

Miesto koenzýmu Q10 v suplementačnej liečbe

L. Mistríková, A. Dukát, P. Sabaka, P. Gavorník, L. Gašpar

Súhrn

Koenzým Q10 predstavuje v súčasnosti jeden z možných dietetických liečebných doplnkov ako antioxidant. Jeho prirodzenou funkciou je súčasť na oxidatívnej fosforylácii v mitochondriách. Ku poklesu jeho hladín dochádza ako pri ochoreniach srdca, tak aj u Parkinsonovej chorobe. Pri jeho syntéze hrá dôležitú úlohu farnesyl pyrofosfát. Blokáda tohto kroku má svoj klinický význam pri výskyte myopatie pri liečbe statínmi. Deficit koenzýmu Q10 bol dokázaný pri viacerých klinických stavoch. Medzi ne patria predovšetkým nefrotický syndróm, izolované myopatie, cerebelárna ataxia, encefalomyopatia či závažné multisystémové ochorenia v pediatrii. Liečebný prínos suplementačnou liečbou bol popísaný pri liečbe pacientov s artériovou hypertenziou, chronickým srdcovom zlyhávaním, statínovej myopatie a u stavov pri chemoterapii onkologických ochoreniach. Suplementačná liečba je vo všeobecnosti bezpečná, ale nezriedka je z hľadiska použitej dávky nepostačujúca.

Kľúčové slová

kardiovaskulárna farmakoterapia – liečba – koenzým Q10

Summary

The place of coenzyme Q-10 in supplementation therapy. Coenzyme Q-10 represents at present one of the possible dietary supplements as an antioxidant. Its natural function is the involvement in oxidative phosphorylation in mitochondria. Decreased levels are detected in heart diseases, as well as in Parkinson's disease. Farnesyl pyrophosphate plays an important role in its synthesis. Blocking this step is clinically important in the development of myopathy during treatment with statins. Coenzyme Q-10 deficiency is present in many clinical conditions. These include nephrotic syndrome, isolated myopathies, cerebellar ataxia, encephalomyopathy, or severe multisystemic diseases in paediatrics. Therapeutic benefit of supplementation therapy has been reported in the treatment of patients with arterial hypertension, chronic congestive heart failure, statin myopathy and conditions related to chemotherapy in cancer treatment. Supplementation therapy is generally safe, but the administered dosage is often insufficient.

Keywords

cardiovascular pharmacotherapy – treatment – coenzyme Q-10

Koenzým Q10 je kofaktorom, alebo koenzýmom súčastí energetiky v mitochondriách. Našiel sa vo všetkých bunkách v organizme, pričom najvyššie koncentrácie boli v srdci, mozgu, pečeni a obličkách [1]. Pre svoju hydrofóbnosť má veľkú molekulovú hmotnosť. Prijatý z potravy sa pomaly absorbuje, z tohto dôvodu solubilizované preparáty majú vyššiu biologickú dostupnosť. T_{max} je približne 6 hod a polčas približne 33 hod. Normálny referenčný rozsah v plazme je 0,40–1,91 $\mu\text{mol/l}$ [2]. Pacienti v bežnej praxi nezriedka používajú alternatívne liečivá, dietetické doplnky či rastlinné preparáty, kde je však ich podiel minimálny. Sú ale málo známe nežiaduce liekové interakcie s predpísanými liekmi, ako napr. antidiabetiká, antitrombotiká,

sedatíva a antidepresíva [3,4]. Koenzým Q10 sa v niektorých krajinách radí medzi lieky (Japonsko), niekde medzi dietetické doplnky (USA), inde ho zase pokladajú za alternatívnu medicínu. Liečba však je vo všeobecnosti drahá a náklady na mesačnú liečbu sa pohybujú medzi 30–300 US\$. Nasledujúci prehľad rozoberá niektoré stavy spojené s deficitom koenzýmu Q10 a možnosti suplementačnej liečby.

KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIA

Experimentálne práce na myšiach ukázali, že podanie koenzýmu Q10 viedlo ku zvýšenému vychytávaniu cholesterolu makrofágmi, a tým ku zmenšeniu výskytu aterosklerózy. Bol prítomný

aj pokles oxidovaného LDL v penových bunkách. Prenos uvedených experimentálnych prác do ľudskej patológie aterosklerózy sa ešte stále študuje. Prirodzená látka tak môže nájsť svoje liečebné uplatnenie pri ovplyvnení transportu cholesterolu a zápalu pri rôznych klinických prejavoch aterosklerózy, ako napr. pri ischemickej chorobe srdca [5]. Akokoľvek však, pri celkovom hodnotení štúdií z dostupných databáz benefit v primárnej prevencii kardiovaskulárnych chorôb dokázaný nebol a nedošlo ani ku vplyvu na hladiny lipidov v sére [6]. Podobne pri sledovaniach a hodnotení nedošlo ku významnému ovplyvneniu hodnôt krvného tlaku u pacientov s artériovou hypertenziou.

Benefit v prevencii rôznych foriem aterosklerózy a artériovej hypertenzii dokázaný nebol. Avšak u pacientov liečených statínmi liečba koenzýmom Q10 viedla ku priaznivému ovplyvneniu markerov zápalu a antioxidačného stavu [7]. Je teda možné očakávať, že zvýšením plazmatickej hladiny koenzýmu Q10 môže dôjsť aj ku zníženiu kardiovaskulárneho rizika spôsobeného aterosklerózou. Z tohto dôvodu sa často predpisuje u pacientov, ktorí sú liečení statínmi, keďže tieto priamo znižujú hladiny tohto kofaktora. Avšak je rozdiel medzi hladinami koenzýmu Q10 v plazme alebo v sére a koenzýmom v tkanivách či bunkách [8].

V klinickej farmakoterapii sa v súčasnosti používa viacero liečiv, ktoré sa zahrňujú do jednej skupiny. Nazýva sa CEN (conditionally essential nutrients), ktoré možno označiť ako podmienečne esenciálne výživové látky [9]. Do tejto skupiny patria okrem koenzýmu Q10 aj napr. l-arginín, l-karnitín či propionyl-l-karnitín. V praxi kardiovaskulárnej farmakoterapie sa pri liečbe niektorých kardiovaskulárnych ochorení používajú v monoterapii alebo zriedkavejšie aj v kombináčnej liečbe. Dávkovanie koenzýmu Q10 je bezpečné s 1 200 mg denne, keďže exogénny koenzým Q10 nemení biosyntézu endogénneho koenzýmu Q10 [10]. Nedochoádza ani ku kumulácii v plazme či tkanivách po koenzýmovej liečbe [10]. Dávkovanie, ktoré sa v praxi používa, býva v rozmedzí od 100 mg denne (napr. u hypertenzie) do 400 mg denne (napr. uardiakov) až po viac ako 1 200 mg denne (v neurologických indikáciách, neurodegeneratívnych ochorení, Parkinsonovej chorobe, Huntingtonovej chorobe, Friedreichovej ataxii).

Po použití liečby koenzýmom Q10 u pacientov s artériovou hypertenziou s výsledkami, ktoré nepreukázali významné zníženie hodnôt krvného tlaku, sa pozornosť klinickej farmakoterapie zamerala na sledovanie tejto modalítie liečby u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. Keďže koenzým sa považuje za silnú antioxidačnú látku, syntetizovanú *de novo* v bunkách, a jeho biosyntéza s vekom klesá,

važuje sa o jeho pridaní do štandardnej liečby chronického srdcového zlyhávaní [11,12]. Priemerný pacient so zlyhávaním na suplementačnej liečbe v porovnaní s placebom má zlepšenie vývrhového objemu (76 %), srdcového výdaja (73 %), mierne zlepšenie ejekčnej frakcie, indexu srdca a celkovej pracovnej kapacity [13]. Keď sa sledovali plazmatické hladiny pacientov prijatých na hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie, pacienti s nižšími hodnotami koenzýmu Q10 mali vyššiu mortalitu pre základné ochorenie [14]. Zatiaľ nie je jasné, či je nižšia hladina koenzýmu prognostickým markerom alebo odráža stupeň závažnosti ochorenia. Z podskupinovej analýzy štúdie CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure), kde sa merali hladiny koenzýmu Q10 s ischemickým srdcovým zlyhávaním u 1 191 pacientov, títo mali závažnejší stupeň ochorenia a vyšší vek [15]. Znížená hladina koenzýmu je markerom pokročilosti srdcového zlyhávaní, a nie asociácie s mortalitou, nakoľko rosuvastatín znižoval jeho hladiny [15]. Vzhľadom na veľkú heterogenosť doteraz realizovaných štúdií ešte nie je možné postulovať jednoznačné závery [16]. V súčasnosti sa suplementačná liečba koenzýmom zameriava na skupinu pacientov so statínovou myopatiou [17]. Touto liečbou je možné dosiahnuť významné zvýšenia hladín koenzýmu u týchto pacientov, avšak otázka ovplyvnenia myopatie, ktorá je vo vzťahu ku liečbe statínom, nateraz ostáva otvorenou [18]. Bude vyžadovať realizáciu špecifikovanej a cielenej randomizovanej kontrolovanej štúdie [19].

Dalšiu cieľovú skupinu pre suplementačnú liečbu koenzýmom Q10 predstavujú onkologickí pacienti liečení chemoterapiou, predovšetkým antracyklínmi. Tento druh onkologickej liečby je spojený s toxicitou na pečeň a srdce. Miesto v kardioprotekcii môže predstavovať aj liečba koenzýmom Q10 [20].

ZÁVER

Koenzým Q10 predstavuje esenciálny koenzým alebo kofaktor v bunkách

a mitochondriách. Suplementácia koenzýmom sa v klinickej praxi používa ako alternatívny druh liečby. Definitívne odpovede o jej presných indikáciách by mohli priniesť cieleňé randomizované klinické štúdie, avšak v súčasných ekonomických podmienkach doma i vo svete ich nemožno v blízkej dobe očakávať.

Literatúra

1. Saha SP, Whayne TF Jr. Coenzyme Q-10 in Human Health: Supporting Evidence? *South Med J* 2016; 109(1): 17–21. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000393.
2. Gvozdzáková A. *Mitochondrial Medicine*. Heidelberg: Springer Verlag 2008.
3. Pella D, Mach I. Koenzým Q10 a jeho význam pri kardiovaskulárnych ochoreniach. *Interní Med* 2006; 9: 412–414.
4. Sood A, Sood R, Brinker FJ et al. Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications. *Am J Med* 2008; 121(3): 207–211. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.11.014.
5. Allen RM, Vickers KC. Coenzyme Q10 increases cholesterol efflux and inhibits atherosclerosis through microRNAs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(9): 1795–1797. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303741.
6. Flowers N, Hartley L, Todkill D et al. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD010405. doi: 10.1002/14651858.CD010405.pub2.
7. Lee BJ, Lin YC, Huang YC et al. The relationship between coenzyme Q10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary artery disease. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 792756. doi: 10.1100/2012/792756.
8. Hargreaves IP, Duncan AJ, Heales SJ et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coenzyme Q10: possible biochemical/clinical implications. *Drug Saf* 2005; 28(8): 659–676.
9. Kender BS. Supplemental conditionally essential nutrients in cardiovascular disease therapy. *J Cardiovasc Nurs* 2006; 21(1): 9–16.
10. Hidaka T, Fuji K, Funahashi I et al. Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *Biofactors* 2008; 32(1–4): 199–208.
11. Singh U, Deveraj S, Jialal I. Coenzyme Q10 supplementation and heart failure. *Nutr Rev* 2007; 65(6 Pt 1): 286–293.
12. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S et al. Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure. *Biofactors* 2003; 18(1–4): 91–100.
13. Soja AM, Mortensen SA. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials. *Mol Aspects Med* 1997; 18 (Suppl): S159–S168.
14. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mor-

tality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1435–1441. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.044.

15. McMurray JJ, Dunselman P, Wedel H et al. Coenzyme Q10, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatin multinational study in heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(15): 1196–1204. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.075.

16. Madmani ME, Yusuf S, Tamr AK et al. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD008684. doi: 10.1002/14651858.

17. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(23): 2231–2237.

18. Banach M, Serban C, Sahebkar A et al. Effects of coenzyme Q10 on statin induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(1): 24–34. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.08.021.

19. Banach M, Mikhailidis DP. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Colla Boration Group (LBPMC). In reply – coenzyme Q10 and statin-induced myopathy. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(3): 420–421. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.003.

20. Roffe L, Schmidt K, Ernst E. Efficacy of coenzyme Q10 for improved tolerability of cancer treatments: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22(21): 4418–4424.

MUDr. Lucia Mistríková¹
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP²
MUDr. Peter Sabaka²
doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD.,
mim. prof.²
doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.²
¹Východoslovenský ústav srdcových
a cievnych chorôb, a.s., Košice
²II. interná klinika LF UK a UN
Bratislava
lkyslanova@vusoch.sk