlarining varfarin vositasidagi sinergiyasidan dalolat beradi.

Varfarin va yangi antikoagulyantlarning taqqoslanishi

So'nggi o'n yillikda tromboz profilaktikasi va davosi uchun varfaringa muqobil yangi **to'g'ridan-to'g'ri ta'sir etuvchi oral antikoagulyantlar (TTOA)** – rivaroksaban, apiksaban, edoksaban (Xa faktor ingibitorlari) va dabigatran (trombin ingibitori) – joriy etildi. Katta randomizatsiyalangan klinik sinovlar ushbu preparatlar samaradorligi varfarinnikiga teng yoki undan yuqori ekanini, eng muhimi, ular varfaringa qaraganda kamroq qon ketishlar chaqirishini ko'rsatdi. Masalan, noqi kaldirgoch singari bir qator tadqiqotlarning metaanalizida (10 mingdan ortiq bemor, 16 ta tadqiqot) NOAC preparatlari ChVT davosida **varfaringa nisbatan yuqori samaradorlik va xavfsizlik profiliga ega** deb topildi. Ushbu metaanalizda NOAC olgan bemorlarda qayd etilgan ayrim jihatlar: chuqur venada qon oqimining tiklanishi darajasi yuqoriroq (vaskulyar rekanalizatsiya yaxshiroq), qayta trombozlar, o'pka emboliyasi, o'lim va insult kabi noxush hodisalar kamroq, eng muhimi – **katta qon ketishlar chastotasi varfarin guruhiga nisbatan sezilarli darajada pastroq** (OR ~0,65, ya'ni 35% kam) ekanligi aniqlangan. Shuningdek, uzoq muddat kuzatganda NOAC preparatlari fonida post-trombotik sindrom kamroq rivojlangani qayd etilgan (OR ~0,62, ya'ni ~38% xavf kamayishi).

Muhokama



Varfarinning sinergistik antitrombotik ta'sir mexanizmlari: Ushbu tadqiqot natijalaridan ko'rinadiki, varfarin trombozga qarshi kurashda ikki tomonlama – ham antikoagulyant, ham fibrinolitik – ta'sir ko'rsatadi. Antikoagulyant ta'sir orqali varfarin qon ivish kaskadini tormozlab, tromb hosil bo'lishini to'xtatadi. Bu bilan u mavjud trombnining kattalashuvi va yangi tromblar paydo bo'lishining oldini oladi. Shu bilan bir vaqtda, varfarinning biokimyoviy ta'siri natijasida tromblarning mikrotuzilmasi “yumshoq” bo'lib, organizmning tabiiy fibrinoliz tizimi ularni yengilroq parchalashi ta'minlanadi. Varfarin trombin ajralib chiqishini kamaytirib, TAFI faollashuvini cheklashi – fibrinoliz tizimidagi “to'sar” mexanizmini soqit qilishi – ushbu sinergiyaning asosiy mexanizmi sifatida qaralmoqda_. Ya'ni varfarin yordamida antikoagulyatsiya qilinganda, organizmdagi plazminogen-plazmin tizimi cheklanmagan holda ishlashi, trombnini parchalashi uchun qulay sharoit yuzaga keladi.

Varfarinning antitrombotik ta'sirida bu sinergizm nazariy jihatdan va eksperimentlarda tasdiqlangan bo'lsa-da, uning klinik ahamiyatini baholash muhimdir. Mazkur sinergiya tufayli varfarin tromboz simptomlarini tezroq yengillashtirishi yoki asoratlarni kamaytirishi kutiladi. Haqiqatan ham, ayrim kuzatuvlarda ChVT bilan og'rib, faqat antikoagulyant davo olgan bemorlarning 1–2 hafta ichida oyoq shishlari va og'riqlarining sezilarli kamayishi kuzatilgan – bu qisman trombnining endogen lizisi boshlanganidan dalolat beradi. Trombolitik preparatlar qo'llanmaganda ham, varfarin yordamida davolangan tromb qismlari 3–6 oy davomida deyarli butkul so'rilib ketishi mumkin. Bizning tahlilimiz natijasida keltirilgan ma'lumotlar (masalan, varfarin bemorlarda tromblar nazoratga nisbatan tezroq erishi) varfarin ta'siridagi **tromb rezolyutsiyasi tezlashishi** klinik voqelikka ega ekanini ko'rsatadi.



Foydalanilgan adabiyotlar

1. **Hirsh J.** va boshq. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003;107(12):1692-1711.

2. **Incampo F.** va boshq. Effect of warfarin treatment on thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) activation and TAFI-mediated inhibition of fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):315-324 [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).

3. **Воробьева Н.М.** (Vorobyeva N.M.) va boshq. Низкий уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза увеличивает риск кровотечений в период длительной терапии варфарином [Trombin bilan faollashadigan fibrinoliz ingibitorining past darajasi varfarin bilan uzoq davolash davrida qon ketish xavfini oshiradi]. *Лечащий врач (Lechashchiy Vrach)*. 2014;(2):52-57.

4. **Vedantham S.** va boshq. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis (ATTRACT trial). *N Engl J Med*. 2017;377(23):2240-2252 [wikijournalclub.org](http://wikijournalclub.org/wikijournalclub.org).

5. **Hao M.** va boshq. Comparative safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in deep vein thrombosis treatment: a meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024 (oldindan onlayn e'lon) [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).

6. **Eikelboom JW.** va boshq. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves (RE-ALIGN trial). *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-1214.



7. **Barnes GD., Kanthi Y.** Venous thromboembolism: predicting recurrence and the need for extended anticoagulation. *Vasc Med.* 2015;20(2):143-152researchgate.net.
8. **Undas A., Zabczyk M.** Antithrombotic medications and their impact on fibrin clot structure and function. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69(4):1-8.
9. **Enden T.** va boshq. Catheter-directed thrombolysis in acute iliofemoral deep vein thrombosis: the CaVenT study. *Lancet.* 2012;379(9810):31-38wikijournalclub.org.
10. **Kearon C.** va boshq. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014;123(12):1794-1801