

Prof. dr. hab. Józef Drzewoski

Farmakologia kliniczna koenzymu Q₁₀

Naprawdę nic nie zasługuje na wiarę mniej niż prawda - tak bya nieprawdopodobna...
(Roman Bratny)

W ciągu czterech lat, które upłynęły od pierwszego wydania monografii, wiedza o roli koenzymu Q10 w stanach fizjologicznych i patologicznych znacznie się poszerzyła. Dostarczono bowiem dalszych, obiektywnych dowodów eksperymentalnych na to, że niedobór koenzymu Q10 w organizmie człowieka zaburza czynności wielu tkanek i narządów. Stworzyło to zatem solidniejsze podstawy dla racjonalniejszego wykorzystania tego związku w terapii różnych chorób.

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w drugiej połowie lat 90-tych wspierają dotychczasowe obserwacje sugerujące pozytywne skutki terapeutyczne tego leku w różnych stanach patologicznych, zwłaszcza w chorobach układu krążenia.

Przykładem są liczne obserwacje poczynione u osób z chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością krążenia i nadciśnieniem tętniczym. Wskazują one na istotną poprawę stanu klinicznego i parametrów hemodynamicznych w tej grupie pacjentów. Zanotowano korzystne działanie koenzymu Q10 również w niektórych chorobach mięśni, układu nerwowego, skóry, przyzębia, cukrzycy typu 2 i w zespołach niedoborów immunologicznych. Zebrano dane wskazujące na możliwość szerszego wykorzystywania antyoksydacyjnych właściwości tego związku w terapii chorób, w których patogenezie podejrzewa się udział wolnych rodników. W opracowaniu przedstawiono podstawowe informacje dotyczące mechanizmów działania CoQ10, właściwości farmakokinetycznych oraz wyniki badań klinicznych nad przydatnością tego niezwykle interesującego leku w różnych jednostkach chorobowych.

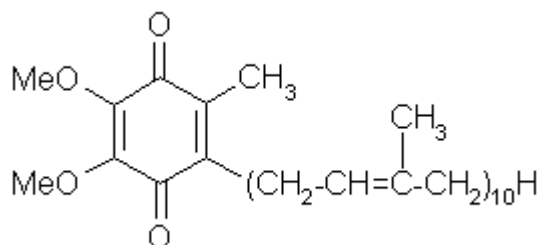
Józef Drzewoski

1. BIOSYNTETA I UDZIAŁ KOENZYMU Q W METABOLIZMIE KOMÓRKI *

Wstęp

W roku 1940 Morre i Rajagopal [191] stwierdzili, że we frakcji lipidowej uzyskanej z mitochondriów wątroby szczura występuje wrażliwa na zasady substancja, charakteryzująca się prążkiem widma o długości 275 nm. W 10 lat później Morton [196] odkrył w śluzówce jelita cienkiego związek o podobnych właściwościach, a wkrótce potwierdzono jego obecność w wielu narządach różnych gatunków zwierząt [29,72]. Początkowo sądzono, że związek ten, nazwany koenzymem Q, ma strukturę steroidu, szybko jednak ustalono, że należy on do chinonów. Powszechność jego występowania sprawiła, że określono go także mianem ubichinonu (wszechobecny !) [195].

Ustalenie struktury koenzymu Q jako 3-dimetoksy-5-metylo- 6-poliprenylo-1,4-benzochinonu (ryc.1) zawdzięczamy grupie Mortona i Greena [166, 197, 233].



Rycina 1. Struktura koenzymu Q (ubichinonu)

Uzyskano dane, że występuje wiele homologów koenzymu Q, różniących się długością łańcucha poliprenylowego. Z drożdży i pleśni wyizolowano ubichinony zawierające łańcuch poliprenylowy zbudowany z sześciu, siedmiu, ośmiu i dziewięciu jednostek izoprenoidowych [167, 168]. Koenzym Q u człowieka zawierający łańcuch poliprenylowy zbudowany z dziesięciu jednostek izoprenoidowych [108], określa się mianem koenzymu Q10 (CoQ10). Obecność CoQ10 stwierdzono początkowo w mitochondriach, a następnie we frakcji mikrosomalnej oraz w jądrach komórkowych [3].

Biosynteza koenzymu Q [rozdział opracowany we współpracy z prof. dr hab. med. Januszem]

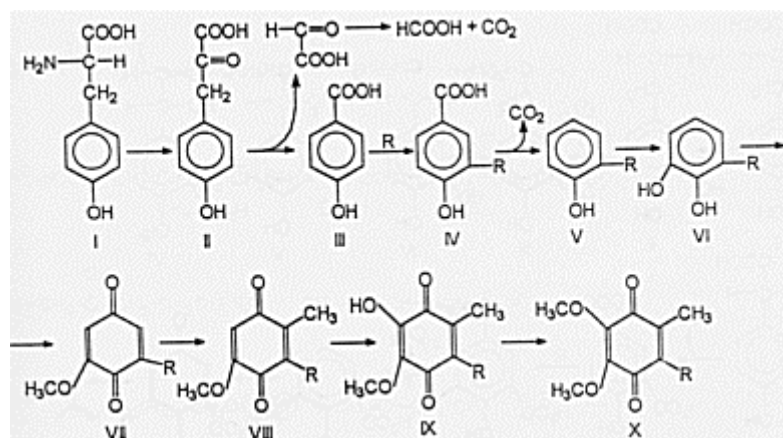
Koenzym Q jest syntetyzowany we wszystkich tkankach i komórkach w ilości wystarczającej do wypełniania swojej roli w warunkach prawidłowej homeostazy organizmu. W stanach chorobowych, upośledzających funkcję tkanek i narządów, biosynteza lokalna jest niewystarczająca i wymaga redystrybucji drogą krwionośną celem uzupełnienia jego zawartości [43]. Koenzym Q powstaje z tyrozyny i kwasów tłuszczowych, przy czym kluczowym metabolitem syntezy pierścienia koenzymu Q jest 4-hydroksybenzoesan bądź 3-metoksy 4-hydroksybenzoesan [88]. Podobną rolę w syntezie grupy poliprenylowej spełnia farnezylopirofosforan.

4-hydroksybenzoesan tworzy się w wyniku deaminacji tyrozyny do 4-hydroksyfenylopirogronianu i jego dekarboksylacji (schemat 1, I-III); 3-metoksy 4-hydroksybenzoesan powstaje w następstwie alternatywnego przekształcenia tyrozyny do amin katecholowych i kwasu migdałowego (schemat 2, I-VIII) [266]. Synteza grupy

poliprenylowej rozpoczyna się od powstania 3-hydroksy 3-metyloglutarylo koenzymu A (HMG-CoA), który po redukcji i fosforylacji przekształcony zostaje do 3-fosfo 5-pirofosfomewalonianu (schemat 3, I -V). W następstwie działania dekarboksylazy oraz izomerazy związek V zamieniony zostaje na dwie jednostki pirofosfoizoprenowe. Powstaje z nich farnezylopirofosforan, będący poliprenolem trójczłonowym (schemat 3, VI-IX). Transprenylotransferaza wydłuża farnezylopirofosforan do dziesięcioczłonowego poliprenylofosforanu, z którego następnie dziesięcioczłonowa jednostka poliprenylowa przeniesiona zostaje na 4-hydroksybenzoestan (bądź - alternatywnie - na 3-metoksy 4-hydroksybenzoestan) w reakcji katalizowanej przez transferazę poliprenylową [160]. Powstający w ten sposób 4-hydroksy- 3-poliprenylobenzoestan (schemat 1, IV, schemat 3, XII) po dekarboksylacji, kolejnych hydroksylacjach i metylacjach dokonujących się z udziałem S-adenozylometioniny przekształca pierścień benzenowy w chinonowy i ostatecznie prowadzi do koenzymu Q (schemat 1, V - X, schemat 2, X - XIV) [179]. Należy zauważyć, że przedstawiony w schemacie 3 szlak metaboliczny zwany szlakiem mewalonianu, prowadzi także do syntezy dolicholu, a w końcowym etapie (po syntezie skwalenu z farnezylopirofosforanu i przemianie skwalenu w kilka dalszych metabolitów) do syntezy cholesterolu. Związek pomiędzy syntezą koenzymu Q i syntezą cholesterolu potwierdziły badania, w których szybkość powstawania obu związków mierzona była w obecności inhibitorów przemiany HMG-CoA w mewalonian. Badania te wykazały, że hamowanie syntezy mewalonianu nie tylko obniża stężenie cholesterolu we krwi, ale również zmniejsza zawartość koenzymu Q w sercu, mięśniach szkieletowych, wątrobie i w innych tkankach [4].

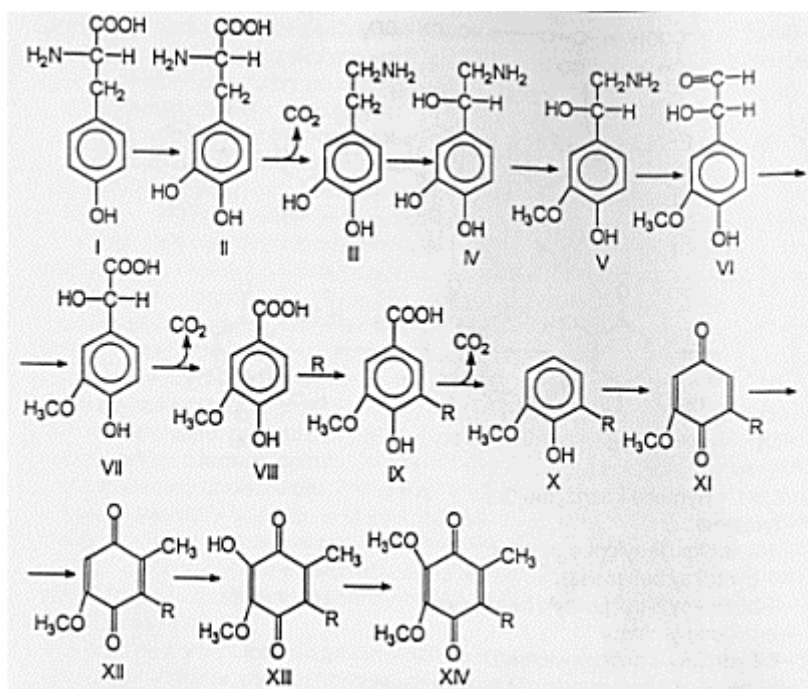
Biosynteza ubichinonu ulega zwiększeniu w warunkach stresu oksydacyjnego, w wyniku działania zimna, wysiłku fizycznego i hormonów tarczycy. Ostatnie badania wskazują również, że produkty rozpadu CoQ powstające w wyniku peroksydacji lipidów mogą stymulować biosyntezę związku macierzystego [68]. Willis i wsp. sugerują, że biosynteza CoQ jest sprawniejsza w obecności witaminy B6 [258].

Fibraty należące do grupy leków działających na tzw. receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów (peroxisome proliferator - activated receptor - PPAR), zmniejszają we krwi zwierząt doświadczalnych stężenie cholesterolu, zwiększając równocześnie stężenie koenzymu. Badania na ludziach nie potwierdziły tego spostrzeżenia. Wykazano w nich, że u osób z hiperlipidemią - gemfibrozyl-jeden z fibratów- wręcz przeciwnie, zmniejsza stężenie CoQ10 we krwi [5]. Statyny -leki hamujące reduktazę HMG-CoA - obniżają zarówno stężenie cholesterolu, jak i ubichinonu [68]. Z drugiej strony niektórzy autorzy uważają, że centralna regulacja szlaku mewalonianu przez reduktazę HMG-CoA ma mniejsze znaczenie w biosyntezie CoQ niż cholesterolu [43].



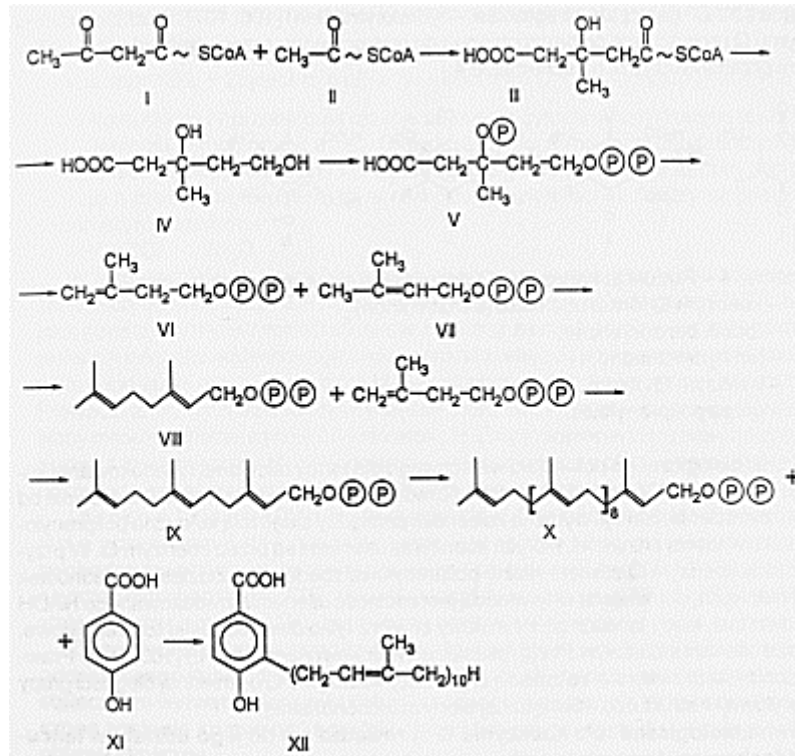
Schemat 1 - Synteza koenzymu Q

- I - tyrozyna
- II - 4-hydroksy fenylpirogroń
- III - 4-hydroksy benzoesan
- IV - 4-hydroksy 3-poliprenylo benzoesan
- V - 2-poliprenylofenol
- VI - 6-hydroksy 2-poliprenylofenol
- VII - 6-metoksy 2-poliprenylo 1,4-benzochinon
- VIII - 6-metoksy 3-metylo 2-poliprenylo 1,4-benzochinon
- IX - 5-hydroksy 6-metoksy 3-metylo 2-poliprenylo 1,4-benzochinon
- X - koenzym Q
- R - grupa poliprenylova



Schemat 2 - Alternatywna droga syntezy koenzymu Q

- I - tyrozyna
- II - dihydroksyfenylolanina (DOPA)
- III - dopamina, IV - noradrenalina
- V - 3-metoksynoradrenalina
- VI - aldehyd-3-metoksy-4-hydroksy migdałowy
- VII - kwas 3-metoksy-4-hydroksy migdałowy
- VIII - 3-metoksy-4-hydroksy benzoesan
- IX - 3-metoksy-4-hydroksy-5-poliprenylo benzoesan
- X - 6-metoksy-2-poliprenylofenol
- XI - 6-metoksy-2-poliprenylo-1,4-benzochinon
- XIII - 5-hydroksy-6-metoksy-3-metylo-2-poliprenylo-1,4-benzochinon,
- XIV - koenzym Q
- R - grupa poliprenylova

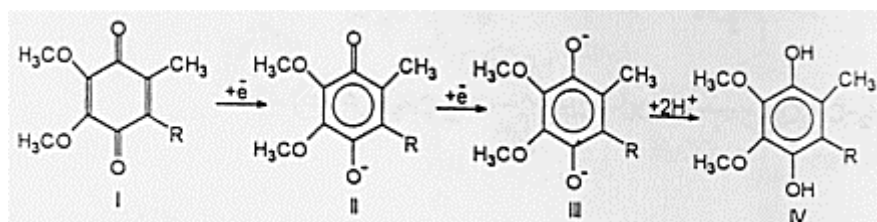


Schemat 3 - Synteza 4-hydroksy 3-poliprenylo benzoesu

- I - acetoacetylo koenzym A
- II - acetylo koenzym A
- III - 3-hydroksy 3-metylo glutarylo koenzym A
- IV - mewanonian
- V - 3-fosfo 5-pirofosfomewanonian
- VI - izoprenylo pirofosforan
- VII - dimetyloallilopirofosforan
- VIII - genarylopirofosforan
- IX - farnesylopirofosforan
- X - poliprenylopirofosforan
- XI - 4-hydroksybenzoesan
- XII - 4-hydroksy 3-poliprenylobenzoesan

Biologiczna rola koenzymu Q

Hatefi i wsp. wykazali, że w mitochondriach koenzym Q ulega redukcji w obecności NADH + H⁺, bursztynianu a także substratów utlenianych przez dehydrogenazy współpracujące z NAD⁺ (jabłczan, pirogronian, - hydroksymaślan) [106, 107]. Reakcje redukcji koenzymu Q prowadzące od bezochinonu do hydrochinonu przebiegają zgodnie z równaniami przedstawionymi na schemacie 4.



Schemat 4 - Redukcja koenzymu Q dokonująca się w mitochondriach.

I - koenzym Q forma utleniona (benzochinon), II - rodnik benzochinonu, III - jon hydrochinonu,

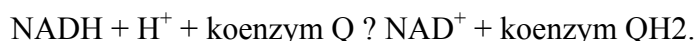
IV - koenzym Q (hydrochinon),

R - grupa poliprenylova.

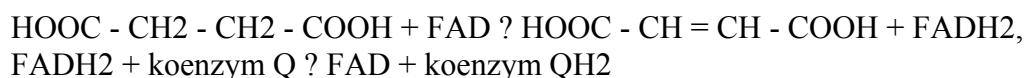
Wartość biologicznego potencjału wzorcowego dla formy utlenionej i zredukowanej koenzymu Q wynosi 0,1 V. Jakkolwiek zdolność redukcji koenzymu Q zależna jest głównie od struktury pierścienia, istnieje wyraźna zależność pomiędzy długością łańcucha poliprenylowego a aktywnością enzymów, których koenzymy utleniane są przez koenzym Q. W przypadku kiedy koenzym Q zawiera resztę poliprenylową zbudowaną z dziesięciu jednostek izoprenoidowych, dominującą aktywnością jest zdolność utleniania zredukowanego $\text{NADH} + \text{H}^+$; odwrotnie, kiedy łańcuch poliprenylovy zawiera tylko dwie jednostki izoprenoidowe, przeważa utlenianie bursztynianu (tj. utlenienie zredukowanego FADH_2) [163, 164]. Prawdopodobnie jest to związane ze zmianą organizacji koenzymu Q o zmiennej długości grupy poliprenylowej w strukturze wewnętrznej błony mitochondrialnej.

Główna biologiczna rola koenzymu Q sprowadza się do jego udziału w łańcuchu oddechowym. Łańcuch oddechowy zlokalizowany w wewnętrznej błonie mitochondrialnej stanowi szlak metaboliczny, w którym zredukowane koenzymy oksydoreduktaz ($\text{NADH} + \text{H}^+$, FMN , FADH_2 , cytochromy) utleniają się w obecności tlenu cząsteczkowego do H_2O , a powstała w wyniku tych reakcji energia, wykorzystywana jest do fosforylacji ADP do ATP . Fosforylacja ta dokonująca się jedynie w obecności tlenu i będąca odwróceniem reakcji katalizowanej przez ATP -azę, została nazwana fosforylacją oksydacyjną. Łańcuch oddechowy składa się z czterech kompleksów [66] i obecnego również w wewnętrznej błonie mitochondrialnej kompleksu ATP -azy [231]. Chociaż w każdym z tych kompleksów przebiegają inne reakcje, ich wspólną cechą jest to, że wszystkie one są reakcjami utleniania i redukcji, przebiegającymi ze spadkiem energii swobodnej (tj. uwalniającymi energię do otoczenia).

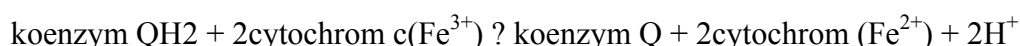
Kompleks I będący reduktazą $\text{NADH} + \text{H}^+ /$ koenzym Q, katalizuje reakcję:



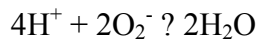
Kompleks II, w którym zlokalizowana jest aktywność reduktazy bursztynianu / koenzym Q, katalizuje reakcję utleniania bursztynianu do fumaranu zgodnie z równaniem:



W kompleksie III zawarta jest aktywność reduktazy koenzym Q / cytochrom c, która katalizuje reakcję:



W kompleksie IV przebiegają reakcje utlenienia cytochromu c i kolejno reakcje redukcji i utlenienia cytochromów a i a₃. Oksydaza cytochromowa będąca składnikiem tego kompleksu, przenosi elektrony na O_2 i redukuje go do jonu O_2^- , a jon ten, wchodząc w reakcję z protonami uwolnionymi w reakcjach kompleksu III, tworzy cząsteczkę wody zgodnie z równaniem:

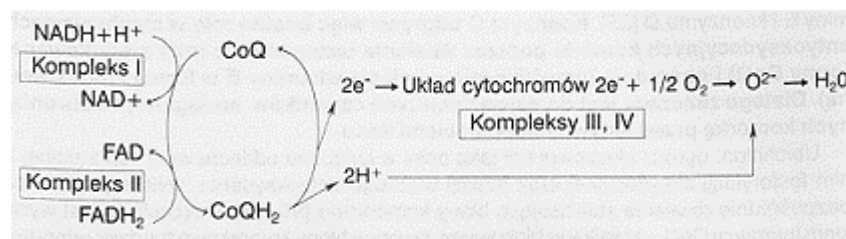


W fundamentalnych pracach dotyczących sprzężenia reakcji łańcucha oddechowego ze zdolnością do fosforylacji ADP do ATP w obecności tlenu, Mitchell wykazał [187], że energia jaka powstaje w wyniku reakcji utlenienia i redukcji zachodzących w poszczególnych kompleksach łańcucha oddechowego, wykorzystana zostaje do pompowania protonów z matriks mitochondrialnej przez wewnętrzną błonę mitochondrialną do przestrzeni międzybłonowej. Prowadzi to do wytworzenia różnicy stężeń protonów, która po obu stronach wewnętrznej błony mitochondrialnej wynosi 1,4 jednostek pH. Znając potencjał błony wewnętrznej (0,14 V) pozwala to wyznaczyć całkowity potencjał elektrochemiczny błony wynoszący 0,224 V, co odpowiada swobodnej energii 5,15 kcal/mol przemieszczanych protonów.

Utlenienie 1 mola $\text{NADH} + \text{H}^+$ do cząsteczki H_2O w łańcuchu oddechowym związane jest z przepływem 6 moli protonów przez wewnętrzną błonę mitochondrialną. Energia swobodna towarzysząca temu procesowi wynosi zatem 31 kcal (5,15 x 6), a wykorzystana przez mitochondrialną ATP-azę (która katalizując reakcję $\text{ADP} + \text{H}_2\text{PO}_4^- \rightarrow \text{ATP} + \text{H}_2\text{O}$ staje się teraz syntazą ATP), zachowana zostaje w komórce.

Z przedstawionego wywodu wynika, że nieprawidłowe funkcjonowanie łańcucha oddechowego spowodowane np. niedoborem CoQ10 będzie manifestowało się niedostatecznym wytwarzaniem związków wysokoenergetycznych. W konsekwencji zmniejszona zostanie sprawność komórki, tkanki lub całego narządu i wystąpią określone objawy kliniczne.

Koenzym Q uczestniczy w reakcjach kompleksu I, II i III łańcucha oddechowego i jest nie tylko głównym związkiem gromadzącym atomy wodoru dostarczane przez zredukowane koenzymy dehydrogenaz ($\text{NADH} + \text{H}^+$, FMNH_2 , FADH_2 , kompleksy I i II), ale także stanowi podstawowe źródło protonów i elektronów, które zostają wykorzystane w reakcjach kompleksów III i IV (ryc. 2).



Rycina 2. Schemat łańcucha oddechowego (uproszczony)

Koenzym Q poza mitochondriami występuje również we frakcji mikrosomalnej, gdzie uczestniczy w transporcie elektronów przez błony aparatu Golgiego [41]. Proces ten nie jest jednak sprzężony z generowaniem energii. Jego prawdopodobna rola polega na uczestnictwie w mikrosomalnym systemie utleniania, w którym biorą udział zredukowane koenzymy oksydoreduktaz oraz cytochrom P-450. System ten stanowi główny szlak metaboliczny wykorzystywany do utleniania ksenobiotyków, a także do hydroksylacji steroidów [159]. Jednoelektronowe reduktazy chinonowe działające w obecności $\text{NADPH} + \text{H}^+$ oraz cytochromu P-450, redukują chinony do semichinonów. Te ostatnie reagując z O_2 utleniają się ponownie do chinonów, wytwarzając jednocześnie rodnik ponadtlenkowy O_2^- . W reakcji katalizowanej przez dysmutazę ponadtlenkową, rodnik ten zostaje utleniony do H_2O_2 , który z kolei jest np. wykorzystywany przez peroksydazę glutationu do utlenienia glutationu zredukowanego. Chinony mogą być jednak redukowane nie tylko do semichinonów, lecz także do hydrochinonów. Ponieważ hydrochinony reagując z O_2 nie wytwarzają rodnika ponadtlenkowego, zachowują się tym samym jak antyoksydanty.

Koenzym Q występuje w formie zredukowanej nie tylko w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, ale również w osoczowej frakcji lipidowej. W związku z tym może zapobiegać utlenianiu LDL, a tym samym zmniejszać ryzyko miażdżycy. Ochronna rola hydrochinonu koenzymu Q w przypadku stosowania leków o strukturze chinonowej (adriamycyna, mitomicyna, 5-fluorouracyl) ma prawdopodobnie analogiczny mechanizm [67]. Zakłada się, że CoQ10 neutralizuje wolne rodniki powstające w procesie biotransformacji m.in. antybiotyków antracyklinowych, zmniejszając ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych po tych lekach [9, 61, 130].

Podstawową rolą naturalnych antyoksydantów takich jak witamina C, a przede wszystkim witamina E, jest ochrona komórek przed uszkodzeniem ich przez wolne rodniki tlenowe. Kwas askorbinowy pełni rolę zmiatacza rodników znajdujących się w fazie wodnej komórki, natomiast w obszarach hydrofobowych rolę tę przejmują witamina E. Należy podkreślić, że antyoksydacyjne działanie CoQ nie zależy od witaminy E, natomiast działanie witaminy E zależy od obecności tego pierwszego. Zredukowana forma koenzymu Q obecna w strukturach hydrofobowych komórki, w następstwie interakcji z witaminą E, regeneruje zredukowaną formę witaminy (tj. formę z zachowanym pierścieniem 6-hydroksychromanu) wykazującą aktywność antyoksydacyjną [22]. Udział koenzymu Q w utrzymaniu antyoksydacyjnej aktywności witaminy E został potwierdzony w doświadczeniach na zwierzętach, którym podawano samą witaminę E lub witaminę E w połączeniu z koenzymem Q. Homogenaty nerek, serca, płuc i śledziony tych zwierząt, wykazywały wysoką aktywność antyoksydacyjną tokoferolu w przypadku jednoczesnej podaży witaminy E i koenzymu Q [35]. Koenzym Q odgrywa więc istotną rolę w mechanizmach antyoksydacyjnych komórki poprzez działanie bezpośrednie (rola zredukowanej formy CoQ) i pośrednie (umożliwienie przejścia witaminy E w formę zredukowaną). Dlatego zaliczany jest do najważniejszych czynników endogennych chroniących komórkę przed aktywnymi postaciami tlenu.

Ubichinon, oprócz kluczowej roli jaką pełni w łańcuchu oddechowym i sprzężonej z nim fosforylacji oksydacyjnej oraz funkcji ważnego antyoksydanta, wykazuje ponadto bezpośrednie działanie stabilizujące błony komórkowe [93, 94]. Działanie to jest wynikiem interakcji CoQ₁₀ z białkami błonowymi, co czyni błony komórkowe bardziej odpornymi na działanie czynników szkodliwych oraz zapobiega wypływowi z komórki różnych substancji (H₂O, Mg²⁺, K⁺, Ca²⁺) niezbędnych dla jej prawidłowego funkcjonowania.

Podkreśla się również korzystny wpływ ubichinonu na integralność wolnych kanałów wapniowych podczas epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego [93, 94, 202].

Podsumowanie

Koenzym Q₁₀, syntezowany w komórkach człowieka z tyrozyny i kwasów tłuszczowych, jest integralnym składnikiem łańcucha oddechowego, pełniąc w nim rolę ruchomego przenośnika elektronów ze zredukowanych koenzymów (NADH + H⁺, FMNH₂, FADH₂) na cytochromy. Uczestniczy więc aktywnie w podstawowym dla utrzymania życia procesie tj. wytwarzaniu energii niezbędnej dla prawidłowego przebiegu fosforylacji ADP do ATP.

Związek występuje w formie utlenionej (chinon) lub zredukowanej (hydrochinon), wykazującej właściwości antyoksydacyjne. Chroni to komórkę przed toksycznymi skutkami działania wolnych rodników tlenowych, powstających w wyniku działania różnych czynników środowiskowych (np. promienie słoneczne) oraz w wielu endogennych procesach biochemicznych w organizmie człowieka, w tym np. podczas biotransformacji niektórych leków.

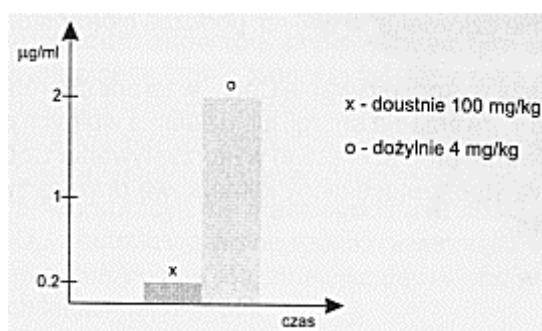
Właściwości te uzasadniają wykorzystywanie CoQ₁₀ w terapii chorób, które mogą być wynikiem niedostatecznego wytwarzania energii lub działania wolnych rodników.

Za celowością podejmowania prób szerszego wykorzystywania CoQ₁₀ w leczeniu

przemawia również działanie stabilizujące błony komórkowe oraz korzystny wpływ tego związku na kanały wapniowe.

2. FARMAKOKINETYKA KOENZYMU Q₁₀

Kinetykę CoQ₁₀ badano m.in. na szczurach wykorzystując preparat znakowany izotopem węgla (C¹⁴ CoQ₁₀)[143]. Zwierzęta, przed rozpoczęciem eksperymentu były karmione pokarmem pozbawionym ubichinonu przez dwa tygodnie. Rozmieszczenie C¹⁴CoQ₁₀ w różnych tkankach i narządach oceniano po 2, 4, 6, 24, 72 h oraz po 14 dniach od doustnego podania związku. Maksymalną radioaktywność osocza stwierdzono po 2 h. W kolejnych punktach czasowych intensywność promieniowania stopniowo zmniejszała się, aż do całkowitego zaniku po upływie 14 dni. Zwrócono uwagę, że C¹⁴CoQ₁₀ gromadził się w największym stopniu w wątrobie, a następnie w nadnerczach, śledzionie, płucach i w sercu. Śladowe ilości wykryto w mózgu, mięśniach, jądrach, grasicy, dziąsłach i w erytrocytach.



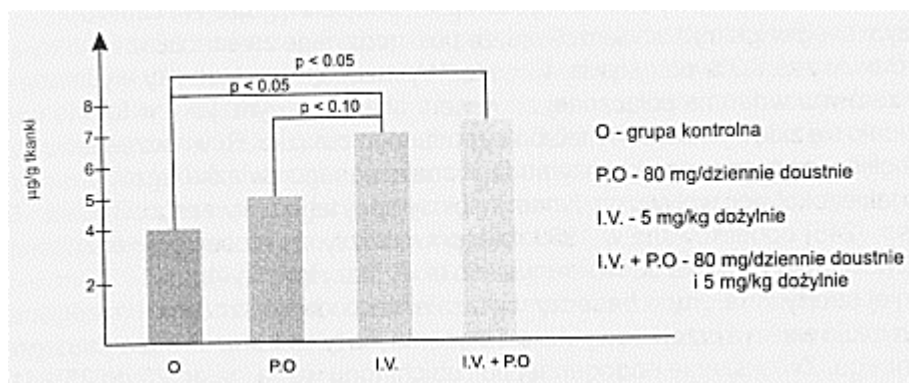
Rycina 3. Stężenie koenzymu Q₁₀ we krwi szczurów po podaniu doustnym i dożylnym wg Scaloriego [199]

Yuzuriha i wsp. [274] badając kinetykę egzogenego CoQ₁₀ u świnki morskiej potwierdzili, że głównym miejscem magazynowania egzogenego CoQ₁₀ jest wątroba. Zaoberwowali ponadto, że pewna ilość związku zgromadzonego w wątrobie jest z niej stopniowo uwalniana do krwiobiegu i przenoszona do innych tkanek i narządów. Dynamika tego procesu zależy od stężenia koenzymu (endogenego + egzogenego) we krwi.

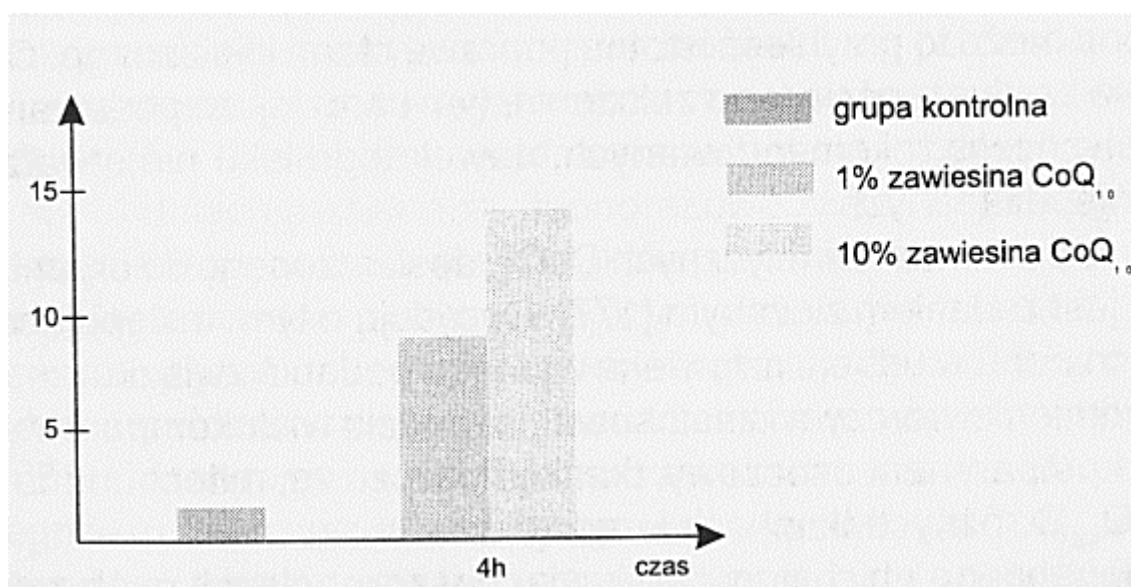
Scalori i ws.[229] oceniali stężenie CoQ₁₀ w osoczu i w różnych narządach szczura po podaniu związku drogą dożylną, doustną i przezskórną. Wyniki tych badań wykazały również, że ubichinon niezależnie od sposobu podania, gromadzi się przede wszystkim w wątrobie. Duże agromadzenie CoQ₁₀ w tym narządzie oraz udział w mikrosomalnym systemie utleniania ksenobiotyków, tłumaczy częściowo jego hepatoprotekcyjne działanie u zwierząt doświadczalnych poddanych ekspozycji na czterochlorek węgla.

Po dożylnym wstrzyknięciu CoQ₁₀ wdawce 4mg/kg osiągnięte stężenie w mięśniu sercowym było zbliżone do wartości uzyskanych po doustnym podaniu dawki 25 krotnie większej (100 mg/kg). Wskazuje to na małą biodostępność doustnych postaci CoQ₁₀. Wyniki badań Scaloriego i wsp. [229] sugerują, że w ostrych stanach kardiologicznych lek należy podawać dożylnie (ryc.3). Umożliwiłoby to szybkie uzyskanie wysokich stężeń CoQ₁₀ w uszkodzonym sercu. Nie zapewnia tego podawanie doustnych preparatów ubichinonu. Potwierdzają to również obserwacje Sunamorieo i wsp. [240] (ryc.4).

Stwierdzono, że stężenie maksymalne CoQ₁₀ w sercu po doustnym podaniu substancji egzogennej było znacznie niższe niż w wątrobie. Spostrzeżenie to może wyjaśnić częściowo rozbieżne dane dotyczące skuteczności terapeutycznej ubichinonu u ludzi, zwłaszcza jeśli uwzględni się stosowanie różnych dawek w wielu próbach klinicznych.



Rycina 4. Średnie stężenie koenzymu Q₁₀ w mięśniu sercowym 44 chorych poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego po podaniu dożylnym oraz po łączny podaniu dożylnym i doustnym jego egzogennej formy wg Sunamori [208]



Rycina 5. Stężenie koenzymu Q₁₀ w skórze szczurów w 4 godziny po jego zastosowaniu miejscowym w formie zawiesiny wg Scalorigo [199]

Autorzy ci wykazali również wchłanianie CoQ₁₀ przez skórę i błony śluzowe. Uzasadnia to miejscowe stosowanie CoQ₁₀ w różnych chorobach dermatologicznych i stomatologicznych [105, 120, 171, 261, 272].

Po nałożeniu leku w formie zawiesiny w oliwce na zewnętrzne warstwy skóry, najwyższe stężenie w głębszych warstwach tej tkanki zanotowano po 4 godz. (ryc.5).

Wykazano, że wchłanianie różnych homologów koenzymu Q z przewodu pokarmowego zależy od rodzaju zastosowanego rozpuszczalnika. CoQ₁₀ nie rozpuszcza się w wodzie. Rozpuszcza się natomiast w alkoholu i w tłuszczach roślinnych. W związku z dużą lipofilnością, preparaty ubichinonu zaleca się zażywać bezpośrednio po posiłkach.

Należy jednak podkreślić, na co zwracają uwagę Nakamura i wsp. [203], że koenzym Q₁₀ jest w różnym stopniu przyswajany i metabolizowany przez różne zwierzęta doświadczalne.

Dlatego odnoszenie danych uzyskanych w badaniach na zwierzętach do ludzi musi być siłą rzeczy bardzo ostrożne. Według tej grupy badaczy najbardziej zbliżony metabolizm CoQ₁₀ do człowieka wykazuje świnka morska. Oceniając wydalanie CoQ₁₀ z organizmu świnki morskiej po dożylnym podaniu tego związku, połączonego ze znacznikiem promieniotwórczym

(węgiel lub tryt), stwierdzili oni, że po 8 godz. jego zawartość w żółci wynosiła 4,6%, w moczu zaś 8,3% po upływie 48 godz. Wykazano, że metabolity wydalone są z moczem zarówno w formie połączonej z kwasem glukuronowym, jak i w formie wolnej. Ogółem udało się zidentyfikować 4 metabolity podanego związku. Równoczesne oznaczanie metabolitów endogennego koenzymu Q₁₀ i znakowanego związku egzogenego, nie wykazało jakiegokolwiek wpływu na dynamikę biosyntezy tego pierwszego. Badania Turunena i wsp. [245] opublikowane w 1999 roku potwierdziły, że stosowanie egzogenego CoQ₁₀ nie powoduje zjawiska down - regulation biosyntezy koenzymu.

Z drugiej strony inna grupa badaczy wykazała, że podanie szczurom egzogenego CoQ₁₀ wywołuje we krwi przejściowy wzrost stężenia nie tylko związku egzogenego, ale i endogenego. Zwiększenie endogennej puli ubichinonu waha się od 20 do 25% [143]. Mechanizm tego zjawiska jest niejasny. Zakłada się możliwość aktywacji biosyntezy lub hamowanie katabolizmu endogenego CoQ₁₀ przez związek egzogeny. Jeśli hipoteza ta jest słuszna, to racjonalnym wydaje się dążenie do uzyskiwania wysokich stężeń ubichinonu we krwi, tkankach i w narządach poprzez podawanie odpowiednio dużych dawek tego leku. U osób, u których objawy chorobowe są konsekwencją niedoboru endogenego ubichinonu może to przynieść istotną poprawę stanu klinicznego. Coraz więcej danych przemawia za słusznocią tego założenia, tym bardziej, że podawanie znacznie wyższych, od dotychczas rekomendowanych, dawek tego leku nie stwarza ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Określenie parametrów farmakokinetycznych CoQ₁₀ dostarczonego do organizmu człowieka w postaci leku jest zadaniem złożonym [177]. Decydują o tym następujące fakty:

1. Opis losów ubichinonu w ustroju człowieka wymaga podania związku znakowanego izotopem promieniotwórczym i zastosowania modelu wielokompartimentowego, obejmującego kompartment ooczowy, tkankę tłuszczową, mitochondria i struktury wiążące CoQ₁₀ w różnych tkankach i narządach.
2. Zawartość endogenego ubichinonu we krwi u poszczególnych osób zależy m.in. od rodzaju diety, wieku, stanu fizjopatologicznego i pory roku.
3. Doskonała ożpuszczalność CoQ₁₀ w lipidach, sprzyjająca szybkiej dystrybucji jego egzogennej postaci z krwi do innych kompartmentów organizmu.

Kishi i wsp. [143] ocenili biodostępność 6 ze 166 preparatów CoQ₁₀ dostępnych na rynku japońskim. Każdy z tych preparatów (tabletki, granulki, "miękkie" kapsułki) był podawany w dawce 20 mg trzy razy dziennie przez cztery dni, a następnie określano stężenie całkowitego ubichinonu w osoczu. Największe stężenie stwierdzono po zażyciu leku w formie kapsułek. Było ono 2,7 razy wyższe niż po zastosowaniu innych preparatów. W przypadku jednej z ocenianych tabletek nie stwierdzono żadnych zmian zawartości CoQ₁₀ we krwi. Wyniki tych badań wskazują na istotne znaczenie kliniczne biodostępności różnych form CoQ₁₀ [256]. Stosowanie preparatów o bardzo małej wartości tego parametru sprzyja tzw. "terapii pozornej" i dlatego powinny być one eliminowane z rynku farmaceutycznego.

Pozzi i wsp. [219] wykazali, że kapsułki zawierające ubichinon rozpuszczony w lecytynie sojowej, charakteryzują największą biodostępność. Pole pod krzywą stężeń leku względem czasu (AUC_{0-24h}) po podaniu 100 mg CoQ₁₀ w kapsułce było 2-3 krotnie większe niż AUC_{0-24h} obliczone dla trzech porównywanych form tego leku. W Polsce dostępne są kapsułki firmy Jemo-pharm A/ z Danii, w których ubichinon jest zawieszony w mieszaninie syropu glukozowego i lecytyny sojowej. Zapewnia to bardzo dobrą przyswajalność tego preparatu.

Biodostępność leków zależy również od szybkości ich dezintegracji i rozpuszczania.

Wykazano, że czas potrzebny do rozdrobnienia poszczególnych preparatów CoQ₁₀ /desintegration time/ wahał się od 1 do 21 min. a czas konieczny do rozpuszczenia 50% zastosowanej dawki /50% dissolution time/ od 0,5 do 10 min [143].

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone na ludziach udowodniły, że wzrost stężenia CoQ₁₀ we krwi po podaniu jego egzogennej postaci zależy nie tylko od rodzaju preparatu, ale również od wielkości podanej dawki.

Nylander i wsp. [210] wykazali krótkotrwały i niewielki wzrost stężenia całkowitego ubihinonu we krwi zdrowych ochotników po jednorazowym podaniu CoQ₁₀ w dawce 33 mg zarówno w formie kapsułek, jak i tabletek. U poszczególnych osób wynosił on od 0,01 do 0,19 mg/ml.

Kishi i wsp. [143] stwierdzili po jednorazowym doustnym podaniu 60 mg CoQ₁₀, a czas opóźnienia pojawienia się leku w krwiobiegu po jego zażyciu /lag time/ wahał się pomiędzy 2 a 4 h. Maksymalne stężenie CoQ₁₀ zanotowano po upływie 6 h, przy czym było ono o 37% wyższe niż wyjściowe. Podwyższony poziom CoQ₁₀ utrzymywał się przez 24 h, a następnie stopniowo zmniejszał się, osiągając wartość wyjściową po 96 h. Podanie tej samej dawki wg schematu 3 razy dziennie 20 mg po posiłku przez 14 dni, okazało się również wystarczające dla uzyskania istotnego wzrostu stężenia ubichinonu we krwi. Dawka 30 mg (3 x 10 mg) nie powodowała natomiast istotnych zmian zawartości CoQ₁₀ we krwi, po 14 dniach podawania. Jednorazowe zażycie 120 mg CoQ₁₀ zwiększa dwukrotnie stężenie tego związku we krwi, które powraca do wartości wyjściowych po siedmiu dniach. Stosowanie jeszcze większych dawek (od 180 do 720 mg/dziennie) powoduje uzyskanie stężeń ubichinonu we krwi w granicach od 3,5 do 5,5 µg/ml. Towarzyszy temu szybka i ewidentna poprawa stanu klinicznego chorych z chorobą niedokrwinną serca [156]. Obserwacja ta potwierdza zasadność podawania odpowiednio wysokich dawek tego leku dla uzyskania istotnego wzrostu stężenia CoQ₁₀ we krwi.

Dysponujemy ograniczoną liczbą badań kinetyki CoQ₁₀ u ludzi (tab.1) [59, 89, 93, 94, 142, 177].

Po doustnym podaniu leku w dawce 100 mg stężenie maksymalne we krwi występuje po upływie 5-10 h (śr. 6,5 h). Związane to jest prawdopodobnie z dużą masą cząsteczkową i słabą rozpuszczalnością tego związku w wodzie. Następnie związek dość szybko przemieszcza się z krwi do różnych tkanek i narządów.

Stwierdzono, że średnie stężenie egzogennej ubichinonu we krwi po jednorazowym doustnym podaniu 100 mg CoQ₁₀ wynosiło 1,004 ± 0,37 µg/ml. Zawartość egzogennej CoQ₁₀ we krwi po trzykrotnym spożyciu 100 mg leku w ciągu jednego dnia wzrosła do 5,4 µg/ml. Przekraczała więc średnie stężenie endogennej ubichinonu u ludzi zdrowych od 4 do 7 razy. Obserwacje Luckera i wsp. [177] wskazują, że ubichinon w zakresie zastosowanych dawek cechuje kinetyka liniowa.

Stężenie CoQ₁₀ we krwi osób chorych, jak to wykazały liczne badania, jest często obniżone. Niektórzy autorzy polecają zatem jego rutynowe określanie w różnych stanach patologicznych. Kontush i wsp. [148] wykazali np., że pomiar stężenia koenzymu we krwi (istotnie obniżony!) może być czułym markerem chorób wątroby.

Z organizmu wydala się głównie w formie macierzystej oraz częściowo zmetabolizowanej, przede wszystkim z kałem. Związek jest również w niewielkim stopniu eliminowany z moczem. Biologiczny okres półtrwania egzogennej CoQ₁₀ wg tych autorów wynosi około 51 godz. Inni określili wartość tego parametru na 33,9 ± 5,32 h [93, 94]. Warto w tym miejscu podkreślić, że biologiczny okres półtrwania endogennej CoQ₁₀ waha się w różnych narządach od 50 do 120 godz. [43].

Pola pod krzywą stężeń leku (AUC_{0-24h}), niezależnie od tego czy obliczano ich wielkość po podaniu jednorazowym, czy wielokrotnym, nie różnią się istotnie. Na tej podstawie założono, że przewlekłe podawanie CoQ₁₀ nie stwarza możliwości jego nadmiernej kumulacji.

Podsumowanie

Egzogenny CoQ₁₀ charakteryzuje się kinetyką podlegającą prawom modelu wielokompartmentowego. Najczęściej stosowany jest w formie preparatów doustnych o stosunkowo małej biodostępności. Dla uzyskania stężenia terapeutycznego we krwi wymagane jest więc stosowanie doustnie odpowiednio wysokich dawek tego leku. Po wchłonięciu do krwiobiegu związek ulega dystrybucji do różnych tkanek i narządów, przy czym głównym miejscem magazynowania jest wątroba. Stopień gromadzenia się CoQ₁₀ w innych narządach jest znacznie mniejszy. Biologiczny okres półtrwania egzogennego CoQ₁₀ we krwi wynosi około 51 h. Lek wydalany jest z organizmu zarówno drogą przewodu pokarmowego, jak i z moczem, przede wszystkim w formie nie zmetabolizowanej.

Parametr	Dawka jednorazowa*	Dawka wielokrotna (stan stacjonarny)**
	$x \pm S.D.$	$x \pm S.D.$
Lag time [h]	0,91 ± 0,30	1,04 ± 0,40
Stała szybkość dystrybucji [h ⁻¹]	0,929 ± 0,31	1,21 ± 0,63
Półokres dystrybucji [h]	0,798 ± 0,191	729 ± 0,42
Czas stężenia maksymalnego [h]	5,688 ± 0,0,062	5,140 ± 1,297
Stężenie maksymalne [µg/ml]	3,823 ± 0,482	4,068 ± 0,804
AUC ₀₋₂₄ [µg h/ml]	27,09 ± 9,22	23,12 ± 11,81
Objętość dystrybucji [L]	-	194,8 ± 55,22
Klirens całego ciała [L/h]	-	2,97 ± 1,02
Biologiczny okres półtrwania [h]	-	50,57 ± 19,94
Wydalanie z kałem	-	62,5

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne koenzymu Q₁₀ wg Luckera i wsp. [177]

3. PRZYCZYNY NIEDOBORU CoQ₁₀ W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Homologi koenzymu Q o pojedynczej liczbie cząsteczek izoprenoidowych wykryto już w niektórych prymitywnych mikroorganizmach [128]. U człowieka, biochemicznie aktywną endogenną formą jest CoQ₁₀, a więc posiadający 10 jednostek ioprenoidowych (tab. 2). Krystalicznie czysty CoQ₁₀ został wyizolowany z serca człowieka w 1959 roku przez Linn i wsp.[165].

Odpowiednikiem koenzymu Q u roślin jest plastochinon. Niektórzy autorzy przypuszczają, że obecność plastochinonu w czerwonym wini tłumaczy częściowo przypisywane temu trunkowi właściwości antyoksydacyjne. Nie można wykluczyć, że tzw. francuski paradoks (mniejsza niż w innych krajach zapadalność na chorobę niedokrwienną serca) wynika z dużej konsumpcji właśnie czerwonego wina [97].

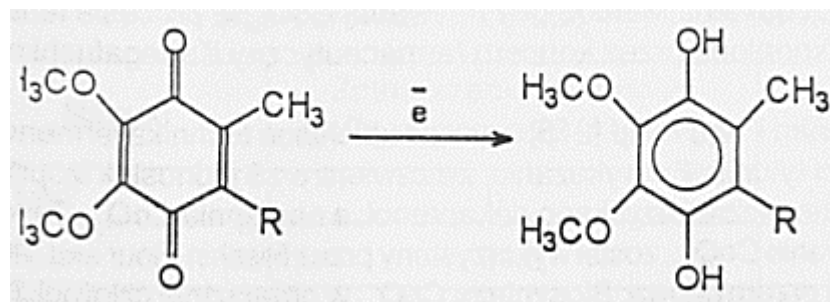
Niektóre organizmy	Q ₁ , Q ₂ , Q ₃ , Q ₄ , Q ₅ , Q ₆
Escherichia coli	
Pseudomonas aeruginosa	
Pseudomonas denitrificans	Q ₈ , Q ₉ , Q ₁₀
Drożdże	Q ₆ , Q ₇
Grzyby	Q ₆ , Q ₇ , Q ₈ , Q ₉ , Q ₁₀
Rośliny	Q ₈ , Q ₉ , Q ₁₀
Bezkęgowce	Q ₇ , Q ₈ , Q ₉ , Q ₁₀
Kręgowce	Q ₉ , Q ₁₀
Człowiek	Q ₁₀

Tabela 2. Występowanie homologów koenzymu Q wg Bliznakowa i Hunta [27]

Niektóre organizmy
Q1, Q2, Q3, Q4, Q5, Q6
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Pseudomonas denitrificans

Q8, Q9, Q10
Drożdże
Q6, Q7
Grzyby
Q6, Q7, Q8, Q9, Q10
Rośliny
Q8, Q9, Q10
Bezkęgowce
Q7, Q8, Q9, Q10
Kręgowce
Q9, Q10
Człowiek
Q10

Niezależnie od długości łańcucha bocznego, wszystkie homologi koenzymu Q działają w systemie redukcyjnym komórki [75]. Posiadają bowiem ten sam pierścień, który bierze udział w transporcie elektronów (rycina 6).



Rycina 6. Redukcja "pierścienia" koenzymu Q

Uważa się, że u zwierząt egzogenne homologi CoQ nie mogą być przekształcane w homolog o typowej dla danego organizmu długości łańcucha izoprenoidowego [143]. Z drugiej strony Aramaki i wsp.[6]

zauważyli, że u szczurów, którym podano CoQ7, wzrastało stężenie CoQ9. Autorzy nie wykluczają na tej podstawie, że podawanie homologów CoQ o krótszej długości łańcucha bocznego stymuluje biosyntezę CoQ₁₀ w organizmie człowieka. Założenie to znajduje potwierdzenie w obserwacjach wskazujących na możliwość zwiększenia syntezy endogennej CoQ₁₀ poprzez podawanie związku egzogennej [143]. U ludzi notowano pozytywne reakcje terapeutyczne po podaniu 4-heksa-hydro CoQ4 i CoQ7 [260, 261]. Podstawowymi substratami dla endogennej syntezy CoQ₁₀ są zawarte w pożywieniu, tyrozyna i kwasy tłuszczowe. Zdolność różnych tkanek i narządów do biosyntezy ubichinonu jest zróżnicowana i zależy od działania wielu czynników [220]. Proces ten obejmuje kilkanaście reakcji wymagających, dla ich sprawnego przebiegu, obecności wielu koenzymów, w tym witamin: B2, B6 i B12, kwasów: foliowego i pantotenowego oraz niektórych mikroelementów [82, 126]. Niedobory substratów i koenzymów czynią biosyntezę CoQ₁₀ mniej wydolną, co zmniejsza jego endogenne zasoby. Niektórzy autorzy proponują zaliczenie CoQ₁₀ do grupy witamin mimo, że nie spełnia on klasycznych warunków takiej klasyfikacji [83]. Podkreślają oni, że objawy kliniczne przypisywane niedoborowi endogennej CoQ₁₀ mogą być wyeliminowane lub zmniejszone przez ich uzupełnienie egzogenną formą tego związku. Tak jak np. objawy niedoboru witaminy C (szkorbut) mogą być usunięte podawaniem kwasu askorbinowego.

Deficytowi CoQ₁₀ można zapobiec wyrównując braki czynników regulujących biosyntezę (np. podając różne witaminy, spełniające rolę kofaktorów biosyntezy) lub poprzez zwiększony dowóz związku egzogennej. Należy przypomnieć, że plastochinon - związek występujący w chloroplastach, zbliżony strukturalnie do ubichinonu nie jest w organizmie człowieka przekształcany w CoQ₁₀, może jednak działać antyoksydacyjnie. Dlatego dieta bogata m.in. w warzywa i owoce jest korzystna dla zdrowia człowieka.. Szczególnie dużą zawartością CoQ₁₀ charakteryzuje się mięso wołowe, a następnie drób i baranina [27,127]. Wiadomo jednak, że tylko kilka procent ubichinonu zawartego w pożywieniu jest wchłaniane do krwiobiegu, a następnie przyswajane przez różne tkanki [126, 157, 225]. Ponadto podczas przygotowania żywności do spożycia, zwłaszcza w wyniku gotowania, dochodzi do inaktywacji ubichinonu. Dlatego istotne niedobory CoQ₁₀ w organizmie człowieka wymagają dodatkowego dostarczenia tej substancji w formie leku. Należy przypomnieć, że niektóre doustne preparaty CoQ₁₀ cechuje mała biodostępność. Zmusza to do zażywania preparatów o dobrej wchłanialności (np. Koenzym Q₁₀ Vita-Care(r)) lub odpowiednio dużych dawek, wahających

się od 100 do kilkuset mg/dobę.

Przemysłowa produkcja CoQ₁₀ rozwinęła się po jego uzyskaniu przez Page i wsp. [215] z produktów fermentacji bakterii. Metoda otrzymywania CoQ₁₀ w procesie fermentacji została następnie udoskonalona przez koncern farmaceutyczny Kanegafuchi Chemical Industrial Co [129].

W tym samym roku, w którym Page i wsp.[215] uzyskali ubichinon techniką fermentacji, wyizolowano solanesol z liści tytoniu. Po wykazaniu, że zawiera on 9 jednostek izoprenoidowych, w wyniku syntezy chemicznej uzyskano dekaprenol, a następnie CoQ₁₀. Ten półsyntetyczny sposób otrzymywania CoQ₁₀, został wykorzystany przez Nisshin Flour and Milling Co do jego produkcji na skalę przemysłową. Biosynteza CoQ₁₀ w organizmie człowieka jest utrzymywana, chociaż na bardzo niskim poziomie, mimo długotrwałego stosowania diety pozbawionej produktów niezbędnych dla tego procesu. Potwierdzili to Kishi i wsp. [142], którzy wykazali obecność CoQ₁₀ we krwi zdrowych ochotników pozostających przez 14 dni na diecie pozbawionej tego związku. Średnie stężenie CoQ₁₀ we krwi badanych wynosiło 0.30 a 0.19 μg/ml, przy czym u żadnego nie osiągnęło poziomu zerowego. Sugeruje się, że przyczyną niedoboru CoQ₁₀ w organizmie człowieka może być zwiększone zapotrzebowanie na tę substancję. Według niektórych badaczy występuje ono u osób wykonujących intensywne wysiłki fizyczne (sportowcy) oraz w stanach, którym towarzyszy przyspieszona przemiana energii, np. nadczynność tarczycy [95, 173, 182]. Przede wszystkim jednak, o czym już wielokrotnie wspomiano, jego niedobór występuje w przebiegu takich chorób, jak m.in.: niewydolności serca, choroby mięśni i układu nerwowego oraz wątroby. Zaobserwowano również, że zawartość CoQ₁₀ w różnych tkankach i narządach jest mniejsza u osób starszych niż u młodych oraz u osób palących papierosy (tab.3) [125]. Niedobory ubichinonu mogą być również konsekwencją stosowanej u człowieka farmakoterapii lub radioterapii.

Zauważono np., że statyny - leki hamujące reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A mogą blokować biosyntezę nie tylko cholesterolu, ale również CoQ₁₀ [4, 81, 174, 235, 257]. Dochodzi do tego, ponieważ oba związki mają ten sam szlak metaboliczny (szlak mewalonianu, patrz rozdział 1).

Niekorzystny wpływ na biosyntezę ubichinonu zaobserwowano również u osób leczonych gemfibrozylem z powodu hiperlipidemii. W wyniku podawania gemfibrozylu w dawce 1200 mg / dziennie przez 10 tygodni obniżono stężenie CoQ₁₀, triglicerydów i cholesterolu całkowitego odpowiednio o 48%, 63% i 22%. O 53 % obniżyło się również stężenie alfa-tokoferolu [5].

Leki przeciwnowotworowe, a zwłaszcza antybiotyki antracyklinowe mogą również powodować niedobór CoQ₁₀ w organizmie człowieka [57, 61]. Wskazuje na to znaczne zmniejszenie zawartości ubichinonu w mięśniu sercowym chorych leczonych dokсорubicyną [122, 130]. Tedeschi i wsp. zanotowali zmniejszenie stężenia alfa - tokoferolu i koenzymu Q u chorych z rakiem tarczycy poddanych terapii jodem radioaktywnym [243].

Istnieje wiele danych wskazujących, że niedobór CoQ₁₀ w organizmie człowieka może być przyczyną wielu chorób, zwłaszcza tych narządów, które dla swej czynności wymagają dużo energii [74, 75, 77, 85, 172]. Należą do nich przede wszystkim mięsień sercowy i mięśnie szkieletowe.

Według Karlssona [134] zawartość ubichinonu w osoczu człowieka zdrowego wynosi 1 μg/ml, w sercu 70 mg/kg, w mięśniach oddechowych 30 mg/kg, mięśniach szkieletowych 40 mg/kg, w wątrobie 60 mg/kg i w tkance tłuszczowej 10 mg/kg. Całkowita zawartość CoQ₁₀ w organizmie człowieka wynosi od 0,5 do 1,5 g [93, 94]. Rozmieszczenie ubichinonu w komórce jest następujące: jądro 25-30%, mitochondria 40-50%, mikrosomy 15-20% i cytosol 5-10% [242].

Narząd	Zmniejszenie zawartości CoQ ₁₀ w grupie 39-43-latków	Zmniejszenie zawartości CoQ ₁₀ w grupie 77-81-latków
Płuca	0	-48,3
Serce	-31,8	-57,1
Śledziona	-12,8	-60,1
Wątroba	-4,7	-17,0
Nerki	-27,4	-34,7
Trzustka	-8,1	-69,0
Nadnercza	-24,2	-47,2

Tabela 3. Zmiany zawartości CoQ₁₀ w różnych narządach u ludzi w wieku 39-43 lata i 77-81 lat w porównaniu z grupą 19-21 -latków wg Kalen'a i wsp. [125]

Obraz kliniczny niedoboru CoQ₁₀ u człowieka nie jest charakterystyczny. W początkowym okresie mogą występować cechy zespołu przewlekłego zmęczenia. Następnie zaczynają dominować objawy ze strony tych narządów, w których występuje największy deficyt tego związku. Biochemicznym dowodem zmniejszenia się zawartości CoQ₁₀ jest stwierdzenie niskiego stężenia ubichinonu w narządach, we krwi lub w moczu. Najczęściej wykorzystywaną techniką wykrywania CoQ₁₀ w materiale biologicznym jest analiza chromatograficzna [1]. Umożliwiła ona wykazanie, że zawartość CoQ₁₀ w sercach osób poddanych inwazyjnym badaniom diagnostycznym /angiografia, wentrykulografia/, u których nie wykryto istotnych zaburzeń morfologicznych i hemodynamicznych, była zróżnicowana i wahała się od 0.42 ± 0.04 do 0.67 ± 0.18 μg/mg suchej masy mięśnia sercowego [206]. Zwrócono uwagę, że stężenie koenzymu Q₁₀ w poszczególnych segmentach serca jest niejednakowe. Wynika to prawdopodobnie z odmienności morfologicznej i czynnościowej komórek i przedsionków [139]. Ze względów etycznych nie dysponujemy danymi o zawartości ubichinonu w sercach osób całkowicie zdrowych [194]. Mortensen i wsp.[193] wykazali, że średnie stężenie CoQ₁₀ w wycinkach pobranych serc pięciu chorych zakwalifikowanych do I klasy niewydolności krążenia wg NYHA, z prawidłowymi parametrami hemodynamicznymi i prawidłowym lub prawie prawidłowym obrazem morfologicznym tych wycinków, wynosiło 0.42 μg/ml. Średnie stężenie CoQ₁₀ w biopsjach pobranych z serc osób z chorobami serca waha się wg różnych badaczy od 0.23 do 0.59 μg/mg [80, 131, 193].

Badania Karlssona i wsp.[131] wykazały, że zawartość CoQ₁₀ w mięśniach szkieletowych osób zdrowych jest zróżnicowana, średnio wynosiła 0.18 μg/mg, przy czym wartość ta u osób uprawiających intensywny wysiłek fizyczny była wyższa i wynosiła 0.26 μg/mg. Większa zawartość CoQ₁₀ w komórkach mięśnia sercowego niż w mięśniach szkieletowych jest prawdopodobnie spowodowana większą liczbą mitochondrów w komórkach mięśnia sercowego [19,131]. Autorzy ci zwrócili uwagę, że zawartość CoQ₁₀ jest zróżnicowana w zależności od rodzaju włókien mięśniowych. Większą zawartością ubichinonu charakteryzują się mięśnie zawierające włókna typu II, tj.szybko kurczące się.

Weber i wsp. podają, że średnie stężenie CoQ we krwi ciężarnych kobiet wynosi 0,77 μg/ml i jest około 10 krotnie niższe u noworodków [252] . Ponieważ wyniki innych badań sugerują, że koenzym Q₁₀ przechodzi przez łożysko u szczurów, Weber i wsp. [252] proponują opracowanie protokołu badania nad możliwością zastosowania tego związku w profilaktyce uszkodzeń płodu przez wolne rodniki u kobiet zagrożonych rzucawką.

Stężenie ubichinonu w tkankach i narządach jest możliwe do określenia przy użyciu techniki biopsyjnej. Ten sposób pobierania materiału jest stosowany rzadko i tylko w wysoce wyspecjalizowanych ośrodkach. Dlatego częściej wykonuje się pomiary zawartości CoQ₁₀ we krwi pełnej lub w osoczu. Zebrane dotychczas dane wskazują, że występuje korelacja

między stężeniem CoQ₁₀ we krwi i w sercu chorych z niewydolnością krążenia [194]. Z drugiej strony, Laaksonen i wsp. [151] nie zaobserwowali korelacji pomiędzy stężeniem CoQ₁₀ we krwi i w mięśniach szkieletowych u osób zdrowych. Na podstawie tych obserwacji założono, że zawartość CoQ₁₀ we krwi i w tkankach jest regulowana przez mechanizmy niezależne od siebie. Stężenie ubichinonu we krwi i w mięśniach szkieletowych osób zdrowych wykazuje duże różnice. I tak, Yamagami i wsp. [268] wykazali, że poziom CoQ₁₀ we krwi osób zdrowych wahał się od 0,89 ± 0,05 do 0,75 ± 0,04 μg/ml. Abe i wsp. [1] stwierdzili, że stężenia CoQ₁₀ we krwi osób zdrowych wahały się od 0,3 do 1,8 μg/ml. Z kolei Kishi i wsp. [143] określili średnie stężenie ubichinonu we krwi zdrowych ochotników na 0,79 ± 0,23 μg/ml, przy czym wartość ta nie różniła się u kobiet i mężczyzn. Zaobserwowano ponadto, że stężenie CoQ₁₀ we krwi u poszczególnych osób nie zmieniało się zasadniczo w ciągu doby. Niewielkie wahania występowały jedynie po posiłkach. Natomiast po podaniu odpowiednio wysokich dawek CoQ₁₀ w postaci leku można stwierdzić istotną zmianę stężenia ubichinonu we krwi.

Przyjmuje się, że pomiar stężenia ubichinonu we krwi może służyć do:

- 1/ wykrywania znacznych niedoborów tej substancji w organizmie człowieka,
- 2/ do monitorowania skutków leczenia,
- 3/ do sprawdzenia czy pacjent zażywa zalecony preparat CoQ₁₀ (compliance).

Panuje pogląd, że stężenie terapeutyczne CoQ₁₀ wynosi około 2,0 μg/ml [153, 154, 178, 194]. Materiałem biologicznym stosowanym do wykrywania niedoborów CoQ₁₀ w organizmie człowieka jest niekiedy mocz. Koniszy i wsp. [146] określali stężenie ubichinonu w moczu zebranym od 63 osób. U 22 z nich wydalanie ubichinonu było bardzo małe i nie przekraczało 10 μg/24 h. Bergen i wsp. [17] analizowali dobowe wydalanie CoQ₁₀ z moczem u 72 pacjentów obojga płci z cukrzycą chorobami serca o etiologii miażdżycowej. U 9 z 31 badanych kobiet nie wykryto CoQ₁₀ w dobowym moczu, co może wskazywać na znacznego stopnia niedobór tego związku w organizmie.

Podsumowanie

Niedobór CoQ₁₀ w organizmie człowieka może być przyczyną wystąpienia różnych patologicznych objawów klinicznych.

Stwierdzono, że głównymi przyczynami są: niedostatek CoQ₁₀ w żywieniu, zwiększone zapotrzebowanie lub zablokowanie biosyntezy ubichinonu przez niektóre leki. Wykrycie niedoboru CoQ₁₀ jest możliwe poprzez określenie jego stężenia we krwi, w moczu lub niekiedy poprzez bezpośredni pomiar jego zawartości w określonym narządzie.

4. KOENZYM Q₁₀ W CHOROBAH UKŁADU KRĄŻENIA

Przydatność koenzymu Q₁₀ w kardiologii oceniano w idiopatycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej, w kardiomiopatii wywołanej przewlekłą chorobą niedokrwienną serca oraz w kardiomiopatii poantracyklinowej, w stabilnej i niestabilnej duszniczy bolesnej, w ostrym zawale serca, w niewydolności serca, w przebiegu nadciśnienia tętniczego, w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym i wtórnym, rozkurczowej i skurczowej dysfunkcji lewej komory serca. Antyoksydacyjne działanie ubichinonu oceniano również u chorych poddawanych pomostowaniu aortalno-więńcowemu [156].

4.1. Koenzym Q₁₀ a niewydolność serca

Zpotrzebowanie mięśnia sercowego na energię jest bardzo duże. Zakłócenie procesów jej prawidłowego wytwarzania w mitochondriach może prowadzić do rozwoju kardiomiopatii i wystąpienia objawów niewydolności krążenia [218]. Wiadomo, że stopień zmniejszenia wydolności serca jest proporcjonalny do stopnia niedoboru adenozynotryfosforanu (ATP) w kardiocytach.

CoQ₁₀ jest, jak już wielokrotnie podkreślano, niezbędnym składnikiem łańcucha oddechowego, a tym samym niezwykle ważnym ogniwem cyklu reakcji prowadzących do produkcji adenozynotryfosforanu (ATP). Z powyższych faktów można więc wyciągnąć następujący wniosek: niedobór CoQ₁₀ w mięśniu sercowym prowadzi do zmniejszenia jego wydolności.

Folkers i wsp. [75] założyli, że serce przestaje wykonywać swoją pracę jeżeli eficyt CoQ₁₀ w tym narządzie wynosi około 75%. Hipotezę tę sformułowali na podstawie obserwacji Bolera i wsp. [28] oraz Hideroglon'a i wsp. [110]. Pierwszy zespół stwierdził, że w sercach dystroficznych królików zawartość CoQ₁₀ wynosiła 25 ?g/g, natomiast u osobników zdrowych 95 ?g/g. Drugi zespół wykazał, że w sercach zdrowych cieląt zawartość CoQ₁₀ wynosiła około 124 ?g/g, a u cieląt z uszkodzonym sercem tylko 33 ?g/g.

Littarru i wsp. [170] wykryli niedobór CoQ₁₀ w mięśniu sercowym i w mięśniach kończyn dolnych dystroficznych myszy. Wykazali oni również, że podawanie tym zwierzętom heksahydro-CoQ₄ i CoQ₇ poprawiło ich wydolność fizyczną i przedłużyło czas przeżycia. Badania własne wykazały, że CoQ₁₀ podawany królikom w dawce 25 mg/kg/dziennie przez 6 dni zwiększał istotnie statystycznie wartość wskaźnika wyrzutowego i minutowego serca [58]. Spostrzeżenia te zostały potwierdzone w licznych badaniach klinicznych. Ocena przeprowadzona w ośrodkach kardiologicznych w Houston wykazała niską zawartość CoQ₁₀ w skawkach mięśnia sercowego pobranych w czasie zabiegów operacyjnych od osób z różnymi chorobami serca [28].

Folkers i wsp. [74] oraz Littarru i wsp. [172] stwierdzili u 75% ze 132 pacjentów z chorobami serca zmniejszenie od 20 do 40% aktywności układu dehydrogenaza bursztynianowa-CoQ₁₀-reduktaza (DHQR).

Istotnie statystycznie zmniejszenie zawartości CoQ₁₀ wykryto w biopsjach pobranych z mięśni sercowych chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową, zaciskającą i alkoholową [194]. Zaobserwowano również, że poziom ubichinonu w sercu był tym niższy, im wyższy był stopień niewydolności krążenia wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA). U osób z wydolnym hemodynamicznie sercem i prawidłowym lub zbliżonym do prawidłowego obrazem morfologicznym pobranego wycina, zawartość ubichinonu wynosiła 0.42 ?g/ml. U chorych zakwalifikowanych do grupy III lub IV wg NYHA poziom ten wynosił 0.28 ?g/ml. Stężenie CoQ₁₀ we krwi chorych z niewydolnością krążenia wynosiło średnio około 0.60 ?g/ml przy czym u niektórych nawet poniżej 0.30 ?g/ml.

Niezwykle interesującym wynikiem badań Mortensena i wsp. [193, 194] było wykazanie niskiej zawartości CoQ₁₀ (0.34 i 0.35 μ g/g) w wycinkach z prawej i lewej komory serca, pobranych od chorych z kardiomiopatią.

Badania Langsjoena i wsp. [153] przeprowadzone na 143 chorych z niewydolnością krążenia III i IV klasy wg NYHA wykazały, że średnia zawartość CoQ₁₀ we krwi tych chorych wynosiła 0.85 μ g/ml w porównaniu do 1.07 μ g/ml obliczonej dla grupy kontrolnej.

Wszyscy ci chorzy otrzymywali obok standardowej farmakoterapii niewydolności krążenia (diuretyki, glikozydy nasercowe, leki rozszerzające naczynia, antykoagulanty) CoQ₁₀ w dawce 100 mg dziennie. W okresie 12 miesięcy zmarło 11,1% a w ciągu 24 miesięcy 17,8% spośród obserwowanych chorych. Autozy, dla porównania, przytaczają dane innych badaczy, w których śmiertelność chorych z ciężką niewydolnością krążenia leczonych standardowo w ciągu 12 miesięcy waha od 35 do 66%. Ważnym spostrzeżeniem grupy Langsjoena było stwierdzenie, że po przerwaniu leczenia z użyciem CoQ₁₀, dochodziło do pogorszenia stanu ogólnego chorych.

Manzoli i wsp. [178] określili zawartość CoQ₁₀ we krwi osób z ciężką niewydolnością krążenia na 0.74 a 0.37 μ g/ml. Była ona znacznie niższa niż wartości stwierdzane u osób zdrowych.

rzutycone powyżej wyniki potwierdzają hipotezę Folkersa i wsp. [74, 75, 77] o związku pomiędzy zawartością CoQ₁₀ w sercu a jego wydolnością i stanowią racjonalną podstawę do zastosowania CoQ₁₀ w terapii różnych chorób kardiologicznych.

Pierwsze próby kliniczne dotyczące wykorzystania CoQ₁₀ w leczeniu niewydolności krążenia rozpoczęły się w Japonii w 1967 roku [270, 271].

Yamamura i wsp. [272] podawali 40 chorym z zastoinową niewydolnością krążenia, CoQ₇ w dawce 50 mg dożylnie przez okres od jednego do siemiu tygodni. U 7 z tych chorych uzyskali wyraźną poprawę stanu ogólnego, a u 5 reakcję na prowadzoną terapię określili jako średnio zadowolającą. Zaobserwowali oni ponadto, że u kilku chorych podanie CoQ₇ zmniejszyło objawy zatrucia naporstnicą. Na podstawie uzyskanych danych sformułowano wniosek, że CoQ₇ poprawiając metabolizm mięśnia sercowego, zwiększa jego wydolność.

Dalsze badania [271] potwierdziły bardzo dobry efekt terapeutyczny CoQ₇ u około 30% chorych z niewydolnością krążenia, dobry u 50%. U 20% pacjentów nie zanotowano poprawy klinicznej.

W 1969 roku Goto i wsp. [92] opisali skutki leczenia 11 chorych z niewydolnością krążenia przy pomocy CoQ₁₀. Zastosowana dawka wynosiła 30 mg dziennie i była podawana doustnie przez okres od jednego do 6 miesięcy. Stwierdzono, że dodanie CoQ₁₀ do standardowej terapii /glikozydy nasercowe i diuretyki/ pozwoliło poprawić stan ogólny pacjentów. Do podobnych wniosków doszli Ishiyama i wsp. [116]. Zaobserwowali oni, że łączne stosowanie glikozydów nasercowych i CoQ₁₀ umożliwiło uzyskanie bardzo dobrej odpowiedzi terapeutycznej u 49 z 50 chorych z niewydolnością krążenia zakwalifikowanych do tej próby.

Pozytywne obserwacje badaczy japońskich zachęciły klinicystów z innych krajów do zdobycia własnych doświadczeń nad przdatnością CoQ₁₀ w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Najwięcej danych zebrała grupa lekarzy amerykańskich i europejskich współpracująca z profesorem Karlem Folkerssem z Instytutu Badań Biomedycznych Uniwersytetu Teksasńskiego w Austin, Teksas, USA.

A oto kilka przykładów: Langsjoen i wsp. [153, 154] porównali skuteczność CoQ₁₀ i placebo u chorych z III i IV klasą niewydolności krążenia wg NYHA. Lek podawano doustnie w dawce 99 mg/dobę (3 x 33 mg) przez 12 tygodni, przy czym utrzymywano dotychczas stosowane leczenie farmakologiczne. Wszyscy badani chorzy byli leczeni naporstnicą i lekami moczopędnymi, 81% pacjentów otrzymywało równocześnie leki rozszerzające naczynia, 30% leki antyarytmiczne i 20% doustne antykoagulanty. Uzyskano następujące wyniki

1. średnie stężenie CoQ₁₀ we krwi osób chorych było niższe niż u osób zdrowych,
2. po 12 tygodniach stosowania CoQ₁₀ jego stężenie we krwi wzrastało istotnie statystycznie,
3. po odstawieniu CoQ₁₀ i po 12 tygodniowym podawaniu placebo stężenie ubichinonu we krwi obniżało się istotnie statystycznie,
4. w trakcie stosowania CoQ₁₀ zaobserwowano korzystną zmianę m.in. w zakresie: wymiarów serca, pojemności wyrzutowej i frakcji wyrzutowej lewej komory oraz aktywności fizycznej,
5. nie spostrzeżono żadnych objawów niepożądanego działania CoQ₁₀,
6. nie stwierdzono niepożądanych skutków interakcji CoQ₁₀ z innymi równocześnie podawanymi lekami.

Langsjoen i wsp. [153] sformułowali na tej podstawie wniosek, że CoQ₁₀ jest bezpiecznym i skutecznym lekiem u chorych z przewlekłymi chorobami serca. Na znakomity stosunek korzyści/ryzyko wypływających ze stosowania koenzymu u chorych z niewydolnością serca zwraca również uwagę Sacher H. i wsp. [227]. Autorzy ci uważają, że poprawa parametrów hemodynamicznych jest wynikiem zarówno działania dodatniego inotropowego leku, jak i wazodylacyjnego. Obserwacje te pokrywają się z wcześniejszymi spekulacjami innych badaczy oraz autora tej monografii [58].

Judy i wsp. [122] ocenili efekty działania CoQ₁₀ u 34 chorych z IV klasą niwydolności krążenia wg NYHA. Przyjęto następujące kryteria kwalifikacji chorych do badań:

1. pojemność minutowa serca < 2,4 l/m²/min.
2. frakcja wyrzutowa lewej komory < 35%
3. znaczne powiększenie lewej komory serca

U wszystkich badanych stosowano CoQ₁₀ w dawce 100 mg/dobę przez 12 miesięcy równocześnie z preparatami naporstnicy i diuretykami. Przeprowadzone badania hemodynamiczne wykazały, że po leczeniu ubichinonem:

1. zwiększyły się istotnie statystycznie: pojemność wyrzutowa i minutowa serca oraz frakcja wyrzutowa lewej komory,
2. zwolniła się częstość akcji serca oraz zmniejszyła się końcowo-rozkurczowa pojemność lewej komory.

Bardzo ważnym wynikiem badań tej grupy autorów było stwierdzenie, że 71% pacjentów z IV klasą niewydolności krążenia otrzymujących CoQ₁₀ przeżyło 1 rok, a 62% 2 lata. Należy również podkreślić, że nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych CoQ₁₀. Mortensen i wsp. [193] obserwowali skutki leczenia CoQ₁₀ (100mg/dziennie) u 25 chorych z ciężką zastoinową kardiomiopatią. U wszystkich badanych określali, przed i po leczeniu zawartość ubichinonu we krwi i w mięśniu sercowym, wskaźniki kurczliwości lewej komory serca metodą Weisslera i echokardiograficzną oraz stan ogólny. Stwierdzono, że stężenie CoQ₁₀ we krwi i mięśniu sercowym jest tym niższe im bardziej zaawansowane są objawy niewydolności krążenia (ryc.7) [193]. Uzyskane dane wskazywały na korzystne efekty terapii objawiające się:

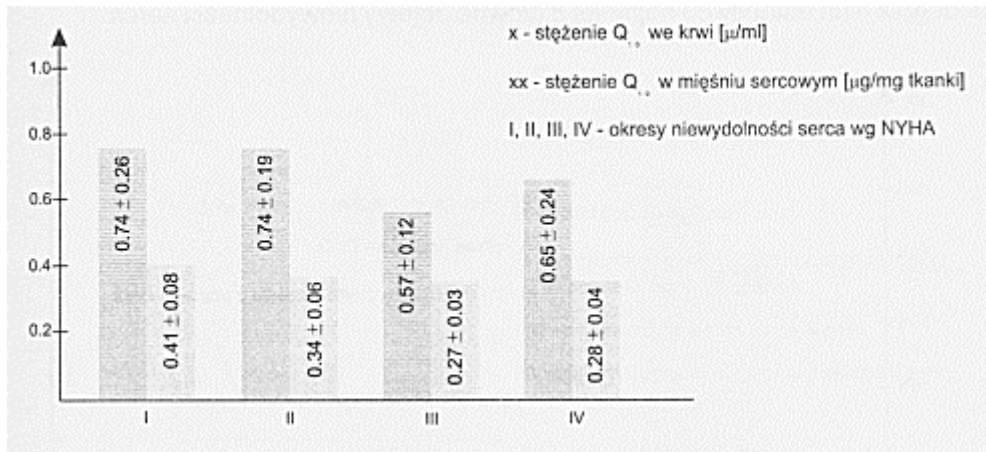
1. zmniejszeniem zastoju w krążeniu małym,
2. zmniejszeniem zastoju krwi w wątrobie,
3. zmniejszeniem wymiarów lewego przedsionka,
4. poprawą wskaźników kurczliwości lewej komory,
5. poprawą stanu ogólnego.

Sześć lat później ten sam autor [45] przedstawił dane dotyczące efektów doustnego stosowania CoQ₁₀ w dawce 100 mg/dziennie u 40 chorych z niewydolnością serca wywołanej różnymi przyczynami. Istotną poprawę kliniczną uzyskano u 63% pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i tylko u 43% chorych, u których bezpośrednią przyczyną niewydolności krążenia była przewlekła choroba niedokrwienna serca. Interesującym spostrzeżeniem było zaobserwowanie nawrotu objawów zastoinowej niedomogi serca u 88% badanych, wkrótce

po przerwaniu stosowania CoQ₁₀.

Davini i wsp. [46] podawali CoQ₁₀ 63 chorym z zaburzoną czynnością skurczową mięśnia sercowego, zakwalifikowanych do III i IV klasy niewydolności krążenia. Grupę porównawczą stanowili chorzy otrzymujący jedynie konwencjonalną terapię. Wykazano, że dodanie CoQ₁₀ do glikozydów nasercowych i diuretyków powoduje istotną poprawę echokardiograficznych parametrów czynności lewej komory serca oraz stanu klinicznego. Zwrócono również uwagę na zmniejszenie się wymiarów wątroby u chorych leczonych CoQ₁₀.

Założono, że jest to wynikiem poprawy czynności serca jako pompy oraz bezpośredniego, korzystnego wpływu ubichinonu na hepatocyty.



Ryc. 7 Stężenie koenzymu Q₁₀ we krwi i w mięśniu sercowym chorych z niewydolnością krążenia wg Mortensen i wsp. [179]

Manzoli i wsp. [178] przedstawili wyniki badań przeprowadzonych na 30 chorych z klinicznym i patologicznym rozpoznaniem kardiomiopatii rozstrzeniowej, leczonych CoQ₁₀ w dawce 100 mg/dziennie przez 2 miesiące (ryc.8). Wskazują one na korzystne działanie ubichinonu charakteryzujące się m.in.:

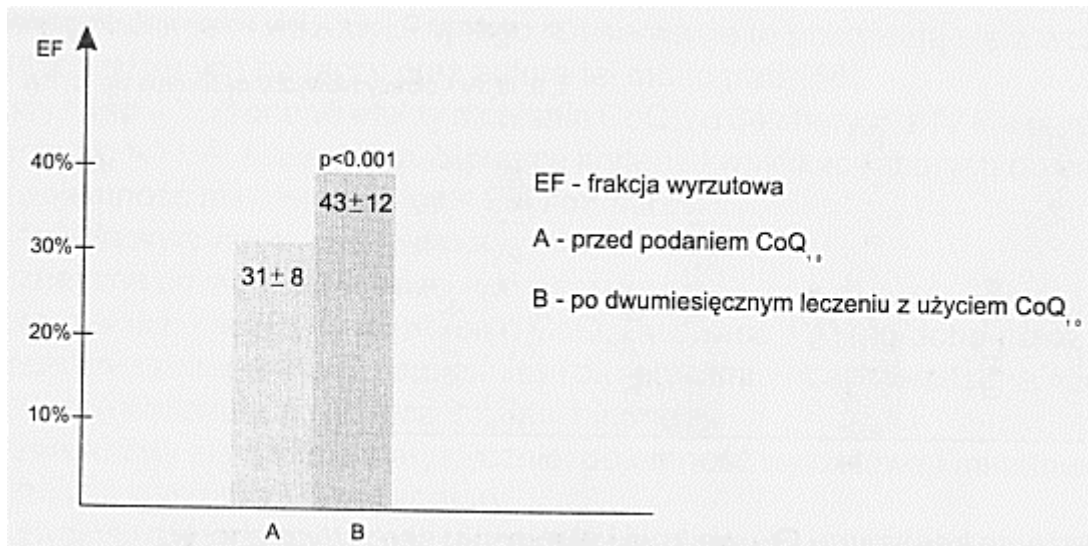
1. istotnym zwiększeniem frakcji wyrzutowej lewej komory,
2. istotnym zmniejszeniem objętości końcowo-rozkurczowej i końcowo-skurczowej lewej komory.

Poprawa tych parametrów hemodynamicznych korelowała z poprawą stanu klinicznego wg NYHA. Zwrócono uwagę, że skuteczność leczenia niewydolności krążenia przy pomocy CoQ₁₀ zależy od stopnia jego niedoboru w organizmie. Największą poprawę obserwowano u osób ze znacznym niedoborem ubichinonu we krwi, a zwłaszcza w sercu. Autorzy tych badań wykazali istotny wzrost stężenia CoQ₁₀ we krwi po leczeniu aż u 95% chorych. Najlepsze efekty obserwowano u chorych, u których po leczeniu stężenie CoQ₁₀ we krwi wzrosło do około 2 µg/ml (stężenie terapeutyczne!).

Manzoli i wsp. [178] postulują, że w terapii niewydolności krążenia należy podawać CoQ₁₀ w dawce dziennej 100 lub więcej mg. Za optymalną przyjmują dawkę 2 mg/kg masy ciała. Grupa badaczy duńskich wykazała, że u 22 pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory serca poniżej 45% i klinicznymi objawami niewydolności krążenia kwalifikowanych do II lub III klasy wg NYHA po 3 miesiącach podawania CoQ₁₀ w dawce 200 mg / dziennie udało się poprawić czynność lewej komory. Nie obserwowano poprawy w grupie chorych otrzymujących placebo [198].

Baggio i wsp. [10, 11] przedstawili wyniki wielośrodkowych badań (73 ośrodki włoskie) nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania CoQ₁₀ u 2359 chorych z zastoinową

niewydolnością serca. Większość chorych była równocześnie leczona naporstnicą, diuretykami i/lub inhibitorami konwertazy angiotensyny. Po 3 miesiącach stosowania CoQ₁₀ w dawce 100 mg/dziennie u 78,7% chorych ustąpiła sinica, u 78,1% obrzęki, u 77,9% rzężenia u podstawy płuc, u 79,8% nadmierne pocenie się, u 49,3% zmniejszyły się wymiary wątroby. Objawy niepożądane stwierdzono u 1,4% pacjentów, przy czym były one najczęściej łagodne. Nie można wykluczyć, że były one związane z równolegle stosowaną terapią konwencjonalną. U ponad 50% chorych poprawiła się jakość życia. U każdego z nich ustąpiły co najmniej 3 główne objawy niewydolności serca.



Ryc. 8 Średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory serca u 23 chorych z niewydolnością krążenia przed i po dwumiesięcznym stosowaniu koenzymu Q₁₀ w dawce 100 mg dziennie wg Manzoligo i wsp. [158]

Lampertico i Comis [152] zebrali dane dotyczące skuteczności i tolerancji leczenia CoQ₁₀ 1715 pacjentów ambulatoryjnych z niewydolnością serca w II i III klasie wg NYHA. Potwierdzają one, że dodanie ubichinonu do terapii standardowej zmniejsza duszność spoczynkową i wysiłkową, sinicę i obrzęki, poprawiając tym samym jakość życia. Do podobnych wniosków doszła grupa Morisco [192] porównując hemodynamiczne skutki działania CoQ₁₀ z placebo.

Wyniki badań własnych wskazują również na korzystny wpływ CoQ₁₀ na parametry hemodynamiczne u chorych z niewydolnością serca (ryc.9) [77].

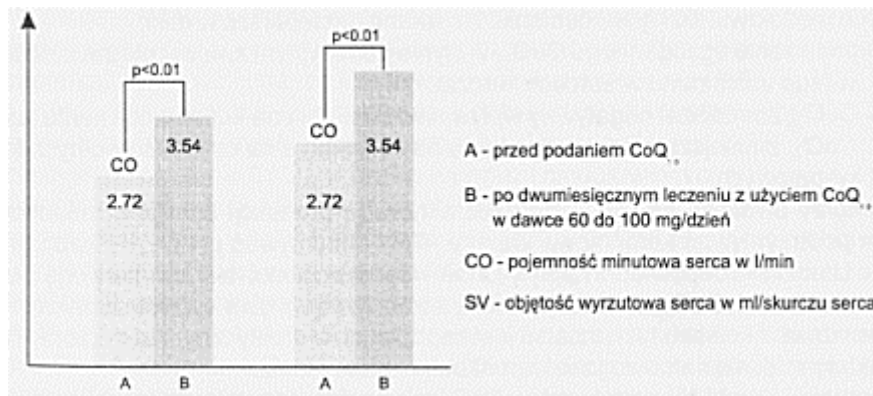
Mechanizm działania CoQ₁₀ w niewydolności serca nie jest do końca wyjaśniony [30, 202, 204]. Przypuszcza się, że sprowadza się on do:

1. korzystnego wpływu na funkcjonowanie łańcucha oddechowego,
2. poprawy syntezy i utylizacji ATP,
3. neutralizowania wolnych rodników,
4. zapobiegania przeładowaniu komórek mięśnia sercowego jonami wapnia,
5. zmniejszenia naczyniowego oporu obwodowego.

Niektórzy autorzy uważają ponadto, że CoQ₁₀ może przeciwdziałać następstwom podwyższonego stężenia aldosteronu u chorych z niewydolnością krążenia [69]. Masaka i Kumagai [180] wykazali, że CoQ₁₀ zmniejsza stężenie aldosteronu we krwi szczurów w wyniku zmniejszenia napływu wapnia do komórek nadnerczy i zahamowania hydroksylacji steroidów.

Kucharska i wsp. przedstawili wyniki oznaczeń stężenia CoQ₁₀ w mięśniu sercowym i krwi

34 pacjentów po wykonanej transplantacji serca [150]. Wskazują one, że u chorych, u których zaobserwowano jakiegokolwiek objawy odrzucania przeszczepu stężenie ubichinonu było istotnie niższe, niż w grupie osób bez cech odrzucania przeszczepu. Na tej podstawie autorzy tego badania proponują wykorzystanie pomiaru stężenia CoQ₁₀ w biopsjach mięśnia sercowego jako dobrego markera odrzucania przeszczepionego serca. Zwracają jednocześnie uwagę, że niedobór koenzymu w przeszczepionym sercu może prowadzić do zaburzeń jego bioenergetyki i rozwoju niewydolności krążenia.



Ryc.9 Wpływ koenzymu Q₁₀ na pojemność minutową i wyrzutową serca chorych z niewydolnością krążenia (badania własne) [69]

Podsumowanie

Wiele badań klinicznych wskazuje na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania CoQ₁₀ u chorych z niewydolnością serca spowodowaną różnymi przyczynami. Poprawa parametrów hemodynamicznych i stanu ogólnego pod wpływem CoQ₁₀ jest tym większa, im większy jest niedobór ubichinonu we krwi i w mięśniu sercowym.

Większość z tych badań to badania otwarte, w których CoQ₁₀ był dodawany do glikozydów nasercowych i leków moczopędnych.

4.2. Koenzym Q₁₀ a choroba niedokrwienna serca

Istotą choroby niedokrwiennej serca jest brak równowagi między zapotrzebowaniem na tlen a jego ilością dostarczaną do tego narządu. W konsekwencji rozwijają się zaburzenia metaboliczne, których intensywność zależy od stopnia redukcji przepływu wieńcowego oraz czasu trwania niedokrwienia. Następstwem tych zaburzeń może być przejściowe lub utrwalone upośledzenie funkcji komórek, a w niektórych przypadkach ich obumarcie. Dlatego niezwykle ważnym działaniem terapeutycznym w chorobie niedokrwiennej serca jest, obok poprawy dynamiki krążenia wieńcowego, ingerencja w procesy metaboliczne toczące się w komórkach mięśnia sercowego [36]. Zaburzona dynamika procesów metabolicznych może być poprawiona przez substancje działające w łańcuchu oddechowym kardiocytów, a więc przede wszystkim przez kluczowy dla prawidłowego funkcjonowania tego złożonego systemu enzymatycznego związek, jakim jest CoQ₁₀.

Niedokrwienie mięśnia sercowego prowadzi do obniżenia wewnątrzkomórkowego pH, zmniejszenia syntezy ATP istężenia potasu oraz zwiększenia zawartości sodu i wapnia. Poważną konsekwencją niedokrwienia jest zwiększenie produkcji wolnych rodników. Te niezwykle aktywne cząsteczki utleniają lipidy błony komórkowej oraz inne elementy wewnątrzkomórkowe, w tym enzymy łańcucha oddechowego.

Niektóre badania na izolowanych sercach i zwierzętach doświadczalnych wykazały, że dostarczenie egzogenego CoQ₁₀ może zmniejszyć następstwa niedokrwienia i reperfuzji (generacja wolnych rodników) tym bardziej, że w takich warunkach zawartość endogenego związku w mięśniu sercowym, mięśniach szkieletowych i we krwi jest obniżona [94, 132, 133, 144, 199, 268].

Azuma i wsp. [7] oceniali skutki działania CoQ₁₀ na izolowane serca kurczaków poddanych niedokrwieniu i niedotlenieniu. Uzyskano następujące wyniki:

1. podawanie egzogenego CoQ₁₀ w płynie perfuzyjnym zwiększało zawartość całkowitego ubichinonu w sercach kurcząt,
2. CoQ₁₀ zmniejszało negatywny wpływ niedokrwienia na kurczliwość serca kurcząt,
3. CoQ₁₀ zmniejszało negatywny wpływ niedokrwienia na czynność wolnych kanałów wapniowych.

Autorzy uważają, że CoQ₁₀ poprzez aktywację produkcji energii w mitochondriach może podtrzymywać komórkowe zapasy ATP i utrzymywać pH w granicach prawidłowych. Umożliwia odpowiedni napływ jonów wapnia do komórek i ich interakcję z elementami kurczliwymi. CoQ₁₀ stabilizując błonę komórkową wpływa korzystnie na wolne kanały wapniowe. Skutkiem tych działań jest zapobieganie drastycznym zaburzeniom funkcji i struktury mięśnia sercowego w warunkach niedokrwienia.

Katagiri i wsp. [136] badali wpływ CoQ₁₀ na następstwa ostrego niedokrwienia serca psów wywołanego zamknięciem lewej tętnicy wieńcowej. Okazało się, że zmniejszało on niekorzystny wpływ niedokrwienia na aktywność Ca⁺⁺-ATP-azy i Na⁺-K⁺-ATP-azy oraz zmniejszało ilość nieodwracalnie uszkodzonych komórek mięśnia sercowego (ryc.10). Zespół tych badaczy zakłada, że kardioprotekcyjne działanie ubichinonu wynika z podtrzymywania czynności mitochondriów w warunkach niedokrwienia oraz na ochronie błon komórkowych przed działaniem fosfolipazy A i katepsyny.

Hamujący wpływ CoQ₁₀ na aktywność fosfolipazy A został potwierdzony przez Koyama [149].

Cytoprotekcyjne działanie CoQ₁₀ było również obserwowane przez Kawasaki i wsp. [138]. Wykazali oni, że ubichinon ochrania mitochondria komórek wątrobowych przed skutkami niedotlenienia. Manifestuje się to korzystnym wpływem na wartość wskaźnika kontroli oddychania komórkowego /Respiratory Control Index/ oraz na zawartość ATP. Stwierdzono

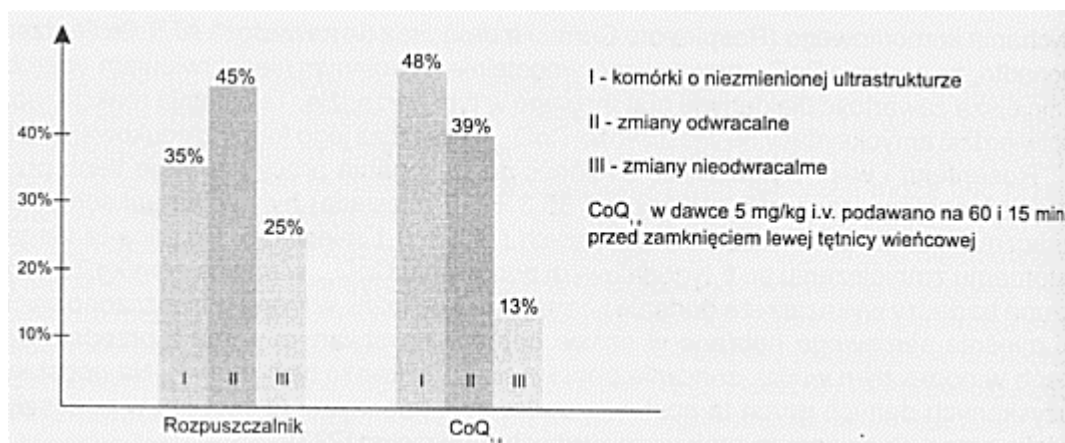
ponadto, że podanie CoQ₁₀ przed eksperymentalnie wywołanym niedokrwieniem wątroby, zmniejsza zawartość dialdehydu malonowego w tym narządzie. Ta ostatnia reakcja może potwierdzić antyoksydacyjne właściwości CoQ₁₀, zwłaszcza jego formy zredukowanej [20]. Rosenfeldt i wsp. wykazali, że zdolność o wykonania pracy i zużycie tlenu przez mięsień sercowy szczurów starszych (35,3 ± 0,2 miesiąca) były w warunkach stresu znacznie mniejsze niż szczurów młodszych (4,8 ± 0,1 miesiąca). Różnica ta ulegała istotnemu zmniejszeniu po 6 tygodniowym podawaniu CoQ₁₀ w dawce 4mg/kg. Ta sama grupa badaczy wykazała, że dodanie koenzymu Q do łaźni, w której umieszczono wycinki mięśnia sercowego pobrane w czasie operacji na otwartym sercu z przedsiionków osób w podeszłym wieku, znacznie poprawiało kurczliwość tych prbek. Na podstawie uzyskanych danych grupa ta postuluje podawanie koenzymu Q osobom w podeszłym wieku przed planowanym zabiegiem kardiochirurgicznym [223].

Kolejnych dowodów na cytoprotekcyjne działanie CoQ₁₀ dostarczył Yazaki i wsp. [273]. Wykazali oni, e podawanie tego związku psom zmniejsza destrukcję mięśnia sercowego wywołaną zamknięciem tętnicy wieńcowej. Stopień zniszczenia mięśnia sercowego monitorowali określaniem stężeń lekkiego łańcucha miozyny. Były one znacznie mniejsze niż u zwierząt, którym nie podawano CoQ₁₀ przed wywołaniem zawału. Niibori K. i wsp. [208] zanotowali istotną poprawę czynności serca szczurów, którym przed wywołaniem ostrego niedokrwienia serca podawano dożylnie koenzym zawieszony w liposomach. Stwierdzono ponadto istotnie niższą aktywność kinazy fosfokreatyny (wykorzystana jako marker uszkodzenia mięśnia sercowego) w grupie zwierząt otrzymujących koenzym. Tak przygotowany preparat CoQ jest rozpuszczalny w wodzie i może być wstrzykiwany tą drogą, osiągając szybko wysokie stężenie w kardiocytach.

Korzystny wpływ CoQ₁₀ na przebieg doświadczalnego niedotlenienia mięśnia sercowego i reperfuzji był w późniejszych latach wielokrotnie potwierdzany [16, 71, 102]. Spotyka się jednak również prace, które nie w pełni potwierdzają korzystny wpływ CoQ₁₀ na przebieg niedokrwienia różnych tkanek i narządów. Romagnoli i wsp. [222] nie wykazali np. protekcyjnego działania CoQ₁₀ w czasie reperfuzji niedokrwionych kończyn królika. Zebrane dane eksperymentalne stworzyły podstawę do prób wykorzystania CoQ₁₀ w terapii choroby niedokrwiennej u ludzi. Kanazawa i wsp. [129] wykazali, że stężenie ubichinonu we krwi chorych z dusznicą bolesną wynosiło 0.69 ± 0.23 µg/ml. U większości z nich po kilku dniach doustnego zażywania tego leku w dawce 120 mg/dzień, poziom ten wzrastał. Singh R. wykazał , że u 144 osób z ostrym zawałem serca (badanie randomizowane, podwójnie ślepe) podawanie CoQ 10 w dawce 120 mg/dziennie zmniejszyło istotnie częstość ataków bólowych, zaburzeń rytmu i dysfunkcji lewej komory serc. W grupie otrzymującej koenzym mniejsza była również częstość nagłych zgonów w okresie czterotygodniowej obserwacji [234].

Choroba niedokrwienna serca występuje częściej u osób w podeszłym wieku. Wyniki licznych badań wskazują, że zawartość koenzymu Q w ięśniu sercowym u ludzi w tej grupie wiekowej jest zmniejszona. Dlatego wg Rosenfeldta i wsp. [223] chociażby z tego powodu istnieją uzasadnienia do profilaktycznej suplementacji tym lekiem, zwłaszcza osób starszych z chorobą niedokrwieną serca. W tym miejscu należy również przypomnieć, że CoQ₁₀ utrudniając utlenianie LDL, zwalnia proces miażdżycowy.

Stwierdzono, że CoQ₁₀ ułatwia produkcję i wykorzystanie ATP przez mięsień sercowy poddany stymulacji elektrycznej. Zauważono ponadto, że związek ten przyspisa zużycie mleczanów lub też zmniejsza ich wytwarzanie w niedokrwionym sercu.



Ryc. 10 Wpływ koenzymu Q₁₀ na stopień uszkodzenia komórek mięśnia sercowego u psów z eksperymentalnie wywołanym niedokrwieniem serca wg Katagiri [120]

Szereg badań klinicznych wskazuje, że CoQ₁₀ zwiększa tolerancję wysiłku u chorych ze stabilną dusznicą bolesną oraz z niewydolnością serca [128, 246, 259].

Interesujące dane zebrano w czasie wielośrodkowych badań prowadzonych przez lekarzy włoskich nad skutecznością terapeutyczną CoQ₁₀ u chorych z dusznicą stabilną. Porównano dwie duże grupy: osób leczonych w sposób typowy i otrzymujących dodatkowo ubichinon. Stwierdzono, że dołączenie CoQ₁₀ poprawiło komfort życia pacjentów, zmniejszając częstość epizodów bólowych. Mniejsza te była potrzeba zwiększenia dawek leków wieńcowych [51]. Na szczególną uwagę zasługują badania Hiasa i wsp. [109], którzy stwierdzili poprawę tolerancji wysiłku u osób ze stabilną dusznicą bolesną dopiero po uzyskaniu bardzo wysokich stężeń CoQ₁₀ we krwi, j. co najmniej 60 µg/ml. Dla przypomnienia, poprawę kliniczną i hemodynamiczną u chorych z objawami zastoinowej niewydolności serca obserwuje się już przy poziomie 2 µg/ml.

Zaobserwowano, że profilaktyczne stosowanie CoQ₁₀ u chorych przed zabiegiem pomosowania aortalno-wieńcowego, chroni przed skutkami działania wolnych rodników, zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów małego rzutu oraz zaburzeń rytmu serca [7, 33, 200, 213].

Chen Y. i wsp. [34] stwierdzili, że podanie CoQ₁₀ pacjentom przed zabiegami operacyjnymi na sercu w warunkach hipotermii, wpływa korzystnie na ultrastrukturę biopłatów pobranych z obu komór serca.

Niektórzy badacze uważają, że korzystny wpływ CoQ₁₀ u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca jest wynikiem poprawy reologicznych właściwości krwi. Polega ona na zmniejszeniu jej lepkości [137].

Podsumowanie

Uzasadnieniem dla coraz szerszych prób stosowania koenzymu Q 10 w terapii choroby niedokrwiennej serca są następujące fakty:

1. w warunkach niedokrwienia mięśnia sercowego i reperfuzji, regulacja wytwarzania i zużycia ATP, normalizacja pH i zapobieganie przeładowaniem kardiocytów jonami wapnia
2. ochrona przed skutkami działania wolnych rodników na struktury komórkowe
3. zapobieganie utlenianiu LDL- cholesterolu

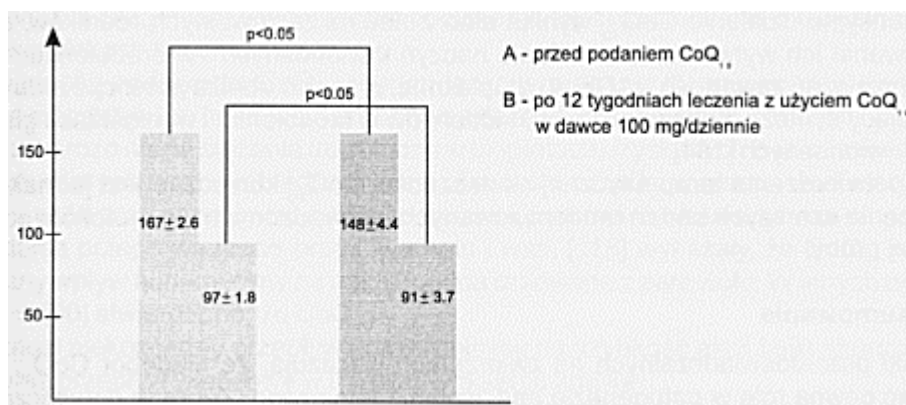
Zebrano liczne dowody na cytoprotekcyjny wpływ CoQ₁₀ na komórki mięśnia sercowego. Manifestuje się to ochroną błon komórkowych przed działaniem wolnych rodników.

4.3. Koenzym Q₁₀ a nadciśnienie tętnicze

Zainteresowanie rolą CoQ₁₀ w patogenezie i leczeniu nadciśnienia tętniczego zapoczątkowały prace autorów japońskich. Spostrzegli oni obniżanie się podwyższonego ciśnienia tętniczego u zwierząt doświadczalnych pod wpływem tego związku.

Reakcja ta występowała zarówno u zwierząt z nadciśnieniem genetycznie uwarunkowanym, jak i wywołanym podawaniem mineralokortykosteroidów [113, 114].

Iwamoto i wsp. wykazali, że leukocyty szczurów z nadciśnieniem, charakteryzują się małą aktywnością kompleksu II łańcucha oddechowego [117]. Obserwacja ta została potwierdzona w badaniach klinicznych. W 1974 roku w Dallas (USA), i w ok. później w Osaka (Japonia), wykazano, że u osób z nadciśnieniem tętniczym aktywność kompleksu II była znacznie mniejsza niż u osób zdrowych [119, 266]. W rezultacie tych badań wysunięto przypuszczenie, że niedobór CoQ₁₀ w organizmie jest związany z nadciśnieniem tętniczym. Uzupełnienie tego niedoboru może obniżyć wartości ciśnienia. Założenie to potwierdzali m.in. Richardson P. i wsp. [221], Drzewoski J. i wsp. [56], oraz Yamagami T. i wsp. [267, 269] (ryc.11). Autorzy ci podkreślają jednak, że u wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze CoQ₁₀ był dodawany do uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych. Dotychczas nie przedstawiono danych wskazujących na skuteczność CoQ₁₀ w monoterapii tej choroby.



Ryc. 11 Wpływ koenzymu Q₁₀ na ciśnienie tętnicze krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym wg Yamagami i wsp. [230]

Powszechnie akceptuje się fakt, że w przebiegu nadciśnienia tętniczego wzrasta obwodowy opór naczyniowy. W indukowaniu tego objawu odgrywają rolę czynniki humoralne, układ nerwowy i mechanizmy autoregulacyjne. Dynamika skurczu i rozkurczu naczyń jest determinowana przez prawidłowo przebiegające procesy bioenergetyczne. Deficyt CoQ₁₀ może więc nasilać mechanizmy, które prowadzą do wzrostu oporu obwodowego, a tym samym do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Wskazują na to wyniki badań własnych. Związek ten podawany chorym na nadciśnienie nie wpływał na pojemność minutową serca. Zakładając, że wielkość ciśnienia tętniczego jest iloczynem pojemności minutowej serca i oporu obwodowego, hipotensyjne działanie CoQ₁₀ w nadciśnieniu tętniczym polega prawdopodobnie na zmniejszaniu naczyniowego oporu obwodowego.

Do podobnych wniosków doszli Digiesi V. i wsp. [50], którzy u chorych na nadciśnienie tętnicze stosowali CoQ₁₀ w dawce 100 mg/dziennie przez 10 tygodni. Początkowo stężenie ubichinonu we krwi wynosiło 0.64 ± 0.1 μg/ml, a po leczeniu wzrosło do 1.61 ± 0.3 μg/ml. Stwierdzono, że obniżanie się ciśnienia skurczowego i rozkurczowego korelowało ze wzrostem stężenia CoQ₁₀ we krwi. Reakcja ta była spowodowana istotnym zmniejszeniem

oporu obwodowego. Zanotowano równocześnie zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i zwiększenie frakcji HDL we krwi. Nie obserwowano natomiast zmian zawartości potasu, endoteliny i reniny we krwi oraz w wydalaniu aldosteronu z moczem. Langsjoen P. i wsp. [155] ocenili skuteczność CoQ₁₀ dołączonego do uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych u 109 pacjentów. Lek podawano w dawce śr. 225 mg/dzień przez okres śr. 13 miesięcy. U zdecydowanej większości chorych uzyskano istotną redukcję ciśnienia tętniczego, przy czym u niektórych można było zmniejszyć liczbę zażywanych leków hipotensyjnych. Ustalono, że poziom CoQ₁₀ we krwi, przy którym uzyskano efekt terapeutyczny wynosił śr. 3.02 μg/ml. Autorzy uważają, że egzogenne CoQ₁₀ poprawiając funkcję lewej komory u chorych na nadciśnienie tętnicze i niewydolność krążenia, zmniejsza stopień kompensacyjnej aktywacji neurohumoralnej. Matsubara i wsp. [181] podsumowali badania różnych autorów nad rolą CoQ₁₀ w patogenezie i leczeniu nadciśnienia tętniczego u ludzi. Z przeglądu tego wynika, że pozytywny efekt przeciwnadciśnieniowy CoQ₁₀ występuje zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, u których zarówno stężenie ubichinonu we krwi, jak i aktywność kompleksu II łańcuch oddechowego w leukocytach, są niskie. McCarty postuluje, że hipotensyjne działanie CoQ₁₀ wynika albo z neutralizacji wolnych rodników, albo z zahamowania ich wytwarzania w ścianie naczyń krwionośnych i w śródbłonku. CoQ₁₀ może zmniejszać zawartość NADH w cytoplazmie, przez co obniża potencjał redukcyjny napędzający syntezę niebezpiecznych nadtlenków w śródbłonku i w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych [184]. Dla potwierdzenia terapeutycznej skuteczności CoQ₁₀ konieczne jest jednak przeprowadzenie szerszych badań randomizowanych, prowadzonych wg protokołu podwójnie ślepej próby.

Podsumowanie

Wyniki prac doświadczalnych na zwierzętach wskazują, że niedobór CoQ₁₀ może odgrywać pewną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Zebrane dotychczas obserwacje kliniczne sugerują, że ubichinon może być pomocny w terapii tej choroby, jako związek wspomagający działanie klasycznych leków hipotensyjnych. Przypuszcza się, że mechanizm korzystnego działania CoQ₁₀ u chorych na nadciśnienie tętnicze może polegać na obniżeniu naczyniowego oporu obwodowego.

4.4. Koenzym Q₁₀ a kardiotoxyczność doksorubicyny

Doksorubicyna /adriamycyna/, antybiotyk antracyklinowy pierwszej generacji, należy do najczęściej stosowanych leków w chemioterapii nowotworów systemowych /białaczki, chłoniaki/ i guzów litych /rak sutka, rak płuc/ [255]. Wywiera ona wiele działań niepożądanych, w tym najbardziej dla niej charakterystyczne - działanie kardiotoxyczne. Uszkodzenie serca przez doksorubicynę jest niekiedy nieodwracalne i prowadzi do zastoinowej niewydolności serca, która może być bezpośrednią przyczyną zgonu chorego [158, 162]. Uważa się, że jest to konsekwencją współdziałania kilku mechanizmów [2, 42, 54, 62, 76, 262]. Duże znaczenie przypisuje się niekorzystnemu wpływowi doksorubicyny na procesy bioenergetyczne w komórkach mięśnia sercowego. Wykazano, że lek hamuje aktywność enzymów łańcucha oddechowego, w tym dehydrogenazy bursztynianowej i oksydazy NADH [91]. Stwierdzono również, że antybiotyki antracyklinowe zmniejszają stężenie ATP i fofokreatyny w mięśniu sercowym [228]. Badania Newmana i wsp. [205] udowodniły, że doksorubicyna utrudnia transport wysokoenergetycznych związków fosforanowych z mitochondriów do włókien mięśnia sercowego. Zwrócono uwagę, że antracykliny hamują ponadto aktywność cykazy guanylowej i sodowo-potasowej ATP-azy.

Wielu zwolenników ma hipoteza zakładająca, iż jedną z głównych przyczyn kardiotoxyczności doksorubicyny jest działanie wolnych rodników wytwarzanych podczas wewnątrzkomórkowego metabolizmu antracyklin [55]. W procesach biotransformacji doksorubicyny i niektórych jej analogów, powstają zarówno wolne rodniki antracyklinowe, jak i wolne rodniki tlenowe. Utleniają one lipidy w błonach komórkowych, białko, DNA, uszkodzają enzymy łańcucha oddechowego w mitochondriach oraz zakłócają przebieg fosforylacji oksydacyjnej.

Kardiotoxyczność doksorubicyny u ludzi próbuje się zmniejszyć przez podawanie chorym leczonym tym cytostatykiem, związków inaktywujących wolne rodniki. Jednym z nich jest CoQ₁₀ [37, 40, 58, 77]

Bertazzoli i wsp. [18] wskazali na pewne podobieństwo budowy chemicznej CoQ₁₀ i doksorubicyny i sugerują, że oba związki mogą konkurować o wiązanie z tym samym receptorem. CoQ₁₀ może więc utrudnić połączenie się doksorubicyny z określoną strukturą w komórkach mięśnia sercowego.

Zasadność podawania CoQ₁₀ chorym leczonym doksorubicyną wynika również i z tego, że cytostatyk ten hamuje endogenną syntezę ubichinonu [40]. Karlsson i wsp. [130] wykazali bardzo niskie stężenia ubichinonu w biopsjach uzyskanych serc i mięśni szkieletowych chorych leczonych adriamycyną. Zawartość CoQ₁₀ w sercu i we krwi była najniższa u osób z najgorszymi wynikami pomiarów parametrów hemodynamicznych.

Badania przeprowadzone przez Iwamoto i wsp. [118] wykazały, że CoQ₁₀ odwraca toksyczny wpływ adriamycyny na mitochondria izolowane z serc wołu. W innych doświadczeniach [90] stwierdzono, że CoQ₁₀:

1. znosi niekorzystny przepływ doksorubicyny na szybkość akcji i siłę skurczu serca oraz przepływ wieńcowy w izolowanym sercu królika,
2. antagonizuje negatywny wpływ doksorubicyny na masę mięśnia sercowego myszy,
3. zapobiega zmianom morfologicznym w sercu oraz zmianom zapisu elektrokardiograficznego u królików leczonych przewlekle doksorubicyną.

Wnioski z powyższych badań zostały potwierdzone przez Zbinden'a i wsp. [263]. Wykazano, że CoQ₁₀ zapobiega zmianom zapisu ekg u szczurów poddanych działaniu doksorubicyny. Stwierdzono ponadto, że mitochondria wyizolowane z serc szczurów otrzymujących CoQ₁₀ przed doksorubicyną, wykorzystują tlenznacznie lepiej niż mitochondria narażone tylko na wpływ cytostatyku. Interesujące spostrzeżenia w doświadczeniach na myszach otrzymujących

dokсорubicynę poczynili Combs i wsp. [37]. Wykazali oni, że CoQ₁₀ zmniejsza przeładowanie komórek serca jonami wapna. Nie można więc wykluczyć, że jest to kolejny mechanizm odpowiedzialny za kardioprotekcyjne działanie ubichinonu.

Lubawy i Hurley [176] zaobserwowali, że CoQ₁₀ istotnie zmniejsza śmiertelność myszy, którym wstrzyknięto dokсорubicynę. Stwierdzili ponadto że ubichinon nie wpływał na wychwyty i dystrybucję cytotastyku w mięśniu sercowym. Na tej podstawie wnioskują, że CoQ₁₀ działa na poziomie komórkowym lub subkomórkowym.

Kishi i wsp. [141, 142] analizowali wpływ dokсорubicyny i CoQ₁₀ na izolowane komórki mięśnia sercowego. Uzyskane wyniki potwierdziły, że CoQ₁₀ nie zmniejsza wychwyty dokсорubicyny przez komórki mięśnia sercowego, a jego kardioprotekcyjne działanie wynika z wpływu na przebieg procesów bioenergetycznych.

Badania własne [57, 58, 60] wykazały, że CoQ₁₀ zwiększa pojemność wyrzutową i minutową serca królików i ludzi. Podanie ubichinonu przed dokсорubicyną może zapobiec negatywnemu wpływowi cytotastyku na wymienione parametry hemodynamiczne. Znalazło to potwierdzenie w badaniach klinicznych, w tym również własnych. Judy i wsp. [122] wykazali korzystny wpływ CoQ₁₀ na pojemność wyrzutową i minutową, frakcję wyrzutową i objętość późnorozkurczową lewej komory serca u chorych z rakiem płuc leczonych dokсорubicyną.

Folkers i wsp. [77] potwierdzili, że CoQ₁₀ zapobiega zmniejszaniu się pojemności minutowej serca w trakcie długotrwałej chemioterapii dokсорubicyną pacjentów z nowotworami. Stwarza to możliwość bezpiecznego podawania chorym dokсорubicyny w dawce sumarycznie większej od dotychczas zalecanej, tj. 550 mg/m².

Podsumowanie

Badania eksperymentalne i kliniczne wskazują, że CoQ₁₀ może zmniejszać ryzyko strukturalnego i czynnościowego uszkodzenia serca przez dokсорubicynę. Mechanizm tego korzystnego działania nie został w pełni wyjaśniony. Uważa się m.in., że CoQ₁₀ neutralizuje wolne rodniki powstające w procesie biotransformacji dokсорubicyny oraz przeciwdziała hamującemu wpływowi cytotastyku na łańcuch oddechowy i sprzężoną z nim fosforylacją oksydacyjną.

5. KOENZYM Q₁₀ A MIAŻDŻYCA

Zawał serca i udar mózgu są najpoważniejszymi konsekwencjami procesu miażdżycowego, prowadząc, często przedwcześnie do trwałego kalectwa lub śmierci. Dlatego badania nad patogenezą i sposobami zahamowania miażdżycy są w centrum zainteresowań wielu ośrodków naukowych na świecie. Wśród wielu hipotez rozwoju tej choroby na czołowe miejsce wysuwa się teoria wolnorodnikowa.

Błaszki miażdżycowe w naczyniach tworzone są m.in. przez komórki wypełnione tłuszczami. Pochodzą one głównie z frakcji lipoprotein o niskiej gęstości /LDL/, które ulegają modyfikacji pod wpływem reaktywnych form tlenu. Zmodyfikowane /utlenione/ LDL oddziałują z receptorem zmiataczowym makrofagów, przekazując tym komórkom duże ilości tłuszczów i przekształcając je w komórki piankowate. Receptor zmiataczowy nie podlega ujemnemu sprzężeniu zwrotnemu w stosunku do wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu. Tak więc wraz ze wzrostem stężenia zmodyfikowanych LDL, rośnie liczba tych receptorów. Prowadzi to do wielokrotnionego napływu lipidów i śmierci komórki. Nagromadzone w ścianie naczynia zmodyfikowane LDL stymulują proliferację komórek mięśni gładkich i są cytotoksyczne dla nich i komórek śródbłonna. W efekcie dochodzi do zmian strukturalnych i czynnościowych naczyń krwionośnych.

Lipoproteinasy chronione przed peroksydacją przez obecne w ich cząsteczkach antyoksydanty - ubihydrochinon, tokoferole i karotenoidy. Najliczniej z nich występuje - tokoferol, rzadziej - karoten i zredukowana forma CoQ₁₀ [15].

Peroksydacja lipidów ma charakter reakcji łańcuchowej. Zachodzi ona w trzech etapach: inicjacji, propagacji i terminacji. CoQ₁₀ może blokować zwłaszcza pierwszy, w mniejszym stopniu drugi etap tego procesu [210].

Niektórzy autorzy uważają, że zredukowana forma ubichinonu chroni LDL przed peroksydacją skuteczniej niż alfa - tokoferol i beta- karoten. CoQ₁₀ bierze bowiem udział w pierwszej linii obrony komórek przed reaktywnymi formami tlenu, nie dopuszczając do reakcji wolnych rodników ze składnikami błon komórkowych i lipidami osocza [147, 237].

Sawia to go w rzędzie ważnych czynników zapobiegających miażdżycy. Należy podkreślić, że wymienione powyżej antyoksydanty hydrofobowe mogą ze sobą wchodzić w interakcje. Ubihydrochinon redukuje rodnik tokoferolowy do tokoferolu, a alfa tokoferol regeneruje- beta karoten [87, 216].

Antyoksydacyjne właściwości ubichinonu zostały wielokrotnie potwierdzone. I tak, Weber i wsp. [244] wykazali, że CoQ₁₀ podawany przez siedem dni w dawce 90 mg/dziennie zmniejsza reakcje na stres oksydacyjny prowokowany spożyciem leju rybnego.

Manifestowało się to zmniejszeniem stężenia we krwi substancji reagujących z kwasem triobarbiturowym przy zwiększonym równocześnie stężeniu zredukowanej formy egzogennej CoQ₁₀ [251].

Mohr i wsp. [189] stwierdzili, że doustne stosowanie CoQ₁₀ /utleniona forma koenzymu/ zwiększa stężenie silnego antyoksydanta, jakim jest zredukowana postać koenzymu (CoQ₁₀H₂), zarówno w osoczu, jak i w lipoproteinach.

Po jednorazowym spożyciu 100 mg CoQ₁₀, stężenie CoQ₁₀H₂ w osoczu wzrastało o 80%, a po podaniu 00mg aż do 150%. W 11 dniu stosowania leku w dawce 300mg/dziennie zanotowano czterokrotny wzrost stężenia formy zredukowanej w osoczu i w lipidach osocza. Liczba cząsteczek CoQ₁₀H₂ związanych z lipoproteinami wzrosła do 2,8 na jedną cząsteczkę lipoprotein. W normalnych warunkach jedna cząsteczka CoQ₁₀H₂ przypada na 10 cząsteczek lipoprotein [14].

Zwiększona zawartość ubihydrochinonu w lipidach zwiększa ich oporność na utlenianie. Efekt ten dotyczy nie tylko LDL, ale również VLDL [229].

Należy podkreślić, że około 75% CoQ₁₀ obecnego w osoczu jest związane z frakcją HDL

cholesterolu [64]. Redukcja egzogenego CoQ₁₀ ma miejsce w jelitach, ale nie wyklucza się możliwości występowania systemu redukującego ten lek we krwi [238].

Kishniaiah i wsp. [145] zauważyli, że po podaniu CoQ₁₀ szczurom dochodzi do zahamowania syntezy cholesterolu w wątrobie.

Digiesi i wsp. [50] podawali CoQ₁₀ w dawce 100mg/dziennie przez 10 tygodni chorym z nadciśnieniem tętniczym i stwierdzili we krwi istotne statystyczne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, a zwiększenie frakcji HDL. Lek według tych autorów, może wpływać szczególnie korzystnie u osób z hipercholesterolemią, zmniejszając ryzyko choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego.

Szczególnie wysokie stężenie CQ 10 stwierdza się w krwi Eskimosów, co jest niewątpliwie odbiciem ich diety [217]. Należy podkreślić fakt, że Eskimosów charakteryzuje niska zachorowalność na miażdżycę i chorobę niedokrwinną serca.

Postuluje się, że chorzy z miażdżycą i chorobą niedokrwinną serca mają niskie stężenie koenzymu Q w krwi. Niektórzy autorzy uważają, że wysoki stosunek stężeń LDL/CoQ₁₀ w osoczu może być istotnym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo rozwoju tych chorób [104, 210]. Inni badacze nie stwierdzili istotnych różnic pomiędzy średnim stężeniem CoQ₁₀ w krwi osób z miażdżycą i osób zdrowych [253].

Karlsson i wsp. [134] wykazali silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem CoQ₁₀, alfa-tokoferolu i wolnego cholesterolu w osoczu chorych z dusznicą bolesną. Paradokstem wynika z faktu, że u chorych z dusznicą bolesną i/lub nadciśnieniem występuje często podwyższony poziom lipidów, z którymi związany jest ubichinon.

Podsumowanie

Przesłanki teoretyczne i wyniki badań eksperymentalnych wskazują na potencjalne możliwości wykozystania antyoksydacyjnych właściwości CoQ₁₀ w zapobieganiu miażdżycy. Podjęte próby kliniczne przyniosły dane, które zachęcają do ich kontynuowania na znacznie większym materiale. Pozwoli to na sformułowanie wiążących wniosków dotyczących skuteczności tego leku w profilaktyce i leczeniu miażdżycy.

6. KOENZYM Q₁₀ A CHOROBY MIĘŚNI

W etiopatogenezie niektórych chorób mięśni istotną rolę odgrywa defekt metaboliczny, często uwarunkowany genetycznie. Precyzyjne badania histopaologiczne i biochemicznie wykazały szereg zaburzeń strukturalnych i czynnościowych komórek mięśniowych, przy czym dotyczą one szczególnie mitochondriów. Mitochondria charakteryzują się nieprawidłową wielkością, kształtem, chaotycznym układem grzebieni, narodem lipidów i glukozy oraz krystalicznymi wtrętami. Nie funkcjonuje również prawidłowo mitochondrialny łańcuch oddechowy, co manifestuje się zaburzeniem wytwarzania i zużycia energii. W konsekwencji rozwijają się klinicznie objawy miopatii metabolicznych, których leczenie jest często mało skuteczne. Dlatego pewne nadzieje stwarza możliwość korekcji zaburzeń metabolicznych, leżących u podłoża tych chorób, przez egzogenny CoQ₁₀. Nadzieje te znajdują częściowe pokrycie w wynikach badań, które wykazały zmniejszoną aktywność enzymów łańcucha oddechowego zależnych od CoQ₁₀ [49, 188].

U myszy z genetycznie uwarunkowaną dystrofią mięśniową oraz u chorych z miopatiami stwierdzono niskie stężenia CoQ₁₀ we krwi i/lub w tkankach [170, 211].

Walton zaobserwował postępujące osłabienie i wzrost stężenia kinazy fosfokreatynowej (CPK) u królików odżywianych dietą pozbawioną CoQ₁₀. Dodanie ubichinonu do pożywienia poprawiało siłę mięśniową i normalizowało stężenie CPK [247]. Badania na zwierzętach przyniosły pozytywną odpowiedź terapeutyczną na CoQ₁₀ u myszy z genetycznie uwarunkowaną dystrofią mięśniową [70, 265].

Poprawę kliniczną po stosowaniu CoQ₁₀ zanotowano u chorych z zespołem obejmującym mitochondrialną miopatię, encefalopatię, kwasicę mleczanową oraz napady przypominające swoim obrazem udar mózgu. Niestety, skutki działania CoQ₁₀ w chorobach mięśni różnego pochodzenia, a zwłaszcza metabolicznego, oceniono na bardzo małych grupach chorych. I tak, u dwóch pacjentów z mitochondrialną encefalopatią, zastosowanie koenzymu Q₁₀ pozwoliło uzyskać wielomiesięczną stabilizację objawów klinicznych [224].

U trzech młodych chorych z ataksją Friedreicha, pozytywną odpowiedź terapeutyczną zanotowano po dwóch miesiącach stosowania koenzymu Q₁₀ w dawce 5 mg/kg.

Ihara oraz Jinai przedstawili wyniki wielośrodkowych badań przeprowadzonych na 44 pacjentach z miopatią mitochondrialną leczonych CoQ₁₀. Odpowiedź na lek ocenili na podstawie pomiaru stężenia kwasu mlekowego po wysiłku. Była ona kwalifikowana jako dobra jeśli spadek tn wynosił co najmniej 25%. Uzyskano ją tylko u części chorych, przy czym nie zawsze były to osoby z niskim stężeniem CoQ₁₀ we krwi [115, 121]. Inni badacze nie zaobserwowali istotnej poprawy metabolizmu komórkowego i wydolności fizycznej u chorych z miopatiami metabolicznymi otrzymujących CoQ₁₀ [186, 264].

Judy i Folkers opisali ustępowanie objawów charakterystycznych dla zespołu przewlekłego zmęczenia w wyniku leczenia CoQ₁₀. Manifestowało się to zwiększeniem wydolności fizycznej i poprawą parametrów hemodynamicznych. Stwierdzono również, powrót objawów tego zespołu po 30 dniach od zaprzestania podawania tego leku [123].

Podsumowanie

Mięśnie potrzebują znacznej ilości energii do wypełniania swoich funkcji. Wyniki niektórych badań eksperymentalnych wskazują, że niedobór CoQ₁₀ w organizmie może mieć wpływ na czynności i strukturę komórek mięśniowych. Nieliczne i prowadzone na bardzo małych grupach chorych próby zastosowania CoQ₁₀ w metabolicznych chorobach mięśni przyniosły istotną poprawę stanu klinicznego. Wskazuje to na potrzebę kontynuowania tych badań.

7. KOENZYM Q₁₀ A PARODONTOZA

Terapia chorób przyzębia ze względu na złożoną etiologię stwarza poważne trudności ponieważ nie udało się dotychczas opracować w pełni skutecznego środka farmakologicznego. Dlatego informacje o pozytywnych skutkach działania CoQ₁₀ wzbudzają zrozumiałe zainteresowanie stomatologów [244].

Badania Littarru i wsp. [171] wykazały niedobór CoQ₁₀ w bioptatach pobranych z dziąseł osób z parodontozą. Obserwacje te zostały potwierdzone przez innych autorów [104, 120, 201, 261].

Shizukuishi i wsp. [232] stwierdzili u psów z eksperymentalnie wywołanym zapaleniem dziąseł nie tylko małą zawartość CoQ₁₀ w dziąsłach, ale również we krwi. Doustne podawanie ubichinonu tym zwierzętom istotnie zmniejszyło stopień nasilenia objawów. Poprawa kliniczna korelowała ze wzrostem aktywności enzymów zależnych od CoQ₁₀ w próbkach pobranych z dziąseł i z zwiększeniem stężenia ubichinonu we krwi. Leczenia parodontozy u ludzi prowadzono doustnymi formami CoQ₁₀, stosując dawki od 50 do 100 mg/dziennie przez różny okres czasu [120, 209, 260]. Uzyskane w tych pracach dane wskazują, że w wyniku takiej terapii zmniejszało się krwawienie i obrzęk dziąseł, ruchomość zębów, głębokość i liczba kieszonek okołożębowych oraz objętość wydzieliny ropnej.

Uwzględniając zmienną biodostępność tabletek i kapsułek zawierających CoQ₁₀, podjęto próby miejscowego podawania tego związku [105]. Badaniami objęto pacjentów z zapaleniem okołożębowym, którym wstrzykiwano CoQ₁₀ zawieszony w oleju sojowym bezpośrednio do kieszonek okołożębowych raz w tygodniu przez 6 tygodni. U większości z nich uzyskano istotną poprawę kliniczną w zakresie charakterystycznych dla przyzębicy objawów przewlekłego zapalenia. Nie zanotowano jedynie poprawy stabilizacji zębów. Płytką bakteryjną jest podstawowym czynnikiem odpowiedzialnym za zapalenie przyzębia. Infiltracja bakterii do tkanek okołożębowych może ponadto upośledzać miejscową aktywność systemu immunologicznego [212]. Sugeruje się, że egzogenny CoQ₁₀ działa korzystnie na lokalną obronę immunologiczną zmienionych zapalnie dziąseł. Postuluje się ponadto wpływ na florę bakteryjną w jamie ustnej poprzez zmianę jej składu i aktywności enzymatycznej [83, 183, 212].

Pozytywne wyniki dotyczące skuteczności CoQ₁₀ w terapii chorób przyzębia wymagają potwierdzenia na znacznie większej liczbie pacjentów. Wskazane są badania wg podwójnie ślepej próby [249].

Podsumowanie

Pierwsze korzystne efekty stosowania CoQ₁₀ w leczeniu chorób przyzębia zostały opisane już w latach 70-tych. Zebrane dotychczas dane zachęcają do stosowania Q₁₀ w terapii złożonej, jako uzupełnienie sprawdzonych schematów terapeutycznych.

8. KOENZYM Q₁₀ A PROCESY ODPORNOŚCIOWE

Badania nad rolą CoQ₁₀ w komórkowych i humoralnych systemach obronnych zwierząt doświadczalnych i człowieka podjęli Bliznakow i wsp. [24, 25, 26, 32]. Zespół ten wykazał, że różne formy koenzymu Q stymulują fagocytozę u szczurów. Najsilniejszy wpływ wywierał CoQ₁₀, słabszy CoQ₇, CoQ₆ i CoQ₄. Związek pozbawiony bocznego łańcucha poliizoprenyloвого CoQ₁₀ nie wywoływał zmiany szybkości fagocytozy. Stwierdzono ponadto, że występował związek pomiędzy długością łańcucha izoprenylowego a czasem wystąpienia maksymalnego wpływu poszczególnych form ubichinonu na fagocytozę. CoQ₁₀ najsilniejszy efekt wywoływał po 24-48 godz., CoQ₆ po 24 godz., a CoQ₄ po 4 godz. W kolejnym badaniu wykazano, że profilaktyczne podawanie CoQ₁₀ przed zakażeniem myszy *Plasmodium berghei* a następnie zastosowanie chlorochiny, zmniejsza śmiertelność i wydłuża przeżycie tych zwierząt. Stwierdzono również, że podobny efekt uzyskano po łącznym podaniu obu leków w kilka dni po zakażeniu malarią. Sugeruje to synergiczne współdziałanie CoQ₁₀ i chlorochiny. Należy podkreślić, że nie stwierdzono wpływu samego CoQ₁₀ na przebieg zakażenia tym pierwotniakiem [23].

Interesującym wynikiem badań grupy Bliznakowa było spostrzeżenie, że myszy (60 tygodniowe) mają znacznie mniejszą zdolność produkcji przeciwciał niż zwierzęta młode, 10 - cio tygodniowe. Wskazuje to na zmniejszanie się w procesie starzenia możliwości odpowiedzi organizmu na podany antygen. Po podaniu CoQ₁₀ "starym" myszom, zdolność produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko krwinkom czerwonym znacznie wzrosła. Bliznakow na podstawie wyników wieloletnich badań sugeruje, że CoQ₁₀ stymuluje u zwierząt doświadczalnych szczególnie "starych" zarówno komórkowe, jak i humoralne mechanizmy obronne. Postulat ten znajduje częściowe potwierdzenie w badaniach Sugimury i wsp. [239]. Podawanie egzogenego CoQ₁₀ nie tylko zwiększyło stężenie tego związku w wątrobie, śledzionie i we krwi, ale wpłynęło ponadto korzystnie na przebieg białaczki. Wyniki tych eksperymentów wskazują, że ubichinon nie wpływa na liczbę komórek odgrywających rolę w systemie odpornościowym, ale poprawia ich czynność.

Sciaglione i wsp. wykazali, że u osób otrzymujących koenzym Q₁₀ w dawce 180 mg/dziennie przez 3 miesiące miano przeciwciał po zaszczepieniu przeciwko zapaleniu wątroby typu B było istotnie wyższe niż w grupie otrzymującej placebo [230]. Spostrzeżenie to zostało potwierdzone przez Barbieriego i wsp. [12].

Folkers i wsp. [79] sugerują, że proliferacja i różnicowanie komórek oraz produkcja przeciwciał są procesami bioenergetycznymi. Dlatego niedobór CoQ₁₀ w organizmie człowieka może zmniejszać zdolność organizmu do utrzymania tych procesów na odpowiednim poziomie. Założenie to popierają obserwacje wskazujące na wzrost stężenia immunoglobulin G w surowicy chorych leczonych CoQ₁₀ z powodu chorób układu krążenia, cukrzycy lub nowotworu. Dalsze badania nie tylko potwierdziły zwiększenie stężenia immunoglobulin G, ale również liczby limfocytów T4 i wzrost stosunku limfocytów T4 do T8.

Spostrzeżenia te stanowią wg Folkersa i wsp. racjonalną podstawę do kontynuowania prób oceny skuteczności działania CoQ₁₀ u chorych z infekcjami bakteryjnymi i wirusowymi, z AIDS włącznie oraz z nowotworami [84].

Lelli i wsp. [161] stwierdzili, że ochronne działanie CoQ₁₀ u psów z eksperymentalnie wywołanym wstrząsem septycznym, wynika z jego właściwości antyoksydacyjnych. Decydują one o hamowaniu peroksydacji lipidów błonowych. Ubichinon nie ma natomiast wpływu na stężenie mediatorów zapalenia takich jak: tromboksan B₂, leukotrien B₄, prostaglandyna E₂, interleukina 6 i czynnik martwicy nowotworów.

Podsumowanie

Dotychczas brak jest obiektywnych dowodów na skuteczność terapeutyczną CoQ₁₀ u chorych z zaburzoną odpornością komórkową i humoralną. Nie wyjaśniono również mechanizmów działania tego związku na procesy odpornościowe. Wyniki badań eksperymentalnych zachęcają jednak do prowadzenia prób klinicznych z tym lekiem.

9. INNE ZASTOSOWANIA KOENZYMU Q₁₀

Udo Hoppe stwierdził, że proces starzenia się organizmu człowieka i działanie promieni słonecznych sprzyjają oksydacji struktur komórkowych. Nie można wykluczyć, że jest to wynikiem obniżania się zawartości koenzymu Q₁₀ w tych komórkach - zjawiska, które rozpoczyna się już po przekroczeniu 20 roku życia. Do sformułowania takiego poglądu skłoniły go wyniki licznych badań przeprowadzonych w Skin Research Center w Hamburgu [111]. Stwierdzono, że koenzym Q chroni keratynocyty przed działaniem promieniowania UVA. Manifestowało się to zmniejszeniem ryzyka oksydacyjnego uszkodzenia DNA.

Wskazuje to na przenikanie ubichinonu do żywych komórek naskórka, w których ulga on redukcji do formy przeciwutleniacza tj. - ubichinolu. Zaobserwowano ponadto zmniejszenie ekspresji kolagenazy w fibroblastach pobranych ze skóry człowieka po naświetlaniu UVA oraz zwiększeniem syntezy DNA i kwasu hialuronowego w hodowli keratynocytów.

Badania farmakokinetyczne wykazały, że CoQ₁₀ zastosowany w formie maści na wyizolowaną skórę świni przechodzi dość łatwo do komórek naskórka i w nieco mniejszym stopniu do skóry właściwej. Preparat nałożony na skórę hamuje oksydację w komórkach naskórka, którą próbowano wywoływać techniką emisji fotonu o niskiej energii. Zanotowano również zmniejszenie się zmarszczek po miejscowym stosowaniu kremu zawierającego koenzym. CoQ₁₀ jest termostabilny i fotostabilny i w formie kremu jest powszechnie stosowany również w Polsce.

Zaobserwowano, że profilaktyczne podawanie CoQ₁₀ zmniejsza u myszy ryzyko rozwoju nowotworu indukowanego dibenzopirenem oraz wydłuża przeżycie myszy. Korzystny wpływ CoQ₁₀ na wyżej wymienione parametry wzrastał wraz z wielkością zastosowanej dawki [25]. Edenharter i wsp. wykazali, że koenzym Q₁₀ zmniejsza mutagenne działanie testowanych na Salmonella typhimurium związków [63].

W innym badaniu stwierdzono, że podawanie CoQ₁₀ zmniejsza śmiertelność oraz stopy powiększenia śledziona i wątroby u myszy z białaczką doświadczalną. Wykazano ponadto synergiczne współdziałanie z cyklofosfamidem i hydrokortyzonem. We krwi kilkudziesięciu chorych na nowotwory piersi, płuc, gruczołu krokowego, żołądka, jelita grubego i odbytu wykazano bardzo niskie tężenie CoQ₁₀, zwykle nie przekraczające 1 µg/ml [86].

Wiele karcynogenów jest wolnymi rodnikami, są one w organizmie człowieka konwertowane w wolne rodniki lub stymulują endogenną produkcję tych cząstek. W badaniach epidemiologicznych wykazywano wielokrotnie ujemną korelację pomiędzy stężeniem we krwi różnych antyoksydantów a ryzykiem rozwoju nowotworów [110]. Obserwacje te potwierdzają m.in. Weber i wsp. [254], którzy stwierdzili bardzo niskie stężenia CoQ₁₀ w krwi dzieci chorych na nowotwory złośliwe. Autorzy postulują, że jest to prawdopodobnie wynikiem zwiększonego stresu oksydacyjnego i przyspieszonego metabolizmu w tkance nowotworowej. Inni autorzy zauważyli, że koenzym Q może hamować produkcję niektórych cytokin towarzyszących nowotworom. Dotychczas jednak nie udało się sformułować jednoznacznej odpowiedzi czy koenzym Q₁₀ powinien znaleźć zastosowanie w terapii onkologicznej [112].

Pierwsza faza badań klinicznych z CoQ₁₀ u pacjentów w terminalnym okresie choroby nowotworowej została przeprowadzona w latach 1972-1974. Wykazała ona brak jakichkolwiek działań toksycznych tego związku. Druga faza rozpoczęła się w 1975 roku i trwa do dzisiaj [26]. Dostarczyła ona opisów pacjentów z rakiem piersi, u których podawanie CoQ₁₀ doprowadziło do częściowej lub całkowitej regresji guza [175].

Judy i wsp. u 10 z 14 chorych na raka prostaty leczonych przez okres jednego roku CoQ₁₀ w dawce 600 mg / dziennie: blisko pięciokrotne zwiększenie stężenia koenzymu we krwi, zwiększenie liczby leukocytów oraz obniżenie PSA masy guza odpowiednio o 73,6% i 48,4%. Autorzy tłumaczą te znakomite efekty stosowania koenzymu jego stymulacyjnym

wpływem na produkcję immunoglobulin G, poprawę stosunku limfocytów T4 / T8 oraz pozytywnym wpływem na cytotoksyczne limfocyty T [124]. Obserwacje dotyczące roli CoQ₁₀ w chorobach onkologicznych wymagają potwierdzenia na znacznie szerszym materiale klinicznym. Konieczna jest dokładna charakterystyka przebiegu choroby nowotworowej oraz stosowanych, poza CoQ₁₀, metod leczniczych.

Niektórzy autorzy sugerują, że koenzym Q₁₀ zmniejsza dynamikę rozwoju objawów uszkodzenia układu nerwowego wywołanego różnymi metodami u zwierząt doświadczalnych [96].

W oparciu o wyniki tych badań postuluje się możliwość zastosowania CoQ₁₀ w terapii chorób neurologicznych, w patogenezie, których sugeruje się istotną rolę wolnych rodników. Do potencjalnych kandydatów zalicza się m.in. chorobę Parkinsona, Alzheimera, Huntingtona, stwardnienie rozsiane [73, 241].

Interesującym polem badań nad przydatnością koenzymu Q₁₀ w leczeniu okazuje się cukrzyca, zwłaszcza typu 2. Niektórzy autorzy dopatrują się roli niedoboru tego związku w etiopatogenezie cukrzycy. Bodziec zwiększający aktywność mitochondrialnego łańcucha oddechowego jest kluczową składową mechanizmu tranukcji sygnału, poprzez który podwyższone stężenie glukozy w krwi zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki. Wydaje się, że szczególnie istotną rolę w tym aspekcie odgrywa prawidłowa czynność mitochondrialnej dehydrogenazy glicerolo- 3 fosforanowej. Zakłada się, że u chorych na cukrzycę, ekspresja tego enzymu (dehydrogenazy) jest zmniejszona. Niskie stężenie CoQ₁₀ w organizmie chorych na cukrzycę może jeszcze bardziej upośledzać jego czynność, a tym samym pogłębiać stopień zaburzeń metabolicznych [185].

Badacze japońscy w kilku przypadkach wykazali poprawę czynności komórek beta trzustki i kontroli metabolicznej u chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących suplementację CoQ₁₀. Nie można wykluczyć, że reakcja ta była wynikiem poprawy aktywności enzymów mitochondrialnych w komórkach beta). Liou C. i wsp. zaobserwowali poprawę czynności komórek beta trzustki po zastosowaniu koenzymu Q₁₀ u chorego z mitochondrialną encefalopatią, kwasicą mleczanową, zespołem epizodów podobnych do udaru mózgu i cukrzycą [169].

Eriksson i wsp. ocenili wpływ CoQ₁₀ w dawce 200 mg/dziennie na kontrolę metaboliczną cukrzycy u 23 chorych w badaniu randomizowanym, kontrolowanym placebo. Stosowana terapia była dobrze tolerowana przez chorych, nie zanotowano istotnych zmian ocenianych parametrów biochemicznej kontroli cukrzycy. Autorzy tego badania uważają na podstawie uzyskanych danych, że koenzym może być bezpiecznie stosowany w tej grupie pacjentów. Spostrzeżenie to jest o tyle cenne, że u pacjentów z cukrzycą często występują choroby układu krążenia, stanowiące ważne wskazanie do podawania CoQ₁₀ [65].

Badania A. Długosz sugerują, że podawanie CoQ₁₀ zmniejsza narażenie pracowników lakierni na skutki działania środowiska. U pracowników otrzymujących koenzym w dawce 30 lub 60 mg/dziennie przez okres czterech tygodni stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie produktów peroksydacji lipidów [52].

Podsumowanie

Poznanie mechanizmów i skutków działania ubichinonu w stanach chorobowych, w których ważną rolę przypisuje się wolnym rodnikom m.in. niektóre choroby neurologiczne, dermatologiczne i nowotworowe oraz cukrzyca, stanowi poważne wyzwanie dla badaczy eksperymentalnych i klinicystów. Należy mieć nadzieję, że w niedalekiej przyszłości uda się wiele z nich wyjść.

10. INTERAKCJE KOENZYMU Q₁₀

Interakcje CoQ₁₀ z innymi lekami są słabo poznane [93]. Najwięcej danych dotyczy wzajemnego oddziaływania tego leku z antybiotykami antracyklinowymi, zwłaszcza dokсорubicyną. Hemodynamiczne skutki tej interakcji zostały omówione wcześniej. W tym miejscu należy jednak przypomnieć, że istnieje wiele dowodów wskazujących na zmniejszanie przez CoQ₁₀ toksycznego działania dokсорubicyny na serca zwierząt doświadczalnych i chorych z nowotworami leczonych tym cytostatykiem [53, 59, 76]. Mechanizm interakcji tych dwóch leków na poziomie mięśnia sercowego jest złożony i sprowadza się do:

1. przeciwnego wpływu na aktywność enzymów łańcucha oddechowego,
2. neutralizowania przez CoQ₁₀ wolnych rodników wytwarzanych w procesie biotransformacji dokсорubicyny (ochrona lipidów błonowych i innych struktur komórkowych przed peroksydacją),
3. prawdopodobieństwa konkurowania, ze względu na obecność w obu związkach grupy chinonowej, o ten sam receptor w mięśniu sercowym.

Należy podkreślić, że CoQ₁₀ zmniejszając kardiotoxycywność dokсорubicyny nie osłabia jej działania przeciwnowotworowego. Dokсорubicyna niszczy komórki przez blokowanie syntezy DNA i RNA oraz uszkodzenie procesów naprawy DNA. I to działanie jest hamowane przez CoQ₁₀. Związek ten chroni komórkę mięśnia sercowego przed destrukcyjnym działaniem wolnych rodników powstających w procesie biotransformacji antracyklin. Hamujący, chociaż słabszy wpływ na enzymy łańcucha oddechowego, wywiera mitomycyna C, cyklofosfamid i 5-fluorouracyl [141].

Badania grupy badaczy japońskich wykazały, że diazoksyd i metyldopa hamują czynność dehydrogenazy bursztynianowej, natomiast propranolol, metoprolol, hydralazyna, klonidyna i hydrochlorotiazyd zmniejsza aktywność NADH-oksydazy. Również niektóre leki psychotropowe, antydepresyjne i doustne środki przeciwcukrzycowe zmniejszają aktywność enzymów łańcucha oddechowego. Teoretycznie, wszystkie wymienione leki mogą więc blokować działanie egzogenego CoQ₁₀ [140,142].

Danysz i wsp. [44] wykazali, że CoQ₁₀ wydłuża czas działania hipotensyjnego enalaprylu i nitrendypiny. Spostrzeżenie to potwierdzają wcześniejsze sugestie innych autorów o możliwości zmniejszenia dawek leków hipotensyjnych u osób z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących równocześnie egzogeny CoQ₁₀.

Interesujących danych dostarczyły badania grupy autorów z Bratysławy na królikach, u których wywoływano kardiomiopatię (bierne palenie papierosów 6 sztuk dziennie przez 3 tygodnie). Stwierdzono mianowicie, że kaptopryl zmniejsza stopień obniżenia zawartości koenzymu Q₁₀ w mitochondriach kardiocytów i tym samym stopień zaburzenia wytwarzania energii. Można więc przypuszczać, że jest to jeden z wielu korzystnych mechanizmów działania leków z grupy inhibitorów konwertazy w niewydolności serca [98].

Własne obserwacje wskazują, że dołączenie CoQ₁₀ do standardowej terapii nadciśnienia tętniczego lub niewydolności krążenia pozwoliło uzyskać poprawę parametrów hemodynamicznych (obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie pojemności minutowej serca) i stanu ogólnego [56, 78].

Hamada i wsp. [101] zaobserwowali, że CoQ₁₀ znosi ujemne działanie inotropowe propranololu w badaniach na zdrowych ochotnikach.

W eksperymencie na izolowanych sercach szczurów stwierdzono, że łączne podanie L-karnityny i CoQ₁₀ do płynu perfuzyjnego, znacznie silniej niż każdy z tych leków osobno, wpływa na pojemność minutową serca i stężenie ATP [14].

Współdziałanie karnityny i CoQ₁₀ ma miejsce w kilku punktach. Karnityna zwiększa zużycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych poprzez umożliwianie ich przechodzenia do

wnętrza mitochondriów, gdzie podlegają one beta-oksydacji. Proces ten jest ważnym źródłem energii dla komórki. W przypadku niedoboru karnityny kwasy tłuszczowe ulegają estryfikacji zamiast oksydacji i są gromadzone w cytoplazmie w postaci triglicerydów. CoQ₁₀ stymuluje zaś ten proces przez reoksydację zredukowanych koenzymów (NADH i FADH₂) w łańcuchu oddechowym.

Karnityna zmniejsza stężenie VLDL i chylomikronów przyspieszając ich metabolizm. Równocześnie zwiększa stężenie HDL. Egzogeny CoQ₁₀ hamuje biosyntezę cholesterolu przez zwrotne blokowanie syntezy kwasu mewalonianowego - prekursora zarówno CoQ₁₀, jak i cholesterolu [207].

Współdziałanie między tymi związkami jest szczególnie wyraźne w stanach nagłego zwiększenia zapotrzebowania tkanek na energię (wysiłek) lub w pewnych stanach patologicznych. Niedobór karnityny i CoQ₁₀ limituje możliwość zaspokojenia tych potrzeb [38].

Zarówno karnityna jak i CoQ₁₀ osłaniają błony komórkowe przed działaniem czynników szkodliwych. Pierwszy z tych związków chroni błony przed wpływem długłańcuchowych kwasów tłuszczowych (działają jak detergenty). Drugi działa jako silny antyoksydant i osłaniając zredukowane grupy sulfhydrylowe, stabilizuje błony komórkowe [13].

Zaobserwowano, że CoQ₁₀ i karnityna podane łącznie wpływają znacznie silniej, niż każdy z tych leków osobno, na zasoby energetyczne i pulę nukleotydów adeninowych w skrawkach mięśnia sercowego szczurów poddanych hypoksji, reperfuzji lub chemicznemu zahamowaniu łańcucha oddechowego. Zwrócono również uwagę, że łączne podanie CoQ₁₀ z karnityną wykazuje silniejsze działanie protekcyjne na serce poddane działaniu doksorubicyny, niż zastosowanie każdego leku z osobna [38].

W ostatnim czasie zwrócono uwagę na interakcję statyn z CoQ₁₀. Statyny są używane do terapii hipercholesterolemii, a ich skuteczność jest oceniana bardzo wysoko. Mechanizm działania polega na hamowaniu reduktazy 3 hydroksy- 3 metyloglutarylo - acetylo CoA. Okazało się jednak, że zablokowanie tego enzymu zmniejsza biosyntezę CoQ₁₀ [81, 174, 257]. W konsekwencji może dojść do zaburzeń czynności wielu narządów, w tym m.in. serca, mięśni i wątroby. Dlatego łączne stosowanie lowastatyny i egzogenego CoQ₁₀ może zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych powikłań.

Loop i wsp. [174] oceniali wpływ alkoholu i lowastatyny podawanych oddzielnie lub razem na stężenie antyoksydantów (alfa - tokoferolu i retinoidów i koenzymu Q₁₀) oraz produktów peroksydacji lipidów w wątrobie i osoczu szczurów. Inna grupa zwierząt otrzymywała CoQ₁₀ równocześnie z badanymi związkami. Stwierdzono, że alkohol obniżał zawartość koenzymu w wątrobie szczurów o średnio 40%. CoQ₁₀ znosił niekorzystny wpływ alkoholu lub lowastatyny na to zjawisko. Nie był jednak skuteczny w przypadku równoczesnego stosowania alkoholu i lowastatyny.

Watts i wsp. [248] zaobserwowali, że pacjenci leczeni simwastatyną mają niższe stężenie CoQ₁₀ i niższy stosunek stężeń CoQ₁₀ (cholesterol) niż grupa kontrolna. Spostrzeżenia tych autorów potwierdzają hipotezę o potrzebie stosowania CoQ₁₀ u osób stosujących statyny. W 1994 roku ukazało się doniesienie wskazujące na możliwość zmniejszenia działania przeciwkrzepliwego warfaryny przez CoQ₁₀ [235].

Podsumowanie

Najważniejsze z klinicznego punktu widzenia są interakcje CoQ₁₀ z alfa tokoferolem, witaminą B₆, karnityną i statynami. Podkreślenia wymaga również możliwość zmniejszenia kardi toksycznego działania niektórych leków przeciwnowotworowych u ludzi, zwłaszcza antybiotyków antracyklinowych, przez równoczesne podanie CoQ₁₀. Zwracają ponadto uwagę skutki interakcji ubichinonu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Sugerują one

bowiem możliwość zmniejszania dawek leków hipotensyjnych u chorych na nadciśnienie tętnicze, przez podanie równocześnie CoQ₁₀.

11. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE KOENZYMU Q₁₀

Obserwacje kliniczne wskazują, że egzogenny CoQ₁₀ jest praktycznie pozbawiony poważnych działań niepożądanych. Nie jest to zaskakujące, jeśli uwzględnimy fakt, że związek ten występuje naturalnie w organizmie człowieka. Overvad i wsp. podsumowując w 1999 roku aktualną wiedzę o roli CoQ₁₀ w zdrowiu i w różnych chorobach stwierdzili, że nie zaobserwowano żadnych ważnych działań niepożądanych u osób stosujących ten lek w dawce do 200 mg przez 6 do 12 miesięcy lub 100 mg przez okres 6 lat [214]. U osób zażywających preparaty CoQ₁₀ sporadycznie notowano nudności, utratę apetytu, biegunkę, zaczerwienienie skóry oraz niewielką zwyżkę stężenia dehydrogenazy mleczanowej i transaminaz w surowicy krwi [61, 93, 272].

Demopoulos i wsp. [47, 48] postawili pytanie, czy podanie egzogennego CoQ₁₀ stwarza zagrożenie dla tkanek i narządów w sytuacji ich niedokrwienia i niedotlenienia. Wiadomo, że wówczas ubichinon może służyć jako źródło wolnych rodników (rodnik semichinonowy). W warunkach prawidłowych rodnik semichinonowy jest dobrze kontrolowany, ponieważ jest ściśle związany z transportem elektronów. Niedotlenienie sprzyja wymykaniu się CoQ₁₀ z pod kontroli enzymów współdziałających w sprawnym funkcjonowaniu tego łańcucha. Ułatwia to, ze względu na właściwości fizykochemiczne rodnika semichinonowego, penetrację do hydrofobowej warstwy błony mitochondrialnej. Zredukowany ubichinon wchodzi w interakcje z tlenem, co prowadzi do wytwarzania rodnika ponadtlenowego. Działanie wolnych rodników stwarza ryzyko uszkodzeń różnych tkanek i narządów. Dlatego postulowano poszerzenie badań nad rolą CoQ₁₀ w stanach ostrego niedotlenienia, zwłaszcza mózgu i serca. Celem tych badań było uzyskanie odpowiedzi czy w tych sytuacjach podawanie chorym egzogennego CoQ₁₀ jest rzeczywiście bezpieczne [21, 31, 71]. Ich rezultatem było dostarczenie licznych dowodów przemawiających za kardioprotekcyjnym i neuroprotekcijnym działaniem CoQ₁₀ [94].

Podsumowanie

Koenzym Q₁₀ jest lekiem bezpiecznym o bardzo wysokim wskaźniku terapeutycznym. Tolerancja preparatów tego związku jest bardzo dobra. Nie zanotowano żadnych poważnych objawów niepożądanych.

12. OCENA DOTYCHCZASOWYCH BADAŃ KLINICZNYCH Z ZASTOSOWANIEM KOENZYMU Q₁₀

Miejsce CoQ₁₀ w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym zostało dobrze poznane. Nie ma różnicy zdań odnośnie roli, jaką związek ten pełni w wytwarzaniu energii przez komórkę. Powszechnie akceptowane są dane o przebiegu endogennej syntezy CoQ₁₀ i jego dystrybucji w tkankach i narządach. Na przydatność CoQ₁₀ w leczeniu różnych chorób, zwłaszcza układu krążenia, zwrócił uwagę już w latach 60-tych Karl Folkers. Sformułował on hipotezę, że deficyt ubichinonu w organizmie człowieka prowadzi do niedoboru energii, a to z kolei może być biochemicznym podłożem wielu chorób. Założenie to znajdowało potwierdzenie w wynikach oznaczeń stężeń CoQ₁₀ we krwi i narządach osób z różnymi chorobami, a zwłaszcza serca i mięśni. Wskazywały one istotnie niższą zawartość ubichinonu u chorych w porównaniu z osobami zdrowymi.

Po poznaniu struktury chemicznej, opracowano metody przemysłowej produkcji egzogenego CoQ₁₀ na szeroką skalę. Dzięki badaniom na zwierzętach, a następnie na zdrowych ochotnikach poznano, co prawda w ograniczonym stopniu, jego właściwości farmakokinetyczne. Wszyscy badacze są zgodni, że egzogeny CoQ₁₀ jest bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów.

Nie notowano poważniejszych działań niepożądanych nawet po podaniu tego leku w dawkach wielokrotnie przekraczających dawki lecznicze przez okres kilku lat.

Wiadomo, że niektóre narządy i tkanki wymagają szczególnie dużo energii dla prawidłowego ich funkcjonowania. Dlatego zrozumiałym jest podjęcie szerszych badań nad kliniczną przydatnością CoQ₁₀ w chorobach serca i mięśni szkieletowych.

W dalszym etapie oceniano przydatność tego leku w terapii nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, infekcji, chorób przyzębia i chorób nowotworowych. Podjęto również próby ograniczania kardioprotekcyjności antybiotyków antracyklinowych. Uzyskane w tych badaniach wyniki sugerują korzystne skutki działania CoQ₁₀. Wykazano bowiem poprawę czynności serca i mięśni szkieletowych, regulację ciśnienia tętniczego krwi, obniżenie tempa syntezy cholesterolu w wątrobie i zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w surowicy.

Przedstawione wyniki wskazujące na poprawę zdolności obronnych organizmu w wyniku stymulacji fagocytozy, syntezy immunoglobulin oraz zwiększenie liczby limfocytów T4. Donoszono o pozytywnym wpływie tego leku na przebieg kliniczny parodontozy i niektórych nowotworów. Dostarczono danych przemawiających za kardioprotekcyjnym działaniem CoQ₁₀ w chorobie niedokrwiennej serca i w zespole poreperfuzyjnym. Zaobserwowano ponadto, że nie tylko chroni on serca zwierząt doświadczalnych i ludzi przed skutkami działania doksorubicyny, ale wpływa korzystnie na przebieg niektórych chorób nowotworowych.

Większość prac dotyczących przydatności CoQ₁₀ w klinice pochodzi z ośrodka kierowanego przez Karla Folkersa lub placówek ściśle z nim współpracujących, głównie z Japonii, Włoch i Szwecji. Jest on współautorem ogromnej liczby tych publikacji. Należy sądzić, że jest to przykład ogromnej wiary i zaangażowania w udokumentowanie słuszności sformułowanej przez siebie teorii. Z drugiej strony trzeba podkreślić, że wyniki niektórych badań nie są w pełni przekonujące i dlatego rola CoQ₁₀ w terapii różnych chorób wymaga dalszych badań [214, 231]. Zastrzeżenia wzbudza przede wszystkim niewielka liczba prób spełniających kryteria prawidłowego prowadzenia niektórych badań klinicznych (Good Clinical Practice). Stosowane były różne kryteria doboru i eliminacji chorych z badań. Uczestniczący w próbach zażywali dawki CoQ₁₀ wahające się od 30 do 600 mg/dziennie, a skutki leczenia były oceniane przy użyciu różnych metod.

Tylko w pojedynczych badaniach klinicznych CoQ₁₀ był stosowany w monoterapii. Zwykle dołączano o do terapii standardowej.

Należy podkreślić, że na podobne trudności z obiektywną oceną działania leczniczego

napotykać wszystkie leki, które zakwalifikowane są do grupy leków uzupełniających [99]. Jedno nie powinno wzbudzać żadnej wątpliwości, że muszą one charakteryzować się dużym wskaźnikiem bezpieczeństwa !

Koenzym Q₁₀ spełnia te warunki bez wątpienia.

Podsumowanie

Koenzym Q₁₀ jest wciąż substancją tajemniczą. Dużo już o nim wiadomo, niektóre z jego eksperymentalnie wykazanych właściwości potwierdzono w dużym stopniu w praktyce lekarskiej (zwłaszcza w leczeniu niewydolności serca). Inne zaś nie zostały dotychczas obiektywnie udokumentowane. Dalsze intensywne badania kliniczne są konieczne, aby nie stracić szansy na uzyskanie bezpiecznego leku o dużym potencjale terapeutycznym [214].

13. Dawkowanie i formy koenzymu CoQ₁₀

Koenzym Q₁₀ jest bardzo dobrze tolerowany i nie powoduje żadnych poważnych działań niepożądanych. Nie jest to zaskakujące, jeśli uwzględnimy fakt, że jest to związek, który jest odpowiednikiem substancji syntetyzowanej przez człowieka.

Dotychczas nie ustalono górnej granicy dawki dziennej (niektórzy stosowali dawki 600 mg/dziennie). Wydaje się jednak, że w celu wspomagania terapii podstawowej np. w niewydolności krążenia powinna ona wynosić co najmniej 100 mg.

Lek występuje w formie kapsułek (Koenzym Q₁₀ Vita Care po 10, 30 i 60 mg w kaps.) oraz w postaci kremu w objętości 50 i 200 ml.