

Koenzim Q10: farmaceutski oblici i njihova primjena

JANKO ŽMITEK¹, IGOR PRAVST², KATJA ŽMITEK¹, NINA BARIŠIĆ³

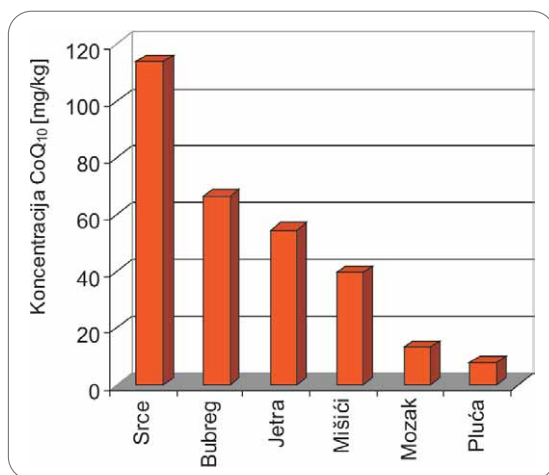
¹ VIST – Visoka škola za primjenjenu znanost, Ljubljana

² Institut za nutricionistiku, Ljubljana

³ Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Zagreb, Klinika za pedijatriju KBC Zagreb

UVOD

Koenzimi Q lipofilne su molekule prirodno prisutne u svakoj živoj stanici, a zbog njihove rasprostranjenosti u prirodi (ubikvitarnost) nazivaju se i ubikinoni (1). Prema kemijskom sastavu radi se o 2,3-dimetoksi-5-metil-6-poliizoprenil-1,4-benzokinonima čiji je naziv sukladan duljini izoprenskog lanca. Bočni lanac u čovjeka i većine sisavaca čini 10 izoprenskih jedinica, stoga se u tom slučaju ubikinon naziva koenzim Q10. Koenzim Q10 prvi je put izoliran sredinom 20. stoljeća u okviru istraživanja mitohondrijskog transportnog sustava, a kasnije je potvrđena i njegova bitna uloga u procesima fosforilacije (2). Važan su doprinos razumijevanju uloge koenzima Q10 Mitchellova istraživanja koji je za svoj rad 1978. dobio i Nobelovu nagradu. Koncentracije CoQ10 vrlo su različite u određenim organskim sustavima, a najviše su u energetski najaktivnijim organima: srcu, bubregima i jetri (slika 1.) (3, 4).



Slika 1. Koncentracija CoQ10 u različitim tkivima (3)

Zahvaljujući dugom, nepolarnom bočnom lancu koenzim Q₁₀ odlikuju prevladavajuća lipofilna svojstva te se uslijed toga u organizmu pojavljuje samo u tri oblika: u micelnim agregatima, u lipidnim membranama ili vezan za proteine (5). U citosolu je samo oko 10% ukupnoga koenzima Q₁₀, većinom se nalazi u membranama mitohondrija (5). Sve biološke funkcije CoQ₁₀ utemeljene su na njegovoj ravnoteži oksidacije i redukcije (redoks ravnoteža), jer relativno jednostavno prelazi iz punog oksidiranog ubikinonskog, semikinonskog na puni reducirani ubikinolni oblik (1). Naziv *koenzim Q₁₀* (CoQ₁₀) u ovom je radu rabljen za oblik djelatne tvari u stanju ravnoteže između oksidiranog i reduciranog oblika, a termini *ubikinon* i *ubikinol* upotrijebljeni su kada je riječ o oksidiranom, odnosno reduciranom obliku koenzima Q10 (slika 1.). Omjer ubikinolnog i ubikinonskog oblika razlikuje se u različitim dijelovima ljudskog organizma (3). Primjerice, u plazmi i bubrežima ravnoteža je pomaknuta u smjeru reduciranog oblika, a u mozgu i plućima CoQ₁₀ prisutan je pretežno u obliku ubikinona.

Iako je CoQ₁₀ koenzim različitih membranskih enzima, njegovo je bitno djelovanje izraženije u kompleksima mitohondrijskoga respiracijskog lanca (5). Ima vrlo značajnu ulogu prenosioca elektrona između tih kompleksa i tako sudjeluje u nastanku membranskoga gradijenta protona, potrebnoga za djelovanje *ATP-sintaze*, a postoji i sve više dokaza o njegovoj ulozi u nastanku gradijenta protona na membrani (6, 7). Detaljan pregled uloge CoQ₁₀ objavili su *Lenaz i suradnici* (5).

Procesi oksidativne fosforilacije najveći su izvor reaktivnih vrsta kisika (ROS, *reactive oxygen species*), npr. peroksida i radikala (8), koji na različitim biološki značajnim molekulama u stanicama uzrokuju ireverzibilno oštećenje te su usko povezani s procesima starenja. Stoga su značajna svojstva koenzima Q₁₀ zapravo njegova antioksidativna svojstva. CoQ₁₀ bitna je komponenta obrambenoga mehanizma tijela protiv ROS, budući da je jedini endogeni antioksidans topljiv u mastima (9). Pritom se ne smije zanemariti činjenica da su koncentracije CoQ₁₀ najviše upravo u mitohondrijima, glavnom izvoru ROS-a (9) te da je dokazano sinergistično djelovanje toga koenzima s nekim drugim antioksidansima, npr. α -tokoferolom (10).

Ukupna količina CoQ₁₀ u ljudskom tijelu iznosi oko 2 grama CoQ₁₀; njegovo je prosječno vrijeme razgradnje i eliminacije četiri dana; dnevno se nadoknađuje oko 0,5 g prije svega endogenom sintezom, a djelomično i hranom (4, 11).

Općenito nedostatak CoQ₁₀ u tijelu može biti posljedica poremećaja u biosintezi, nedovoljnog unosa hranom ili pak prevelike potrošnje u organizmu (12). Biosinteza koenzima Q obuhvaća tri glavna stupnja (slika 2.): sintezu benzokinonskoga dijela iz tirozina preko kaskade koju čini osam aromatskih prekursora, a u proces je uključeno i više vitamina: C, B₂, B₆, B₁₂, folna kiselina, nijacin i pantotenska kiselina (13); sintezu bočnog lanca izoprena iz acetil koenzima A (CoA) preko mevalonatnoga puta (12, 14) i kondenzaciju benzokinona s bočnim lancem izoprena. U tijeku procesa starenja učinkovitost biosinteze se smanjuje, a posebno je izrazit pad koncentracije CoQ₁₀ zamijećen u najaktivnijim organima (slika 3.) (4). Primjerice, koncentracija u srcu počinje se smanjivati već nakon 20. godine (110 mg/kg) te se do 80. godine smanji za gotovo 60% (47 mg/kg) (4).

U slezeni se također u jednakome razdoblju koncentracija smanjuje za 60%, a u bubrezima i jetri malo manje (35, odnosno 17%). Endogena sinteza CoQ₁₀ može se smanjiti u osoba koje redovito uzimaju inhibitore *HMG-CoA reduktaze*, radi smanjenja razine kolesterola (statina) (15). Naime, statini kompetitivno inhibiraju stvaranje mevalonata, koji je prekursor u biosintezi kolesterola, kao i koenzima Q₁₀ (slika 2.), što je vjerojatno povezano s nastankom statinskih miopatija (15). Pomanjkanje CoQ₁₀ zamijećeno je i u različitim patološkim stanjima (16), u osoba s neuravnoteženom prehranom i pušača (17).

Klinička primjena

U literaturi je dostupno više preglednih članaka o kliničkoj primjeni koenzima Q₁₀, (18, 20), stoga cilj ovoga rada nije detaljno razmotriti indikaciju za kliničku primjenu. Q₁₀ primjenjuje se pri srčanom zatajenju (21, 22), a od nedavno kao *add-on* u drugim bolestima: u akutnom infarktu (23), esencijalnoj hipertenziji (24), Parkinsonovoj bolesti (25–27), Huntingtonovoj bolesti (27), migrenama (28, 29), Friedreichovoj ataksiji (30), statinskoj miopatiji (31), neplodnosti muškaraca (32, 33), dijabetesu (34) te u kombinaciji s kemoterapijom (18–20). CoQ₁₀ smanjuje utjecaj oksidativnoga stresa u koži (35), a nedavno su objavljena i prva izvješća o njegovim potencijalnim utjecajima na prevenciju katarakte (36) te razvoju preeklampsije u trudnoći (37). Potrebna su dodatna klinička istraživanja za procjenu djelotvornosti CoQ₁₀ u prevenciji ili liječenju različitih bolesti.

Egzogeni izvori koenzima Q₁₀

Najlogičniji je egzogeni izvor hrana, premda istraživanja upućuju na to da je uslijed niskoga esencijalnog sadržaja CoQ₁₀ u namirnicama takav unos malen (tabela 1.) (38). Crveno meso i ribe koje migriraju (mijenjaju staništa) sadrže najveće koncentracije koenzima Q₁₀, a pritom koncentracije u različitim tkivima mogu biti vrlo različite. Koncentracije variraju i u istovjetnim tkivima u svezi s različitim analitičkim metodama. Dobar su izvor CoQ₁₀ i orašasti plodovi te biljna ulja, znatno manje je prisutan u mlijeku i mliječnim proizvodima, osobito s manje masnoća, a još manje u voću i povrću. CoQ₁₀ nalazi se u većim količinama u namirnicama s više masnoća, a zamjetne su i razlike u odnosu na proizvodnju i tehnološku obradu. Podaci upućuju na to da se preradom namirnica, osobito uklanjanjem masnoća u kojima je koenzim Q₁₀ topljiv, smanjuje njegov sadržaj (39). Stoga se rezultati analitičkih metoda trebaju prihvatiti uz oprez, odnosno rezultati i vrijednosti se trebaju smatrati orijentacijskim, odnosno približnim.

U razvijenim zemljama uravnoteženom i raznovrsnom prehranom prosječno se dnevno unosi samo 3–6 mg koenzima Q₁₀ (38), no smanjenjem učinkovitosti endogene sinteze, egzogeni unos postaje sve značajniji. Kod povećanih potreba uslijed zdravstvenih ili drugih razloga dodaje se CoQ₁₀ u prehranu. Na tržištu se od nedavno pojavljuje veći broj oblika CoQ₁₀ u različitim farmaceutskim pripravcima, kojima se u organizam može unijeti znatno više koenzima CoQ₁₀ nego što se to može postići hranom.

Apsorpcija i metabolizam CoQ₁₀

Koenzim Q₁₀ žuta je kristalinična tvar relativno velike molekulske mase ($M_r = 863$) (1). Zbog svoje kemijske strukture nije topljiv u vodi, a ujedno je ograničena i njegova topivost u mastima. Posljedično se vrlo loše apsorbira, a učinkovitost apsorpcije ovisi o više čimbenika, također o načinu unosa i doziranju CoQ₁₀. Apsorpcija se može povećati istodobnim svakodnevnim unosom hrane (40) i raspodjelom jedne veće doze na više manjih doza CoQ₁₀ tijekom dana (41). Učinkovitost apsorpcije CoQ₁₀ u velikoj mjeri ovisi i o obliku u kojemu se djelatna tvar unosi u tijelo. Rezultati farmakokinetičkih istraživanja na ljudima pokazali su da maksimalna koncentracija CoQ₁₀ (t_{max}) u krvi iznosi najčešće do 5% unesene doze CoQ₁₀. U tabeli 2. navedeni su podaci o udjelu doze CoQ₁₀ u plazmi nakon unosa za vrijeme najviše koncentracije iz nekih istraživanja, uz pretpostavku da je volumen plazme 2,5 litre (42). Najmanja apsorpcija utvrđena je za kristaliničnu djelatnu tvar (0,2–1,6%), a najviša pak nakon unosa vodotopivih oblika CoQ₁₀ (4,5–4,8% za vodotopivi CDQ10 kompleks). Navedene su vrijednosti isključivo stanje u određenom vremenu (t_{max}) i stoga čine cjelokupnu apsorpciju CoQ₁₀.

Tabela 1. Orijentacijska količina CoQ₁₀ u određenim namirnicama (38)

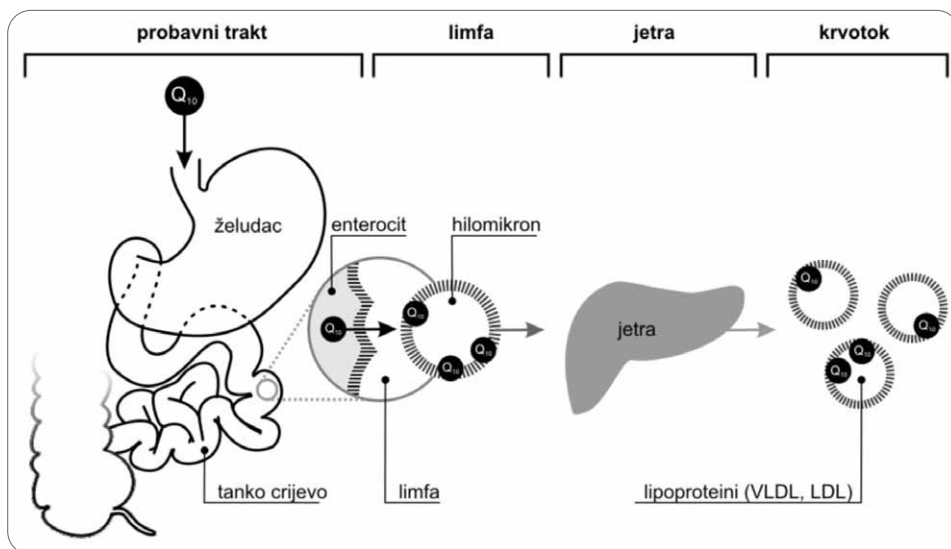
Namirnica	Koenzim CoQ ₁₀ (mg/kg)
Meso	
– govedina	16–40
– svinjetina	13–45
– meso peradi	8–25
Ribe	
– sardine	5–64
– skuše (crveno meso)	43–67
– skuše (bijelo meso)	11–16
– losos	3–8
– tunjevina	5
Ulja	
– kukuruzno	106–139
– maslinovo	109–160
– repice	63–73
– suncokretovo	10–15
Orašasti plodovi i sjemenke	
– kikiriki	27
– sezam	17–23
– pistacija	20
– orasi	19
– lješnjaci	17

Tabela 2. Udio doze CoQ₁₀ u plazmi za vrijeme najviše koncentracije (42)

Izvor koenzima Q ₁₀	Doza u plazmi za vrijeme t_{max}
svinjsko srce (pripremljeno kao obrok)	3,9 %
kristalinični CoQ ₁₀	0,2–1,6 %
uljne suspenzije ubikinona	1,6–3,6 %
uljne suspenzije ubikinola	1,8–2,6 %
CoQ ₁₀ u obliku vodotopivoga CDQ10 kompleksa	4,5–4,8 %

Mehanizam apsorpcije i prijenosa CoQ₁₀ vrlo je sličan nekim drugim lipofilnim hranjivim tvarima, npr. vitaminima E (42). CoQ₁₀ najprije se emulgira žučnom kiselinom u tankom crijevu, a tijekom njegove apsorpcije u enterocitima nastaje spontana redukcija koenzima, koji se zatim u krvi pojavljuje prije svega u reduciranom obliku (48) (slika 2.). Zbog toga primjenjeni oblik CoQ₁₀ (ubikinon, ubikinol) ne utječe na funkciju koenzima CoQ u organizmu. U znanstvenoj literaturi nisu zabilježena opažanja o utjecaju dobi na učinkovitost pretvorbe ubikinona u ubikinol niti da se sa starošću smanjuje stvaranje endogenog ubikinola više nego ubikinona. Budući da je za ulogu koenzima Q₁₀ u organizmu značajna upravo ravnoteža oksidiranog i reduciranog (ubikinonskog i ubikinolnog) oblika, niti jedan od oba oblika ni u kojem slučaju ne može se smatrati prioriternim.

Metabolizam CoQ₁₀ kod čovjeka nije u potpunosti poznat niti je dovoljno istražen; većina je istraživanja provedena na životinjama. CoQ₁₀ metabolizira se u svim tkivima, a izlučuje se prije svega stolicom (48). Maksimalna koncentracija u plazmi ostvaruje se u roku od 2–6 sati nakon unosa (49), a po prekidu primjene, koncentracija krvi u roku od nekoliko dana vraća se na početnu koncentraciju bez obzira na oblik unesene tvari.



Slika 2. Apsorpcija i transport CoQ₁₀ (Sažetak prema Žmitek i sur. (42) s dopuštenjem)

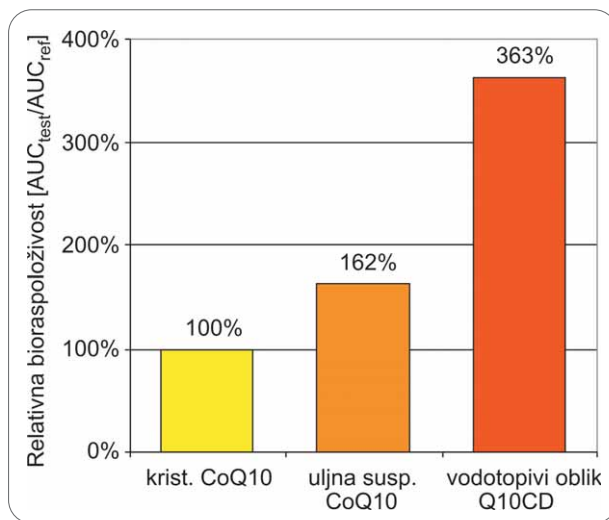
Povećavanje biološke raspoloživosti CoQ10

Kao i kod nekih drugih u vodi netopivih tvari, glavni je uzrok za nisku bioraspoloživost ubikinona i ubikinola prije svega nedovoljno vrijeme za apsorpciju u probavnom traktu. Značajan utjecaj na učinkovitost apsorpcije CoQ₁₀ ima primijenjeni oblik djelatne tvari, odnosno farmaceutski pripravak.

Uljne suspenzije CoQ10

Posljednjih su godina za povećavanje apsorpcije, a time i bioraspoloživosti, primijenjene različite strategije za poboljšanje farmaceutskih pripravaka i razvoja novih oblika CoQ₁₀ (49).

Pokazalo se da smanjenje veličine čestica do mikro i nano veličine u slučaju koenzima Q₁₀ nije dovoljno učinkovito. Prvi je uspješni pristup suspenzija u različitim uljima, dostupnim u mekanih kapsulama (42). Istraživanja utjecaja formulacije i dodataka na bioraspoloživost CoQ₁₀, pokazala su da sastojci u pripravku (npr. emulgatori) mogu značajno utjecati na učinkovitost apsorpcije (45). *Weis sa suradnicima* na taj je način usporedio bioraspoloživost mekanih želatinoznih kapsula s CoQ₁₀ u sojinom ulju s dodacima polisorbata 80, samoga ili u kombinaciji s lecitinom (45). Rezultati su pokazali značajan utjecaj sastojaka na bioraspoloživost CoQ₁₀, koja je pri najučinkovitijem obliku farmaceutskog pripravka bila na razini 162% bioraspoloživosti osnovnoga kristaliničnog CoQ₁₀ (slika 3.) (45).



Slika 3. Relativna usporedba (standardizirana na kristalinični CoQ₁₀) bioraspoloživosti CoQ₁₀: Kristalinični CoQ₁₀ (45); mekane kapsule sa suspenzijom CoQ₁₀ u sojinom ulju (45, 46); vodotopivi oblik CoQ₁₀ (kompleks s β-ciklodekstrinom; Q₁₀CD) (46, 49)

Provedena su ispitivanja bioraspoloživosti mekanih kapsula sa suspenzijom reduciranog oblika CoQ₁₀. *Hosoe sa suradnicima* izvijestio je o primjerenoj bioraspoloživosti pripravka u kojoj je reducirani oblik CoQ 10 bio emulgiran digliceril-monooleatom i lecitinom u ulju repice (47). Istraživanje nažalost nije provedeno usporedno s drugim proizvodima te je upitna izravna usporedba s ostalim oblicima CoQ₁₀, a testirani je pripravak nedostupan na europskome tržištu. Bez obzira na to, uz prihvaćanje dosad poznatih podataka može se zaključiti da je bioraspoloživost uljnih otopina (emulzija) ubikinola

bolja od kristalinične djelatne tvari, a možda i od uljnih otopina ubikinona. Za potvrdu toga bit će nužna dodatna istraživanja, jer usporedna ispitivanja bioraspoloživosti uljnih otopina ubikinola s obzirom na uljnu otopinu ubikinona još nije bila provedena. Učinak doze CoQ₁₀ na maksimalnu koncentraciju nakon unosa CoQ₁₀ u obliku uljnih otopina ubikinola ne može se sa sigurnošću procijeniti (tabela 2.).

Oblici CoQ₁₀ s povećanom vodotopivošću

Bioraspoloživost lipofilnih tvari u praksi se često povećava solubilizacijom (50). Pristupi za ostvarenje toga cilja u praksi su vrlo različiti, npr. izrada različitih inkluzijskih kompleksa, micelarnih otopina i slično, što je primijenjeno i u tijeku ispitivanja mogućnosti povećanja vodotopivosti koenzima Q₁₀ (44, 46, 48, 51–54).

Chopra sa suradnicima, prvi je ispitivao metodu za povećavanje bioraspoloživosti koenzima Q₁₀ te je na zdravim dobrovoljcima dokazao da je bioraspoloživost ispitivanog solubiliziranog oblika CoQ₁₀ za 90% veća od bioraspoloživosti kristaliničnoga CoQ₁₀ (55). Uspješnost toga pristupa pokazala se i u nekih drugih solubiliziranih oblika CoQ₁₀ (51), također u vodotopivom kompleksu koenzima Q₁₀ i β-ciklodekstrina (Q10CD) (46, 49, 56). Vodotopivost je u tome slučaju posljedica specifične strukture β-ciklodekstrina, čija molekula ima vanjsku hidrofilnu površinu značajno veću od hidrofobne unutrašnje površine u koju se hvata molekula CoQ₁₀. Beta-ciklodekstrin se nepromijenjen izlučuje iz organizma nakon raspada kompleksa u kojem se nalazi povezan s koenzimom Q10 djelovanjem želučanog soka, čime se oslobađaju pojedinačne molekule CoQ₁₀ i potom apsorbiraju. Taj se derivat škroba često rabi u farmaciji i za solubilizaciju lipofilnih tvari te za stabilizaciju (57, 58). Rezultati farmakokinetičkog istraživanja na zdravim dobrovoljcima u kojem je vodotopivi Q10CD uspoređivan s uljnom suspenzijom u mekanim kapsulama, pokazali su da bioraspoloživost ispitivanog vodotopivog oblika Q10CD u prosjeku odgovara vrijednosti od 220% bioraspoloživosti referentne uljne suspenzije u kapsulama (slika 3.) (46).

Razvoj vodotopivih oblika CoQ₁₀ nije omogućio samo unaprjeđenje bioraspoloživosti, već i razvoj novih farmaceutskih pripravaka. Na tržištu u više europskih zemalja dostupan je i sirup s vodotopivim kompleksom koenzima Q₁₀ i β-ciklodekstrina (Q10CD, zaštićeno tvorničko ime: Quvital®), koji je pogodan i za primjenu u djece i starijih osoba, za razliku od kompaktnih/tvrđih farmaceutskih pripravaka.

Nažalost dokazano povoljna bioraspoloživost nekih *vodotopivih oblika* CoQ₁₀ uzrok je sve češće zlorabe termina i obilježja bioraspoloživosti. Neki proizvođači tako svoje proizvode označuju kao vodotopive te im pripisuju povećanu apsorpciju CoQ₁₀, premda proizvodi zapravo ne posjeduju navedena svojstva. Primjeri su takvih oblika koji u vodi većinom tvore više-manje stabilne suspenzije, također različite mješavine, u kojima je npr. djelatna tvar adsorbirana na čvrsti matriks (npr. na SiO₂ ili celulozu) .

Sigurnost i doziranje u zdravlju i bolesti

Koenzim Q₁₀ prirodno je prisutan u organizmu, kao i u hrani, zato ne iznenađuje činjenica da niti pri kroničnoj primjeni niti primjenom u visokim dozama nisu utvrđene značajne nuspojave (59, 60). Rijetko se pojavljuju pojedinačna izvješća o blagim gastro-

intestinalnim tegobama koje zapravo i nisu bile povezane s uzimanjem CoQ₁₀ (nema povezanosti između primjenjene doze i nuspojava). Ocjena rizika prema metodi *uočenih sigurnih koncentracija* (OSL, *observed safe level*) pokazala je veliku sigurnost dnevnih doza do 1200 mg (59). Rezultati farmakokinetičkih istraživanja upućuju na to da vanjski unos ne utječe na endogenu sintezu CoQ₁₀ te da se CoQ₁₀ po završetku dodavanja ne akumulira u plazmi ili tkivima (60). Koenzim Q₁₀ dostupan je u obliku različitih farmaceutskih pripravaka širom svijeta već više od 20 godina, većinom kao dodatak prehrani (42, 60).

Tabela 3. Najčešće farmaceutske formulacije CoQ₁₀ na tržištu

Farmaceutski pripravci	sadržaj CoQ ₁₀ na jedinicu
mekane kapsule s uljnom suspenzijom ubikinona	20–100 mg
mekane kapsule s uljnom suspenzijom ubikinola	20–100 mg
tablete s različitim oblicima CoQ ₁₀	20–50 mg
šumeće tablete s različitim oblicima CoQ ₁₀	3–10 mg
Quvital [®] -sirup s vodotopivim CDQ10-kompleksom	75 mg/5mL

Preporučena dnevna doza (RDA) za CoQ₁₀ nije definirana budući da je CoQ₁₀ pretežno endogenog podrijetla te postoje značajne interindividualne razlike u dnevnim potrebama. U Europskoj zajednici, preporuke u vezi s najvišom dopuštenom dnevnom dozom CoQ₁₀ pri nadopuni prehrane kreću se od 50 do 200 mg CoQ₁₀. Raspon preporučenih doza CoQ₁₀ u literaturi jest velik i povezan je prije svega s indikacijom za primjenu (profilaksa, čimbenici rizika, različita patološka stanja) (tabela 4.). Fiziološki učinci u plazmi inače su uočeni već pri relativno niskim dnevnim dozama. Npr. pri kroničnom unosu hrane bogate koenzimom CoQ10 (20 mg CoQ10 dnevno) koncentracija koenzima u plazmi povećava se približno jednostruko (61). S obzirom na razvoj novih farmaceutskih pripravaka s povećanom bioraspoloživošću ubuduće se može očekivati da će preporuke za doziranje biti povezane s primijenjenim oblikom.

Tabela 4. Okvirne dnevne doze CoQ₁₀ u različitim stanjima (42)

Stanje	Doza
Zdrava djeca	/
Zdrave osobe do 40. godine	do 50 mg
Zdrave osobe nakon 40. godine	50–100 mg
Ljudi s čimbenicima rizika (također korisnici statina)	oko 100 mg
Bolesnici s različitim patološkim stanjima	više od 300 mg

Apsolutne kontraindikacije primjene CoQ₁₀ nisu poznate (62). Primjena u zdrave djece, trudnica i dojilja iz sigurnosnih se razloga preporuča samo nakon savjetovanja s liječnikom. U nekoliko istraživanja na pojedinačnim bolesnicima uočena je potencijalna interakcija s antikoagulansom varfarinom, no navedeno opažanje nije potvrđeno temeljem placebo kontroliranog istraživanja u 24 stabilna bolesnika koji su 4 tjedna, osim varfarina, uzimali i 100 mg CoQ₁₀ (62).

ZAKLJUČAK

Koenzim Q₁₀ prirodni je sastav tjelesnih stanica i ima nezamjenjivu ulogu prenosioca i kofaktora između pojedinih dijelova kompleksa mitohondrijskoga respiracijskog lanca. Aktivno je uključen u prijenos protona preko unutarnje mitohondrijske membrane i posljedični nastanak gradijenta protona, koji pokreće stvaranje ATP-a. CoQ₁₀ je ujedno i jedini endogeni antioksidans topiv u mastima. Većinom je endogenog podrijetla, a djelomično se unosi u organizam i hranom. Ravnoteža procesa oksidacije i redukcije između ubikinonskog i ubikinolnog oblika određuje ulogu koenzima Q₁₀ u organizmu; njegova funkcija ne ovisi o tome je li unesen u obliku ubikinona ili ubikinola. Namirnice inače sadrže relativno malo CoQ₁₀, najviše ga ima u crvenome mesu, ribama koje mijenjaju staništa (migriraju), nekim biljnim uljima i orašastim plodovima. Istraživanja pokazuju da se koncentracije CoQ₁₀ u najaktivnijim tjelesnim organima smanjuju starenjem. Zato zbog dokazane sigurnosti upotrebe i dobrog iskustva u kliničkoj primjeni dodatak CoQ₁₀ u prehrani postaje sve popularniji. U buduću će biti potrebno obaviti još dodatnih planiranih kliničkih istraživanja da bi se pouzdano mogao potvrditi utjecaj CoQ₁₀ na sprječavanje ili liječenje pojedinih bolesti.

Uslijed svojih fizikalnih svojstava, koenzim Q₁₀ vrlo se slabo apsorbira iz probavnoga trakta, što je potrebno istaknuti u stručnoj literaturi i s tog stanovišta razjasniti široj javnosti. Posebnu pozornost stoga treba usmjeriti na bioraspoloživost proizvoda, osobito zato što je na tržištu još mnogo proizvoda s oblicima CoQ₁₀ koje odlikuje slaba apsorpcija. Distributeri se nerijetko služe znanstveno neutemeljenim podacima te se pozivaju na istraživanja u kojima su njihovi proizvodi ili proizvodi slični njihovim, ispitivani samo u usporedbi s oblicima s dokazanom najslabijom bioraspoloživošću, npr. s kristaliničnom djelatnom tvari, koje neutemeljeno proglašavaju standardnim pripravkom na tržištu. Mekane kapsule s uljnim suspenzijama ubikinona najčešći su farmaceutski pripravak na tržištu, s dokazano povoljnom apsorpcijom CoQ₁₀. Vodotopivi oblik CoQ₁₀ čini sljedeći razvojni stupanj. Neki su proizvođači počeli neopravdano koristiti osviještenost javnosti o povoljnoj bioraspoloživosti vodotopivih oblika. Naime, na europskome se tržištu pojavljuju proizvodi s kristaliničnim CoQ₁₀ za koje proizvođači neopravdano tvrde da sadrže vodotopive oblike koenzima Q₁₀. Loša praksa agresivne promocije proizvoda, kojom se nažalost sve češće služe i uvaženi distributeri, može se pokazati i na više drugih primjera. Tako pojedini proizvođači na svojim proizvodima pretjerano ističu koenzim Q₁₀, iako ga proizvodi zapravo sadrže vrlo malo (nekoliko miligrama) ili se neopravdano navodi njegova primjena u indikacijama u kojima nije dokazana djelotvornost koenzima Q₁₀.

Coenzyme Q10: Usage and pharmaceutical preparations

by J. Žmitek, I. Pravst, K. Žmitek, N. Barišić

A b s t r a c t

Coenzyme Q₁₀ has an important role in the mitochondrial respiratory chain, where it acts as an electron carrier, and is the only endogenous antioxidant in the human body. A part of Q₁₀ is also supplied to the body by food. The biological role of CoQ₁₀ is built on its redox equilibrium and continuous transformation between ubiquinone and ubiquinol. Due to natural reduction of CoQ₁₀ during or following intestinal absorption its function in the body is not affected by the form in which it is consumed. A decline in CoQ₁₀ levels can be observed with increasing age, especially in the most active organs, while the beneficial effect of supplementation has been observed in many medical conditions. Due to its physical properties CoQ₁₀ is very poorly absorbed from the gastrointestinal tract. A general rule is that the higher the dose that is orally administered, the lower is the percent of the dose absorbed. Oil suspensions (soft-gel capsules) of ubiquinone and later ubiquinol represent the first important steps in increasing the bioavailability, while a further breakthrough was achieved with the development of water-soluble forms.

Literatura – References

1. Lenaz G. Coenzyme Q: Biochemistry, Bioenergetics, and Clinical Applications of Ubiquinone. Chichester: John Wiley & Sons, 1985.
2. Crane FL. The evolution of Coenzyme Q. *Biofactors*. 2008; 32;5-11.
3. Aberg F, Appelkvist EL, Dallner G, Ernster L. Distribution and Redox State of Ubiquinones in Rat and Human Tissues. *Arch Biochem Biophys*. 1992; 295;230-234.
4. Kalén A, Appelkvist EL, Dallner G. Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids*. 1989; 24;579-584.
5. Lenaz G, Fato R, Formiggini G, Genova ML. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion*. 2007; 7;S8-S33.
6. Crane FL. Discovery of ubiquinone (coenzyme Q) and an overview of function. *Mitochondrion*. 2007; 7;S2-S7.
7. Ohnishi T, Ohnishi TS, Shinzawa-Ita K, Yoshikawa S. Functional role of Coenzyme Q in the energy coupling of NADH-CoQ oxidoreductase (Complex I): Stabilization of the semiquinone state with the application of inside-positive membrane potential to proteoliposomes. *Biofactors*. 2008; 32;13-22.
8. Fato R, Bergamini C, Leoni S, Lenaz G. Mitochondrial production of reactive oxygen species: Role of Complex I and quinone analogues. *Biofactors*. 2008; 32;31-29.
9. Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion*. 2007; 7;S41-S50.
10. Kaikkonen J, Nyyssonen K, Tomasi A, Iannone A, Tuomainen TP, Porkkala-Sarataho E, Salonen JT. Antioxidative efficacy of parallel and combined supplementation

- with coenzyme Q10 and d-alpha-tocopherol in mildly hypercholesterolemic subjects: a randomized placebo-controlled clinical study. *Free Radic Res.* 2000; 33;329–340.
11. Bliznakov EG, Wilkins DJ. Biochemical and clinical consequences of inhibiting coenzyme Q(10) biosynthesis by lipid-lowering HMG-CoA reductase inhibitors (statins): A critical overview. *Adv Ther.* 1998; 15;218–228.
 12. Rus P, Rus RR. Koencim Q10. *Zdrav Var.* 2008; 47;89–98.
 13. Folkers K. Relevance of the Biosynthesis of Coenzyme Q10 and of the Four Bases of DNA as a Rationale for the Molecular Causes of Cancer and a Therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 224;358–361.
 14. Bjorkhem-Bergman L, Acimovic J, Torndal UB, Parini P, Eriksson LC. Lovastatin Prevents Carcinogenesis in a Rat Model for Liver Cancer. Effects of Ubiquinone Supplementation. *Anticancer Research.* 2010; 30;1105–1112.
 15. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: Biochemical and clinical implications. *Mitochondrion.* 2007; 7;S168–S174.
 16. Quinzii CM, DiMauro S, Hirano M. Human coenzyme Q10 deficiency. *Neurochem Res.* 2007; 32;723–727.
 17. Elsayed NM, Bendich A. Dietary antioxidants: potential effects on oxidative products in cigarette smoke. *Nutr Res.* 2001; 21;551–567.
 18. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8;641–646.
 19. Pavlin R. Koencim Q10 – Klinična raba. *Zdrav Vestn.* 2008; 77;159–162.
 20. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Nutrition.* 2010; 26;250–254.
 21. Langsjoen PH, Langsjoen A, Willis R, Folkers K. Treatment of hypertrophic cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Mol Aspects Med.* 1997; 18;S145–S151.
 22. Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeldt FL. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion.* 2007; 7;S154–S167.
 23. Belardinelli R, Mucaj A, Lacalaprice F, Solenghi M, Seddaiu G, Principi F, Tiano L, Littarru GP. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006; 27;2675–2681.
 24. Tran MT, Mitchell TM, Kennedy DT, Giles JT. Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy.* 2001; 21;797–806.
 25. Shults CW, Oakes D, Kiebertz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, Juncos BL, Nutt J, Shoulson I, Carter J, Kompoliti K, Perlmutter JS, Reich S, Stern M, Watts RL, Kurlan R, Molho E, Harrison M, Lew M. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease – Evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol.* 2002; 59;1541–1550.
 26. Muller T, Buttner T, Gholipour AF, Kuhn W. Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2003; 341;201–204.
 27. Galpern WR, Cudkowicz ME. Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging. *Mitochondrion.* 2007; 7;S146–S153.

28. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, Seidel L, Agosti RM, Schoenen J. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2005; 64;713–715.
29. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shechter AL, Silberstein SD. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia*. 2002; 22;137–141.
30. Cooper JM, Schapira AHV. Friedreich's ataxia: Coenzyme Q10 and vitamin E therapy. *Mitochondrion*. 2007; 7;S127–S135.
31. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of Coenzyme Q10 on Myopathic Symptoms in Patients Treated With Statins. *Am J Cardiol*. 2007; 99; 1409–1412.
32. Balercia G, Mosca F, Mantero F, Boscaro M, Mancini A, Ricciardo-Lamonica G, Littarru G. Coenzyme Q10 supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil Steril*. 2004; 81;93–98.
33. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, Ricciardo-Lamonica G, Boscaro M, Lenzi A, Littarru G. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril*. 2009; 91;1785–1792.
34. Tsuneki H, Sekizaki N, Suzuki T, Kobayashi S, Wada T, Okamoto T, Kimura I, Sasaoka T. Coenzyme Q10 prevents high glucose-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2007; 566;1–10.
35. Blatt T, Mundt C, Mummert C, Maksiuk T, Wolber R, Keyhani R, Schreiner V, Hoppe U, Schachtschabel DO, Stab F. Modulation of oxidative stress in human skin of old donors. *Z Gerontol Geriatr*. 1999; 32;83–88.
36. Zhang J, Wang S. Topical use of Coenzyme Q10-loaded liposomes coated with trimethyl chitosan: tolerance, precorneal retention and anti-cataract effect. *Int J Pharm*. 2009; 372;66–75.
37. Teran E, Hernandez I, Nieto B, Tavera R, Ocampo JE, Calle A. Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*. 2009; 105;43–45.
38. Pravst I, Žmitek K, Žmitek J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010; 50;269–280.
39. Stražisar M, Fir M, Golc-Wondra A, Milivojević L, Prošek M, Abram V. Quantitative determination of coenzyme Q10 by liquid chromatography and liquid chromatography/mass spectrometry in dairy products. *JAOAC Int*. 2005; 88; 1020–1027.
40. Ochiai A, Itagaki S, Kurokawa T, Kobayashi M, Hirano T, Iseki K. Improvement in intestinal coenzyme Q10 absorption by food intake. *Yakugaku Zasshi*. 2007; 127;1251–1254.
41. Singh RB, Niaz MA, Kumar A, Sindberg CD, Moesgaard S, Littarru GP. Effect on absorption and oxidative stress of different oral coenzyme Q10 dosages and intake strategy in healthy men. *Biofactors*. 2005; 25;219–224.

42. Žmitek J, Žmitek K. Koenzim Q10 kot prehransko dopolnilo in zdravilo. *Farmaceutski vestnik*. 2009; 60;150–157.
43. Weber C, Bysted A, Holmer G. Intestinal absorption of coenzyme Q10 administered in a meal or as capsules to healthy subjects. *Nutr Res*. 1997; 17;941–945.
44. Miles MV, Horn P, Miles L, Tang P, Steele P, DeGrauw T. Bioequivalence of coenzyme Q10 from over-the-counter supplements. *Nutr Res*. 2002; 22;919–929.
45. Weis M, Mortensen SA, Rassing MR, Mollersonnergaard J, Poulsen G, Rasmussen SN. Bioavailability of 4 Oral Coenzyme Q(10) Formulations in Healthy Volunteers. *Mol Aspects Med*. 1994; 15;273–280.
46. Žmitek J, Šmidovnik A, Fir M, Prošek M, Žmitek K, Walczak J, Pravst I. Relative Bioavailability of Two Forms of a Novel Water Soluble Coenzyme Q10. *Ann Nutr Metab*. 2008; 52;281–287.
47. Hosoe K, Kitano M, Kishida H, Kubo H, Fujii K, Kitahara M. Study on safety and bioavailability of ubiquinol after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007; 47;19–28.
48. Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res*. 2006; 40;445–453.
49. Žmitek J, Žmitek K, Pravst I. Improving the bioavailability of coenzyme Q10: From theory to practice. *Agro Food Ind Hi Tec*. 2008; 19;8–10.
50. Liu R. *Water-insoluble Drug Formulation*, 2 ed. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2008.
51. Bhagavan HN, Chopra RK. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion*. 2007; 7;S78–S88.
52. Constantinescu R, McDermott MP, DiCenzo R, de Blic EA, Hyson HC, Beal MF, Bednarczyk EM, Bogdanov M, Metakis LJ, Browne SE, Lorenzo BJ, Ravina B, Kieburz K. A Randomized Study of the Bioavailability of Different Formulations of Coenzyme Q10 (Ubiquinone). *J Clin Pharmacol*. 2007; 47;1580–1586.
53. Schulz C, Obermuller-Jevic UC, Hasselwander O, Bernhardt J, Biesalski HK. Comparison of the relative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations with a novel solubilizate. *Int J Food Sci Nutr*. 2006; 57;546–555.
54. Terao K, Nakata D, Fukumi H, Schmid G, Arima H, Hirayama F, Uekama K. Enhancement of oral bioavailability of coenzyme Q10 by complexation with gamma-cyclodextrin in healthy adults. *Nutr Res*. 2006; 26;503–508.
55. Chopra RK, Goldman R, Sinatra ST, Bhagavan HN. Relative bioavailability of coenzyme Q10 formulations in human subjects. *Int J Vitam Nutr Res*. 1998; 68;109–113.
56. Prošek M, Butinar J, Lukanc B, Fir Milivojevič M, Milivojevič L, Križman M, Šmidovnik A. Bioavailability of water soluble CoQ10 in beagle dogs. *J Pharm Biomed Anal*. 2008; 47;918–922.
57. Uekama K, Hirayama F, Irie T. Cyclodextrin drug carrier systems. *Chem Rev*. 1998; 98;2045–2076.
58. Challa R, Ahuja A, Ali J, Khar RK. Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *Aaps Pharmscitech*. 2005; 6;

59. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). Regul Toxicol Pharmacol. 2006; 45;282–288.
60. Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K. Safety assessment of coenzyme Q10. Biofactors. 2008; 32;199–208.
61. Arsenio L, Caronna S, Dall'Aglia E, Fregal NG, Pacetti D, Boselli E, Tiano L, Principi F, Littarru GP. Effect of antioxidant-enriched foods on plasma Coenzyme Q10 and total antioxidant capacity. European Journal of Lipid Science and Technology. 2008; 110;990–996.
62. Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzyme Q10. Am Fam Phys. 2005; 72;1065–1070.

Primljeno 30. prosinca 2010.