

# 淺談CoQ10於心臟衰竭之功效

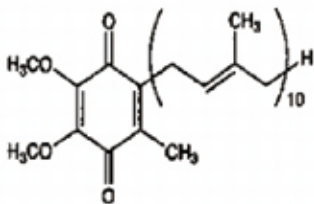
國軍左營總醫院藥劑科藥師 陳立材

國軍左營總醫院醫師 曹明正

## 壹、前言

CoQ10 又稱為 Coenzyme - Q10(CoQ10)，英文名稱為 Ubiquinone 或 Ubidecarenone，中文名稱為輔酶Q 或泛菑。因身體各處都有Q10，所以被稱為泛(Ubi)；且CoQ10是參與細胞呼吸的輔助催化劑，故Co為輔助功能的意思；Q是Quinone的縮寫，是一類與維他命K2(menaquinone)具有共同特徵的脂溶性苯醌類衍生物(benzoquinone compound)，故被又稱為泛菑(Ubiquinone)；10意指其化學結構式的第6位上有一條由10個類戊二烯基(isoprene)構成的側鏈。<sup>1-4,6-7</sup>

CoQ10之化學結構式如圖一所示。



圖一 CoQ10之化學結構式

## 貳、CoQ10發現史

1957年由美國威斯康辛大學的

Frederick Crane博士首先從牛的心臟中分離出。之後英國的Morton教授也在牛肝中找到同樣的物質，並將之命名為泛醌(ubiquinone)。1958年莫克藥廠Karl Folkers博士確定了CoQ10的化學式為2,3 dimethoxy-5 methyl-6 decaprenyl benzoquinone，分子式為C<sub>59</sub>H<sub>90</sub>O<sub>4</sub>、分子量863.36；並且在實驗室合成了這個成分。1970年日本製藥界率先以人工方法大量合成，並實施人體臨床試驗。1972年Karl Folkers博士發表人類心臟病經常伴隨有CoQ10濃度缺乏的臨床現象理論。1978年Peter Mitchell博士明確指出輔酶Q10於細胞能量製造運送中，扮演電子受體的角色。<sup>4-7</sup>

1982年日本核准之醫療適應症為：改善心臟衰竭及預防心臟手術後心律不整的藥品；劑量為30-45mg。但在2001年正式將其列為沒有標示醫療效能的食品原料，改為營養輔助食品。2004年開放可添加在化妝品中。2005年底台灣衛生署將CoQ10由醫藥品列管名單中排除，2006年初公告開放Q10可作為食品原料及產品。每日食用限量為30mg以下。15歲以下小孩、懷孕或哺乳期間婦女則不建議使用。<sup>4-7</sup>

## 參、CoQ10的生理角色與主要功效

CoQ10主要存在人體新陳代謝旺盛且需要高能量以維持運作的器官或組織，如心臟、腎臟、肝臟和骨骼肌細胞等處。其位於細胞內粒線體(Mitochondria)的內膜上；粒線體素有細胞發電機之稱，CoQ10便是擔任電子傳遞鏈（呼吸鏈）上可移動的電子攜帶者、唯一的非蛋白質。主要之生理角色為在粒線體內膜上協助電子的傳遞，以輔助粒線體中的能量物質ATP (adenosine triphosphate) 的產生，讓細胞能量供應系統能快速運作，並且穩定細胞膜結構不受電子或高能量物質的傷害。<sup>1-3</sup>CoQ10會隨體內組織作功所需能量的不同，也會有不一樣的濃度，身體器官的細胞中以心臟、肝臟和腎臟所含的CoQ10濃度最高。因其結構類似脂溶性維他命K而具細胞膜穩定的抗氧化作用<sup>6-7</sup>。

過去許多研究報告皆指出，CoQ10可抑制自由基的產生，減少自由基對粒線體的傷害而有保護細胞的功能；而可用來改善心臟病及神經退化性疾病如巴金森病（parkinson's disease）等。故大部分與CoQ10相關的臨床試驗皆與改善心肌病變(cardiomyopathy)為主題，但近來因醫學美容之蓬勃興起、大量的臨床研究則改導向以Q10改善皮膚粗燥、抗紫外線、清除自由基、降低細胞氧化逆境、延緩老化與腦部病變等為趨勢。但其所有相關之研究文獻實證等級大都在停留在實際功效結果尚未完全確立之C級。<sup>7</sup>

## 肆、CoQ10之實驗劑量、藥動學、交互作用與副作用

### 一、實驗劑量

國外的研究指出，健康成人可安全無虞的食用CoQ10 900mg/day，嚴重心臟病患使用保養應達100mg/day、帕金森氏患者須用到1200 mg/day，才有緩和症狀的效果；至於皮膚的保養須多少劑量則不得而知；一般建議食用劑量為30-60mg/day但在醫師的監控下，治療劑量為100-300mg/day，甚至有高達1200mg/day。<sup>2-3,6</sup>目前藥妝品使用的濃度大多在1%以下，純度不一。

### 二、藥動學

分子量且為結構一疏水性分子之係，而於腸胃道之吸收緩慢，故水溶性之製劑設計則可提高其身體可用率(bioavailability)。另外CoQ10是脂溶性，故口服吸收速率與腸胃道食物中的脂質成分有關，建議與油脂食物一起食用可增加吸收率。大劑量使用時可分佈於全身之組織中、尤其是心臟及腦部之粒線體中。在藥物動力學的相關研究指出，正常人血液中CoQ10的濃度約為0.7~1.0  $\mu\text{g/mL}$ ，健康受試者口服100mg後約5~10小時(平均6.5小時)，血液中濃度會達到第一個尖峰濃度(peak)平均約1.0  $\mu\text{g/mL}$ ，第二個尖峰濃度大約在服藥後的24小時，因而推論CoQ10在口服後會經過一個腸肝循環而不受食物影響；若每天分3次服用100mg/次，4天後

可達一穩定的血液濃度約為 $5.4 \mu\text{g/mL}$ ；CoQ10在體內代謝清除速率慢，代謝後主要分布在肝臟；半衰期約34個小時。<sup>8-9</sup>

### 三、交互作用

#### (一)、CoQ10與statin類降血脂藥

抑制HMG-CoA reductase的Statin類降血脂藥物，藥理機轉為降低膽固醇的生合成，但同時也降低了CoQ10的合成路徑，因而可能降低血漿及血清中的CoQ10值，但相關研究指出橫紋肌內的CoQ10濃度值並不受影響，因此在使用Statins類藥物時，是否要同時使用CoQ10仍應待進一步的研究證實。<sup>7</sup>

#### (二)、CoQ10與降血糖藥

CoQ10可以抑制兒茶酚胺(catecholamine)、因而可能改善胰島素(insulin)的作用進而降低口服藥物的劑量。然而相關研究指出CoQ10與口服降血糖藥如acetohexamide、glyburide、phenformin、tolazamide等一同服用時，會抵銷Q10的吸收與降低血中濃度。另外CoQ10主要在肝臟代謝，並經由膽道排出，肝功能不良或膽道阻塞的病人使用CoQ10前應先徵詢醫師的意見。<sup>8</sup>

#### (三)、CoQ10與抗凝血劑warfarin

CoQ10的結構和維他命K相似，所以可能具有促進凝血之藥理性質；而CoQ10在體外試驗中已被證實具有類似維他命K的性質。因可能降低服用warfarin類藥物的抗凝血作用，病患若同時服用CoQ10時，應常規測量血液凝固時間(prothrombin time - international normalization ratio; PT-

INR)，尤其在使用的 $2$ 週。但目前已有產生CoQ10和warfarin間交互作用的病例報告；幾個案例皆因服用CoQ10而使得INR降低，然而在停用後INR值隨即逐漸恢復正常；故CoQ10可能具有造成血栓併發症的危險性，所以病患應避免同時使用warfarin與CoQ10，但若已合併使用，則應評估使用CoQ10可能造成之不良反應。<sup>9</sup>

#### (四)、副作用

失眠、皮膚疹、頭暈、頭痛、畏光、倦怠、噁心、腹瀉、腹痛、食慾降低、心灼熱感、肝功能異常等為其可能出現之相關副作用。但主要副作用出現在腸胃道的不適感與食慾減低。<sup>6-7</sup>

### 伍、CoQ10於心衰竭功效之文獻蒐尋

方法：以ubidecarenone or ubiquinone or coenzyme Q10 and heart failure or chronic heart failure or congestive heart failure or idiopathic dilated cardiomyopathy為關鍵字；並設定文獻搜尋限制為：英文(english)、臨床試驗(clinical trail)、整合分析(meta-analysis)、隨機控制試驗(randomized controlled trail)、回溯性(review)、人類(humans)，且連結MEDLINE之全文期刊，於美國國家醫學圖書館所提供之共用檢索醫學資料庫(pub-med)中蒐尋相關文獻。

結果：於pub-med內共蒐尋篩選出415篇(回溯性244篇)相關已出版之期刊文獻。剔除與心臟衰竭無直接相關之文獻後，篩選其中之20篇(其中有4篇為系統性回顧之整合分析性文章)，經整理分析及評估後之相關結果摘要，如表一所示。

表一 CoQ10於心臟衰竭功效之相關研究結果評估<sup>10-30</sup>

參考文獻	研究設計 <sup>a</sup>	病人數	平均年齡	NYHA class <sup>b</sup>	伴隨之心臟病 <sup>c</sup>	加入傳統治療藥物中併用之劑量	治療時間	結果 <sup>d</sup>
Langsjoen et al (1985) <sup>10</sup>	DB, PC, crossover	19	ND	III, IV	IDCM	100 mg/day	28 wk	↑ EF、SV
Langsjoen et al. (1990) <sup>11</sup>	open-label long-term	143	ND	III, IV	ND	100 mg/day	6 yr	↑ EF、survival、improved by I or II NYHA,
Permanetter et al (1992) <sup>12</sup>	DB, PC, crossover	25	ND	I,II,III	IDCM	100 mg/day	8 mo	No significant difference in EF、CO、LVEDD
Morisco et al. (1993) <sup>13</sup>	Multicenter, R, DB, PC	641	67	III, IV	ND	2 mg/kg/day	1 yr	↓ lung congestion、cardiac asthma
Langsjoen et al. (1994) <sup>14</sup>	open-label long-term	424	ND	I-III	IDCM,DCM, PDD,HTN, MVP,VHD	75-600 mg/day	8 yr	improved by NYHA class、stopped between 1 and 3 standard drugs
Baggio et al. (1994) <sup>15,16</sup>	Muticenter postmarketing surveillance, open-label	2664	68.5	II,III	ND	50-150 mg/day	3 mo	↓ RR、SBP、DBP、HR、cyanosis, edema、dyspnea
Morisco et al. (1994) <sup>16,17</sup>	R, DB, PC, crossover	6	49.8	II-IV	IDCM,CAD	150 mg/day	4 wk	↑ EF、significantly with rest and peak exercise SV and CO ↑ significantly with rest and peak exercise tolerance
Hofman-Bang et al. (1995) <sup>18</sup>	R, DB, PC, crossover	79	60±10	ND	ND	100 mg/day	3 mo	only slightly improves maximal exercise capacity and the quality of life
Soja et al. (1997) <sup>19</sup>	Meta-analysis of controlled trials (1986 - 1995)	14 trials	ND	ND	ND	60-200 mg/day	ND	↑ EF、SV、CI、EDVI
Soja et al. (1997) <sup>20</sup>	Meta-analysis of RCT (1984 -1994)	14 trials	ND	ND	ND	60-200 mg/day	ND	↑ SV, EF, CO, CI, EDVI
Munkholm et al. (1999) <sup>16,21</sup>	R, DB, PC	22	57	II,III	ND	100 mg/day	12 wk	↑ SI、↓ PAP、PCWP
Watson et al. (1999) <sup>16,22</sup>	R, DB, PC, crossover	27	55	ND	ischemic or IDCM	100 mg/day	3 mo	no significant difference in EF、heart size、heart function or quality of life
Khatta et al(2000) <sup>23</sup>	R, DB, PC	46	67	III, IV	ND	200 mg/day	6 mo	does not affect EF、peak oxygen consumption or exercise duration
Jeejeebhoy et al. (2002) <sup>16,24</sup>	R, DB, PC	41	65.5	II, III	接受過冠動脈繞道手術	150 mg/day	30-45 days	↓ LVEDV in patients with left ventricular dysfunction before revascularization.
Rosenfeldt et al. (2003) <sup>25</sup>	Meta-analysis of RCT (1966 - 2003)	9 trials	ND	ND	ND	ND	ND	non-significant trends towards increased EF and reduced mortality.

參考文獻	研究設計 <sup>a</sup>	病人數	平均年齡	NYHA class <sup>b</sup>	伴隨之心臟病 <sup>c</sup>	加入傳統治療藥物中併用之劑量	治療時間	結果 <sup>d</sup>
Berman M et al. (2004)26	prospective DB	27	ND	ND	末期心臟衰竭 等待心臟移植	60 mg/day	3 months	improvement in the 6-min walk test, ↓ dyspnea、NYHA classification、nocturia、fatigue、No significant changes echocardiography parameters, ANF、TNF blood levels
Soongswang et al.(2005)27	open-label prospective	15	4.4	II,III,IV	IDCM	3.1±0.6 mg/kg/day	9 months	may improve NYHA class CT ratio, shorten ventricular depolarization, but multiple comparisons were taken into consideration, no statistical significant improvement.
Belardinelli et al. (2005)28	DB, PC, crossover	21	ND	II,III	IHD	100 mg/day	4 weeks	improves SWTI at rest and peak dobutamine stress, ↑ LV EF、Peak VO <sub>2</sub> , ↓ LV ESVI
Sander et al. (2006)29	meta-analysis of RCT (1966-2005)	11 trials	ND	NR	ND	60–200 mg/day	6 months	↑ EF、CO、systolic function, profound effect among patients not receiving ACE-I
Belardinelli et al. (2006)30	DB, PC, crossover	23	59±9	II,III	IHD	300 mg/day	4 weeks	significantly improved peak VO <sub>2</sub> 、EDDBA and after exercise training

附註：

- 隨機試驗(randomized, R)、雙盲試驗(double-blind, DB)、交叉試驗(crossover)、隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)、安慰劑控制試驗(placebo-controlled, PC)、無資料(not data, ND)
- NYHA CHF classification(紐約心臟學會之心臟衰竭嚴重度分類)
  - Class I: 身體活動不受限制, 一般活動不會引起疲倦、心悸、呼吸困難、心絞痛
  - Class II: 身體活動輕度受限, 一般活動會引起疲倦、心悸、呼吸困難、心絞痛, 休息時可改善
  - Class III: 身體活動明顯受限, 低於一般活動就會喘
  - Class IV: 執行任何活動都會不舒服, 休息時也會不舒服
- 冠狀動脈疾病 (coronary artery disease, CAD)、先天擴張性心肌病變 (idiopathic dilated cardiomyopathy, IDCM)、缺血性心肌病變 (ischemic cardiomyopathy, ICM)、高血壓 (Hypertension, HTN)、缺血性心臟病 (ischemic heart disease, IHD)、增帽瓣脫垂 (mitral valve prolapse, MVP)、原發性擴張功能不良 (primary diastolic dysfunction, PDD)、瓣膜性心臟病 (valvular heart disease, VHD).
- 血漿心房利鈉因子 (atrial natriuretic factor, ANF)、心輸出量 (cardiac output, CO)、心搏出指數 (cardiac index, CI)、舒張壓 (diastolic blood pressure, DBP)、運動持續時間 (exercise duration, ED)、動脈內皮依賴性血管舒張功能 (endothelium-dependent dilation of the brachial artery, EDDBA)、心臟射出率 (Ejection Fraction, EF)、心舒末期容積指數 (end diastolic volume index, EDVI)、心跳 (heart rate, HR)、左心室收縮/擴張指數 (left ventricular end-systolic (dilated) volume index, LESVI/LEDVI)、收縮時間間隔 (systolic time intervals)、左心室舒張末期內徑 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD) 僧帽瓣內流率 (mitral valve inflow slope and fractional)、尖峰耗氧量 (peak oxygen consumption, POC)、肺動脈壓 pulmonary artery pressure, PAP)、肺毛細血管楔壓 (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)、收縮心室壁厚指數 (systolic wall thickening score index, SWTI)、收縮排出量 (stroke volume, SV)、收縮壓 (systolic blood pressure, SBP)、腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、最大工作能力 (max work capacity, Wmax)

討論：在回顧20篇相關文獻中、經整理評估相關研究結果後發現，有14篇針對不同之心臟功能改善指標之結論較為正面<sup>10-11,13-17,19-21,24,26,28-30</sup>，如：可改善心搏出指數(CI)、心臟射出率(EF)、心舒末期容積指數(EDVI)、收縮排出量(SV)等心臟功能(參見表一及其附註)。另外5篇<sup>12,22-23,25</sup>則覺得無差異性或只有些微的改善<sup>18</sup>。由實證文獻等級為level 1a(systemic review of randomized controlled trail)之參考文獻來看，其中1997年Soja<sup>19</sup>及2003年Sander<sup>20</sup>等人整合分析14個隨機控制實驗，呈現出正面且有意義之收縮排出量(SV)及心輸出量(CO)改善結果(CoQ10 group 76% vs. placebo group 73%)。但2003年由Rosenfeldt<sup>25</sup>等人整合分析9個隨機控制實驗，並未得到正面且有意義之心臟射出率(EF)及死亡率(mortality)之改善結果。在不同等級嚴重程度之各項評估心臟功能改善指標中(參見表一之附註說明)，服用CoQ10後產生之體內血中高濃度並不代表著心臟功能之伴隨有效改善。研究結果顯示、在不同心臟疾病族群、其所併用之治療藥物及CoQ10之劑量之差異性上，所呈現之心臟功能改善效果不一。但針對紐約心臟學會之心臟衰竭嚴重度II-III級(中度)且無缺血性疾病及併用100-200mg/day之病人族群上、似乎可發現較佳之心肌保護性；此可能歸因於患者尚存之心肌功能<sup>16</sup>。此外在大部分的文獻中可發現，長期且/或高劑量添加至標準抗心衰竭藥物療法中併用之心臟功能改善效益性為

佳、且對其副作用之耐受性高；然並不建議CoQ10單獨使用治療於心臟病之患者。

## 陸、結論

雖然大部份的研究結果傾向於CoQ10對心臟功能改善具效益性；但不同研究對象之心衰竭病理因素、實驗人數及研究設計方法之差異性不一，致使CoQ10最後在相關心衰竭臨床治療功效及劑量之角色確立上；仍需更多大型及實驗設計良好的研究來證實；並提升其實證文獻等級。

## 參考資料：

1. Mortensen SA: Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q10(ubiquinone): Clin Investig. 1993;71(8 Suppl):S116-23.
2. Witte KK, Clark AL, Cleland JG: Chronic heart failure and micronutrients: J Am Coll Cardiol, 2001; 37:1765-1774.
3. Bonakdar RA, Guarneri E: Coenzyme Q10: Am Fam Physician. 2005 15;72(6):1065-70.
4. <http://www.nlfd.gov.tw/ShowModule.aspx?tab=435&mtab=DOC&act=Detail&docid=3975>
5. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/coenzymeQ10/HealthProfessional/page3>
6. [藥學雜誌 95期 47](http://www.nlm.nih.gov/medlin-</a></li></ol></div><div data-bbox=)

- eplus/druginfo/natural/patient-coenzymeq10.html
7. <http://www.lutein.com.tw/CoQ10/1.htm>
  8. Levy HB, Kohlhaas HK: Considerations for Supplementing with Coenzyme Q10 During Statin Therapy, *Ann Pharmacother* 2006;40:290-4.
  9. Bhagavan HN, Chopra RK: Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics, *Free Radic Res* 2006;40(5):445-53.
  10. Langsjoen PH, Vadhanavikit S, Folkers K: Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q10, *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82(12):4240-4.
  11. Langsjoen PH, Folkers K: A six-year clinical study of therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10, *Int J Tissue React* 1990;12 (3):169-71.
  12. Permanetter B, Rossy W, Klein G, et al: Ubiquinone (coenzyme Q10) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy, *Eur Heart J* 1992;13(11):1528-1533.
  13. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M: Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig* 1993;71(Suppl 8):s134-6.
  14. Langsjoen H, Langsjoen P, Langsjoen P, et al: Usefulness of coenzyme Q10 in clinical cardiology: a long-term study, *Mol Aspects Med* 1994; Suppl 15:s165-75.
  15. Baggio E, Gandini R, Plancher AC, et al: Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. *CoQ10 Drug Surveillance Investigators. Mol Aspects Med* 1994; Suppl 15:s287-94.
  16. Weant KA, Smith KM: The role of coenzyme Q10 in heart failure, *Ann Pharmacother* 2005;39(9):1522-6.
  17. Morisco C, Nappi A, Argenziano L, et al: Noninvasive evaluation of cardiac hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure: effects of short-term coenzyme Q10 treatment, *Mol Aspects Med* 1994; Suppl 15:s155-63.
  18. Hofman-Bang C, Rehnqvist N, Swedberg K, et al: Coenzyme Q10 as an adjunctive in the treatment of chronic congestive heart failure. The Q10 Study Group, *J Card Fail* 1995;1(2):101-7.
  19. Soja AM, Mortensen SA: Treatment of chronic cardiac insufficiency with coenzyme Q10, results of meta-analysis in controlled clinical trials, *Ugeskr Laeger* 1997;159(49):7302-8.
  20. Soja AM, Mortensen SA: Treatment

- of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials, *Mol Aspects Med* 1997;Suppl 18:s159-68.
21. Munkholm H, Hansen HH, Rasmussen K: Coenzyme Q10 treatment in serious heart failure, *Biofactors* 1999;9(2-4):285-9.
22. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A, et al: Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure, *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1549-52.
23. Khatta M, Alexander BS, Krichten CM, et al. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure, *Ann Intern Med* 2000; 132(8): 636 - 640.
24. Jeejeebhoy F, Keith M, Freeman M, 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(6):1092-100.
25. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, et al: Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure, *Biofactors* 2003;18 (1-4):91-100.
26. Berman M, Erman A, Ben-Gal T, et al: Coenzyme Q10 in patients with end-stage heart failure awaiting cardiac transplantation: a randomized, placebo-controlled study, *Clin Cardiol* 2004 ;27 (5):295-9.
27. Soongswang J, Sangtawesin C, Durongpisitkul K, et al: The effect of coenzyme Q10 on idiopathic chronic dilated cardiomyopathy in children, *Pediatr Cardiol* 2005;26(4):361-6.
28. Belardinelli R, Mucaj A, Lacalaprice F, et al: Coenzyme Q10 improves contractility of dysfunctional myocardium in chronic heart failure, *Biofactors* 2005;25(1-4):137-45.
29. 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(6):464-72.
30. Belardinelli R, Mucaj A, Lacalaprice F, et al: Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure, *European Heart Journal* 2006;27(22):2675-81.

