

# Koenzym Q<sub>10</sub> i zastoinowa niewydolność serca: zmieniające się dowody naukowe

Christopher M. Florkowski, Sarah L. Molyneux, Joanna M. Young

Clinical Biochemistry Unit, Canterbury Health Laboratories, Christchurch Hospital, Christchurch, Nowa Zelandia



**Chris Florkowski** pracuje jako konsultant w *Chemical Pathology* w *Canterbury Health Laboratories* w Christchurch w Nowej Zelandii i jest także lekarzem. Autor pełnił wiele funkcji w obrębie *Australasian Association of Clinical Biochemists*, włączając w to funkcję wiceprezydenta ds. edukacji i treningu. Obecnie jest on Prezesem Komitetu *Evidence Based Laboratory Medicine* (c-EBLM) Międzynarodowej Federacji Biochemii Klinicznej (IFCC). Autor interesuje się kwestią, w jaki sposób badania laboratoryjne wpływają na podejmowanie klinicznie istotnych decyzji. Jego zmarły ojciec pochodził z Lwowa. Autor utrzymuje kontakt z wieloma członkami rodziny w Polsce.

## BADANIE Q-SYMBIO I JEGO KONSEKWENCJE

Wyniki niedawno opublikowanego badania klinicznego Q-SYMBIO wskazały, że należy rozważyć suplementację koenzymu Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) jako element terapii podtrzymującej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (CHF) [1]. W podsumowaniu badania Q-SYMBIO stwierdzono, że długotrwałe leczenie chorych z CHF przy użyciu CoQ<sub>10</sub> jest bezpieczne, zmniejsza objawy i powoduje redukcję liczby poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV) [1].

Randomizowane, podwójne zaślepione badanie interwencyjne z grupą kontrolną (RCT) przeprowadzono w wielu ośrodkach w 9 krajach, w tym w Polsce.

Badanie Q-SYMBIO rozpoczynano suplementacją CoQ<sub>10</sub> u pacjentów z CHF. Koncentrowało się ono na ocenie objawów, wartości biomarkerów (BNP) i wynikach odległych.

Łączną liczbę 420 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej CHF losowo przypisano w 2-letnim badaniu prospektywnym do grupy otrzymującej CoQ<sub>10</sub> w dawce 100 mg 3 razy dziennie lub do grupy placebo. Obie interwencje stanowiły dodatek do standardowej terapii. Po 16 tygodniach nie stwierdzono zmian w pierwszorzędkowych punktach końcowych, które obejmowały: klasyfikację czynnościową *New York Heart Association* (NYHA), test 6-minutowego marszu i stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP).

W analizie zgodnej z intencją leczenia (*intention-to-treat*) pierwszorzędowy punkt końcowy (złożone, poważne, niepożądane zdarzenia CV, jak określono w analizie czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia) zanotowano u 15% pacjentów

z grupy otrzymującej CoQ<sub>10</sub> vs. 26% z grupy placebo [ryzyko względne (HR) 0,50; 95% przedział ufności (CI) 0,32–0,80; p = 0,003] (ryc. 1). Analiza zawierała także drugorzędowe punkty końcowe, które wystąpiły istotnie rzadziej w grupie stosującej CoQ<sub>10</sub> w porównaniu z grupą placebo: śmiertelność z powodów CV (9% vs. 16%; p = 0,0026), śmiertelność całkowita (10% vs. 18%; p = 0,018) i liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF) (p = 0,033). Ponadto stwierdzono istotną poprawę w zakresie klasy czynnościowej wg NYHA w grupie otrzymującej CoQ<sub>10</sub> po okresie 2 lat (p = 0,0028).

Badanie Q-SYMBIO jest pierwszym RCT z odpowiednią liczebnością próby, właściwym dawkowaniem i czasem trwania leczenia CoQ<sub>10</sub>, które przeprowadzono w celu oceny skuteczności CoQ<sub>10</sub> w zakresie chorobowości, i co najważniejsze, poważnych, klinicznych punktów końcowych, takich jak śmiertelność w CHF.

Obserwacje te mają swoje implikacje kliniczne, gdyż dostarczyły mocniejszych dowodów naukowych dotyczących interwencji przy użyciu CoQ<sub>10</sub> u pacjentów z CHF. Ponadto CoQ<sub>10</sub> charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i jest łatwo dostępny bez recepty.

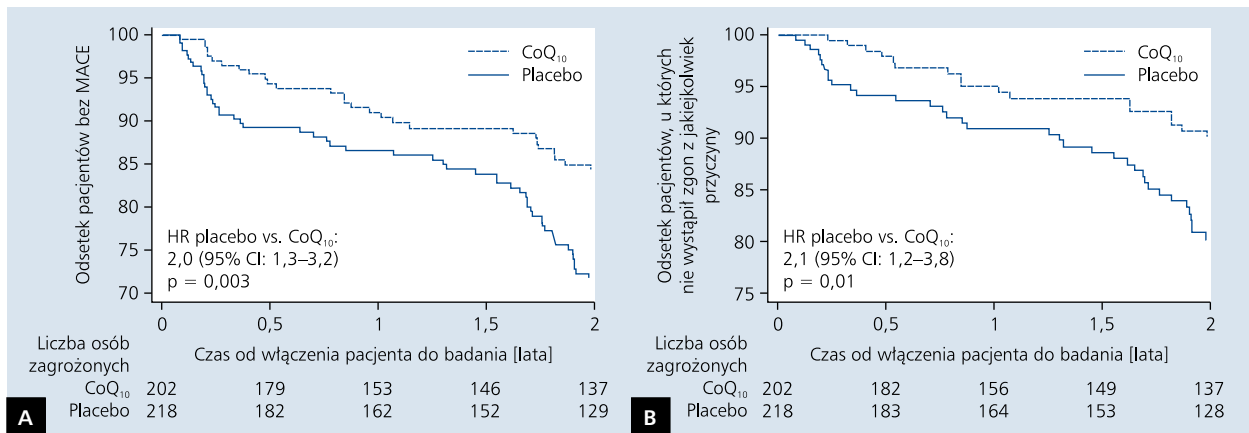
W niniejszym przeglądzie przedstawiono wyjaśnienie kontekstu klinicznego, w którym doszło do powstania badania Q-SYMBIO. Rozpoczynając od znaczenia CoQ<sub>10</sub> w układach biologicznych, omówiono w nim wyniki poprzednich badań dotyczących CoQ<sub>10</sub> i funkcji serca. Obejmowało ono badania obserwacyjne, interwencyjne przed ukazaniem się Q-SYMBIO, metaanalizy [2–4] i przegląd systematyczny Cochrane [5]. Wiadomo, że statyny stosowane do obniżania stężenia

### Adres do korespondencji:

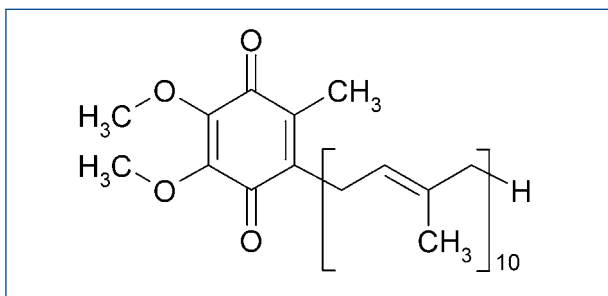
Christopher M. Florkowski, Clinical Associate Professor, Clinical Biochemistry Unit, Canterbury Health Laboratories, P.O. Box 151, Christchurch 8140, New Zealand, tel: +64 3 364 0300, e-mail: chris.florkowski@cdhb.health.nz

Praca wpłynęła: 13.01.2015 r. Zaakceptowano do druku: 19.01.2015 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



**Rycina 1.** Estymacja Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE) (A) i drugorzędowego punktu końcowego w postaci zgonu (B) w grupie stosującej placebo (linia ciągła) i w grupie przyjmującej koenzym Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) (linia przerywana). Na pierwszorzędowy punkt końcowy MACE składały się: hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, mechaniczne wspomaganie krążenia lub pilny przeszczep serca; CI — przedział ufności; HR — ryzyko względne; dane te zostały zaprezentowane po raz pierwszy podczas Kongresu Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Lizbonie w 2013 roku przez grupę badawczą Q-SYMBIO



**Rycina 2.** Koenzym Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) jest 1,4-benzochinonem z izoprenoidowym łańcuchem bocznym. Homologi CoQ, zawierające powtarzające się jednostki izoprenoidowe w łańcuchu bocznym występują zarówno w CoQ<sub>9</sub>, jak i CoQ<sub>10</sub> w osoczu człowieka, przy czym dominuje CoQ<sub>10</sub>

cholesterolu jako element strategii prewencji CV również obniżają stężenie CoQ<sub>10</sub> poprzez działanie na szlak mewanolianu [6]. W niniejszym przeglądzie omówiono obserwacje z badań oceniających interwencje przy użyciu statyn w HF i ich znaczenie kliniczne. Skomentowano również badanie Q-SYMBIO z uwzględnieniem zastrzeżeń i rekomendacji dotyczących przyszłych badań.

### ZNACZENIE KOENZYMU Q<sub>10</sub> W UKŁADACH BIOLOGICZNYCH

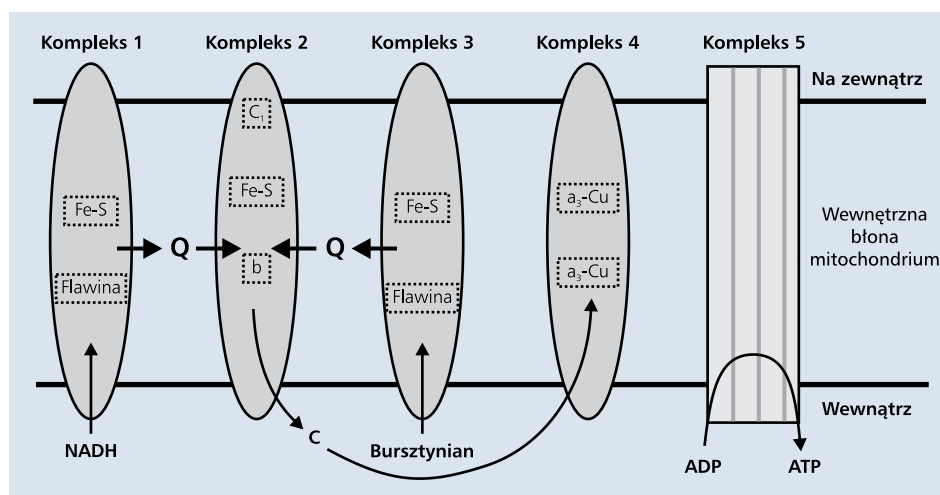
Koenzym Q<sub>10</sub> (ryc. 2), benzochinon z izoprenoidowym łańcuchem bocznym, został po raz pierwszy wyizolowany w 1957 roku z mitochondriów serca wołu przez Fredericka Crane'a w Wisconsin w Stanach Zjednoczonych [7]. Część ta jest obecna w organizmie zarówno w formie

zredukowanej (ubichinon, CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>), jak i utlenowanej (ubichinon, CoQ<sub>10</sub>). Koenzym Q<sub>10</sub> jest lipofilny i transportowany w krążeniu w cząsteczkach lipoprotein. Dlatego też nie jest zaskoczeniem, że osoczowe stężenie CoQ<sub>10</sub> koreluje ze stężeniami cholesterolu oraz lipoproteiny o niskiej gęstości (cholesterol frakcji LDL) w osoczu [8–15]. Koenzym Q<sub>10</sub> jest syntetyzowany endogennie, jak również może pochodzić z diety. Produkty mięsne są największym źródłem CoQ<sub>10</sub> w zwykłej diecie [16].

Koenzym Q<sub>10</sub> jest niezbędnym kofaktorem mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej i kluczowym związkiem w powstawaniu adenozyntrifosforanu (ATP) (ryc. 3). W tym znaczeniu CoQ<sub>10</sub> odgrywa rolę jako przenośnik elektronów, powodując ich transfer z kompleksu 1 (reduktaza NADH-koenzym Q) do kompleksu 3 (kompleks cytochromów bc<sub>1</sub>) lub z kompleksu 2 (dehydrogenaza bursztynianowa) do kompleksu 3. Zredukowana forma CoQ<sub>10</sub> może działać jako przeciwutleniacz, bezpośrednio chroniąc błony biologiczne przed utlenianiem [17], jak również hamując peroksydację lipoprotein w krążeniu [18]. Jak wykazano, suplementacja egzogennej CoQ<sub>10</sub> prowadziła do zwiększenia zawartości CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub> w LDL i zmniejszenia zaburzeń peroksydacji [19]. Jako przeciwutleniacz CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub> może także odgrywać rolę w odzyskiwaniu alfa-tokoferolu, co może mieć korzystne implikacje w patogenezie choroby naczyniowej [20].

### KOENZYM Q<sub>10</sub> I CZYNNOŚĆ SERCA

Znając kluczowe znaczenie CoQ<sub>10</sub> w mitochondrialnym transporcie elektronów i syntezie ATP, nie jest zaskoczeniem, że w miokardium występuje największe stężenie CoQ<sub>10</sub> w porównaniu z innymi tkankami [16]. Uważa się, że jego niedo-



**Rycina 3.** Mitochondrialny łańcuch transportu elektronów; NADH — dinukleotyd nikotynoamidoadeniny; Q — koenzym Q<sub>10</sub>; C — cytochrom C; Fe-S — klaster żelazowo-siarkowy; C<sub>1</sub> — cytochrom C<sub>1</sub>; b — cytochrom b; a<sub>3</sub>-Cu — miedź związana z cytochromem a<sub>3</sub>; ADP — adenosynodifosforan; ATP — adenosynotrifosforan; strzałki wskazują przepływ elektronów przez szlak; reprodukcja za zgodą *Australasian Association of Clinical Biochemists*

bór prowadzi do „głodu energetycznego” miokardium i ma znaczenie patogeniczne w etiologii CHF. U pacjentów z CHF wykazano zmniejszenie stężenia CoQ<sub>10</sub> w miokardium, a ciężkość niedoboru korelowała z nasileniem objawów. Chorzy w IV klasie wg NYHA charakteryzowali się istotnie niższym stężeniem CoQ<sub>10</sub> w próbkach biopsyjnych endokardium niż osoby w I klasie wg NYHA [21].

Istnieją również obserwacje sugerujące, że stres oksydacyjny jest zwiększony u pacjentów z CHF i odwrotnie skorelowany z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) [22] oraz może pozwalać na przewidywanie wyników klinicznych [22]. Koenzym Q<sub>10</sub> może także mieć znaczenie w stabilizowaniu kanałów jonowych zależnych od wapnia w miokardium i w zapobieganiu zużyciu metabolitów niezbędnych do syntezy ATP [23].

### KOENZYM Q<sub>10</sub> I NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Na podstawie badań klinicznych zaobserwowano, że wartość cholesterolu całkowitego wiąże się z przeżyciem w CHF [24, 25]. W badaniu Rauchhaus i wsp. [24] osoczowe stężenie cholesterolu całkowitego było niezależnie związane z całkowitą śmiertelnością wśród osób z CHF. Wykazano, że wzrastające osoczowe stężenie cholesterolu całkowitego miało wartość predykcyjną dotyczącą przeżycia (HR 0,64; 95% CI 0,48–0,86), niezależnie od etiologii CHF, wieku, LVEF i wydolności fizycznej [24]. Mimo że wydawało się to wbrew intuicji, proponowane mechanizmy tej obserwacji wiązano z tym, że cholesterol może ograniczać produkcję cytokin indukowaną lipopolisacharydami oraz że wysokie stężenie cholesterolu może zapewniać większą „rezervę metaboliczną” do radzenia sobie z objawami CHF. Autorzy nie odnieśli się jednak do kwestii CoQ<sub>10</sub>, o którym wiadomo,

że koreluje z osoczowym stężeniem cholesterolu całkowitego i LDL [8–15], co mogłoby tłumaczyć gorsze wyniki u pacjentów z HF i niższym stężeniem cholesterolu. Wyniszczenie sercowe (utrata suchej masy mięśniowej związanej z HF) nie było czynnikiem odpowiadającym za gorsze rokowanie w tej grupie pacjentów, gdyż stężenie lipidów nie różniło się między chorymi z i bez kacheksji, a przeżycie było niezależne od występowania wyniszczenia [24].

W niedawno opublikowanych wynikach badania obserwacyjnego wykazano, że stężenie CoQ<sub>10</sub>, a nie leczenie statynami (znane z obniżania CoQ<sub>10</sub> w CHF [6]), było niezależnym czynnikiem predykcyjnym całkowitej śmiertelności wśród 236 pacjentów z CHF [26]. Nie można było potwierdzić, że wartość cholesterolu wiązała się z przeżyciem w tej grupie [26], jednak we wspomnianym badaniu pacjenci byli starsi i zostali poddani dłuższej obserwacji niż chorzy z badania Rauchhaus i wsp. [24].

Istotne znaczenie, jakie odgrywa CoQ<sub>10</sub> w bioenergetyce miokardium i czynności serca przyczyniło się do powstania licznych badań interwencyjnych i doprowadziło do stworzenia koncepcji badania Q-SYMBIO [1, 27].

### BADANIA INTERWENCYJNE Z KOENZYMEM Q<sub>10</sub> W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

W ciągu ostatnich kilku dekad przeprowadzono kilka badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej w populacji pacjentów z CHF. Oceniano objawy, frakcję wyrzutową, wymiary lewej komory i jakość życia przed i po leczeniu za pomocą CoQ<sub>10</sub>. Mimo że wykazano ogromną poprawę, to poważne wady projektów badań ograniczyły ich zastosowanie [28–35].

Istnieje jednak kilka małych, randomizowanych, zaślepionych badań porównujących CoQ<sub>10</sub> z placebo, które liczą

Tabela 1. Badania oceniające koenzym Q<sub>10</sub> w niewydolności serca w metaanalizie Sander i wsp. [3]

	Wiek	Dawka	Czas trwania leczenia	Etiologia przewlekłej HF	Klasa NYHA	Inne leki w HF
<b>Badania cross-over</b>						
Hofman-Bang, 1995; (n = 69) [45]	61 (10)	100 mg 1 × dz.	3 miesiące (bez wyplukania)	Niedokrwienna i pozaniedokrwienna (idiopatyczna, nadciśnieniowa, zastawkowa, inna)	II–IV (76% w II klasie)	75% digoksyny, 96% diuretyków, 60% ACEI, bez BB
Langsjoen, 1985; (n = 19) [47]	63	33,3 mg 3 × dz.	3 miesiące (bez wyplukania)	Idiopatyczna	III–IV	100% digoksyny, 94% diuretyków, bez ACEI lub BB
Morisco, 1994; (n = 6) [40]	29 (6,7)	50 mg 3 × dz.	1 miesiąc (bez wyplukania)	4 CAD i 2 idiopatyczna	II–IV	Nitraty; bez ACEI lub BB
Pogessi, 1991; (n = 18) [42]	67 (2,3)	50 mg 2 × dz.	2 miesiące	13 idiopatyczna, 7 niedokrwienna (18 osób ukończyło badanie)	II–III	Digoksyna, diuretyki, ACEI
Serra, 1991; (n = 20) [44]	59 (6,6)	60 mg 1 × dz.	1 miesiąc (bez wyplukania)	13 CAD, 7 nadciśnieniowa	II–III	Digoksyna, diuretyki, nitraty
Watson, 1999; (n = 27) [48]	55 (11)	33 mg 3 × dz.	3 miesiące	77% idiopatyczna, 23% niedokrwienna	Średni czas trwania 41 miesięcy, EF < 35%	80% digoksyna, 93% diuretyki, 83% nitraty lub hydralazyna, 100% ACEI, bez BB
<b>Badania w układzie równoległym</b>						
Keogh, 2003; (n = 35) [49]	62 (8)	50 mg 3 × dz.	3 miesiące	Niedokrwienna, zastawkowa, idiopatyczna	II–III; EF < 40%	71% digoksyna, 91% diuretyki, 22% nitraty lub hydralazyna, 100% ACEI, bez BB
Khatta, 2000; (n = 46) [50]	64	200 mg/dobę	6 miesięcy	59% niedokrwienna	III–IV (91% w III klasie); EF < 40%	96% diuretyki, 100% digoksyna, 100% ACEI lub inne wazodylatatory, 78% BB
Munkholm, 1995; (n = 22) [46]	57	100 mg 2 × dz.	3 miesiące	Niedokrwienna lub rozstrzeniowa	II–III; EF < 45%	55% digoksyna, 86% diuretyki, 95% ACEI, bez BB
Judy, 1986; (n = 10) [38]	66	100 mg/dobę	6 miesięcy	Etiologia zróżnicowana	IV	Nieznane
Permanetter, 1992; (n = 25) [41]	52	100 mg/dobę	3 miesiące	Idiopatyczna	I–III (60% w III klasie)	92% digoksyna, 64% diuretyki, 44% nitraty lub nifedipina

ACEI — inhibitor enzymu konwertazy angiotensyny; BB — beta-adrenolityki; CAD — choroba wieńcowa; EF — frakcja wyrzutowa; HF — niewydolność serca; NYHA — *New York Heart Association*

sobie już wiele dekad. Niektóre wyniki badań wykazały, że suplementacja CoQ<sub>10</sub> przez relatywnie krótki czas może poprawić funkcję skurczową i zmniejszać wymiary komory, podczas gdy inne nie udowodniły korzyści w porównaniu z placebo. Można stwierdzić, że te neutralne badania nie miały odpowiedniej mocy do wykrycia korzyści lub przeciwnie, że dodatnie badania mogły dać przeszacowaną wielkość efektu ze względu na małą liczebność próby. Możliwe jest także, że w zależności od etiologii i ciężkości przebiegu HF

pewni pacjenci odpowiadają na suplementację CoQ<sub>10</sub>, a inni nie. Wyniki tych mniejszych badań zostały następnie zebrane w celu zwiększenia mocy i zapewnienia wglądu w rzeczywistą skuteczność CoQ<sub>10</sub>.

Przeprowadzono kilka metaanaliz dotyczących suplementacji CoQ<sub>10</sub> w CHF [3, 36, 37]. Soja i Mortensen [36] dokonali przeglądu 8 podwójnie zaślepionych badań z grupą kontrolną [38–45] i po zastosowaniu suplementacji CoQ<sub>10</sub> odnotowali istotną poprawę w zakresie objętości

wyrzutowej, wskaźnika sercowego i wskaźnika końcowo-rzuczkowego.

W innej metaanalizie Sander i wsp. [3] dokonali przeglądu 12 badań: 10 z nich oceniało frakcję wyrzutową [38, 40–42, 45–50], a 2 — rzut serca [44, 46], z dawkowaniem CoQ<sub>10</sub> w zakresie od 60 do 200 mg/dziennie i okresem leczenia od 1 do 6 miesięcy (tab. 1). Ogólnie stwierdzono poprawę netto frakcji wyrzutowej o 3,7% (95% CI 1,59–5,77), a rzut serca zwiększył się średnio o 0,28 l/min (95% CI 0,03–0,53) [3]. Mimo że nie wykazano, aby wskaźnik sercowy i objętość wyrzutowa same w sobie podlegały wpływowi terapii, do analiz włączono tylko kilka badań oceniających te parametry. Możliwe, że analizy te w związku z tym miały niewystarczającą moc statystyczną.

Na podstawie analizy podgrup w tej metaanalizie wysunięto przypuszczenie, że CoQ<sub>10</sub> może działać poprzez zmniejszenie obciążenia następczego. Dla potwierdzenia tej hipotezy badania obejmujące inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACEI) nie wykazały wzrostu frakcji wyrzutowej. Natomiast w badaniach bez zastosowania ACEI odnotowano 6,7-procentowy wzrost frakcji wyrzutowej. Obserwacja ta sugeruje, że leczenie przy użyciu CoQ<sub>10</sub> może być najlepiej ukierunkowane w przypadku pacjentów nietolerujących ACEI.

Niestety tylko w 1 badaniu, które oceniono w tej analizie [50], zastosowano beta-adrenolityki. Dlatego też nie przeprowadzono analizy podgrup w celu określenia, czy leczenie towarzyszące beta-adrenolitykom, antagonistom receptora dla angiotensyny II lub antagonistom receptora dla aldosteronu podałoby w wątpliwość korzyści wynikające z CoQ<sub>10</sub>.

Biorąc pod uwagę to, że chorzy z cięższą postacią CHF (III i IV klasa wg NYHA) charakteryzują się niższymi stężeniami CoQ<sub>10</sub> w osoczu i miokardium niż pacjenci z mniej nasiloną CHF (I i II klasa wg NYHA), stwierdzono, że osoby z najbardziej nasiloną CHF (IV klasa wg NYHA) odniosą największą korzyść ze stosowania CoQ<sub>10</sub>. Nie zostało to jednak potwierdzone na podstawie analizy podgrup. Można stwierdzić, że w porównaniu z silnie zaawansowaną CHF, w której funkcja miocytów może być bardziej upośledzona, mniej zaburzone serca mogą posiadać kardiomyocyty w większym stopniu możliwe do uratowania, które są zdolne do odpowiedzi na leczenie CoQ<sub>10</sub>. Warto również podkreślić, że we wszystkich dotychczas opublikowanych badaniach interwencyjnych u pacjentów osiągających wyższe stężenia CoQ<sub>10</sub> w osoczu wykazywano lepsze rezultaty kliniczne [27]. Na tej podstawie zasugerowano, że może należałoby mierzyć stężenie CoQ<sub>10</sub> w osoczu w celu identyfikacji osób z wyższym ryzykiem zgonu, którzy mogliby odnieść korzyści z interwencji przy użyciu CoQ<sub>10</sub> [26]. Należy również odnotować, że w tej analizie nie uwzględniono badań oceniających CoQ<sub>10</sub> zawarty w wieloskładnikowych suplementach diety u pacjentów z CHF.

Mimo postępu obserwowanego w zastępczych punktach końcowych w trakcie przygotowywania tej metaanalizy było

relatywnie mało danych na temat CoQ<sub>10</sub> w zakresie twardych punktów końcowych w CHF, takich jak śmiertelność. Stanowiło to podstawę do stworzenia randomizowanego badania z grupą kontrolną, takiego jak Q-SYMBIO, z punktami końcowymi obejmującymi śmiertelność.

Przegląd Cochrane odnosił się do randomizowanych badań z grupą kontrolną, które oceniały korzyści i szkodliwe działanie CoQ<sub>10</sub> w CHF [5]. Zidentyfikowano 7 badań, jednak większość z nich nie raportowała głównych wyników klinicznych i charakteryzowała się małą liczebnością. Wykonanie metaanalizy było możliwe jedynie dla kilku pomiarów fizjologicznych. Istniała też znaczna heterogenność między badaniami [5]. Nie zaobserwowano ogólnego wpływu na śmiertelność. Stwierdzono, że nie było wówczas konieczności wprowadzenia zmian w praktyce klinicznej. Jednocześnie zanotowano, że powinno powstać więcej jakościowych badań o większej liczebności [5].

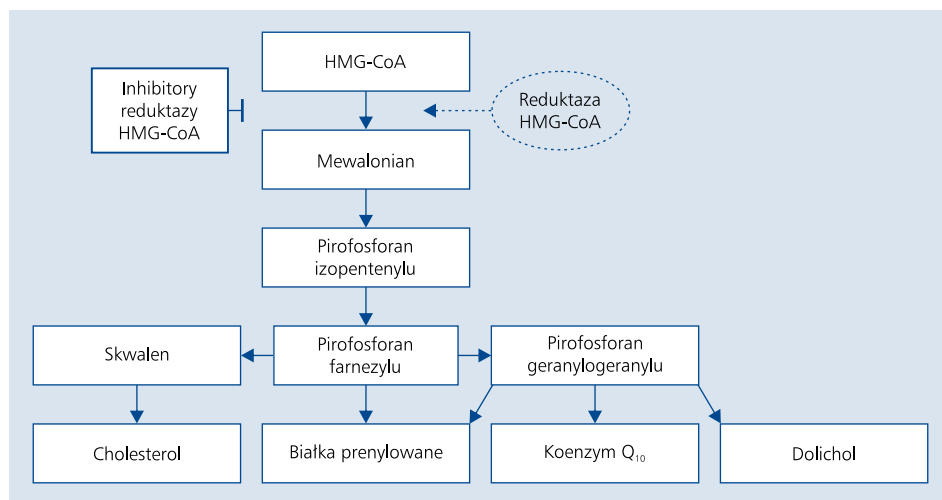
Przegląd Cochrane posłużył do wskazania braków metodologicznych wcześniej przeprowadzanych badań oraz stanowił zachętę do powstania randomizowanego badania z grupą kontrolną, takiego jak Q-SYMBIO [1].

### JAKIE SĄ KONSEKWENCJE STOSOWANIA LECZENIA STATYNAMI?

Pytanie to podniosło kwestię znaczenia statyn. Ze względu na prawdopodobną etiologię niedokrwienną u wielu pacjentów z CHF powstało pytanie, czy stosowanie statyn w tej grupie chorych może przynieść korzyści czy też nie [51]. Mimo że spodziewalibyśmy się, że leki te oddziałują korzystnie poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu, obniżają one również CoQ<sub>10</sub> [6], co wynika z mechanizmu działania poprzez wspólny szlak mewalonianu (ryc. 4). W badaniu *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA)* nie wykazano jednak zmniejszenia poważnych zdarzeń naczyniowych u starszych pacjentów ze skurczową HF [52].

Podobnie w badaniu GISSI-HF (obejmowało ono pacjentów z CHF o etiologii zarówno wieńcowopochodnej, jak i niewieńcowopochodnej), nie zaobserwowano redukcji niepożądanych zdarzeń naczyniowych przy zastosowaniu rosuwastatyny [53].

Wiarygodnym wytłumaczeniem tej obserwacji może być zmniejszenie stężenia CoQ<sub>10</sub>. Jak wykazali Strey i wsp. [54], proces ten zachodzi u pacjentów z pozawieńcową HF. Udowodniono, że atorwastatyna w dawce 40 mg powodowała zmniejszenie stężenia CoQ<sub>10</sub> o 33% u chorych z pozawieńcową HF, choć nie przekreślało to poprawy funkcji śródbrzońka [54]. Wystąpił również istotny związek ( $r = -0,585$ ;  $p = 0,011$ ) między zmniejszeniem CoQ<sub>10</sub> a poprawą czynności śródbrzońka ocenianą za pomocą pletyzmografii na przedramieniu. Sugeruje to, że poprawa czynności śródbrzońka przy zastosowaniu atorwastatyny jest osiągnięta wskutek „nie-lipidowych, plejotropowych” szlaków metabolicznych. Badanie to podniosło kwestię znaczenia CoQ<sub>10</sub> jako poten-



**Rycina 4.** Szlak miewalonianu. Hamowanie reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) przez statyny prowadzi do zmniejszenia produktów szlaku obejmujących cholesterol i koenzym  $Q_{10}$ ; reprodukcja za zgodą *Australasian Association of Clinical Biochemists*

cialnego markera zastępczego do oceny poprawy czynności śródbłonna w naczyniach oporowych. Powstała również hipoteza, że dalsze korzyści mogą wzrastać wraz z jednoczesną suplementacją  $CoQ_{10}$ .

Badacze z projektu CORONA mierzyli następnie osoczowe stężenie  $CoQ_{10}$  w uprzednio ustalonym podzbiorze 1191 pacjentów ze skurczową HF o etiologii niedokrwiennej i odnieśli to do wyników klinicznych. Chorzy z niższym stężeniem  $CoQ_{10}$  byli starsi i mieli bardziej zaawansowaną HF. Śmiertelność była istotnie wyższa wśród osób z najniższymi w porównaniu z najwyższym tercylem w analizie jednozmiennikowej (HR 1,50; 95% CI 1,04–2,6;  $p = 0,03$ ), lecz nie w analizie wielozmiennikowej. W przeciwieństwie do obserwacji z wcześniejszego, podobnego badania [26] nie wykazano, aby  $CoQ_{10}$  stanowił niezależną zmienną prognozytyczną w HF [55].

Biorąc pod uwagę te obserwacje oraz skomplikowaną, wzajemną zależność cholesterolu, terapii statynami i wyników klinicznych uzyskanych wśród pacjentów z HF, można zaproponować dalsze badania obejmujące ramię suplementacji  $CoQ_{10}$  wraz z leczeniem statynami. Celem takiego postępowania byłoby potwierdzenie poprawy wyników klinicznych, której w badaniu CORONA nie wykazano [52].

Sprzeczne rezultaty tych badań obserwacyjnych również stały się impulsem do utworzenia dobrego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną.

#### JAKIE JEST ZNACZENIE KOENZYMU $Q_{10}$ DLA CZYNNOŚCI SERCA W INNYCH WARUNKACH KLINICZNYCH?

Suplementacja  $CoQ_{10}$ , jak również selenu w grupie starszych mieszkańców gmin zmniejszało progresję wzrostu napięcia ścian serca zmierzoną za pomocą biomarkera sercowego:

NT-proBNP. Odnotowano też redukcję śmiertelności CV, głównie wśród tych uczestników badania, u których wyjściowe stężenie osoczowego NT-proBNP było w zakresie od 2. do 4. kwintyla peptydu [56]. Można to zinterpretować jako obserwację wskazującą, że odpowiedź terapeutyczna może być bardziej wyrażona na wczesnym etapie rozwoju dysfunkcji serca. Ponadto przesłanka ta może stanowić podstawę do zainicjowania większych badań randomizowanych oceniających wpływ  $CoQ_{10}$  i selenu u pacjentów z HF.

#### KOMENTARZ

W podsumowaniu badania Q-SYMBIO stwierdzono, że suplementacja  $CoQ_{10}$  zmniejsza nasilenie objawów i obniża śmiertelność oraz poważne, niepożądane zdarzenia CV u pacjentów z CHF [1]. Godny uwagi jest jednak fakt, że odnotowano długi okres „dojrzenia” badania — od powstania [27] do pełnej publikacji [1]. Jak wskazali autorzy,  $CoQ_{10}$  jest substancją niepodlegającą procedurom patentowym, z niskim budżetem i trudno było uzyskać porównywalną rekrutację w rywalizacji z badaniami farmaceutycznymi stosującymi licencjonowane leki [1]. Może to choć w części tłumaczyć, dlaczego badanie nie zostało zakończone zgodnie z oryginalnym planem rekrutacji. Dobrze udokumentowano stosowanie leków, jednak trudno jest uzyskać pewność, że poszczególni pacjenci byli optymalnie leczeni i mogą występować różnice w praktyce między krajami. Dwie grupy terapeutyczne były dobrze dobrane pod względem wyjściowej charakterystyki obejmującej czas trwania CHF. Stężenie NT-proBNP uległo zmniejszeniu o więcej niż połowę w obu grupach po 106 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Sugeruje to, że najciężej chorzy pacjenci umarli.

Niedobór  $CoQ_{10}$  jest powiązany z kilkoma zaburzeniami klinicznymi. W niektórych z nich, np. w CHF, istnieje wiary-

godna przesłanka wyjaśniająca, dlaczego suplementacja może przynosić kliniczną korzyść. Dowody naukowe potwierdzające terapeutyczną rolę CoQ<sub>10</sub> w CHF jednak nadal ewoluują. Mimo że wyniki Q-SYMBIO stanowią punkt zwrotny, jest to względnie małe badanie w kontekście standardów farmaceutycznych. W celu zainspirowania postępowania klinicznego na większą skalę badanie to powinno zostać niezależnie powtórzone. Pozostaje mieć nadzieję, że niedawno opublikowane badanie Q-SYMBIO [1] wzbudzi dalsze zainteresowanie i zainspiruje podejmowanie takich prób interwencyjnych w przyszłości.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

- Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol Heart Failure*, 2014; 2: 641–649.
- Soja A, Mortensen S. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials. *Mol Aspects Med*, 1997; 18 (suppl.): S159–S168.
- Sander S, Coleman CI, Patel AA et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2006; 12: 464–472.
- Fotino A, Thompson-Paul A, Bazzano L. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2013; 97: 268–275.
- Madmani ME, Solaiman AY, Tamr AK et al. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 9: CD008684.
- Folkers K, Langsjoen P, Willis R et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87: 8931–8934.
- Crane FL, Hafezi Y, Lester RL, Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta*, 1957; 25: 220–221.
- Molyneux SL, Florkowski CM, Lever M, George PM. Biological variation of coenzyme Q10. *Clin Chem*, 2005; 51: 455–457.
- Kontush A, Reich A, Baum K et al. Plasma ubiquinol-10 is decreased in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis*, 1997; 129: 119–126.
- Kaikkonen J, Nyssönen K, Tuomainen TP et al. Determinants of plasma coenzyme Q10 in humans. *FEBS Lett*, 1999; 443: 163–166.
- Edlund PO. Determination of coenzyme Q10,  $\alpha$ -tocopherol and cholesterol in biological samples by coupled-column liquid chromatography with coulometric and ultraviolet detection. *J Chromatogr*, 1988; 425: 87–97.
- Legendijk J, Ubbink JB, Delport R et al. Measurement of the ratio between the reduced and oxidized forms of coenzyme Q10 in human plasma as a possible marker of oxidative stress. *J Lipid Res*, 1996; 37: 67–75.
- Tomasetti M, Littarru GP, Stocker R, Allegra R. Coenzyme Q10 enrichment decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Free Radic Biol Med*, 1999; 27: 1027–1032.
- Wolters M, Hahn A. Plasma ubiquinone status and response to six-month supplementation combined with multivitamins in healthy elderly women: results of a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Int J Vit Nutr Res*, 2003; 73: 207–214.
- Menke T, Niklowitz P, de Sousa G et al. Comparison of coenzyme Q10 plasma levels in obese and normal weight children. *Clin Chim Acta*, 2004; 349: 121–127.
- Weber C, Bysted A, Hølmer G. The coenzyme Q10 content of the average Danish diet. *Int J Vitam Nutr Res*, 1997; 67: 123–129.
- Mellors A, Tappel AL. The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquinone and ubiquinol. *J Biol Chem*, 1966; 241: 4353–4356.
- Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does  $\alpha$ -tocopherol. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88: 1646–1650.
- Mohr D, Bowry VW, Stocker R. Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta*, 1992; 1126: 247–254.
- Sohal RS. Coenzyme Q and vitamin E interactions [review]. *Methods Enzymol*, 2004; 378: 146–151.
- Folkers K, Vadhanavikit S, Mortensen SA. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985; 82: 901–904.
- Belch JJ, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J*, 1991; 65: 245–248.
- Tsutsui T, Tsutamoto T, Wada A et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 957–962.
- Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1933–1940.
- Anker SD, Clark AL, Winkler R et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure: results from two observational studies with 5200 patients. *Int J Cardiol*, 2006; 112: 234–242.
- Molyneux SL, Florkowski CM, George PM et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1435–1441.
- Mortensen SA. Overview on coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of “Q-symbio”: a multinational trial. *Biofactors*, 2003; 18: 79–89.
- Baggio E, Gandini R, Plancher AC et al. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. *CoQ10 Drug Surveillance Investigators. Molec Aspects Med*, 1994; 15 (suppl.): S287–S294.
- Rengo F, Abete P, Landino P et al. Role of metabolic therapy in cardiovascular disease. *Clin Investig*, 1993; 71 (suppl.): S124–S128.
- Sacher HL, Sacer ML, Landau SW et al. The clinical and hemodynamic effects of coenzyme Q10 in congestive cardiomyopathy. *Am J Ther*, 1997; 4: 66–72.
- Langsjoen PH, Folkers K, Lyson K et al. Effective and safe therapy with coenzyme Q10 for cardiomyopathy. *Klin Wochenshr*, 1988; 66: 583–590.
- Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q10 therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 521–523.
- Langsjoen PH, Langsjoen A, Willis R, Folkers K. Treatment of hypertrophic cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Mol Aspect Med*, 1997; S145–S151.
- Soongswang J, Sangtawesin C, Durongpisitkul K et al. The effect of coenzyme Q10 in idiopathic chronic dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiol*, 2005; 26: 361–366.
- Lampertico M, Comis S. Italian multicenter study on the efficacy and safety of coenzyme Q10 as adjuvant therapy in heart failure. *Clin Investig*, 1993; 71 (8 suppl.): S129–S133.
- Soja A, Mortensen S. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials. *Mol Aspects Med*, 1997; 18 (suppl.): S159–S168.
- Fotino A, Thompson-Paul A, Bazzano L. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2013; 97: 268–275.
- Judy WV, Hall JH, Toth PD, Folkers K. Double blind-double crossover study of coenzyme Q10 in heart failure. *Biomed Clin Aspects Coenzyme Q*, 1986; 5: 315–323.

39. Judy WV, Folkers K, Hall JH. Improved long-term survival in coenzyme Q10 treated chronic heart failure patients compared to conventionally treated patients. In: Folkers K, Littarru GP, Yamagami T eds. *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam 1991; 291–298.
40. Morisco C, Nappi A, Argenziano L et al. Noninvasive evaluation of cardiac hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure: effects of short-term coenzyme Q10 treatment. *Mol Aspects Med*, 1994; 15: S155–S163.
41. Permanetter B, Rössy W, Klein G et al. Ubiquinone (coenzyme Q10) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 1992; 13: 1528–1533.
42. Poggesi L, Galanti G, Comeglio M et al. Effect of coenzyme Q10 on left ventricular function in patients with dilative cardiomyopathy. A medium-term randomised double-blind study versus placebo. *Curr Ther Res Clin Exp*, 1991; 49: 878–886.
43. Schneeberger W, Müller-Steinwachs J, Anda LP et al. A clinical double blind and crossover trial with coenzyme Q10 on patients with cardiac disease. In: Folkers K, Yamamura Y eds. *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam 1986; 325–333.
44. Serra G, Lissoni F, Piemonti C, Mazzola C. Evaluation of CoQ10 in patients with moderate heart failure and chronic stable effort angina. In: Folkers K, Littarru GP, Yamagami T eds. *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam 1991; 327–338.
45. Hofman-Bang C, Rehnqvist N, Swedberg K et al. Coenzyme Q10 as an adjunctive in the treatment of chronic congestive heart failure. *J Card Fail*, 1995; 1: 101–106.
46. Munkholm H, Hansen HH, Rasmussen K. Coenzyme Q10 treatment in serious heart failure. *Biofactors*, 1999; 9: 285–289.
47. Langsjoen P, Vadhanavikit S, Folkers K. Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985; 82: 4240–4244.
48. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A et al. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 1549–1552.
49. Keogh A, Fenton S, Leslie C et al. Randomised double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 therapy in class II and III systolic heart failure. *Heart Lung Circ*, 2003; 12: 135–141.
50. Khatta M, Alexander BS, Krichthen CM et al. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 2000; 132: 636–640.
51. Cleland JGF, Swedberg K, Poole-Wilson PA. Successes and failures of current treatment of heart failure [review]. *Lancet*, 1998; 352: S119–S128.
52. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2248–2261.
53. GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 1223–1230.
54. Strey CH, Young JM, Molyneux SL et al. Endothelium-ameliorating effects of statin therapy and coenzyme Q10 reductions in chronic heart failure. *Atherosclerosis*, 2005; 179: 201–206.
55. McMurray JJV, 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: 1196–1204.
56. Johansson P, Dahlstrom O, Dahlstrom U, Alehagen U. Effect of selenium and CoQ10 on the cardiac biomarker NT-proBNP. *Scand Cardiovasc J*, 2013; 47: 281–288.