

КОЕНЗИМ Q₁₀ ЗА ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

А. СТОИМЕНОВА¹, М. МАНОВА¹, А. САВОВА¹, Л. ПЕЙКОВА², Г. ДРАГАНОВ² И Г. ПЕТРОВА¹

¹Катедра "Организация и икономика на фармацията"

²Катедра по фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

COENSIME Q₁₀ FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

A. STOIMENOVA¹, M. MANOVA¹, A. SAVOVA¹, L. PEIKOVA², G. DRAGANOV² AND G. PETROVA¹

¹Department of Social Pharmacy and Pharmacoeconomics

²Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

Резюме. Към момента са регистрирани приблизително 28 млн. европейци със сърдечна недостатъчност. В България са диагностицирани около 200 000 души. 40% от пациентите, които са със сърдечно заболяване и са на възраст над 50 г., са в риск да развият сърдечна недостатъчност. Множество клинични изпитвания показват, че лишаването от сърдечна енергия е най-важният фактор за развитие на сърдечна недостатъчност и аритмии. Настоящата публикация разглежда въздействието на коензим Q₁₀ върху биоенергията при сърдечна недостатъчност въз основа на преглед на публикациите, подкрепящи суплементацията на болни със сърдечна недостатъчност. Анализирани са базите данни PubMed, NICE, Cochrane databases и са подбрани 40 публикации, отговарящи на условията да са рандомизирани клинични проучвания, да включват коензим Q₁₀ самостоятелно или в комбинация с други продукти, както и да представят данни за ефикасността и безопасността на коензим Q₁₀ при болни със сърдечна недостатъчност. Суплементацията с коензим Q₁₀, в допълнение към конвенционалната терапия, значително намалява хоспитализацията поради влошаване на сърдечната недостатъчност и редуцира честотата на сериозните усложнения при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Пациентите със сърдечна недостатъчност могат да възстановят нормалната сърдечна функция при ранно започване на прием на коензим Q₁₀. Отговорност на медицинските специалисти, лекари и фармацевти, е да споделят със своите пациенти наличната информация за терапията на сърдечната недостатъчност в светлината на 30-годишния клиничен опит от приложението на коензим Q₁₀, както и да преоценят стандартите за лечение предвид нарастващите доказателства за биоенергетичната му роля.

Ключови думи: сърдечна недостатъчност, коензим Q₁₀, биоенергия, фармакотерапия

Summary. At present, approximately 28 million Europeans suffer from heart failure. There are 200 000 patients diagnosed with heart failure in Bulgaria. 40% of the patients, who have heart disease and are over the age of 50, are at risk of developing heart failure. Numerous clinical trials have shown that deprivation of cardiac energy is the most important factor for the development of heart failure and irregular heartbeat. This publication reviews the role of coenzyme Q₁₀ on bioenergy in patients with heart failure based on publications supporting supplementation in patients with heart failure. PubMed, NICE and Cochrane databases were searched and the selected 40 publications, containing results from randomized clinical trials, including coenzyme Q₁₀ alone or in combination with other products and providing data on efficacy and safety of coenzyme Q₁₀ in heart failure, were reviewed and discussed. Supplementation with coenzyme Q₁₀, in addition to conventional therapy, significantly reduces hospitalization due to worsening heart failure and reduces the incidence of serious complications in patients with chronic heart failure. Patients with heart failure may restore normal heart function following early initiation of coenzyme Q₁₀ administration. It is the responsibility of medical professionals, doctors and pharmacists, to share with their patients the information available for the treatment of heart failure in light of the 30-year clinical experience with coenzyme Q₁₀, and to reassess the standards for treating the growing evidence of its bioenergetic role.

Key words: heart failure, coenzyme Q₁₀, bioenergy, pharmacotherapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност е клиничен синдром, при който сърцето поради нарушение на своята систолна и/или диастолна функция не може да изпомпва достатъчно количество кръв, за да задоволи метаболитните нужди на тъканите. Главните причини за развитие на сърдечна недостатъчност са заболявания на миокарда (исхемична болест на сърцето, миокардити, кардиомиопатии), тензионно обременяване на сърцето (артериална хипертония, аортна стеноза, пулмонална стеноза, пулмонална хипертония, коарктация на аортата), обемно обременяване на сърцето (митрална, аортна, трикуспидална инсуфициенция, дефект на междукамерната преграда, дефект на междупредсърдната преграда, персистиращ Боталов проток), механична пречка на диастолното пълнене (митрална стеноза, трикуспидална стеноза, констриктивен перикардит, перикардна тампонада, предсърден миксом), ритъмни и проводни нарушения (високостепенна тахикардия или брадикардия) [23].

Сърдечната недостатъчност е прогресиращо заболяване, което пет години след поставяне на диагнозата води до смърт при 59% от мъжете и при 45% от жените. Пациентите със сърдечна недостатъчност имат оплаквания от умора, задух, сърцебиене – в началните стадии при по-тежки физически усилия, впоследствие при леки физически усилия и накрая – дори и при покой [47]. Застаряването на населението в много страни и подобренията преживяемост след остър миокарден инфаркт водят до бързо увеличение на броя на пациентите с хронична сърдечна недостатъчност и до нарастване на честотата на хоспитализациите им поради декомпенсация [19, 33].

Към настоящия момент са регистрирани приблизително 28 млн. европейци със сърдечна недостатъчност. В България са диагностицирани около 200 000 души. При 40% от пациентите, които са със сърдечно заболяване и са на възраст над 50 г., съществува риск да развият сърдечна недостатъчност [1].

Лечението на хроничната сърдечна недостатъчност е насочено към контрол на придружаващите заболявания – хипертония, исхемична болест, захарен диабет, заболявания на щитовидната жлеза, а също и към отстраняване на рисковите фактори като тютюнопушене, алкохол, токсични за сърцето вещества. Оперативно лечение се предприема при наличие на клапно сърдечно заболяване или коронарна болест със значимо стеснение на коронарна артерия. Фармакотерапията включва АСЕ инхибитори, ангиотензин-рецепторни антагонисти, някои бета-блокери, диуретици и дигиталисови глюкозиди и вазодилататори. Разходите за лечение на сърдечната недостатъчност са 1-2% от общия здравен бюджет на развитите страни [6], като за напреднала сърдечна недостатъчност и свързана с нея остра декомпенсация се отделят най-много средства в кардиологията [2]. В различни проучвания рискът от смърт или рехоспитализация в рамките на 60 дни след хоспитализацията от сърдечна недостатъчност варира между 30 и 60% в зависимост от изследваната популация [15, 17, 21, 26, 32, 39]. Ето защо усилията на медицинските специалисти трябва да са насочени към предотвратяване развитието на сърдечната недостатъчност, към навременно и адекватно лечение на рисковите състояния, както и към използване на комплементарни подходи за облекчаване на състоянието и повишаване на ефективността на основната фармакотерапия.

Представената публикация разглежда въздействието на коензим Q₁₀ върху биоенергията при сърдечна недостатъчност въз основа на преглед на публикациите, подкрепящи суплементацията на болни със сърдечна недостатъчност.

За събиране на необходимата информация са анализирани базите данни PubMed, NICE, Cochrane databases с ключови думи coenzyme Q₁₀, chronic heart failure, randomised clinical trials. Подбрани са 40 публикации, отговарящи на условията да са рандомизирани клинични проучвания, да включват коензим Q₁₀ самостоятелно или в комбинация с други продукти, както и да представят данни за ефикасността и безо-

пасността на коензим Q_{10} и приложението му при сърдечна недостатъчност [2-19, 21-22, 24-42, 44-46].

I. Ролята на биоенергията в развитието на сърдечна недостатъчност

Множество клинични изпитвания показват, че лишаването от сърдечна енергия е най-важният фактор за развитие на сърдечна недостатъчност и аритмия [14, 17, 22, 31, 37, 44]. Човешкото сърце има нужда от огромни количества биоенергия, за да поддържа контрактилитета и да осигурява енергия за кръвообращението. Тази енергия се произвежда в клетките под формата на молекулите аденозин трифосфат (АТФ) и сърцето използва голямо количество от тях – около 6 kg всеки ден.

Формирането на биоенергия в митохондриите не е единичен процес, но се осъществява на няколко нива и изисква витамин В, витамин С, минерали (напр. магнезий) и други естествени вещества (напр. коензим Q_{10}). Известно е, че недостигът само на витамин В1 (тиамин) води до “бери-бери”, която се проявява с уголемено сърце, оток и липса на енергия – същите симптоми като при сърдечна недостатъчност. Още през 1931 г. клинични изпитания доказва, че е възможно лечение на “бери-бери” с допълнителен прием на витамин В1 [16].

Основното гориво за сърдечния мускул не е глюкозата, а мастните киселини. Те обаче не могат да се изгорят в енергийния цикъл без наличието на молекула карнитин, която транспортира мастните киселини в митохондриите. Не е изненада, че най-големите количества карнитин се намират в мускулната тъкан. Недостигът на карнитин е възможен, тъй като се формира от витамин С и лизин, които не се произвеждат в тялото, а се приемат с храната. Допълнителният прием на карнитин е важен, особено за вегетарианците, тъй като растенията не са достатъчен източник.

Независимо от степента на клиничните прояви на сърдечната недостатъчност, заболяването се характеризира с изчерпване на енергията, което се доказва и с ниските концентрации на интрамиокарден АТФ и коензим Q_{10} [4].

II. Въздействие на фармакотерапията на сърдечната недостатъчност върху биоенергията

Нуждата от постоянно доставяне на биологична енергия за оптимална работа на сърцето се разбира и приема от медицинската общност. От друга страна, голяма част от лекарствените продукти, предписвани за лечение на сърдечна недостатъчност, целят да намалят разхода на енергия. Следователно различните “енергоспестяващи” лекарства като АСЕ инхибиторите и бета-блокери не се справят с проблема “празен резервоар”. В допълнение, много от тези лекарства лишават организма от ценни нутриенти, важни за производството на клетъчна биоенергия, с което допълнително влошават енергийния недостиг в клетките.

Например диуретиците, които се използват като едно от основните лекарства при сърдечна недостатъчност за отстраняване на събраната в тъканите течност и намаляване на отоците, също изхвърлят важните водоразтворими витамини като витамин С, витамин В1 и минерали като калий, калций, магнезий, цинк и др. Тези микронутриенти са кофактори в генерирането на биоенергия за клетките на сърдечния мускул [48].

Бета-блокери, подобно на статините, лишават тялото от важния нутриент за сърцето коензим Q_{10} . Този микронутриент е важен за генерирането на АТФ в митохондриите. Много клинични изследвания показват, че допълването с коензим Q_{10} подобрява сърдечната функция на пациенти със сърдечна недостатъчност [5, 27, 48].

Дигоксин лишава от магнезий и витамин В, които са важни за оптималното производство на биоенергия в клетките.

Нежеланите реакции на диуретиците са чести и могат да са животозастрашаващи. Те включват неврохормонална активация, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипохлоремична алкалоза, които могат да причинят тежки аритмии, да имат нефротоксичен ефект и да доведат до влошаване на бъбречна недостатъчност [48].

Рискът от задълбочаване на тези липси се засилва още повече от антиаритмичните лекарствени продукти. Ето защо не е изненада, че най-често срещаните нежелани ре-

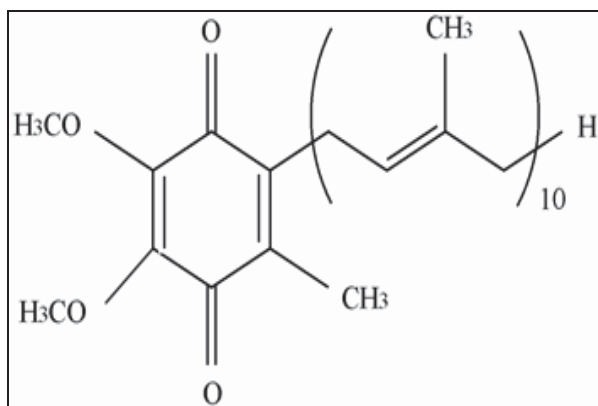
акции на тези лекарства са: аритмия. В допълнение, причиненото от лекарствата "енергоспестяване" уврежда кръвообращението в тялото и кръвоснабдяването на много важни органи, включително мозъка, като допринася за депресия и понижено качество на живота, наблюдавани при пациентите.

Сърдечната недостатъчност и нередовният сърдечен ритъм се развиват в резултат на хронична недостатъчност на витамини и други нутриенти, които осигуряват биоенергия за сърдечния мускул и контролиращите ритъма клетки.

С течение на времето фармакотерапията на сърдечната недостатъчност и аритмията води до порочен кръг от унищожаване на микронутриенти и допълнително отслабване на сърдечния мускул, което води до влошаване на сърдечната недостатъчност.

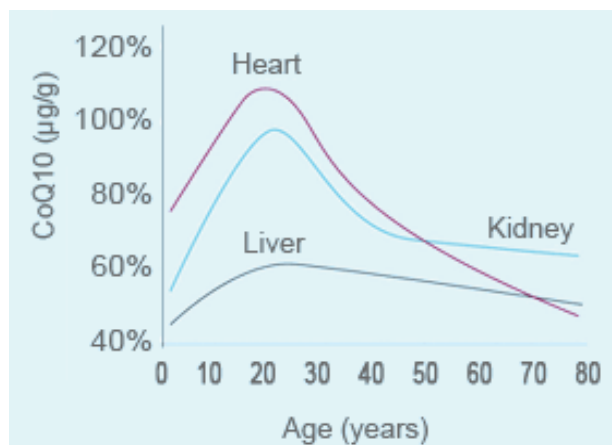
III. Коензим Q₁₀

Коензим Q₁₀ (фиг. 1) е основен компонент на всяка клетка, който осигурява енергия за нормалното протичане на метаболитните процеси и правилното функциониране на човешкия организъм.



Фиг. 1. Химична структура на коензим Q₁₀

Необходимото количество коензим Q₁₀ се набавя чрез ендогенен синтез и в по-малка степен чрез храната (телешки черен дроб и сърце, скумрия, сардини, съомга, фъстъци). До 30-годишна възраст организъмът произвежда достатъчни количества коензим Q₁₀. С напредване на възрастта, при повишена умствена и физическа дейност, количеството на коензим Q₁₀ в организма намалява, което води до лесна уморяемост и понижен жизнен тонус (фиг. 2).



Фиг. 2. Съдържание на коензим Q₁₀ в различни тъкани

Коензим Q₁₀ е изолиран за първи път от митохондрии на сърце на бик през 1957 г. от американския учен F. Crain [18]. През същата година английският учен Morton определя като коензим Q₁₀ вещество, което изолира от дефицитен на витамин А черен дроб от плъх. Morton нарича веществото убихинон (всесилен, масов хинон). През 1958 г. Karl Folkers и сътрудници от Merck, Inc., определят химичната структура на коензим Q₁₀ като: 2,3 диметокси-5 метил-6 декапренил бензохинон (фиг. 1) и успяват да го синтезират. Karl Folkers е награден с Priestly Medal от Американската асоциация на химиците през 1986 г. и с Национален медал за наука от американския президент Буш през 1990 г. за работата си върху коензим Q₁₀ и други витамини.

Откритието на коензим Q₁₀ е отбелязано и с получаването на Нобелова награда и е признато за едно от най-големите открития на миналия век. През 60-те години в Япония първи използват сходно на коензим Q₁₀ вещество – коензим Q₇, при сърдечна недостатъчност. Антиоксидантната активност на коензим Q₁₀ е доказана в редица проучвания и през 70-те и 80-те години се разработва технология за промишленото му производство, отново в Япония. Но първоначалната му цена е много висока и едва през 90-те години на миналия век американците и японците успяват да внедрят производства с по-достъпни цени за масова употреба.

Клинични проучвания показват, че заболявания като сърдечна недостатъчност и

инфаркт на миокарда може да се дължат и на хроничния недостиг на коензим Q₁₀ в организма.

Първоначално клиничните изпитвания на коензим Q₁₀ при сърдечна недостатъчност включват предимно пациенти с дилатирано сърце с неустановена причина (идиопатична дилатирана кардиомиопатия). Коензим Q₁₀ бил добавен към стандартното лечение на сърдечна недостатъчност като диуретици, дигиталисови продукти (Lanoxin) и ACE инхибитори. Няколко проучвания сравняват ефикасността на коензим Q₁₀ с тази на плацебо по отношение на сърдечната функция, измервана ехокардиографски. Коензим Q₁₀ е даван перорално, под формата на дъвчаща таблетка, приета заедно с мазна храна, или под формата на желатинова капсула. Сърдечната функция, измервана като количеството кръв, изпомпвано от сърцето при всеки удар, показала постепенно и постоянно подобрение при пациенти с умора, диспнея, болка в областта на гърдите и сърцебиене. Част от болните възстановили напълно сърдечната функция само с прием на коензим Q₁₀. Това били предимно пациенти с новооткрита сърдечна недостатъчност, започнали приема на коензим Q₁₀ скоро след поставянето на диагнозата. Пациентите с дългогодишна сърдечна недостатъчност са имали значително подобрение, но без връщане на нормалната сърдечна функция.

В редицата от доказателства за позитивната роля на коензим Q₁₀ в терапията на сърдечната недостатъчност се открояват 8 контролирани клинични изпитвания, проведени в САЩ, Италия, Япония, Германия и Швеция [22, 25, 30, 34, 40-42, 44]. Всички тези осем проучвания потвърждават ефикасността на коензим Q₁₀, при забележителна безопасност. Morisco и сътр. [34] проучват влиянието на Q₁₀ върху 642 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Групата, приемаща плацебо (n = 322, на възраст 30-88 години), била сравнена с групата, приемаща коензим Q₁₀ (n = 319, на възраст 26-89 години) в дози от 2 mg/kg всеки ден, в продължение на 1 година. Броят на пациентите, на които се наложила хоспитализация поради влошаване на сърдечната

недостатъчност, бил значително по-малък в групата, приемаща коензим Q₁₀, в сравнение с контролната група. Резултатите категорично доказват, че суплементацията с коензим Q₁₀, в допълнение към конвенционалната терапия, значително намалява хоспитализацията поради влошаване на сърдечната недостатъчност и честотата на сериозните усложнения при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

В периода от 1976 до 1993 година са проведени няколко международни симпозиума, посветени на коензим Q₁₀ [8-13]. По време на тези симпозиуми са представени 300 доклада от 200 лекари от различни специалности от 18 държави. По-голямата част от тези публикации са от японски учени (34%), от САЩ (26%), от италиански учени (20%) и 20% от скандинавски страни, Германия, Великобритания, Белгия и др. По-голямата част от проучванията са категорични относно факта, че коензим Q₁₀ значително подобрява функционирането на сърдечния мускул без наличието на нежелани реакции или взаимодействия с основната фармакотерапия на сърдечната недостатъчност, приемана от пациентите, участвали в проучванията.

Ефикасността и безопасността на коензим Q₁₀ в лечението на сърдечна недостатъчност са добре проучени [29, 35-37]. Най-голямото изследване с коензим Q₁₀ е италианско мултицентрово проучване с 2664 пациенти със сърдечна недостатъчност [4]. Пациентите, с давност на сърдечната недостатъчност поне 6 месеца, приемали стандартното лечение с дигиталисови препарати, диуретици и вазодилататори, в зависимост от тежестта на заболяването и допълнително коензим Q₁₀.

Проучването е проведено в продължение на 3 месеца в 173 центъра в Италия. Дневният прием на коензим Q₁₀ е 50-150 mg, приети перорално, като 78% от пациентите са приемали 100 mg дневно. В края на тримесечния период е отчетено подобрение в поне три симптома на сърдечната недостатъчност (аритмия, потене, цианоза, едем, увеличение на черния дроб, сърцебиене, безсъние, вертиго, ноктурия и хрипове) при 54% от пациентите.

През 2005 година в изследователския институт на Rath се провежда двойносляпо плацебо-контролирано проучване на пациенти с аритмия [38]. Изследването включва 131 пациенти между 18 и 70 години, които имат аритмия поне веднъж месечно и приемат лекарства със скромни успехи. Продължавайки приема на лекарства, едната група приема и хранителни добавки с коензим Q₁₀, а другата плацебо, в продължение на 24 седмици. Резултатите показват значително намаляване честотата на аритмиите при 23% от приемащите хранителни добавки с коензим Q₁₀ в продължение на три месеца. След шестмесечен прием 43% от пациентите се подобряват. Освен подобрене на сърдечно-съдовото заболяване в групата, приемаща хранителни добавки, било отчетено значително подобрене на качеството на живот, особено по отношение на проявите на депресия, които са характерни за пациентите с аритмия [38]. В началото на това изследване 7 от 10 пациенти са страдали от продължително увреждане на сърдечното здраве (степен 3 по скалата на New York Heart Association). Трима от пациентите са докладвали за умерено ограничаване на физическата активност (степен 2). След 6 месеца програма с хранителна синергия 8 от 10 пациенти са заявили подобрене в здравното състояние с една или повече степени по скалата. В резултат половината пациенти могат да водят нормален живот отново без неудобство, слабост или аритмия [14].

Няколко клинични изпитвания са повторили резултатите от горното изследване, като по този начин подчертават нуждата от биоенергия за оптималното функциониране на сърцето. Това включва изследване, проведено в болницата Charite в Берлин, което потвърждава подхода на хранителна синергия като по-ефективен начин за осигуряване на пълен спектър от микронутриенти за оптимално производство на биоенергия. Тази биоенергия може да се достави само от нутриенти [46].

В проучване на Langsjoen и сътр. върху 109 пациенти с есенциална хипертония [28] 51% от пациентите в продължение на 4.4 месеца след започването на супле-

ментацията с коензим Q₁₀ са преустановили приема на 1 до 3 антихипертензивни лекарствени продукта поради значително подобрене. В друго проучване (Mortesen, 1990) лекарите постепенно намалили дозите на приеманите лекарства в резултат на суплементацията с коензим Q₁₀. От 424 пациенти със сърдечно-съдово заболяване 43% са успели да спрат от 1 до 3 лекарствени продукта, предписани във връзка със заболяването. Авторите заключават, че коензим Q₁₀ "може би поставя началото на клетъчното/биохимично лечение на заболяванията, допълвайки и разширявайки възможностите на прилаганите до този момент подходи".

Резултатите от суплементацията с коензим Q₁₀ показват постоянно и продължително подобрене на сърдечната функция и редукция на симптоми като умора, болка в областта на гърдите, затруднение при дишане и сърцебиене. Резултатите от проучванията показват, че пациентите с дългогодишна сърдечна недостатъчност се подобряват от приема на коензим Q₁₀, но не достигат състоянието си отпреди клиничните прояви на заболяването, докато новодиагностицираните пациенти се подобряват много по-бързо и често възстановяват нормалната сърдечна функция.

В началото на 90-те години започват клинични наблюдения върху връзката между хроничния недостиг на Q₁₀ и сърдечно-съдовите заболявания. Те установяват, че употребата на коензим Q₁₀ довежда до значително подобрене на състоянието на хора със сърдечно-съдови заболявания. Важно е да се отбележи, че в повечето клинични изпитвания коензим Q₁₀ не е прилаган самостоятелно, а паралелно с обичайната лекарствена терапия. Сумплементацията с коензим Q₁₀, в допълнение към конвенционалната терапия, значително намалява хоспитализацията поради влошаване на сърдечната недостатъчност и намалява честотата на сериозните усложнения при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Редица проучвания показват, че новодиагностицираните пациенти със сърдечна недостатъчност могат да възстановят нор-

малната сърдечна функция при ранно започване на прием на коензим Q₁₀.

Възможностите за приложение на коензим Q₁₀ следва да се популяризират сред медицинските специалисти и пациентите със сърдечно-съдови заболявания и в частност със сърдечна недостатъчност. Langsjoen в "Introduction to Coenzyme Q₁₀" пише, че отговорът на въпроса, защо коензим Q₁₀ не се прилага широко в лечението на хронична сърдечна недостатъчност, не се крие в медицината и науката, а в политиката и маркетинга. Проучванията, проведени през последните 30 години с коензим Q₁₀, не се популяризират широко в медицинските среди. Молекулата на коензим Q₁₀ не може да се патентова, а откритието му основно е спонсорирано от университетските среди – National Heart Institute of NIH (National Institute of Health), Institute for Enzyme Research, University of Wisconsin. Това предопределя липсата на агресивна маркетингова политика за възвръщане на инвестициите, липсата на специфично обучение на пациентите и медицинските специалисти, както и инвестицията в образователни брошури и програми. Отговорност на медицинските специалисти, лекари и фармацевти, обаче е да споделят със своите пациенти наличната информация за възможностите за подобряване на терапията на сърдечната недостатъчност в светлината на 30-годишния клиничен опит от приложението на коензим Q₁₀, както и да преоценят стандартите за лечение предвид нарастващите доказателства за биоенергетичната му роля.

Библиография

1. Какво трябва да знаем за сърдечната недостатъчност. Брошура на Българския кардиологичен институт. <http://b-c-i.eu/files/downloads/bg/07.pdf>.
2. Adams, K. F., Jr. et F. Zannad. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. – *Am. Heart J.*, **135**, 1998, S204-S215.
3. O'Connell, J. B. The economic burden of heart failure. – *Clin. Cardiol.*, **23**, 2000, III6-III10.
4. Vaggio, E. et al. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in heart failure.
5. Belardinelli, R. et al. Coenzyme Q₁₀ and exercise training in chronic heart failure. – *Eur. Heart J.*, **27**, 2006, 2675-2681.

6. Berry, C., D. R. Murdoch et J. J. McMurray. Economics of chronic heart failure. – *Eur. J. Heart Fail.*, **3**, 2001, 283-291.
7. The treatment of heart failure. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. – *Eur. Heart J.*, **18**, 1997, 736-753.
8. Folkers, K. et Y. Yamamura. (Eds.) Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. vol. 4, Amsterdam, Elsevier, 1983, pp 1-432.
9. Yamamura, Y., K. Folkers et Y. Ito. (Eds.) Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2, Amsterdam, Elsevier, 1980, pp 1-456.
10. Folkers, K. et Y. Yamamura. (Eds.) Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 3, Amsterdam, Elsevier, 1981, pp 1-414.
11. Folkers K. et Y. Yamamura. (Eds.) Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 5, Amsterdam, Elsevier, 1986, pp 1-410.
12. Folkers K., T. Yamagami et G. P. Littarru. (Eds.) Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 6, Amsterdam, Elsevier, 1991, pp 1-555.
13. Folkers K. et Y. Yamamura. (Eds.) Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Amsterdam, Elsevier, 1977, pp 1-315.
14. Cellular health and heart failure. *Cellular Health Communications*, **1**, 2001, 1.
15. Cleland, J. G. et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. – *Eur. Heart J.*, **24**, 2003, 442-463.
16. Cohen, A. J. Azir, Bijdrage tot de kennis de werking van vitamine-B1 bij beri-beri. – *Dutch Healthcare Journal*, December, **23**, 1931.
17. Cowie, M. R. et al. The epidemiology of heart failure. – *Eur. Heart J.*, **18**, 1997, 208-225.
18. Crane, F. L. et al. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. – *Biochimica et Biophys. Acta*, **25**, 1957, 220-221.
19. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. – *Lancet*, **350**, 1997, 1417-1424.
20. Eighth International Symposium on Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q (1994). Littarru G. P., Battino M., Folkers K. (Eds.). *The Molecular Aspects of Medicine*, vol. 15 (Supplement), pp S1-S294.
21. Fox, K. F. et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. – *Eur. Heart J.*, **22**, 2001, 228-236.
22. Hiasa, Y. et al. Effects of coenzyme Q₁₀ on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. – In: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, vol. 4. Folkers K., Yamamura Y. (Eds.). Amsterdam, Elsevier, 1984, pp 291-301.
23. http://arsmedica.bg/bg/illness/c_id/2493/subprm/cardiology/alpha/0.html.
24. Judy, W. V. et al. Double blind-double crossover study of coenzyme Q₁₀ in heart failure. – In: Folkers K., Yamamura Y. (Eds.). Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, vol. 5. Amsterdam, Elsevier, 1986, pp 315-323.

25. Kamikawa, T. et al. Effects of coenzyme Q₁₀ on exercise tolerance in chronic stable angina pectoris. – *Am. J. Cardiol.*, **56**, 1985, 247-251.
26. Krumholz, H. M. et al. Determinants of appropriate use of angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction in persons > or = 65 years of age. – *Am. J. Cardiol.*, **79**, 1997, 581-586.
27. Langsjoen, H. et al. Usefulness of coenzyme Q₁₀ in clinical cardiology: a long-term study. – *Mol. Aspects Med.*, **15**, 1994, Suppl; s165-175.
28. Langsjoen, P. H. et al. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q₁₀. – In: Eighth International Symposium on Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q (1994).
29. Langsjoen, P. H. et al. Effective and safe therapy with coenzyme Q₁₀ for cardiomyopathy. – *Klin. Wochenschr.*, **66**, 1988, 583-593.
30. Langsjoen, Per. H., S. Vadhanavikit et K. Folkers. 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*, **82**, 1985, 4240-4244.
31. Littarru, G. P., M. Battino et K. Folkers. (Eds.). *The Molecular Aspects of Medicine*. Vol. 15 (Supplement), S287-S294.
32. McAlister, F. A. et al. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. – *Am. J. Med.*, **110**, 2001, 378-384.
33. McCullough, P. A. et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **39**, 2002, 60-69.
34. Morisco, C., B. Trimarco et M. Condorelli. Effect of coenzyme Q₁₀ therapy in patients with congestive heart failure: A long-term multicenter randomized study. – In: Seventh International Symposium on Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Folkers K., Mortensen S. A., Littarru G. P., Yamagami T., and Lenaz G. (Eds.). – *The Clinical Investigator*, **71**, 1993, S34-S136.
35. Mortensen, S. A. et al. Long term coenzyme Q₁₀ therapy: a major advance in the management of resistant myocardial failure. – *Drugs Exp. Clin. Res.*, **11**, 1985, № 8, 581-593.
36. Mortensen, S. A., S. Vadhanavikit et K. Folkers. Deficiency of coenzyme Q₁₀ in myocardial failure. – *Drugs Exptl. Clin. Res.*, **10**, 1984, № 7, 497-502.
37. Mortensen, S. A. et al. Coenzyme Q₁₀: Clinical benefits with biochemical correlates suggesting a scientific breakthrough in the management of chronic heart failure. – *Int. J. Tissue React.*, **12**, 1990, № 3, 155-162.
38. Rath, M., T. Kalinovsky et A. Niedzwiecki. Reduction in the frequency of arrhythmic episodes in patients with paroxysmal atrial arrhythmia with Vitamin/Essential Nutrient Supplementation Program. *Journal of the American Nutraceutical Association (JANA)*, **8**, 2005, 19-25.
39. Rich, M. W. et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. – *N. Engl. J. Med.*, **333**, 1995, 1190-1195.
40. Rossi, E. et al. Coenzyme Q₁₀ in ischaemic cardiopathy. – In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, vol. 6. Folkers K., Yamagami T. et Littarru G. P. (Eds.). Amsterdam, Elsevier, 1991, 321-326;
41. Schardt, F. et al. Effect of coenzyme Q₁₀ on ischaemia-induced ST-segment depression: A double blind, placebo-controlled crossover study. – In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, vol. 6. Folkers K., Yamagami T., et Littarru G. P. (Eds.). Amsterdam, Elsevier, 1991, 385-403.
42. Schneberger, W. et al. A clinical double blind and crossover trial with coenzyme Q₁₀ on patients with cardiac disease. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, vol. 5. Folkers K., Yamamura Y., (Eds.). Amsterdam, Elsevier, 1986, 325-333.
43. Seventh International Symposium on Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q (1993). Folkers K., Mortensen S. A., Littarru G. P., Yamagami T., and Lenaz, G. (Eds.). – *The Clinical Investigator*, Supplement, **71**, 1993, Issue 8, S51-S177.
44. Swedberg, K. et al. Coenzyme Q₁₀ as an adjunctive in treatment of congestive heart failure. – In: 64th Scientific Sessions American Heart Association, Abstract, 1991, 774-776.
45. Water, W. J. M. Jellesma-Eggenkamp et E. Bruijns. Failure in self care and heart failure, thiamine deficiency in geriatric patients. – *Tijdschr. Gerontol. Geriatr.*, **27**, 1986, 97-101.
46. Witte, K. K. et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. – *Eur. Heart J.*, **26**, 2005, 2238-2244.
47. www.cardioburgas.com (accessed Feb. 2011).
48. www.drrathresearch.org (accessed Feb. 2011).

Постъпила – 03.08.2010 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

А. Стоименова
Катедра "Организация и икономика на фармацията"
Фармацевтичен факултет
Медицински университет
ул. "Дунав" № 2
1000 София
e-mail: assena_stoimenova@mail.bg

✉ Address for correspondence:

A. Stoimenova
Department of Social Pharmacy and Pharmacoeconomics
Department of Pharmacy
Medical University
2 Dunav, Str.
1000 Sofia, BULGARIA
e-mail: assena_stoimenova@mail.bg