

Koensüümi Q_{10} mõju kardiopulmonaalsele reservile ja oksüdatiivse stressi näitajatele südamepuudulikkusega haigetel varases taastusravis

Maie Ojamaa¹, Aet Lukmann¹, Alar Veraksitš², Tiiu Vihalemm³, Kersti Zilmer³, Mihkel Zilmer³, Reeni Kuus⁴, Jaak Maaros¹ – TÜ ¹spordimeditsiini ja taastusravi kliinik, ²füsioloogia instituut, ³biokeemia instituut, ⁴matemaatilise statistika instituut

kardioloogiline taastusravi, koensüüm Q_{10} , koormustaluvus

Koensüümi Q_{10} olulisemaks biokeemiliseks funktsiooniks on energia sidumine raku mitokondrites. Vastandlikud on seisukohad koensüümi Q_{10} kui toidulisandi kasutamise suhtes krooniliste haiguste, sh südamepuudulikkusega haigete komplekses taastusravis. Artiklis käsitletakse koensüümi Q_{10} mõju kardiopulmonaalse reservi ja oksüdatiivse stressi näitajatele varases taastusravis NYHA II–III klassi kuuluvatele patsientidele 2–4 nädalat pärast müokardi revaskulariseerimist. Koensüüm Q_{10} mõjutas patsientide kardiopulmonaalset funktsionaalset reservi positiivselt, mistõttu on selle kasutamine väljendunud südamepuudulikkusega haigete taastusravis põhjendatud.

Koensüüm Q_{10} (ubikinoon) on vitamiinisarnane aine, mida leidub inimese igas keharakus. Ubikinoon ehk koensüüm Q moodustab olulise lüli hingamisahela põhittee, kus toimib süsinikmehhanismina proteiidsete süsteemide vahel, võimaldades elektronide pidevat transporti. Skeemides ja reaktsioonivõrrandites kasutatakse tavaliselt rahvusvaheliselt aktsepteeritud sümbolit Q, mille juures asuv alumine indeks näitab isoprenoidfragmentide arvu C_6 -külgahelas.

Koensüümil Q_{10} on palju erinevaid biokeemilisi funktsioone (1–6), millest tuntumaks on energia sidumine mitokondrites. Koensüüm Q_{10} on tähtis lüli raku mitokondriaalses transpordiahelas ATP sünteesiks ADP-st ja P_1 -st. ATP on vajalik energia tootmiseks lihaskontraktsiooniks ning teisteks elulisteks funktsioonideks. Põhiline osa ATP sünteesist toimub mitokondrite sisepinnal, kust ongi leitud koensüümi Q_{10} . Mitokondriaalses transpordiahelas on koensüümi Q_{10} ülesandeks elektronide transport oksüdatsiooniprotsessideks raku sisemusse ja prootonite transport redoksreaktsioonideks rakust välja. Samuti on koensüüm Q_{10} tuntud kui tõhus antioksidant (7). Koensüümil Q_{10} on nimelt omadus siduda vabu radikaale. On tõestatud, et

koensüümi Q_{10} vaegus kutsub esile lipiid peroksiidi ülemäära teket (8). On teada, et tervetel isikutel sünteesitakse koensüümi Q_{10} türosiinist ja mevalonaadist, vajalik on vähemalt 8 vitamiini olemasolu. Vananedes koensüümi Q_{10} sisaldus väheneb. Samas on täheldatud koensüümi Q_{10} taseme varieeruvust erinevates kudedes katseloomadel seoses vananemisega: skeletilihaste mitokondrites Q_{10} tase langeb ja aju mitokondrites on Q_{10} tase kõrgem (9, 10). Ubikinooni sisaldub küll paljudes igapäevaselt tarvitavates toiduainetes (kõögiviljad, sea-, kana- ja veiseliha, ookeanikala), kuid tavadieediga saadakse päevas 2–5 mg Q_{10} -t, mis on ebapiisav kliinilise paranemise saavutamiseks südame-veresoonkonnahaiguse korral (4).

Koensüümi Q_{10} normaalne tase veres on 1 $\mu\text{g/ml}$. Toidulisandina kasutamisel peetakse vajalikuks kasutada koensüümi Q_{10} annuses 100 mg päevas. Kuni tänaseni on vastandlikud seisukohad antioksidantsete omadustega toidulisandite kasutamiseks varase rehabilitatsiooni programmides kardioloogilistel patsientidel müokardi revaskulariseerimise järel (11–14). Käesolevas töös uuriti randomiseeritult südamepuudulikkusega

Tabel 1. Koensüümi Q_{10} toime kardiopulmonaalsele reservile ja kehalise töövõime näitajatele südamepuudulikkusega haigetel varases taastusravis

	Koensüüm Q_{10} $\bar{x} \pm Sx$	Platseebo $\bar{x} \pm Sx$
1. Hapniku tarbimine anaeroobsel lävel ($V_{O_2 \text{ AnL}}; \text{ ml/min/kg}$) _{enne}	17,43 ± 3,73	16,91 ± 3,70
2. Hapniku tarbimine anaeroobsel lävel ($V_{O_2 \text{ AnL}}; \text{ ml/min/kg}$) _{pärast}	19,83 ± 4,63**	19,10 ± 4,54*
3. Koormus anaeroobsel lävel (W_{AnL}) _{enne}	105,38 ± 24,37	95,19 ± 31,91
4. Koormus anaeroobsel lävel (W_{AnL}) _{pärast}	119,47 ± 37,93*	110,43 ± 34,44*
5. Maksimaalne hapnikutarbimine ($V_{O_2}; \text{ ml/min/kg}$) _{enne}	18,40 ± 3,86	18,78 ± 3,84
6. Maksimaalne hapnikutarbimine ($V_{O_2}; \text{ ml/min/kg}$) _{pärast}	21,47 ± 4,27**	21,10 ± 5,17*
7. Maksimaalne koormus (W_{max}) _{enne}	111,92 ± 23,33	105,93 ± 32,37
8. Maksimaalne koormus (W_{max}) _{pärast}	130,53 ± 31,88*	121,74 ± 37,61*

* p < 0,05; ** p < 0,001; \bar{x} keskmine; Sx standardhälve

haigetel müokardi revaskulariseerimise järel koensüümi Q_{10} mõju kardiopulmonaalse reservi ja oksüdatiivse stressi näitajatele varases taastusravis.

Materjal ja meetodid

2–4 nädalat pärast müokardi revaskulariseerimist alustasid patsiendid varast kardioloogilist taastusravi, mis kestis 12 nädalat ja kus patsiendid osalesid liikumisravi protseduuril à 50 minutit 3 korda nädalas. 58 patsienti (NYHA II–III) jagati 2 alarühma: 31 patsienti sai koensüümi Q_{10} 100 mg päevas esimesel nädalal ja edasi 200 mg päevas 7 nädalat ning 27 patsienti sai platseebot sama skeemi järgi. Enne taastusravi ja pärast 12nädalase taastusravitsükli läbimist tehti kardiopulmonaalne koormustest (*Oxycon Record*, *Erich Jaeger*) veloergomeetrial, kus määrati kardiopulmonaalse süsteemi järgmised funktsionaalsed näitajad: hapniku tarbimine ($V_{O_2 \text{ AnL}}; \text{ ml/min/kg}$) ja koormus anaeroobsel lävel (W_{AnL}), maksimaalne hapnikutarbimine ($V_{O_2 \text{ max}}; \text{ ml/min/kg}$) ja maksimaalne koormus (W_{max}), üldkolesterool (Kol; mmol/l), HDL-lipoproteiin (HDL-lp; mmol/l), LDL-lipoproteiin (LDL-lp, mmol/l), triglütseriidid (Trigl; mmol/l), ultrasensitiivne C-reaktiivne valk (US-CRV; mg/ml), konjugeeritud dieenid (CD; $\mu\text{mol/l}$), konjugeeritud dieenide baasväärtus (BCD; $\mu\text{mol/l}$), oksüdeeritud LDL (oxLDL ; mU/ml) ja autoantikehad oksüdeeritud LDLi vastu (oxLDLAb ; U/l). Konjugeeritud dieenid määrati J. Starkopfi kirjeldatud meetodil (15). Oksüdeeritud LDL ja antikehad oksüdeeritud LDLi vastu määrati üldtunnustatud meetodite abil (ELISA Cat.NO 10-1143-01, Mercodia and olab Cat.NO BI-20032).

Andmeid töödeldi tarkvaraprogrammi Statistica abil. Keskliste võrdlemisel kasutati t-testi. Statistiliselt oluliseks peeti p väärtust alla 0,05.

Tulemused

12nädalase individualiseeritud aeroobse treeningu tulemusena esines patsientide kardiopulmonaalsete funktsionaalsete näitajate positiivne dünaamika (vt tabel 1). Koensüümi Q_{10} saanud patsientide alarühmas oli anaeroobsel lävel ja maksimaalse hapnikutarbimise ($V_{O_2 \text{ AnL}}$ ja V_{O_2}) juurdekasv enam väljendunud kui kontrollrühmas: mõlema näitaja osas esines statistiliselt usaldusväärne erinevus alarühmiti vastavalt p < 0,001 ja p < 0,05. Anaeroobse läve koormustaluvuse (W_{AnL}) ning maksimaalse koormustaluvuse (W_{max}) osas esinesid samuti statistiliselt usaldusväärsed erinevused enne ja pärast taastusravi mõlemas rühmas. Aeroobse kehalise võimekuse informatiivsemaks näitajaks südamepuudulikkusega haigetel võib pidada hapniku tarbimist anaeroobsel lävel, sest see ei sõltu patsiendi motivatsioonist koormustesti jätkata või lõpetada.

US-CRV muutused olid alarühmiti samasuunalised, aga statistiliselt mitteusaldusväärsed (vt tabel 2). Üldkolesterooli osas täheldasime koensüümi Q_{10} alarühmas üldkolesterooli keskmise väärtuse suurenemist võrreldes vähenemistendentsiga kontrollrühmas. Sama esines ka LDL-lipoproteiini keskmise väärtuse osas. HDL-lipoproteiini osas esines positiivne dünaamika mõlemas rühmas. Triglütseriidide tasemes esines langustendents just koensüümi Q_{10} saanud patsientide alarühmas võrreldes kontrollrühma patsientide triglütseriidide keskmise taseme

Tabel 2. Koensüümi Q_{10} toime lipoproteiinidele ja põletiku näitajatele südamepuudulikkusega haigete varases taastusravis

	Koensüüm Q_{10} $\bar{x} \pm Sx$	Platseebo $\bar{x} \pm Sx$
1. Üldkolesterool (Kol; mmol/l) _{enne}	4,92 ± 1,13	4,97 ± 0,92
2. Üldkolesterool (Kol; mmol/l) _{pärast}	5,20 ± 0,92	4,85 ± 0,86
3. HDL-lipoproteiin (HDL-lp; mmol/l) _{enne}	1,21 ± 0,20	1,32 ± 0,22
4. HDL-lipoproteiin (HDL-lp; mmol/l) _{pärast}	1,29 ± 0,25	1,37 ± 0,33
5. LDL-lipoproteiin (LDL-lp; mmol/l) _{enne}	3,23 ± 1,01	3,25 ± 0,77
6. LDL-lipoproteiin (LDL-lp; mmol/l) _{pärast}	3,46 ± 0,86	3,04 ± 0,89
7. Triglütseriidid (Trigl; mmol/l) _{enne}	1,68 ± 0,93	1,63 ± 0,76
8. Triglütseriidid (Trigl; mmol/l) _{pärast}	1,56 ± 0,81	1,71 ± 1,29
9. Ultrasensitiivne C-reaktiivne valk (US-CRV; mg/ml) _{enne}	2,75 ± 3,70	3,37 ± 4,32
10. Ultrasensitiivne C-reaktiivne valk (US-CRV; mg/ml) _{pärast}	1,51 ± 1,68	2,26 ± 1,77

\bar{x} keskmine; Sx standardhälve

tõusuga. Samas olid kõik muutused statistiliselt mitteusaldusväärsed. Konjugeeritud dieenide ja konjugeeritud dieenide baasväärtuse dünaamika oli mõlemas alarühmas ühesugune (vt tabel 3). OxLDL ja oxLDLAb keskmised väärtused näitasid alarühmades kasvutendentsi, mis oli kontrollrühmas enam väljendunud. Ka oksüdatiivse stressi näitajate dünaamilised muutused olid kõik statistiliselt ebaolulised.

Korrelatsioonanalüüs tõi esile positiivse korrelatiivse seose ($r = 0,78 - 0,92$; $p < 0,05$) oxLDL ja BCD sisalduse vahel, mis võib viidata ebasoodsa lipiidi-profiili ning oksüdatiivse stressi koosinemisele. Muutus ilmnes nii uuringu- kui ka kontrollrühmas.

Arutelu

Südame isheemiatõbi on suure suremusega seotud krooniline haigus. Uuringutega on näidatud, et südame lihaskrakus toimuv energia tootmine, südamelihase kontraktsioonivõime ja sellega kaasnev kliiniline pilt võib olla mõjutatud mitokondriaalsete ensüümide poolt. Koensüümil Q_{10}

on tähtis roll oksüdatiivsel fosforüülimisel hingamisahelas. Koensüüm Q_{10} võib olla tõhus antioksüdant ja vabade radikaalide siduja (1). See kaitseb LDL-lipoproteiini oksüdatsiooni eest vereringes (8). Antioksüdantide sisalduse vähenemine võib olla põhjus ja ka mõjus seletus selektiivsete aeglast tüüpi lihaskiudude alaregulatsioonile nii koronarhaiguse kui ka südamepuudulikkuse diagnoosiga patsientidel tervikuna (16, 17). Uurimustes on näidatud, et koensüümi Q_{10} manustamine võib mõjutada südamepuudulikkusega haigete kliinilisi sümptomeid, elukvaliteeti, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja üldiselt patsientide prognoosi (14, 18). Mõned uurijad väidavad, et koensüüm Q_{10} võiks olla oluline komponent südamepuudulikkusega haigete ravi skeemis: nendel patsientidel esineb koensüümi Q_{10} defitsiit nii müokardis kui ka vereseerumis tervikuna (19). Ubikinoonidefitsiidi vältimiseks peaks selle päevane annus olema 10 mg, optimaalse tervisliku seisundi ja oksüdatiivse stressi vältimiseks 30 mg ning väljendunud südamehaiguse korral

Tabel 3. Koensüümi Q_{10} toime oksüdatiivse stressi näitajatele südamepuudulikkusega haigetel varases taastusravis

	Koensüüm Q_{10} $\bar{x} \pm Sx$	Platseebo $\bar{x} \pm Sx$
1. Konjugeeritud dieenid (CD; $\mu\text{mol/l}$) _{enne}	43,80 ± 11,89	46,69 ± 14,02
2. Konjugeeritud dieenid (CD; $\mu\text{mol/l}$) _{pärast}	46,28 ± 11,00	49,53 ± 14,45
3. Konjugeeritud dieenide baasväärtus (BCD; $\mu\text{mol/l}$) _{enne}	22,03 ± 10,98	21,17 ± 14,39
4. Konjugeeritud dieenide baasväärtus (BCD; $\mu\text{mol/l}$) _{pärast}	18,26 ± 7,60	17,65 ± 9,17
5. Oksüdeeritud LDL (oxLDL; mU/ml) _{enne}	401,65 ± 474,00	415,30 ± 541,71
6. Oksüdeeritud LDL (oxLDL; mU/ml) _{pärast}	411,00 ± 293,96	447,81 ± 503,38
7. Oksüdeeritud LDLi vastased antikehad (oxLDLAb; U/l) _{enne}	143,91 ± 50,19	151,27 ± 49,75
8. Oksüdeeritud LDLi vastased antikehad (oxLDLAb; U/l) _{pärast}	148,32 ± 53,67	166,96 ± 52,94

\bar{x} keskmine; Sx standardhälve

100–200 mg (14, 18). Käesolevas uuringus said südamepuudulikkusega haiged koensüümi Q₁₀ 100 mg päevas esimesel nädalal ja edasi 200 mg päevas 7 nädala jooksul. Uuringurühmas ilmsel koormusel kardiopulmonaalse funktsionaalse reservi enam väljendunud statistiliselt usaldusväärne juurdekasv võrreldes kontrollrühmaga.

Uuringuhaigetel täheldati varases taastusravi-perioodis US-CRV taseme langust. US-CRV on ateroskleroosi ulatuse ja kulu üks tundlikumaid näitajaid ning selle sisalduse vähenemine on kahtlemata kliiniliselt oluline. Vere lipoproteiinidest on triglütseriididel oluline roll suremusele võrreldes üldkolesterooli väärtustega südame isheemiatõve haigetel (20). Meie uuringus esines triglütseriidide taseme positiivne dünaamika just koensüümi Q₁₀ saanud patsientide alarühmas, samas kui kontrollrühma patsientidel triglütseriidide keskmine väärtus mõnevõrra suurenes. Samuti täheldasime HDL-lipoproteiini juurdekasvu varases taastusravi-perioodis, aga ka need muutused olid statistiliselt ebaolulised. Kokkuvõttena võib

öelda, et koensüümi Q₁₀ saanud patsientidel esines soodsam vere lipoproteiinide dünaamika varases taastusravi-perioodis, kuid statistiliselt ei õnnestunud seda tõestada. Mõnede uuringute põhjal pole 3kuulise koensüümi Q₁₀ manustamise järel täheldatud olulist toimet oksüdatiivse stressi näitajatele. Mõned autorid väidavad, et põhjuseks on liiga lühike ravikuur või samaaegne statiinide tarbimine (21–23). Samas on leitud, et 6–12 kuu pikkune koensüümi Q₁₀ tarbimine on parandanud müokardi kontraktiilset funktsiooni (21).

Uuringu kokkuvõttena võib väita, et koensüümi Q₁₀ kasutamine varases taastusravis mõjutab positiivselt südamepuudulikkusega patsientide kardiopulmonaalset funktsionaalset reservi ja koormustaluvust. Koensüümi Q₁₀ kliiniline kasutamine kuni 200 mg päevas parandab südamepuudulikkusega haigete kompleksse varase taastusravi tulemusi.

Tänuavaldus

Uurimust on toetanud Eesti Teadusfond (grant nr 3892 ja 5480).

Kirjandus

1. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q₁₀. *J Am Coll Nutr* 2001;20(6):591–8.
2. Barroso MP, Gomez-Diaz C, Villalba JM, et al. Plasma membrane ubiquinone controls ceramide production and prevents death induced by serum withdrawal. *J Bioenerg Biomembr* 1997;29(3):259–67.
3. Linnane AW. Cellular coenzyme Q₁₀ redox poise constitutes a major cell metabolic and gene regulatory system. *Biogerontology* 2002;3(1–2):3–6.
4. Sinatra ST. The Sinatra solution. *Metabolic cardiology*. Basic Health Publications Inc.; 2005.
5. Watts GF, Playford DA, Croft KD, et al. Coenzyme Q₁₀ improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45:420–6.
6. Morre DM, Lenaz G, Morre DJ. Surface oxidase and oxidative stress propagation in aging. *J Exp Biol* 2000;203(Pt 10):1513–21.
7. Genova ML, Pich MM, Biondi A, et al. Mitochondrial production of oxygen radical species and the role of Coenzyme Q as an antioxidant. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228(5):506–13.
8. Poon WW, Do TQ, Marbois BN, et al. Sensitivity to treatment with polyunsaturated fatty acids is a general characteristic of the ubiquinone-deficient yeast coq mutants. *Mol Aspects Med* 1997;18(Suppl):S121–8.
9. Lass A, Kwong L, Sohal RS. Mitochondrial coenzyme Q content and ageing. *Biofactors* 1999;9(2–4):199–205.
10. Battino M, Sveglia Baroni S, Littarru GP, et al. Coenzyme Q homologs and vitamin E in synaptic and non-synaptic occipital cerebral cortex mitochondria in the ageing rat. *Mol Aspects Med* 1997;18(Suppl):S279–82.
11. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A, et al. Lack of effect of coenzyme Q₁₀ on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1549–52.
12. Palomäki A, Malminiemi K, Solakivi T, et al. Ubiquinone supplementation during lovastatin treatment: effect on LDL oxidation ex vivo. *J Lipid Res* 1998;39:1430–7.
13. Di Giovanni S, Mirabella M, Spinazzola A, et al. Coenzyme Q₁₀ reverses pathological phenotype and reduces apoptosis in familial CoQ₁₀ deficiency. *Neurology* 2001;57:515–8.
14. Singh RB, Neki NS, Kartikey K, et al. Effect of coenzyme Q₁₀ on risk atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 2003;246(1–2):75–82.
15. Starkopf J, Zilmer K, Vihalemm T, et al. Time course study of oxidative stress during open heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;29(4):181–6.

16. Karlsson J, Gunnes S, Semb B. Muscle fibers, ubiquinone and exercise capacity in effort angina. *Mol Cell Biochem* 1996;156(2):179–84.
17. Karlsson J, Lin L, Gunnes S, et al. Muscle ubiquinone in male effort angina patients. *Mol Cell Biochem* 1996;156(2):173–8.
18. Singh RB, Wander GS, Rastogi A, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of coenzyme Q₁₀ in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;12:347–53.
19. Folkers K, Littarru GP, Ho L, et al. Evidence for a deficiency of coenzyme Q₁₀ in human heart disease. *Int Z Vitaminforsch* 1970;40:380–90.
20. Bengtsson C, Björkelund C, Lapidus L, et al. Associations of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20-year follow-up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1993;307:1385–8.
21. Langesjoen PH. Lack of effect of coenzyme Q₁₀ on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:816–7.
22. Sinatra ST. Coenzyme Q₁₀ and congestive heart failure. *Ann Int Med* 2000;133:7:745–6.
23. Reidenberg MM. Statins, lack of energy and ubiquinone. *Br J Clin Pharmacol* 2004;59;5:606–7.

Summary

The effect of the coenzyme Q₁₀ on cardiopulmonary capacity and on the parameters of oxidative stress in patients with cardiac insufficiency in the early rehabilitation period

Objective. The aim of the study was to investigate the effect of the coenzyme Q₁₀ (CoQ) on the changes of several functional and biochemical parameters during early rehabilitation after revascularization of the myocardium.

Methods. 58 patients (NYHA II–III) were randomized into 2 subgroups: 31 patients received CoQ 100/200 mg per day (1/7 weeks) and 27 patients received a placebo according to a similar scheme. The patients underwent breath-by-breath bicycle cardiopulmonary exercise testing before and after the rehabilitation programme, while the functional indices of

the cardiorespiratory system were measured. Two to four weeks after the revascularization of the myocardium the patients started with 50-minute exercise therapy sessions three times a week with an overall length of 12 weeks.

Results. The results demonstrated that in the study group improvement in aerobic capacity was more significant than in the control group (increase in $V_{O2\text{ AnL}}$ and Peak V_{O2}).

Conclusions. Administration of the coenzyme Q₁₀ seems to improve positively the aerobic capacity of patients after revascularization of the myocardium in the early stage of rehabilitation.

maie.ojamaa@kliinikum.ee