



Koenzim-Q₁₀: evidenciákon alapuló alkalmazások Magyarországon

Nagy Viktor, Borbély Attila¹, Kohut László², Mohay Sándor³, Eke Nándor³,
Andrássy Gábor³, Borbola József⁴, Édes István¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Tanszék, Debrecen

²Állami Egészségügyi Központ Balatonfüredi Kardiológiai Rehabilitációs Intézet, Kardiológiai Rehabilitációs Osztály, Balatonfüred

³Szt. Ferenc Kórház, Kardiológiai Rehabilitációs Osztály, Budapest

⁴Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Levelezési cím:

nagy.viktor@med.semmelweis-univ.hu

Koenzim-Q₁₀ egy olyan, a természetben előforduló vitaminszerű anyag, amely az emberi szervezet szinte minden sejtjében előfordul. A sejtmembránokban helyezkedik el, és különösen jól ismert a szerepe a mitokondrium membránban zajló aerob sejtlegzés elektron szállítási láncában. A koenzim-Q₁₀ hiánya szerepet játszhat számos betegségben, például a szívelégtelenségben. Elsődleges hiánya már jól leírható a bioszintézisében résztvevő génmutációkkal. A bizonyítékokon alapuló orvoslás alapján a koenzim-Q₁₀ biztonságos terápia-kiegészítőnek tűnik a szívelégtelenség kezelésében, valamint a kardiovaszkuláris prevencióban.

Kulcsszavak: koenzim-Q₁₀, bizonyítékokon alapuló orvoslás, szív-ér rendszeri megelőzés, szívelégtelenség, gyógyszeres kezelés

Coenzyme-Q₁₀: evidence-based case series in Hungary

The vitamin-like coenzyme Q₁₀ is a compound found naturally in virtually every cell in the human body. It is found in cell membranes and is particularly well known for its role in the electron transport chain in mitochondrial membranes during aerobic cellular respiration. Coenzyme Q₁₀ deficiency has been implicated in several clinical disorders, including heart failure. Primary deficiency has been well described and results from mutations in genes involved in coenzyme Q₁₀ biosynthesis. Based on evidence-based medicine, coenzyme Q₁₀ appears to be a safe supplement for heart failure therapies and also for cardiovascular prevention.

Keywords: coenzyme Q₁₀, evidence based medicine, cardiovascular prevention, congestive heart failure, drug treatment

A koenzim-Q₁₀-ről általában

A koenzim-Q₁₀ (2,3-dimethoxy-5-methyl-6-multiprenyl-1,4-benzoquinone) zsírdékony vitaminszerű anyag, amely az összes energiatermelést folytató emberi sejtben, értelemszerűen elsősorban a mitokondriumban található meg. Más közismert nevei: ubidekarenon, ubikinon, Q₁₀-koenzim (elterjedt rövidítése CoQ₁₀). Az „ubi” előtag arra utal, hogy az élőlényekben általánosan fellelhető (ubiquitus: mindenhol jelenlevő), a „Q”, vagy a

„kinon” a „fej” kémiai szerkezetét jelenti, a 10 pedig azt, hogy a „farok” ennyi izoprenil alegységet tartalmaz. Három redox állapota ismert, a teljesen oxidált (ubikinon), a teljesen redukált (ubikinol) és az átmeneti forma (ubiszemikinon). Plazmából történő meghatározása során az ubikinon és ubikinol együttes szintjét mérik, emberi plazmában a redukált forma (ubikinol) dominál (1, 2). 1957-ben *Frederick Loring Crane* izolálta marhaszív-ből (3), 1958-ban *Karl August Folkers* írta le a kémiai szerkezetét, aki 1972-ben *Gian Paolo Littarruval*

együtt közölte először hiányát szívelégtelenségben (4). 1961-ben *Peter Mitchell* fedezte fel az elektrontranszport láncban betöltött létfontosságú szerepét (5), aki a mitokondriumokban zajló energetikai folyamatok terén elért kutatási eredményeiért, a kemiozmotikus hipotézis megalkotásáért (terminális oxidáció, vagy más néven oxidatív foszforiláció lépéseinek értelmezése) 1978-ban megkapta a Nobel-díjat. A kemiozmotikus hipotézis mai is helytálló, e szerint a tápanyagok oxidációjával keletkező energiát a mitokondrium belső membránjában ATP-molekulák kötik meg. A reakciósorozat egy elektronszállító rendszeren keresztül valósul meg, amelyben a CoQ₁₀ elektronhordozóként működik (6). Lipidoldékonysága miatt a membránban szabadon „úszva” viszi át a hidrogénionokat az enzimkomplexekre, s eközben ubikinolból visszaoxidálódik ubikinonná. A szervezetben ezt az elektronátadást csak a CoQ₁₀ képes elvégezni (7, 8).

Számos betegségben érhető tetten a szabad gyökök jelenléte, pl. a gyulladásokban, hypoxiás keringészavarokban, az ateroszklerózisban, vagy a rákos megbetegedésekben. A szabad gyökös reakciók arányának emelkedése tapasztalható az öregedési folyamatokban is (9–11). A szabad gyökök rendkívül reakcióképesek, mert az energiaállapot szempontjából a páratlan számú elektron jelenléte túlságosan labilis. A keletkezett gyökök ezért általában egy destruktív kémiai reakcióban intenzíven igyekeznek páros számú elektronszámot elérni. A CoQ₁₀ redukált formája a feltételezések szerint erélyesen, lipofil antioxidánsként védi a sejtmem-

ránokat, illetve a keringő lipoproteineket az oxidációtól, megelőzi a lipid-peroxil gyökök termelődését. Részben megköti a szabad gyököket, részben pedig elősegíti az endogén E-vitamin regenerációját az alfa-tokoferoxilból (9).

A CoQ₁₀ vitaminszerű anyag, ami azt jelenti, hogy a szervezet bár képes előállítani, ám az életkor előrehaladtával és fehérjében szegény táplálkozás esetén a létrehozott mennyiség nem mindig elegendő az anyagcsere-folyamatokhoz, ezért szükség van a táplálkozással külső bevitelre is. Az egyes szervek CoQ₁₀-tartalma az életkorral általában csökken, pl. a hasnyálmirigy és a mellékvese CoQ₁₀-szintje már 1 éves korban eléri a maximumát, majd csökkenni kezd, az agy, szív, tüdő szintjének maximuma pedig 20 éves korban van, ezt követően észlelhető a folyamatos csökkenés (6).

A koenzim-Q₁₀ primer hiánya és a pótlás hatása

A CoQ₁₀ veleszületett hiányállapotát két lánytestvérben írták le először. A klinikai képet a myopathia jellemezte, rhabdomyolysissel asszociált rohamokat és mentális retardációt észleltek. A vázizomzatban a mitokondriális légzési lánc I+III és II+III enzimkomplex aktivitása kifejezetten alacsony volt, a CoQ₁₀-szint pedig 3,7, illetve 5,4%-a volt a normális kontrollénak (13).

A hiányállapot dokumentálása után kiderült, hogy a CoQ₁₀ benzoquinone gyűrűjének szintéziséért felelős

1. TÁBLÁZAT. Koenzim-Q₁₀-hiány megjelenési formái (SRNS: szteroidra rezisztens nephrosis szindróma) (14–18)

| Szerv | Megjelenés | Genetikai hiba |
|---|---------------------------------------|--|
| Vese | SRNS | PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ6, ADCK4 |
| | Tubulopathia | COQ9 |
| Központi idegrendszer | Encephalomyopathia | PDSS2, COQ2, COQ4, COQ7, ADCK3, COQ9 |
| | Cerebellaris ataxia | PDSS2, COQ6, ADCK3 |
| | Leigh-szindróma | PDSS2, COQ2 |
| | Szélütésszerű események | PDSS2, COQ2 |
| | Rohamok | PDSS2, COQ2, COQ6, ADCK3, ADCK4 |
| | Dystonia | ADCK3 |
| | Görcsölés | ADCK3 |
| | Migrén | COQ2 |
| | Mentális retardáció | PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ4, COQ6, ADCK3, ADCK4 |
| Perifériás idegrendszer és érzékszervek | Percepciós halláskárosodás | PDSS2, COQ2, COQ6 |
| | Opticus atrófia | PDSS1, COQ2 |
| | Retinitis pigmentosa | PDSS2, COQ2 |
| | Perifériás neuropathia | PDSS1, COQ4 |
| Izomzat | Myopathia lipidlerakódással | COQ2, COQ4 |
| Szív | Hipertrófiás cardiomyopathia | COQ2, COQ4 |
| Máj | Májelégtelenség | COQ2 |
| Egyéb | Laktát-acidózis | PDSS1, COQ2, COQ4, COQ7, COQ9 |
| | Dicarboxylic (bikarbonsavas) aciduria | COQ2 |

enzimek, vagy szabályozó-fehérjék genetikai mutációi számos klinikai szindrómához vezethetnek (1. táblázat) (14–17).

A klinikai vizsgálatok bebizonyították azt, hogy CoQ₁₀ bevitellel a plazmakoncentráció növelhető (18, 19), sőt pl. szívégtelen betegek napi 150 mg CoQ₁₀-zel – és egyéb étrend-kiegészítőkkal – való kezelése során 30–45 nap után szignifikáns mértékben megemelkedett a myocardium CoQ₁₀ szöveti szintje is (20).

A CoQ₁₀ plazmaszintjének vizsgálata a könnyű mintavételezés miatt terjedt el, egészségesekben ez 0,40–1,91 μmol/l (0,34–1,65 μg/ml) értéknek bizonyult (21). A CoQ₁₀ pótlása kedvezően befolyásolta primer CoQ₁₀-hiány során fellépő klinikai tünetek bármelyikét (24), de amíg az izomrendellenességek és a nephropathia javulása szembeötlő volt, sőt olykor teljes, az agyi tünetek csak már irreverzibilisek, illetve a vér-agy-gáton az exogén CoQ₁₀ rosszul jut át (14–18).

A CoQ₁₀-pótlás hatásaival kapcsolatosan ugyanakkor több intenzív kutatás alatt álló tisztázandó kérdés van, pl. a dózis-plazmaszint változásának lineáris/nem lineáris összefüggése, a kiindulási alacsonyabb/magasabb CoQ₁₀ plazmaszint befolyásoló hatása, az egyensúlyi állapot kialakulásának ideje, a szupplementáció elhagyása utáni plazmaszint-csökkenés időbeli lefutása és a plazmaszintek és különféle szövetek CoQ₁₀-tartalmának összefüggése (18).

Vélhetően az olajos szuszpenziót tartalmazó lágy gél kapszulák szívódnak fel legjobban (18). Az exogén CoQ₁₀ a plazmából a szövetekhez kerül, észlelhető entero-hepatikus körforgás is. Egy vizsgálatban napi 300 mg-ot adtak két héten keresztül. A szubsztitúció megszakítása után mintegy 33 órával a plazmaszint csökkenni kezdett, de egy hónappal később még mindig 74%-kal volt magasabb a kiindulási értéknél, sőt a kiindulási plazmaszint csak 6 hónappal később tért vissza (22).

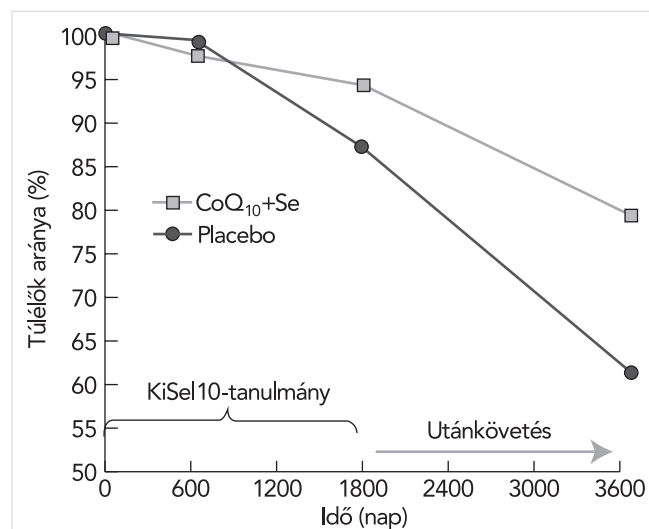
Legtöbb CoQ₁₀-et a marha és disznó belsőségek, a szardínia és a vörös húsú halak, az olajok és az olajos magvak tartalmazzák, a táplálékkal bevitelét azonban csak napi 3–5 mg-ra becsülik (18, 19, 23). Mivel a CoQ₁₀ veleszületett hiányállapotai kedvezően reagáltak a molekula szubsztitúciójára, a kutatók figyelmé arra irányult, hogy milyen más kórfolyamatokban lehetne kedvező hatást elérni a CoQ₁₀ pótlásával. Ígéretesnek tűnt a hipertónia kezelése (24, 25), de az utolsó Cochrane-elemzés ezt nem tudta megerősíteni (26). A koleszterin és a kinonok szintézise egy darabig közös úton történik, a statinok pedig a szintézist még ennek a közös útnak az elején, a mevalonsav kialakulásának szintjén gátolják. A statinvizsgálatokban a koleszterincsökkenés mellett CoQ₁₀-csökkenést is feltártak. A HMG-CoA-reduktáz gátlása során az izomzattal kapcsolatosan alkalmanként kedvezőtlen szövődmények észlelhetők, ám ezeket a CoQ₁₀-bevitel nem csökkentette (27). A statinkezelés során feltételezhetően akkor helyes a CoQ₁₀ pótlása, ha a kiindulási plazmakoncent-

ráció túlzottan alacsony. Ilyen társult állapot pl. éppen a szívégtelenség, amelyet azért kell kiemelni, mert a rosuvastatinnal végzett nagy esetszámú, randomizált CORONA-tanulmányban az alacsonyabb CoQ₁₀-szintű szívégtelen betegeken észlelték a legrosszabb prognózist az egyváltozós elemzés alapján. A többváltozós statisztikai elemzés szerint azonban ebben a tanulmányban az alacsony koenzim-Q₁₀-szint nem volt független előjelzője a klinikai kimenetelnek (28).

A koenzim-Q₁₀-pótlás bizonyítékai

A KiSel-10 (Intervention With Selenium and Q₁₀ on Cardiovascular Mortality and Cardiac Function in the Elderly Population in Sweden) vizsgálatban (1. ábra) egy vidéki svéd régióban élő, idős lakosságban 222-en placebo, 221-en pedig napi 2×100 mg CoQ₁₀ kapszulát (Caps. Bio-Quinon®) és napi 200 μg szerves kötésben levő szelén tablettát (Tabl. SelenoPrecise®) kaptak (29). A tanulmány 5,2 éven keresztül tartott. A szív- és érrendszeri halálozás 28/222 (12,6%) volt a placebo-csoportban és 13/221 (5,9%) az aktív szerrel kezelt csoportban, amely szignifikáns különbség (χ²: 5,97, p=0,015) és jelentős mértékű, 55%-os csökkenésnek felel meg. Az összhálaózás csökkenése nem érte el a szignifikancia szintjét. Az NT-proBNP plazmakoncentrációja a placebo-csoportban nőtt, az aktív szerrel kezelt csoportban nem változott, a különbség szignifikáns (p=0,014). A vizsgálat végén az aktív kezelési csoport résztvevői nagyobb arányban voltak a magasabb ejekciós frakciójú osztályokban, mint a placebo-csoport tagjai.

Lehetőség nyílt arra, hogy a KiSel-10-tanulmányba bevont személyek sorsának alakulását a kezelés után is kövessék (30). Azt találták, hogy a szív- és érrend-



1. ÁBRA. A kardiovaszkuláris mortalitás alakulása 10 év alatt a KiSel10-tanulmány követése szerint (CoQ₁₀: koenzim-Q₁₀, Se: szelén) (29, 30. alapján)

széri mortalitás a placebo csoportban 86/222, az aktív karon 46/221 volt (χ^2 : 17,01, $p < 0,0001$). Ez 38,6% vs. 20,8%-nak felel meg. Ha a kardiovaszkuláris mortalitás alakulását egyetlen ábrában ábrázoljuk, fel kell figyelni arra, a két csoport mortalitása az idő múlásával egyre jobban eltér egymástól és a kezelés lezárulása után sem állt meg ez a folyamat! Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy az idős szervezet 5,2 éven keresztül való feltöltése szelénnel és nagy dózisu CoQ₁₀-zel a metabolikus memória analógiájára igencsak megtérül.

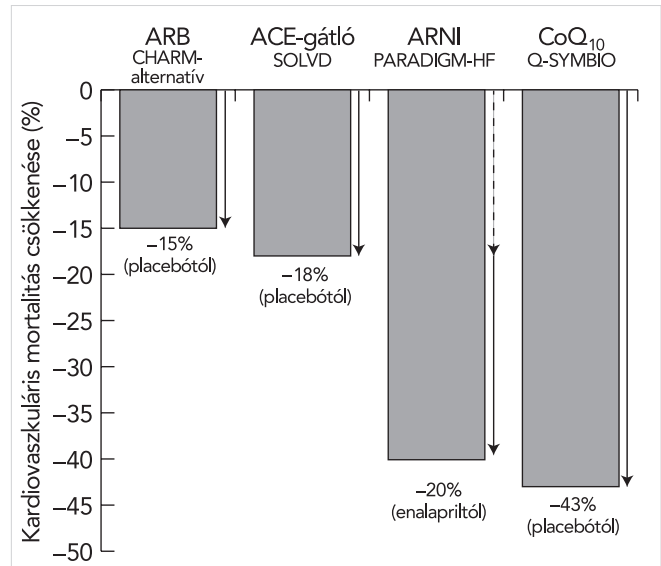
Megvizsgálva a szívelégtelenségben adott CoQ₁₀ hatékonyságát, két metaanalízis és egy Cochrane-kutatás szerény, de szignifikáns javulást észlelt a CoQ₁₀ plazmaszintekben, bal kamrai ejekciós frakcióban, a perctérfogatban, a NYHA osztályokban és az életműnségben (31–33). A Q-SYMBIO (CoQ₁₀ as adjunctive treatment of chronic heart failure focusing on changes in SYMptoms, Blomarker status, and long-term Outcome) tanulmányt a CoQ₁₀ szívelégtelenségre gyakorolt hatásának tisztázása érdekében szervezték meg (34). A résztvevő 17 központ Dániából, Svédországból, Ausztriából, Szlovákiából, Lengyelországból, Magyarországból, Indiából, Malajziából és Ausztráliából került ki.

Q-SYMBIO-tanulmány

A Q-SYMBIO-tanulmányba csak súlyos, NYHA III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő beteget lehetett bevonni, miután a vizsgálók az érvényben levő szívelégtelenség ajánlásoknak megfelelően a javasolt gyógyszereket bevezették és dózisukat a tolerált maximális szintig feltittrálták. Amennyiben a beteg állapota nem javult, akkor kerülhetett sor a randomizációra. A 420 beválasztott beteg közül véletlenszerűen vagy 3×100 mg CoQ₁₀-et (202 beteg), vagy placebót (218 beteg) kaptak két éven át (35).

A primer végpontot (kórházi felvétel a szívelégtelenség rosszabbodása miatt, szív- és érrendszeri halál, sürgős szívtranszplantáció, vagy mechanikus keringéstámogatás) 29 beteg (14%) érte el a CoQ₁₀ betegcsoportban és 55-en (25%) a placebo csoportban ($p=0,003$), a kockázatcsökkenés 43% volt. Szignifikáns mértékben, 42%-kal ($p=0,035$) csökkent az összmortalitás, a CoQ₁₀ csoportban 21 beteg, a placebo csoportban 39 beteg halt meg, valamint 43%-kal a szív-ér rendszeri halálozás ($p=0,039$). Egy NYHA funkcionális osztály javulása a CoQ₁₀ csoportban 86, a placebo csoportban 68 esetben ($p=0,028$) volt. A tanulmány során nemkívánatos események előfordulása a következő volt: CoQ₁₀: 26, placebo: 41 ($p=0,11$). Kritikaként a betegszámot kell megemlíteni, amely elmaradt a nagy szívelégtelenség tanulmányokétól.

Szívelégtelenségben a CoQ₁₀ hatásai korábban elsősorban megfigyeléseken alapultak. A két randomizált CoQ₁₀-tanulmány, a kardiovaszkuláris prevenció vizsgálatára szervezett KiSel-10 és a szívelégtelenség kezelését kiegészítő Q-SYMBIO eredményei egymást támogatják (29, 35). A Q-SYMBIO volt az első nagy



2. ÁBRA. A szívelégtelenségben elért kardiovaszkuláris halálozás csökkentése randomizált kontrollált tanulmányokban (35, 41 alapján) ARB versus placebo (CHARM-alternatív, candesartan), ACE-gátló versus placebo (SOLVD, enalapril), ARNI versus ACE-gátló (PARADIGM-HF) és CoQ₁₀ versus placebo (Q-SYMBIO)

dózisú, randomizált, kontrollált CoQ₁₀ morbiditás/mortalitás vizsgálat szívelégtelenségben, eredménye pedig bőven eléri a nagy ACE-gátló/bétareceptor-blokkoló tanulmányokét. A végeredmény magyarázata talán az lehet, hogy mivel a CoQ₁₀ nélkülözhetetlen az ATP termeléséhez és idősebb korban, továbbá szívelégtelenségben a szervezet CoQ₁₀-szintje alacsony, a pótlás csökkentené a szívizomsejt energiaszükséglete és a kínálat közötti különbséget (36, 37). Ehhez járulhat hozzá a CoQ₁₀ antioxidáns hatása, amely a szabad gyökök által okozott szívizomsejt-károsodást mérsékelheti (38). Az eddigi kutatások alapján bizonyítottan tekinthető, hogy szívelégtelenségben az alacsony CoQ₁₀-nek fontos, a halálozást előjelző szerepe van, hasonlóan a BNP/NT-proBNP-hez (39, 40) (2. ábra).

Koenzim-Q₁₀ alkalmazásával nyert hazai tapasztalatok szívelégtelenségben

Magyarország a nagy kardiovaszkuláris kockázatú európai országok közé tartozik (54). A szívelégtelenség világszerte hozzávetőleg 26 millió embert érint, Európában a prevalencia országonként változóan 1-2% közötti (42). Egy felmérés szerint Magyarországon a XXI. század elején a szívelégtelenség prevalenciája kb. 1,6% (43).

Az Európai Unióban Magyarországon a 100 mg CoQ₁₀ tartalmú Myoqinon®-t gyógyszerként törzskönyvezték a szívelégtelenség kiegészítő kezelésére (alkalmazási előírás Országos Gyógyszerészeti Intézet engedélyszáma: 2513/40/05. Ez azért fontos előrelépés a CoQ₁₀

történetében, mert a gyógyszerekkel szemben támasztott formulázási, farmakokinetikai, farmakodinámiás elvárásoknak nem kell megfelelnie egy táplálékkiegészítő készítménynek. A gyógyszerként törzskönyvezett CoQ₁₀ tartalmú készítmény azonban egyrészt megfelelt ezen követelményeknek, másrészt pedig hatékonyságát randomizált kontrollált tanulmány igazolta (34, 35).

1. eset

A CoQ₁₀ alkalmazásával kapcsolatos első tapasztalatokat a Q-SYMBIO-vizsgálat adta meg. Egy 1936-ban született nőbeteg bevonása 2008-ban történt. A számítógépes archiválás miatt a beteg kórtörténete jól dokumentált. Testmagasság: 156 cm, utolsó testsúly: 48 kg. Anamnézisben 2000-ben szívinfarktus, 2008-ig folyamatosan progrediáló panaszokkal és tünetekkel járó szívelégtelenség, 2008. VI. pitvarfibrilláció, szívelégtelenség (NYHA IV.), gyógyszeres kezelés beállítása, majd 3 hónapon keresztül az alkalmazott kezelés dózisének feltitrálása történt. Így kevés javulás volt csak elérhető, megmaradt a NYHA III-IV. stádium, ezt követően került sor a beválasztásra a Q-SYMBIO-vizsgálatba. A tanulmány lezárása után anyagi megfontolások miatt 2×100 mg CoQ₁₀-et szedett. A beteg gondozása 2017. VI. hónapig folyamatosan történt, az utolsó évben háromszor került sor hospitalizációra súlyos folyadékretenció miatt. Ezek háttere minden esetben a kacs diuretikum dózisének túlzott csökkentése, illetve a főlegesen nagy fizikai aktivitás kipróbálása volt. Intravénás furosemid kezelés állapotát mindig rendezte, utolsó hazamenetelkor NYHA stádiuma II-III. volt. Ezután pár hónappal melaena, ileus tünetei között hunyt el. A beteggondozás során a mindenkori hemodinamikai paramétereknek (szívfrekvencia, önvérnyomásmérés eredménye), életminőségnek (NYHA-besorolás), klinikai tüneteknek (lábszárödéma), laboratóriumi leleteknek (elsősorban a vesefunkciónak) megfelelően kellett változtatni a kezelést, az alkalmazott gyógyszerek dóziséit. A 3. ábra mutatja a beteg lineáris ejekciós frakciójának alakulását. 2 évig erőteljes javulás volt észlehető (37%-ról 56%-ig), ezzel párhuzamosan hely-

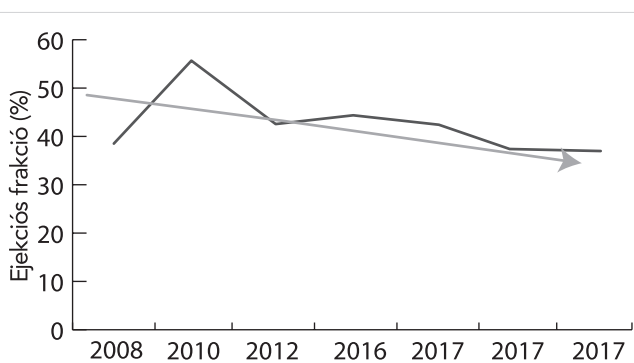
reállt a sinusritmus, majd lassan fokozatosan csökkent a szisztolés funkció a vizsgálatba való beválasztás körüli értékre és később visszaállt a pitvarfibrilláció is. A bal pitvar nagysága 8 éven keresztül változatlan maradt (55 mm), majd fokozatos dilatáció volt megfigyelhető, 75 mm-ig. Kilenc év alatt a szérumban kreatinin 98 µmol/l-ről 110 µmol/l-ig romlott. A szérumban nátriumszint 138–148 mmol/l, a szérumban káliumszint pedig 3,7–5 mmol/l között ingadozott. Az utolsó javasolt kezelés a következő volt: reggel 25 mg spironolacton, 2×2,25 mg ramipril, 1×0,625 mg bisoprolol, 1×80 mg furosemid, másnaponta 50 mg ethacrynsav, 2×600 mg kálium, napi váltásban 1-0,5-1-0,5 mg acenocumarol, 1×100 mg allopurinol, 2×100 mg Koenzim-Q₁₀. 2017-ben derült ki a Q-SYMBIO biztonsági kódja, ennek alapján a beteg a CoQ₁₀ csoportban volt, tehát 2008-tól szedte folyamatosan a nagy dózisé ubikinont. A beteg állapotának kedvező javulása annyira szembeötlő volt, hogy az eset ismertetése még azelőtt megtörtént, hogy a Q-SYMBIO-besorolása ismert lett (44).

A Q-SYMBIO-tanulmány lezárása és az eredmények ismertetése után a szívelégtelenség miatt kezelt betegeknek az ajánlásban javasolt gyógyszeres kezelés beállítását követően, amennyiben nem észlelhető javulás a beteg állapotában, vagy a javulás mértéke csupán olyan kicsi, hogy az nem jelent a beteg számára érdemi életminőség-változást, vagy a kezelés ellenére a beteg állapota romlik, az orvosnak érdemes végiggondolnia alternatív kezelési lehetőségeket, így pl. a CoQ₁₀ alkalmazását is. Ezt példázza a 2. eset.

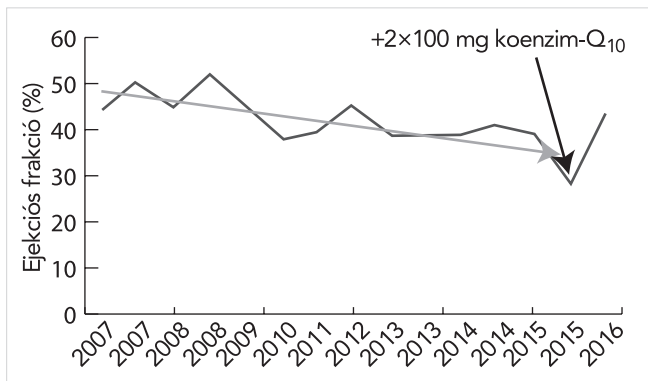
2. eset

Egy 1931-ben született nőbeteg testmagassága: 162 cm, utolsó testsúlya: 58 kg. Anamnézisében a következő szerepel: 1990 óta ismert hipertónia, kb. 2005 óta típusos mellkasi fájdalom/stabil angina pectoris, amelyet eltitkolt környezete elől, 2007. II. hóban palpítáció-érzés lépett fel, majd III. hóban került sor klinikai felvételére új keletű pitvarfibrilláció, szívelégtelenség (NYHA III/IV.) miatt. Típusos előkészítés után IV. hóban sikeres elektromos kardioverzió történt. A pitvarfibrilláció 2012-ben tért vissza, a gondozás során az interventricularis septum fokozatosan hypoakinetikussá vált, rákérdezésre a beteg anginás panaszokat említett, de a megfelelő felvilágosítás ellenére nem kívánta a koronarográfiát. Végül 2015-ben orthopnoe lépett fel, a lineáris ejekciós frakciója a kezdeti 49%-ról 28%-ra csökkent. Ekkor került sor a CoQ₁₀ bevezetésére. 2017-ig állapota folyamatosan javult, folyadékretencióját kiürítette, ejekciós frakciója 42%-ra javult (4. ábra).

Utolsó kezelés: reggel 1,5 tabletta 2,5 mg-os bisoprolol, reggel 0,625 mg enalapril, 2×12,5 mg spironolacton, reggel 0,125 mg digoxin (minden harmadik nap 0,0625 mg), 2×35 mg trimetazidin retard, másnaponta 20 mg furosemid (túlzott lábszárödéma esetén +40 mg), napi váltásban 1-1,5-1-1,5 mg acenocumarol, este 20 mg simvastatin, 2×100 mg koenzim-Q₁₀.



3. ÁBRA. A beteg bal kamrai ejekciós frakciójának változása a gondozás során: 2 évig javulás, majd lassan visszatért a kiindulási alacsony szintre



4. ÁBRA. A beteg bal kamrai ejekciós frakciójának változása a gondozás során

A betegben valószínűleg posztinfarktusos remodelling okozta szívelégtelenség észlelhető. 8 éven keresztül tartó kardiológiai gondozás után lépett fel a szívelégtelenség NYHA IV. stádiuma. Végső lehetőségként került sor a CoQ₁₀ alkalmazására, amely mellett elérhető volt az ejekciós frakció javulása és a NYHA II-III. közötti állapot stabilizálása (közlés alatt).

3. eset

Egy 44 éves férfi beteg korábbi anamnézisében említésre méltó betegség nem szerepelt. 2014 szeptemberében banális felső légúti infekciónak kapcsán lábszár-démát észleltek, amely orális kacsdiuretikum adása mellett megszűnt. Két hónappal később köhögés, fulladás, csökkent terhelhetőség miatt jelentkezett orvosánál, aki dilatált szívet, hydrothoraxot és keskeny QRS-tachycardiát észlelt. Az echokardiográfia csökkent balkamra-funkciót (EF: 32%), dilatált üregeket, jelentős mértékű mitralis és tricuspidalis regurgitációt írt le. A cardiomyopathia etiológiájának tisztázása céljából koronarográfia történt negatív eredménnyel. A súlyosan romló általános állapot miatt felmerült az ICD, sőt a szívtranszplantáció lehetősége is, végül az állapot hátterében elektrofiziológiai vizsgálat során fokális pitvari tachycardia igazolódott, amely gyors és lassú pályán felváltva vezetődött le. A bal pitvari septum anterior részén találták meg a legkorábbi aktivációt, amelyet sikerrel abláltak.

A szívelégtelenségben alkalmazott gyógyszeres kezelés dózisait lépcsőzetesen a tolerált maximumra titrálták, kibocsájtáskor a beteg a következő kezelést kapta: 2x5 mg ramipril, 2x12,5 mg carvedilol, 2x25 mg spironolacton, 2x100 mg CoQ₁₀, 2x100 mg allopurinol, naponta 40 mg furosemid és 600 mg kálium, napi váltásban 5-7,5 mg warfarin.

Egy évvel később az echokardiográfia a szisztolés és diasztolés bal kamrai átmérők csökkenését, a balkamra-funkció jelentős mértékű javulását mutatta (ejekciós frakció 37%-ról 52%-ra nőtt), a mitralis és tricuspidalis regurgitáció mértéke nagymértékben csökkent. A korábban jelentősen emelkedett NT-proBNP-érték normalizálódott (187 pg/ml). A beteg szívelégtelenségének

hátterében mindezek alapján tachycardia-indukálta cardiomyopathiát véleményeztek (45).

4. eset

Egy 61 éves nőbeteg anamnézisében hipertónia, 2-es típusú diabetes mellitus, 2009-ben elszenvedett, ST-elevációval nem járó szívinfarktus (NSTEMI) szerepelt. Utóbbi miatt megtörtént a jobb artéria koronária percutan intervenciója is. Két évvel később ismét akut koronária szindróma gyanúja miatt szállították kardiológiai osztályra. Az EKG V₁₋₆ elvezetésekben 2-5 mm-es ST-elevációt ábrázolt. Az echokardiográfia tágabb bal szívfelet (bal kamra végdiasztolés átmérő [DD]: 57 mm, végszisztolés átmérő [DS]: 41 mm), elvékonyodott septumot, aszimmetrikus balkamra-kontrakciót, jelentős mértékben csökkent szisztolés balkamra-funkciót (ejekciós frakció [EF] 28%), anterior fal csúcsi és középső harmadának akinézisét, az anterior fal basalis részének hipokinézisét, valamint az inferior fal hipokinézisét, II-III. fokú mitralis regurgitációt tárt fel. ST-elevációval járó szívinfarktus (STEMI) (anterior, szubakut) gyanú miatt azonnal koronarográfia történt, amelyen a bal elülső leszálló koronária ág (LAD) proximális harmadának trombotikus elzáródása volt látható. A 2009-ben behelyezett RCA-stent jól vezetett. A LAD-ot rekanalizálták, a thrombust eltávolították, majd a proximális harmadba bevonat nélküli fémstentet (BMS) helyeztek. A gyógyszeres kezelés megkezdése és a beteg állapotának stabilizációja után rehabilitációs osztályra helyezték át.

A rehabilitációt követően a beteget három hónap után kontrollvizsgálatra visszarendelték, aki panaszként említette csökkent fizikai terhelhetőségét, fáradékony-ságát, effort dyspnoéját. RR: 105/70 Hgmm, szívfrekvencia 72/perc volt. Az echokardiográfia tágabb bal szívfelet, csökkent szisztolés balkamra-funkciót (EF: 39%), akinetikus septumot, inferior hipokinézist, közép-súlyos mitralis regurgitációt látott. A kezelést (100 mg acetilszalicilsav, 75 mg clopidogrel, napi 2 mg acenokumarol, 2x10 mg enalapril, reggel 5 mg bisoprolol, napi 20 mg furosemid, napi 12,5 mg chlortalidon – már nem kapható hazánkban –, napi 1200 mg kálium chloratum, 5 mg/24 óra glicerin-trinitrát, este 80 mg atorvastatin, 25 mg eplerenon, 2x40 mg pantoprazol) 100 mg CoQ₁₀ adásával bővítették. Három hónapos kontrollvizsgálata során elmondása szerint a panaszai jelentős mértékben csökkentek, funkcionális besorolása NYHA II-re javult (46).

5. eset

Egy 66 éves férfi beteg 2016-ban felső légúti fertőzészt követően jelentkező terheléses nehézlégzés és ödémaképződés miatt került kórházi felvételre. Anamnézisében évtizedek óta fennálló, enyhe-középsúlyos hipertónia szerepelt. 2008-ban szívritmuszavar kapcsán dilatatív cardiomyopathiát (DCM) igazoltak, amely 4:1 arányú pitvarlebegéssel szövődött. Amiodaron kezelés



5. ÁBRA. A Myoqinon fogyasztás Magyarországon 2007–2016 között (48)

mellett sinusritmusa helyreállt, de ezt követően a beteg nyolc éven át nem jelentkezett ellenőrzésre.

Az aktuális kórházi felvétel alkalmával klinikuma NYHA III. stádiumú szívelégtelenségnek felelt meg. A felvételi EKG 100/perc kamrafrekvenciájú, 2:1 arányú pitvarlebegést regisztrált. A szívultrahang-vizsgálat szerint a bal pitvar 57 mm, a jobb pitvar 61 mm, az ejekciós frakció 13% volt. Emellett kiterjedt falmozgászavarok – anteroseptalis akinezis és inferior hipokinezis – ábrázolódtak. A módosított kezelés a következő lett: 1×100 mg allopurinol, 1×25 mg metoprolol, 1×200 mg amiodaron, 1×40 mg furosemid, +600 mg kálium, 1×25 mg spironolacton, 1×5 mg ramipril, 1×20 mg atorvastatin, 3×100 mg CoQ₁₀. Az ödéma és a nehézlégzés gyorsan megszűnt, a pitvarlebegés változó átvezetésűvé vált normális kamrafrekvenciával, így végeredményben NYHA II. stádium volt elérhető. A diagnosztikus koronarográfia koszorúér-szűkületet nem mutatott. A pitvarlebegés kardioverziója megtörtént, a beteg sinusritmusa azóta is stabil.

Kontrollvizsgálaton a beteg 3 hónappal később jelentkezett. Ekkori echokardiográfiás leletén a bal pitvar végdiasztolés átmérője 66 mm, a jobb pitvaré 60 mm, a bal kamrai ejekciós frakció 32% volt. Az anteroseptalis akinezis hipokinezissé mérséklődött. A sinusritmus stabilan 50–60/perc, a beteg állapota továbbra is NYHA II. stádiumnak felelt meg (47).

6. eset

Egy 73 éves hipertóniás férfi beteg 2010-ben anterior STEMI-t szenvedett el, ami miatt LAD-stentelés történt. Ennek ellenére iszkémiás cardiomyopathia alakult ki, a szívüregek kitágultak, a szisztolés balkamra-funkció 20%-ra csökkent. 2016-ban került sor a szívelégtelenség okozta panaszok és tünetek miatt rehabilitációs kezelésére. Hatperces járástávolsága ekkor 120 méter volt, lépcsőn járni nem tudott.

Az echokardiográfiás felvétel szerint a bal pitvar 68 mm, a jobb pitvar 64 mm, a bal kamrai ejekciós frakció 15% volt, a laterális fal kivételével hipo- és akineti-

kus falmozgászavar volt észlelhető. A laborleletek enyhe fokú, de később rendeződő hyponatraemiát (133 mmol/l) és beszűkült vesefunkciót (kreatinin: 138–164 μmol/l) igazoltak.

A beteg felvételtől gyógyseres kezelése a következőkből állt: 1×100 mg acetilszalicilsav, 1×125 mg furosemid, 1×5 mg bisoprolol, 1×20 mg pantoprazol, 1×20 mg rivaroxaban, 1×600 mg kálium.

Gyógytorna életmódprogramba történt bevonása, a kezelés pedig 1×25 mg spironolactonnal és 3×100 mg CoQ₁₀-zel bővült. Ezt követően már a harmadik napon jelentősen javuló közérzetről számolt be. Három héttel később, a hazabocsátás előtti állapotfelmérésen hatperces járástávolsága 300 méterre emelkedett, és már két emeletet képes volt megtenni. NYHA II. funkcionális állapotban került haza (47).

Következtetések

Magyarország részt vett a Q-SYMBIO-tanulmányban és az OGYI vizsgálatban alkalmazott CoQ₁₀ készítményt gyógyszerként regisztrálta. A gyógyszerfelírási szokások módosulása a tanulmány eredményeinek közlése után figyelhető meg (5. ábra). A hazai tapasztalatok szerint a tartós, nagy dózisú CoQ₁₀ megkezdése a guideline-okban előírt kezelés kiegészítésére bármely etiológia esetén szóba jöhet. A klinikai esetszemlések természetesen mindig sok szubjektív tényezővel színezettek, a randomizált Q-SYMBIO-tanulmány betegszáma pedig kicsi. Amennyiben az eddigi eredményeket más, megismételt, vagy nagyobb esetszámú vizsgálatok is alátámasztják, akkor a CoQ₁₀ rendkívül értékes lesz a szívelégtelenség alapkezelésében, az indikáció osztályba sorolását pedig éppen a nagy esetszámú tanulmányok eredménye alapján lehet majd meghatározni.

Irodalom

- Zhang Y, Aberg F, Appelkvist EL, et al. Uptake of dietary coenzyme Q supplement is limited in rats. *J Nutr* 1995; 125: 446–53. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/125.3.446>
- Barshop BA, Gangotri JA. Analysis of coenzyme Q in human blood and tissues. *Mitochondrion* 2007; 7(suppl): S89–S93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2007.04.002>
- Crane FL, Hatefi Y, Lester RL, Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1957; 25: 220–1. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(57\)90457-2](https://doi.org/10.1016/0006-3002(57)90457-2)
- Littaru GP, Ho L, Folkers K. Deficiency of coenzyme Q10 in human heart disease. I. *Int J Vitam Nutr Res* 1972; 42: 291–305.
- Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature* 1961; 191: 144–148. DOI: <https://doi.org/10.1038/191144a0>
- Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1660: 171–199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2003.11.012>
- Ericsson J, Dallner G. Distribution, biosynthesis, and function of mevalonate pathway lipids. *Subcell Biochem* 1993; 21: 229–72. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2912-5_11

8. Sohal RS, Forster MJ. Coenzyme Q, oxidative stress and aging. *Mitochondrion* 2007; 7(Suppl): S103–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2007.03.006>
9. Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion* 2007; 7(Suppl): S41–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2007.02.006>
10. Bello RI, Kagan VE, Tyurin V, et al. Regeneration of lipophilic antioxidants by NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1. *Protoplasma* 2003; 221: 129–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00709-002-0068-x>
11. Bindoli A, Valente M, Cavallini L. Inhibition of lipid peroxidation by alpha-tocopherolquinone and alpha-tocopherol-hydroquinone. *Biochem Int* 1985; 10: 753–61.
12. Söderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G. Lipid compositions of different regions of the human brain during aging. *J Neurochem* 1990; 54: 415–23. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1990.tb01889.x>
13. Ogasahara S, Engel AG, Frens D, Mack D. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86: 2379–82. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.86.7.2379>
14. Acosta MJ, Vazquez Fonseca L, Desbats MA, et al. Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1857: 1079–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.03.036>
15. Potgieter M, Pretorius E, Pepper MS. Primary and secondary coenzyme Q₁₀ deficiency: the role of therapeutic supplementation. *Nutr Rev* 2013; 71: 180–188. DOI: <https://doi.org/10.1111/nure.12011>
16. Quinzii CM, Hirano M. Primary and secondary CoQ(10) deficiencies in humans. *Biofactors* 2011; 37: 361–365. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.155>
17. Montini G, Malaventura C, Salviati L. Early coenzyme Q₀ supplementation in primary coenzyme Q₁₀ deficiency. *N Engl J Med* 2008; 358: 2849–2850. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc0800582>
18. Varela-López A, Giampieri F, Battino M, Quiles JL. Coenzyme Q and Its Role in the Dietary Therapy against Aging. *Molecules* 2016; 21: 373. doi: 10.3390/molecules21030373. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21030373>
19. Serebruany VL, Ordonez JV, Herzog WR, et al. Dietary coenzyme Q10 supplementation alters platelet size and inhibits human vitronectin (CD51/CD61) receptor expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: 16–22. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005344-199701000-00003>
20. Jeejeebhoy F, Keith M, Freeman M, Barr A, et al. Nutritional supplementation with MyoVive repletes essential cardiac myocyte nutrients and reduces left ventricular size in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2002; 143: 1092–100. DOI: <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.121927>
21. Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q₁₀: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res* 2006; 40: 445–53. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715760600617843>
22. Hosoe K, Kitano M, Kishida H, et al. Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007; 47: 19–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.07.001>
23. Langsjoen PH, Langsjoen AM. The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q₁₀. A review of animal and human publications. *Biofactors* 2003; 18: 101–111. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.5520180212>
24. Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 297–306. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002138>
25. Ho MJ, Bellusci A, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q₁₀ for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; (4): CD007435. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007435.pub2>
26. Ho MJ, Li EC, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q₁₀ for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Mar 3; 3: CD007435. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007435.pub3>
27. Banach M, Serban C, Sahebkar A, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 24–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.08.021>
28. McMurray JJ, Dunselman P, Wedel H, et al. CORONA Study Group: Coenzyme Q₁₀, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatin multinational study in heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1196–1204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.075>
29. Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, et al. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q₁₀ supplementation: a 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1860–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.156>
30. Alehagen U, Aaseth J, Johansson P. Reduced Cardiovascular Mortality 10 Years after Supplementation with Selenium and Coenzyme Q₁₀ for Four Years: Follow-Up Results of a Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial in Elderly Citizens. *PLoS One*. 2015 Dec 1; 10(12): e0141641. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141641>
31. Sander S, Coleman CI, Patel AA, et al. The impact of coenzyme Q₁₀ on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 464–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.03.007>
32. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 268–275. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040741>
33. Madmani ME, Yusuf Solaiman A, Tamr Agha K, et al. Coenzyme Q₁₀ for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jun 2; 6: CD008684. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008684.pub2>
34. Mortensen SA. Overview on coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of “Q-symbio” – a multinational trial. *Biofactors* 2003; 18: 79–89.
35. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, et al. Q-SYMBIO Study Investigators: The effect of coenzyme Q₁₀ on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 641–649. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.06.008>
36. Folkers K, Vadhanavik S, Mortensen SA. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q₁₀. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985; 82: 901–4.
37. 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* 1998; 12: 347–353. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1007764616025>
38. Seneş M, Erbay AR, Yilmaz FM, et al. Coenzyme Q₁₀ and high-sensitivity C-reactive protein in ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 382–386. DOI: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.061>
39. Sander S, Coleman CI, Patel AA, et al. The impact of coenzyme Q₁₀ on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 464–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.03.007>
40. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1435–1441. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.044>
41. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
42. [https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Web/Congresses/Sli-des/Heart failure 2015/1183](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Web/Congresses/Sli-des/Heart%20failure%202015/1183) (letöltve 2017. V. 16.)
43. Tomcsányi J, Tóth E. Szívelégtelenség epidemiológiája és terápiája Magyarországon a XXI. század elején *Cardiologia Hungarica* 2012; 42: 155–162.
44. Nagy V. Súlyos szívelégtelenségben tartós Koenzim-Q₁₀ kezelés szükséges. *Cardiologia Hungarica* 2011; 41(supplementum K): K21–22.
45. Borbély A, Clemens M, Jenei Cs, et al. Szívtranszplantáció vagy abláció? Tachycardia-indukálta cardiomyopathia. *Cardiologia Hungarica* 2017; 47: 125–131. DOI: <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2017.47.2.125>
46. Kohut L. A koenzim-Q₁₀-zel szerzett tapasztalatok szívelégtelenségben LAM 2011; 21: 553–557
47. Mohay S, Eke N, Andrásy G. A Koenzim-Q10 kedvező hatásai klinikai gyakorlati tapasztalatok alapján – esetismertetések. In Nagyvizit a kardiológián 2–4. ed. Lipták J. Budapest: Professional Publishing Hungary Kft.; 2017.
48. OEP adatbázis 2017.