

Мареев В.Ю.^{1,2}, Мареев Ю.В.^{1,3}, Беграмбекова Ю.Л.^{1,2}

¹ «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В.Ломоносова», Москва, Россия

² МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

Коэнзим Q-10 в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и мета-анализ

Цель	Целью исследования была оценка влияния терапии коэнзимом Q-10 у пациентов с ХСН на общую и сердечно-сосудистую смертность. Коэнзим Q-10 (Q-10) увеличивает перенос электронов в дыхательной митохондриальной цепи и обладает противовоспалительным и антиоксидантными эффектами, приводящими к улучшению функции эндотелия сосудов и снижению посленагрузки, что облегчает насосную деятельность сердца. У пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНнФВ) отмечается снижение уровня Q-10.
Материал и методы	Критерии включения в мета-анализ: 1) плацебо-контролируемые исследования; 2) включение не менее 100 пациентов; 3) публикация после 2010 года, что подразумевает оптимальную базовую терапию ХСН; 4) длительность не менее 6 месяцев; 5) включение сообщения о сердечно-сосудистой и/или общей смертности; 6) использование достаточных доз коэнзима Q-10 (>100 мг/сут.). Поиск проводился в базах данных CENTRAL, MEDLINE, Embase, Web of Science, E-library, ClinicalTrials.gov. Первичным показателем эффективности в данном систематическом обзоре и мета-анализе являлась смерть от всех причин. Вторичной точкой – смерть от сердечно-сосудистых причин. Мета-анализ проводился по методу Mantel-Haenszel. Оценка статистической гетерогенности проводилась критерием Кокрана (I^2). При $I^2 \geq 50\%$ использовалась модель случайных эффектов, а при $I^2 < 50\%$ модель фиксированного эффекта.
Результаты	Были проанализированы работы в период с 01.01.2011 до 01.12.2021 и выявлены 357 публикаций, из которых 23 соответствовали исследуемой теме, но только 6 (описывающие результаты четырех рандомизированных клинических исследований – РКИ), полностью соответствовали заявленным критериям. В окончательный анализ вошли результаты лечения 1139 пациентов (586 получавших лечение коэнзимом Q-10 и 553 – плацебо). Риск смерти по любым причинам проанализирован по данным 4 РКИ (1139 пациентов). Снижение риска на фоне применения Q-10 составило 36% (ОШ=0,64, 95% ДИ 0,48–0,87, $p=0,004$). Гетерогенность исследований была низкой ($Chi^2=0,84$; $p=0,84$; $I^2=0\%$). Риск сердечно-сосудистой смертности проанализирован по данным двух РКИ (863 больных). Снижение риска на фоне применения Q-10 было статистически значимым и составило 55% (ОШ=0,45, 95% ДИ: 0,32–0,64, $p=0,00001$). И в этом случае гетерогенность данных была низкой ($Chi^2=0,41$; $p=0,52$; $I^2=0\%$).
Заключение	Проведенный мета-анализ подтвердил положительное влияние коэнзима Q-10 на прогноз пациентов с ХСНнФВ, получающих рекомендованную базовую терапию.
Ключевые слова	Коэнзим Q-10; ХСН с низкой ФВ; прогноз; мета-анализ
Для цитирования	Mareev V. Yu., Mareev Yu. V., Begrambekova Yu. L. Coenzyme Q-10 in the treatment of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: systematic review and meta-analysis. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(6):3–14. [Russian: Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л. Коэнзим Q-10 в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и мета-анализ. <i>Кардиология</i> . 2022;62(6):3–14]
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является итогом всех заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и во многом определяет прогноз подавляющего числа пациентов с болезнями сердца. Современные Рекомендации по диагностике и лечению ХСН предлагают новый алгоритм лечения пациентов с ХСН и низкой ($\leq 40\%$) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ХСНнФВ), основанный на как можно бо-

лее быстром использовании четырехкомпонентной терапии. Препаратами, доказавшими улучшение прогноза пациентов с ХСНнФВ, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) плюс бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторы натрий глюкозного транспортера 2 типа (ИНГТ-2)

[1, 2]. В случае задержки жидкости должны применяться диуретики. Все эти классы лекарств имеют класс рекомендаций I (должны быть применены), влияют на важные нейрогормональные механизмы прогрессирования ХСН, но не основной пусковой механизм болезни. Интересно, что исторически применение тройной нейрогормональной блокады (иАПФ/АРНИ плюс БАБ, плюс АМКР) рассматривалось как дополнение к стандартному лечению ХСН, включавшему сердечные гликозиды, обладающие положительными инотропными свойствами и комбинацией диуретиков. В совместных Рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского Кардиологического общества (РКО) и Российского Научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), начиная с 2002 года ХСН определяется, как «...синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению...» [3]. У пациентов с ХСНнФВ это означает нарушение насосной (сократительной) функции сердца, которая и запускает нейрогормональные механизмы сначала компенсации, а при постоянном дисбалансе нейрогормонов – прогрессирования болезни. Иными словами, основные классы препаратов, рекомендованные для лечения ХСНнФВ в 2021 году, не оказывают воздействия на основной пусковой механизм развития болезни. Позиции дигоксина при фибрилляции предсердий (класс IIa – должны быть рассмотрены для назначения) и особенно при синусовом ритме (класс IIb – могут быть рассмотрены для назначения) во многом необоснованно понижены. Вместе с тем в только что опубликованной статье «Правда ли положительный эффект дигоксина реально отличается от ИНГТ-2 типа у больных с ХСН со сниженной ФВЛЖ?» продемонстрировано практически одинаковое

влияние на риск смерти и госпитализаций сердечных гликозидов и ИНГТ-2, имеющих класс доказательности IA в лечении ХСНнФВ [4]. Применение других препаратов, улучшающих насосную функцию сердца, не рекомендуется. Так, рандомизированное клиническое исследование (РКИ) GALACTIC-HF (2020 г.) продемонстрировало способность миозинового активатора омекаптива снижать риск смерти и обострения ХСН, особенно у пациентов с низкой ФВЛЖ (<30%) и синусовым ритмом, но пока этот препарат не зарегистрирован [5].

При ХСН миокард испытывает дефицит энергии, в первую очередь из-за дисфункции митохондрий [6]. Это обусловлено транскрипционными изменениями ключевых ферментов, участвующих в этих метаболических путях [7, 8]. Фармакологические воздействия на метаболизм митохондрий могут стать новым терапевтическим подходом к уменьшению дефицита энергии при СН [9]. В ситуации недостаточности внимания к «кардиотропным» средствам лечения ХСН, мы попытаемся обсудить возможности использования препаратов, способных улучшить метаболические свойства миокарда, в частности, убихинона (коэнзима Q-10). В 1957 году этот эндогенный фермент впервые был выделен из митохондрий [10]. В 1978 году за описание процессов хемиосмотического фосфорилирования с участием коэнзима Q-10 Питер Митчелл удостоен Нобелевской премии в области химии [11]. С середины 60-х годов XX века было сделано множество попыток применения коэнзима Q-10 в кардиологии.

Механизм действия и потенциальная роль коэнзима Q-10 при ХСН

В популярном обзоре проблемы с красноречивым названием «Сердце при ХСН – мотор без топлива» бы-

Рисунок 1. Потенциальные механизмы действия Коэнзима Q-10



MMP – матриксные металлопротеиназы; АТФ – аденозинтрифосфат; NF-κβ -транскрипционный фактор NF-κβ.

ла подробно обоснована роль митохондриальной дисфункции в нарушении нормальной сократительной функции сердца у больных с клинически выраженной ХСН [12]. Сегодня роль эндогенного (что гарантирует его безопасное применение) коэнзима Q-10 в поддержании функционирования митохондрий и улучшении работы миокарда хорошо известна [13]. Убихинон увеличивает перенос электронов в дыхательной митохондриальной цепи, что сопровождается активацией окислительно-фосфорилирования и синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) (рис. 1) [14].

Дополнительными потенциально важными механизмами действия этого фермента являются его противоспалительный и антиоксидантный эффекты, приводящие к улучшению функции эндотелия сосудов и снижению посленагрузки, что облегчает насосную деятельность сердца [15]. В тоже время блокада образования свободных радикалов, вероятно, приводит к снижению токсической нагрузки на кардиомиоциты, блокаде разрушения ДНК и уменьшению активности апоптоза или программируемой гибели кардиомиоцитов [16, 17]. Кроме того, через влияние на экспрессию ядерного фактора транскрипции NF- κ B, убихинон способен замедлять развитие фиброза миокарда и ремоделирования сердца [18, 19].

Дефицит коэнзима Q-10 при ХСН

При ХСН, особенно со сниженной ФВЛЖ, отмечается строгий параллелизм между активностью функционирования митохондрий и оксидативным стрессом, с одной стороны, и дефицитом коэнзима Q-10, с другой [20].

Как видно из рисунка 2А, у пациентов с тяжелой ХСНнФВ III–IV функциональных классов (ФК) концентрация убихинона в плазме оказалась ниже по сравнению с более легким течением болезни ХСНнФВ I–II ФК (зеленые столбцы 0,62 против 0,75 мкг/мл, $p<0,05$). Но гораздо большие различия имели место в содержании коэнзима Q-10 в миокарде (рис. 2А, красные столбцы). Было выявлено статистически значимое снижение содержания убихинона в миокарде пациентов с ХСНнФВ при прогрессировании заболевания от I ко II и затем к III ФК заболевания [21]. Различия между больными с ХСНнФВ III–IV и I–II ФК были весьма значимыми (0,028 против 0,036 мкг/мл соответственно, $p<0,001$).

На рисунке 2Б представлена взаимосвязь между уровнем коэнзима Q-10 и прогнозом больных ХСНнФВ. При уровне убихинона меньше медианы (0,73 мкг/мл) смертность оказалась значимо выше (39% против 22%, $p<0,001$). Дополнительный анализ включил сочетание уровней убихинона и концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Как видно, при достаточном (выше 0,68 мкг/мл) уровне Q-10 и невысокой (ниже 235 пкмоль/л) концентрации NT-proBNP смерт-

Рисунок 2А. Содержание коэнзима Q-10 в плазме и миокарде больных ХСНнФВ в зависимости от функционального класса [17]

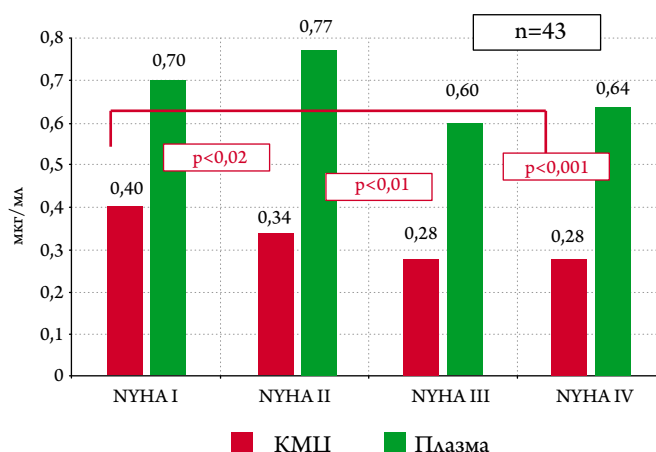
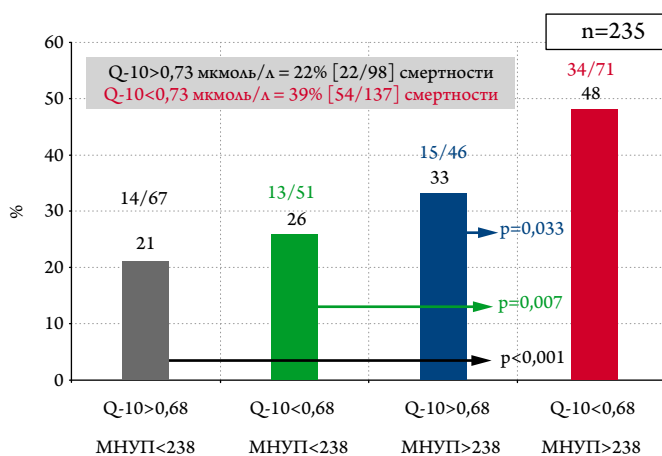
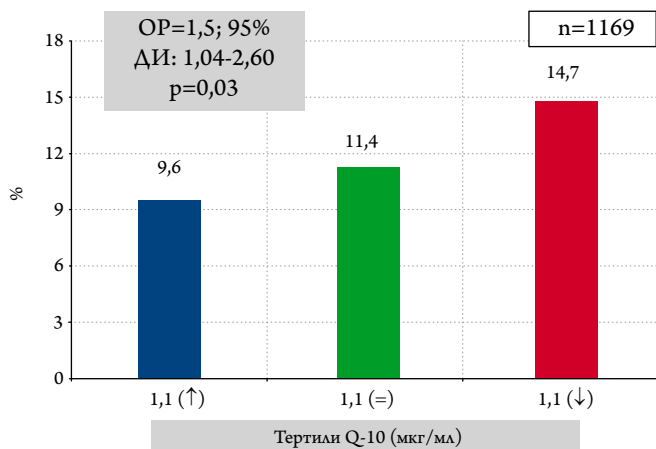


Рисунок 2Б. Связь содержания коэнзима Q-10 и концентрации мозгового натрийуретического пептида со смертностью пациентов с ХСНнФВ [18]



МНУП – мозговой натрийуретический пептид.

Рисунок 2В. Анализ риска смерти пациентов с ХСНнФВ в зависимости от концентрации коэнзима Q-10 в плазме [19]



ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

ность пациентов была минимальной – 21% за 2,69 лет наблюдения [22]. При снижении уровня убихинона ниже медианы смертность увеличивалась до 26%, при концентрации NT-proBNP выше медианы – до 33% и становилась максимальной (48%) при одновременном снижении уровня Q-10 и повышении концентрации NT-proBNP. На рисунке 2В представлен анализ смертности пациентов с ХСНнФВ в зависимости от уровня коэнзима Q-10 в плазме, выполненный на подгруппе участников РКИ CORONA (запланированный по протоколу анализ). У больных с самым высоким уровнем убихинона (высшая тертиль = 1,1 мкг/мл) смертность составила 9,6% в течение 32,8 месяцев наблюдения. Этот показатель оказался гораздо выше (14,7%) у больных с ХСНнФВ и низшей тертилью концентрации коэнзима Q-10 (0,49 мкг/мл) [23]. В однофакторном анализе риск смерти при ХСНнФВ и низком уровне убихинона возрастал в 1,5 раза ($p=0,03$), но в многофакторном анализе этот показатель терял свое самостоятельное влияние на прогноз больных, уступая уровню NT-proBNP. Необходимо отметить хорошую повторяемость результатов в трех совершенно разных исследованиях. Например, медиана концентрации убихинона в плазме составила 0,68 мкг/мл в исследовании с одновременной биопсией миокарда, 0,73 мкг/мл и 0,68 мкг/мл при разных анализах выживаемости когорты пациентов с ХСНнФВ и 0,74 мкг/мл при дополнительном анализе РКИ CORONA. Представленные данные стимулировали использование коэнзима Q-10 в лечении больных с ХСН.

Исследования с оценкой клинической эффективности коэнзима Q-10 при ХСН

С 1967 года были проведены десятки исследований, отличавшихся критериями отбора больных ХСН, задачами, конечными точками, длительностью наблюдения, использованными дозировками убихинона и типами анализа результатов. В настоящей статье мы попробуем кратко суммировать анализ влияния коэнзима Q-10 на прогноз больных ХСНнФВ. Первые серьезные попытки оценить влияние коэнзима Q-10 на систолическую функцию сердца при ХСН были предприняты в мета-анализе 2006 года, включившем 11 исследований ($n=297$), выполненных в период 1967–2005 гг. [24]. По результатам 10 из них (применялись дозы убихинона 60–200 мг/сут.) зафиксировано значимое увеличение ФВЛЖ на 3,68% (95% ДИ: 1,59–5,77; $p<0,00001$), но было отмечено наличие высокой гетерогенности включенных в анализ исследований ($I^2=86\%$). Более того, повышение ФВЛЖ было существенным и статистически значимым у пациентов, не получавших лечение иАПФ (+6,74%; 4 исследования), но не значимым в дополнение к терапии иАПФ (+1,51%; 6 исследований) [24]. Гетерогенность исследований

и различный эффект в зависимости от сопутствующей терапии не позволили снять все барьеры на пути утверждения убихинона в качестве обоснованного средства терапии ХСНнФВ.

Второй мета-анализ на эту тему, опубликованный в 2014 году Кохрейновской лабораторией, включил 7 исследований, из которых 4 совпали с предыдущим [25]. Результаты продемонстрировали значимое повышение концентрации коэнзима Q-10 в плазме крови (3 исследования; $n=112$) и отсутствие значимой динамики ФВЛЖ (2 исследования, $n=60$) и динамики толерантности к физическим нагрузкам (ФН) (2 исследования; $n=85$). Дополнительно авторы сделали вывод о невозможности достоверно судить о влиянии коэнзима Q-10 на прогноз больных с ХСН из-за отсутствия достоверной информации в большинстве исследований. Для проверки гипотезы о положительном влиянии коэнзима Q-10 на течение ХСН в РФ было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование КУДЕСНИК (КУДЕсан в лечении больных Сердечной Недостаточностью: эффективность И безопасности в Комбинации со стандартной терапией) [26]. В группе воздействия использовались 3%-е капли водорастворимой формы коэнзима Q-10 [27]. Исследования, проведенные на кафедре фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ под руководством проф. Медведева О. С., показали, что биодоступность солюбилизированной формы (Кудесан) в 2,5 раза больше биодоступности жирорастворимой формы Коэнзима Q-10 [28]. Используемая дозировка Кудесана 90 мг/сут., соответствовала дозе 225 мг для жирорастворимой формы препарата, что выше тех, которые применялись ранее [28, 29]. На фоне лечения Кудесаном в течение 6 месяцев ($n=101$) в сравнении с плацебо ($n=47$, рандомизация 2:1) концентрация коэнзима Q-10 значимо возросла с 1,43 до 2,62 мкг/мл ($p<0,001$). Это сопровождалось значимым снижением ФК ХСН ($p=0,033$), улучшением клинического состояния в виде баллов Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) ($p=0,036$) и увеличением дистанции теста 6-минутной ходьбы ($p=0,044$) в сравнении с плацебо. Увеличение ФВЛЖ составило 3,1% ($p=0,001$; в сравнении с контролем $p=0,038$). Выявлены статистически значимые различия в динамике мозгового натрийуретического пептида в процессе лечения: – 33 пг/мл в группе Кудесана, против +34 мг/мл в группе плацебо ($p=0,032$). Дополнительно отмечено улучшение качества жизни ($p<0,001$) и способности пациентов к самопомощи ($p=0,003$), по данным Канзасского опросника. Водорастворимая форма коэнзима Q-10 продемонстрировала способность значительно улучшать эффект стандартной терапии и может рассматриваться, как возможное дополнение к лечению ХСН.

Оценка возможного влияния Q-10 на прогноз больных с ХСН

Наконец, в 2013 году завершились два длительных РКИ по применению коэнзима Q-10 в лечении ХСНнФВ, позволившие впервые обсуждать возможность этого препарата влиять на прогноз. В первом исследовании, проводившемся в Швеции, коэнзим Q-10 в дозе 200 мг/сут. применялся вместе с биодобавкой, содержащей селен (n=221) в сравнении с плацебо (n=222), и за период 5,2 года значимо снизил риск и первичной конечной точки – сердечно-сосудистой (СС) смертности с 12,6 до 5,9% (p=0,015) [30]. При этом регистрировалось и значимое снижение уровня NT-proBNP (p=0,014), свидетельствовавшее об улучшении течения ХСН. Снижение смертности по любой причине с 16,2 до 12,8% было статистически незначимым (p=0,29). Через 2 года был опубликован досмотр этой группы пациентов, подтвердивший значимое снижение риска СС смертности в группе лечения убихиноном и селеном 46/221 против контроля 86/222 (Отношение угроз (ОУ, англ. – Hazard ratio) = 0,52, 95% ДИ: 0,36–0,74, p=0,0004) [31]. Интересно, что снижение риска СС смерти отмечалось при любой тяжести ХСН (от I до III ФК включительно). На этот раз и снижение риска смертности по любой причине достигало статистически значимой разницы (98/221 в группе лечения, против 120/222 в группе контроля, p=0,041). Второе исследование (Q-SYMBIO) изучало эффективность высокой (300 мг/сут.) дозы коэнзима Q-10 (n=202) в сравнении с плацебо (n=218) на комбинированную конечную точку СС смертность плюс госпитализации, связанные с обострением ХСН, необходимость механической поддержки кровообращения или пересадки сердца [32]. После 106 недель лечения снижение риска первичной точки исследования составило 43% (30/202 событий – 15% в группе лечения убихиноном против 57/218 событий – 26% в группе плацебо, p=0,005). Вторичными конечными точками были показатели СС и общей смертности. Общее число СС смертей значимо снижалось на 43% (p=0,039) с 16% (34/218 случаев в группе плацебо) до 9% (18/202 в группе лечения). Согласно результатам этого исследования всего 14 пациентов необходимо было пролечить коэнзимом Q-10 в течение 2 лет для предотвращения одной СС смерти у пациентов с ХСН. Параллельно статистически значимо уменьшился и риск смертности по любой причине на 42% (p=0,036) с 18% (39/218 летальных исходов в группе контроля) до 10% (21/202 смертей в группе лечения коэнзимом Q-10). Число нежелательных реакций (13%) не отличалось от группы плацебо (19%) (p=0,110). Критика этого исследования была основана на длительном периоде включения пациентов в исследование (общая длительность РКИ 8 лет) и большом позитивном эффек-

те при умеренном числе обследованных пациентов и конечных точек, что может приводить к излишне оптимистическим результатам [32]. Кроме того, сомнения возникали в тщательности контроля за пациентами в разных географических областях. Для частичного ответа на эти вопросы был проведен отдельный анализ подгруппы пациентов только из Европейских центров, где проведение полностью соответствовало принципам надлежащей клинической практики (GCP) [33]. Европейские пациенты (n=231) были старше (64,8 против 62,2 лет, p=0,007), чаще имели фибрилляцию предсердий (26% против 18%, p=0,019) чаще принимали БАБ (88% против 73%, p<0,001), статины (57% против 36%, p<0,001) и антикоагулянты (37% против 25%, p=0,001). Риск первичной конечной точки в этой группе больных снизился на 77% (ОУ=0,23; 95% ДИ 0,11–0,51; p<0,001) или с 27% (33/123 случая) в группе плацебо до 9% (10/108 случаев) в группе лечения коэнзимом Q-10. Относительный риск смерти по любой причине снижался с 20% (24/123) до 9% (10/108) или на 53% (p=0,04). Иными словами, полученные результаты полностью совпадают с основным анализом. После завершения этих двух абсолютно позитивных исследований большинство комментариев были посвящены потенциальной роли коэнзима Q-10 в лечении ХСН, отмечались как положительное влияние на прогноз, так и доступность, минимальный риск нежелательных реакций и невысокая цена [34, 35]. Передовая статья, комментировавшая исследование Q-SYMBIO, завершалась каламбуром, перефразировавшим Альбера Камю: «Больные ХСН тратят огромное количество энергии, пытаясь быть нормальными» [36]. Конечно, были и комментарии о необходимости проведения еще одного более крупного РКИ. Главный исследователь Q-SYMBIO, профессор Mortensen, считает, что проведение еще одного исследования крайне маловероятно из-за отсутствия финансирования препаратов, вышедших из-под патента, и не совсем этично, исходя из уже выявленной существенной эффективности коэнзима Q-10 [37]. Однако в Европейских рекомендациях по лечению ХСН 2016 и 2021 годов результаты вышеперечисленных исследований не рассматривались. В 2017 году был опубликован новый мета-анализ, включивший 14 РКИ (n=2 149), из которых в семи (n=1 827) оценивалась динамика смертности по любой причине после лечения убихиноном пациентов с ХСНнФВ [38]. По результатам отмечено значимое снижение риска смерти на 31% (95% ДИ: 0,50–0,95; p=0,02; I²=0%). Кроме того, было продемонстрировано значимое увеличение толерантности к ФН, но динамика ФВЛЖ и ФК ХСН не достигала статистически значимых различий. Предвзятости публикаций (publication bias) выявлено не было и для показателя смертности p=0,387 (Egger's test). Авторы подтвердили, что исключе-

ние любого из этих исследований не влияло на получаемые результаты. Но, как и к любому мета-анализу, можно предъявлять определенные претензии. За исключением уже процитированных относительно крупных исследований (Шведского и Q-SYMBIO) лишь еще одно, законченное в 2015 году, проводилось на фоне современной терапии ХСН [31, 32, 39]. В остальных четырех, выполненных до 2000 года, ни дозы убихинона, ни базовая терапия ХСН не отвечали современным реалиям. В 2021 году был опубликован еще один мета-анализ по применению коэнзима Q-10, выполненный Кохрейновской лабораторией и включивший 11 исследований, 1573 больных (6 повторяющихся с мета-анализом 2017 года и 5 новых) [40]. Однако оценку влияния на смертность авторы сделали лишь на материалах одного РКИ Q-SYMBIO и пришли к выводу, что «...коэнзим Q-10, возможно, снижает смертность (на 42%) и госпитализации при ХСН на основании данных среднего качества». В двух исследованиях ($n=1061$) относительный риск (ОР) госпитализаций, связанных с обострением ХСН, статистически значимо снижался на 38% ($OR=0,62$, 95% ДИ: 0,49–0,78). В этом случае для предотвращения одной госпитализации необходимо было пролечить убихиноном 10 пациентов с ХСНнФВ. Прирост ФВЛЖ, по данным мета-анализа, составил +1,77%, по сравнению с плацебо, что достигало статистической значимости (для сравнения – в исследовании КУДЕСНИК + 1,8%). Увеличение толерантности к ФН не было статистически значимым, как и снижение риска нежелательных явлений, хотя изменения были в пользу лечения коэнзимом Q-10 [41]. Авторы мета-анализа отметили неоднородность и гетерогенность данных.

Новый мета-анализ по влиянию коэнзима Q-10 на прогноз больных ХСНнФВ

Несмотря на положительные результаты РКИ (Q-SYMBIO) и результаты предыдущих мета-анализов, мы предприняли попытку провести еще один, соответствующий следующим критериям: 1) плацебо-контролируемые исследования; 2) включение не менее 100 пациентов; 3) публикация после 2010 года, что подразумевает оптимальную базовую терапию ХСН; 4) длительность не менее 6 месяцев; 5) включение сообщения о СС и/или общей смертности; 6) использование достаточных дозы коэнзима Q-10 (>100 мг/сут.). Мета-анализ был выполнен в полном соответствии с международными правилами и Рекомендациями PRISMA [42], последней версией рекомендации Кохрейновской лабораторией [43] и Российскими Рекомендациями по проведению мета-анализов [44]. Поиск проводился в базах данных CENTRAL, MEDLINE, Embase, Web of Science, E-library, ClinicalTrials.gov. Первичным показателем эффективности в данном мета-анализе являлась смерть от всех при-

чин. Вторичной точкой – смерть от СС причин. Систематический поиск и отбор публикаций проводился одним исследователем. В качестве меры эффекта использовалось отношение шансов (ОШ). Непосредственно мета-анализ проводился по методу Mantel-Haenszel с использованием программы RevMan. Оценка статистической гетерогенности проводилась по критерию Кокрана (I^2), значимой гетерогенность принималась в случае $I^2 \geq 50\%$, что являлось основанием для проведения мета-анализа по модели случайных эффектов. Также гетерогенность оценивалась при помощи критерия хи-квадрат, при этом порогом для статистической значимости бралось $p < 0,1$. В случаях когда статистическая гетерогенность не достигала 50%, для проведения мета-анализа применялась модель фиксированного эффекта. Оценка методологического качества включенных РКИ проводилась при помощи инструмента, предложенного Обществом Кокрановского сотрудничества [41]. Были проанализированы базы данных CENTRAL, MEDLINE, Embase, Web of Science, E-library, ClinicalTrials.gov в период с 01.01.2011 до 01.12.2021 и выявлены 357 публикаций, из которых 23 соответствовали исследуемой теме, но только 6 (описывающие результаты четырех РКИ) полностью соответствовали заявленным критериям. В таблице 1 приведены эти исследования с оценкой методологического качества включенных РКИ.

В итоге в окончательный анализ вошли результаты лечения 1139 пациентов (586 получавших лечение коэнзимом Q-10 и 553 плацебо). Их исходные характеристики представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, группы были полностью сбалансированными и представляли типичных пациентов с ХСНнФВ (ФВЛЖ $\approx 33,5\%$, NT-proBNP ≈ 1003 пг/мл) различной выраженности. I ФК ХСН диагностировался у 21%, II ФК – у 22%, III ФК – у 53% и, наконец, IV ФК – у 4% обследованных. Базовая терапия в основном соответствовала рекомендациям, в частности, по применению тройной нейрогормональной блокады.

На рисунке 3 представлены итоги мета-анализа (4 РКИ, 1139 больных), подтверждающие статистически значимое снижение риска смерти по любой причине у больных ХСНнФВ на фоне лечения коэнзимом Q-10 плюс к оптимальной нейрогормональной блокаде. Снижение риска составило 36% ($OШ=0,64$, 95% ДИ 0,48; 0,87; $p=0,004$). Гетерогенность исследований была низкой ($Chi^2=0,84$; $p=0,84$; $I^2=0\%$), что подтверждает достоверность результатов мета-анализа. Необходимо пролечить 12 пациентов в течение в среднем 35 месяцев, чтобы предотвратить одну смерть.

На рисунке 4 представлены результаты мета-анализа по влиянию коэнзима Q-10 на риск СС смертности у больных ХСНнФВ (2 РКИ, 863 больных). Снижение

Таблица 1. Исследования по применению коэнзима Q-10 у больных ХСНнФВ, включенные в мета-анализ

Исследования	N (Q-10)/ N (плацебо)	Доза Q-10 мг/сут	Смещение, возникающее в процессе рандомизации	Смещение из-за отклонений от заплани- рованных вмеша- тельств	Смещение из-за отсутствия данных о резуль- татах	Предвзятость в измерении результата	Предвзятость при выборе сообщаемого результата
Alehagen et al., 2013, Aleahagen et al., 2015	221/222	200	+	+	?	+	+
КУДЕСНИК, Мареев В.Ю. и др., 2016	101/47	225	+	+	?	–	?
Q-SYMBIO Mortensen et al., 2014, 2018	202/218	300	+	+	+	+	+
Zhao et al., 2015	62/66	2 мг/кг	?	?	+	+	?

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов, включенных в мета-анализ

Параметры	Коэнзим Q-10, n=586	Плацебо, n=553
4 РКИ, длительность, мес. (Q-10 vs плацебо)	62 (221 vs 222); 6 (101 vs 47); 24 (202 vs 218); 12 (62 vs 66)	
Возраст, лет	68±7,4*	68,5±7,1
Средний ФК	2,40±0,88	2,42±0,91
ФВЛЖ (%)	33,6±5,0	33,3±5,2
NT-proBNP, пг/мл	1017±258	988±221
Блокаторы РААС	405 (69,1%)	391 (70,7%)
БАБ	365 (62,3%)	352 (63,6%)
АМКР	157 (26,8%)	142 (25,7%)

* – разброс данных вычислялся

на основании средних по данным каждого из РКИ.

РКИ – рандомизированное клиническое исследование;

ФК – функциональный класс; ФВЛЖ – фракция выброса

левого желудочка; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового

натриуретического гормона (В-типа); РААС – ренин-ангиотен-

зин-альдостероновая система; БАБ – бета-адреноблокаторы;

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

риска составило 55% (ОШ=0,45, 95% ДИ: 0,32–0,64, $p=0.00001$). И в этом случае гетерогенность данных была низкой ($\text{Chi}^2=0,41$; $p=0,52$; $I^2=0\%$). Необходимо пролечить убихиноном 9 пациентов в течение 35 месяцев для предотвращения одной СС смерти у больных ХСНнФВ. Для исключения предвзятости публикаций, включенных в мета-анализ данных, мы провели анализ воронкообразного графика (Funnel plot) (рис. 5).

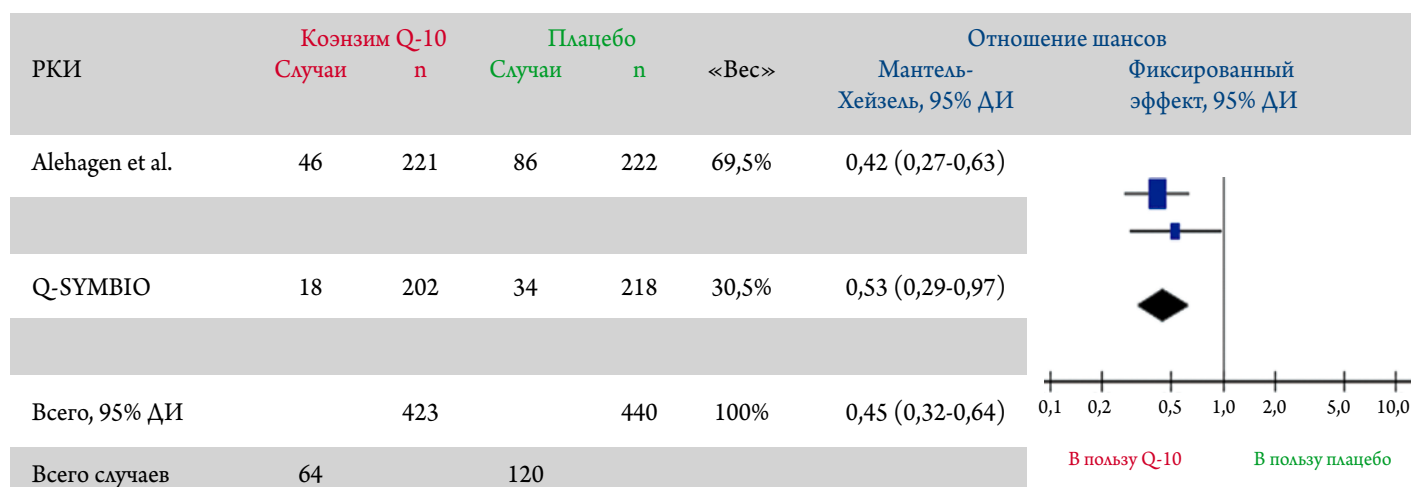
Представленные данные (симметричность результатов отдельных РКИ) подтверждают корректность проведенного мета-анализа и отсутствие предвзятости опубликованных данных [45, 46]. В одном из исследований, включенных в мета-анализ, коэнзим Q-10 использовался вместе с биодобавкой селена [30, 31]. По результатам исследования BIOSTAT-HF, низкий уровень микроэлемента селена сочетался со снижением ФВ, увеличением смертности и ухудшением функционирования митохондрий у пациентов с ХСНнФВ [47]. По мнению исследователей, в этом случае терапия селеном может оказывать положительное воздействие на течение и про-

Рисунок 3. Мета-анализ влияния коэнзима Q-10 на риск (отношение шансов) смерти по любой причине у больных ХСНнФВ

Гетерогенность: $\text{Chi}^2=0,84$; $df=3$ ($p=0,84$); $I^2=0\%$. Дост. общего эффекта: $Z=2,89$ ($p=0,004$).

РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 4. Мета-анализ влияния коэнзима Q-10 на риск (отношение шансов) сердечно-сосудистой смертности у больных ХСНФВ



Гетерогенность: $\text{Chi}^2=0,41$; $\text{df}=1$ ($p=0,52$); $I^2=0\%$. Дост. общего эффекта: $Z=4,51$ ($p=0,0001$).
РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ДИ – доверительный интервал.

гноз ХСН [48]. Учитывая, что вычленил эффект каждого из компонентов комбинированной терапии (коэнзим Q-10 200 мг/сут. плюс биодобавка селен) не представлялось возможным, мы провели дополнительный анализ чувствительности модели с исключением этого исследования (рис. 6).

При этом шанс умереть по любой причине (3 РКИ, 696 больных) статистически значимо снижался на 41% ($\text{ОШ}=0,59$, 95% ДИ: 0,36–0,97; $p=0,04$). Гетерогенность исследований сохранялась низкой ($\text{Chi}^2=0,64$; $p=0,73$; $I^2=0\%$), что подтверждает правомочность выводов основного мета-анализа. Аналогично имело место и значимое снижение риска сердечно-сосудистой смертности (1 РКИ, 420 больных) на 47% ($\text{ОР}=0,53$, 95% ДИ: 0,29–0,97, $p=0,04$). Также был проведен анализ чувствительности, в котором вместо ОШ для оценки эффективности

Рисунок 5. Воронкообразная диаграмма рассеивания результатов исследований, включенных в мета-анализ по лечению больных ХСНФВ коэнзимом Q-10

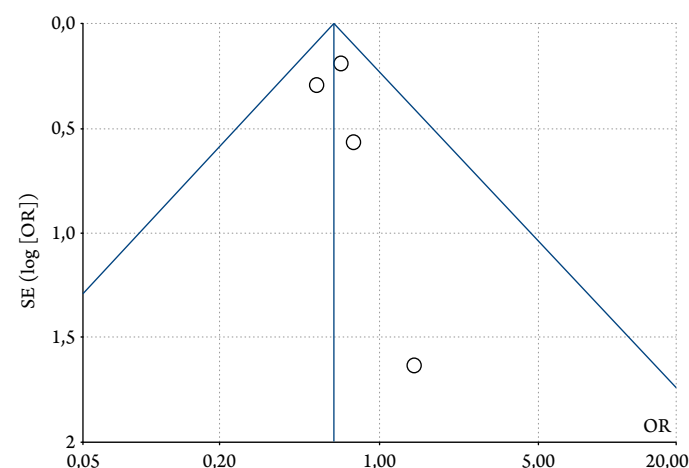


Рисунок 6. Дополнительный анализ «чувствительности» влияния коэнзима Q-10 (без других биодобавок) на отношение шансов смерти по любой причине у больных ХСНФВ



Гетерогенность: $\text{Chi}^2=0,64$; $\text{df}=2$ ($p=0,73$); $I^2=0\%$. Дост. общего эффекта: $Z=2,09$ ($p=0,04$).
РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ДИ – доверительный интервал.

Кудесан®

Qudesan®

ЭНЕРГИЯ СЕРДЦА!



ПРЕПАРАТ КОЭНЗИМА Q₁₀



КУДЕСНИК - клиническое исследование*

Многоцентровое, рандомизированное, проспективное, двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата коэнзима Q₁₀ (Кудесан®) в дополнение к стандартной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Главный исследователь, проф. Мареев В.Ю.

В группе, получавшей Кудесан®, достигнуто улучшение функционального состояния пациентов с ХСН:

- Удлинение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы
- Больше пациентов с улучшением ФК (NYHA) ХСН
- Снижение суммарного балла по ШОКС
- Прирост ФВ ЛЖ, уменьшение размеров камер сердца, тенденция к снижению уровня МНУП
- Улучшение параметров оценки качества жизни пациентов

Кудесан® способствует повышению эффективности стандартной терапии ХСН.

ФК ХСН – функциональный класс Хронической Сердечной Недостаточности; NYHA - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ШОКС – шкала оценки клинического состояния при ХСН; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МНУП – мозговой натрийуретический пептид.

* Мареев В.Ю., Минина Ю.В., Беграббекова Ю.Л., КУДЕСАН (капли 3% для приема внутрь) в лечении больных Сердечной Недостаточностью: эффективность и безопасность в комбинации со стандартной терапией. Дизайн и результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования КУДЕСНИК. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(4):236–249

РУ ЛСП-003092/10 от 12.04.2010 г



RECORDATI**

GROUP

** ООО "Русфик", группа компаний Рекордати

Показания, противопоказания, способ применения и дозы, а также другую информацию по препарату - см. более подробно в инструкции по применению. ЛСП-003092/10 Изображение используется в иллюстративных целях. Представленные в изображениях лица являются моделями. Реклама.

Организация, принимающая претензии: ООО «Русфик», 123610, Россия, Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. 1АЖ. Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com.



РУ ЛСП-003092/10 от 12.04.2010 г

www.qudesan.ru

**НАУЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

использовалась ОР. Данный анализ также показал снижение риска общей (ОР=0,77, 95% ДИ: 0,64–0,92) и СС смерти (ОР=0,55, 95% ДИ: 0,42–0,71). Снижение риска общей и СС смерти сохранялось и после исключения данных исследования с селеном (ОР=0,57, 95% ДИ: 0,33–0,98 и ОР=0,63, 95% ДИ: 0,41–0,98).

Таким образом, проведенный нами мета-анализ подтвердил положительное влияние коэнзима Q-10 на прогноз пациентов с ХСНнФВ на фоне рекомендованной базовой терапии.

Заключение

Есть ли основания для включения этого вида терапии в Клинические рекомендации по диагностике и лечению ХСН?

Несмотря на очевидные данные, наличие крупного РКИ (Q-SYMBIO) и повторяющихся положительных мета-анализов, включая выполненный нами, клинические рекомендации чаще всего «не замечают» коэнзим Q-10 в качестве эффективного лечения ХСН. Исключения составляют Рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ 2018 года. В них констатируется, что «... применение коэнзима Q-10 в дозе 300 мг/сут. (эквивалентно 120 мг кудесана) может быть использовано для дополнительного снижения риска смерти или декомпенсации у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией, находящихся на оптимальном лечении (II b, B)» [3]. Однако в Клинических Рекомендациях 2020 года, утвержденных Министерством здравоохранения РФ, этот метод лечения не упоминается. Согласно Методическим Рекомендациям по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций, подготовленных Центром экспертизы и контроля качества медицинской помощи, имеются критерии оценки эффективности лечебных воздействий при конкретной патологии [49]. Первым и главным является Уровень достоверности доказательств (УДД). Высший первый уровень УДД – это «Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры РКИ с применением мета-анализа», а следующий – «Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа». Имеющиеся, пред-

ставленные в настоящей статье данные соответствуют, по меньшей мере, УДД 2 для применения коэнзима Q-10 в лечении ХСН. Вторым критерием оценки результатов лечебного воздействия является Уровень убедительности результатов (УУР). Высший УУР степени «А» предполагает одновременное выполнение трех условий: 1) все рассматриваемые исходы являются важными; 2) все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3) выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными. Имеющиеся результаты по применению коэнзима Q-10 в лечении ХСНнФВ довольно близки к этому определению. Но принимая во внимание небольшое число пациентов в РКИ Q-SYMBIO и тот факт, что некоторые другие исследования, включавшиеся в мета-анализы, имели методические погрешности, более правильным будет определение УУР «В» для обсуждаемого вида терапии. Принимая во внимание высокую безопасность применения коэнзима Q-10, можно рекомендовать его включение в Клинические Рекомендации по диагностике и лечению ХСН для улучшения прогноза больных ХСНнФВ, уже находящихся на оптимальной терапии (УДД2, УУРВ). Безусловно, в идеале необходимо проведение крупного РКИ для проверки результатов, полученных в небольших РКИ для окончательного определения места Q-10 в лечении пациентов с ХСН. Однако маловероятно, что фирмы-производители будут проводить крупные исследования, поскольку препараты Q-10, как известно не защищены патентами. Q-10 не единственное средство, требующее изучения, но не представляющее интереса для фармакологических компаний. Решением этой и подобных задач может быть проведение исследований при поддержке правительств и/или министерств здравоохранения. В ряде стран есть опыт таких исследований как до пандемии (пример – изучение колхицина при ИБС [50] или телеметрии имплантированных устройств), так и в пандемию COVID 19 (исследования RECOVERY и SOLIDARITY [51]).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 18.12.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Heidenreich PA, Fonarow GC, Bretherton K, Jurgens CY, Pisani BA, Pozehl BJ et al. 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(21):2527–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.023
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Packer M, Zannad F. Do the Favorable Effects of Digoxin and SGLT2 Inhibitors Really Differ in Patients with Heart Failure and a Reduced

- Ejection Fraction? A Provocative Side-by-Side Examination of Trial Outcomes. *Journal of Cardiac Failure*. 2022;28(4):682–3. DOI: 10.1016/j.cardfail.2022.01.001
5. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(2):97–108. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.065
6. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2010;90(1):207–58. DOI: 10.1152/physrev.00015.2009
7. Riehle C, Weatherford ET, Wende AR, Jaishy BP, Seel AW, McCarthy NS et al. Insulin receptor substrates differentially exacerbate insulin-mediated left ventricular remodeling. *JCI Insight*. 2020;5(6):e134920. DOI: 10.1172/jci.insight.134920
8. Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(5):1506–14. DOI: 10.1172/JCI40096
9. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, Wende AR, Abel ED. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circulation Research*. 2021;128(10):1487–513. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.318241
10. Crane FL, Hatefi Y, Lester RL, Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1957;25:220–1. DOI: 10.1016/0006-3002(57)90457-2
11. MLA style. The Nobel Prize in Chemistry 1978. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach. [Интернет] Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1978/summary/>
12. Neubauer S. The Failing Heart — An Engine Out of Fuel. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(11):1140–51. DOI: 10.1056/NEJMr063052
13. Greenberg S, Frishman WH. Co-Enzyme Q10: A New Drug for Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1990;30(7):596–608. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1990.tb01862.x
14. Di Lorenzo A, Iannuzzo G, Parlato A, Cuomo G, Testa C, Coppola M et al. Clinical Evidence for Q10 Coenzyme Supplementation in Heart Failure: From Energetics to Functional Improvement. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1266. DOI: 10.3390/jcm9051266
15. Tsai K-L, Huang Y-H, Kao C-L, Yang D-M, Lee H-C, Chou H-Y et al. A novel mechanism of coenzyme Q10 protects against human endothelial cells from oxidative stress-induced injury by modulating NO-related pathways. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012;23(5):458–68. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.01.011
16. Tomasetti M, Littarru GP, Stocker R, Allea R. Coenzyme Q10 enrichment decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999;27(9–10):1027–32. DOI: 10.1016/S0891-5849(99)00132-X
17. Åberg F, Appelkvist E-L, Dallner G, Ernster L. Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1992;295(2):230–4. DOI: 10.1016/0003-9861(92)90511-T
18. Pala R, Orhan C, Tuzcu M, Sahin N, Ali S, Cinar V et al. Coenzyme Q10 Supplementation Modulates NFκB and Nrf2 Pathways in Exercise Training. *Journal of Sports Science & Medicine*. 2016;15(1):196–203. PMID: 26957943
19. Ulla A, Mohamed MK, Sikder B, Rahman AT, Sumi FA, Hossain M et al. Coenzyme Q10 prevents oxidative stress and fibrosis in isoprenaline induced cardiac remodeling in aged rats. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2017;18(1):29. DOI: 10.1186/s40360-017-0136-7
20. Quinzii CM, López LC, Von-Moltke J, Naini A, Krishna S, Schuelke M et al. Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ10 deficiency. *The FASEB Journal*. 2008;22(6):1874–85. DOI: 10.1096/fj.07-100149
21. Folkers K, Vadhavavik S, Mortensen SA. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1985;82(3):901–4. DOI: 10.1073/pnas.82.3.901
22. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Framp-ton CM, Lever M et al. Coenzyme Q10. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1435–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.044
23. McMurray JJV, Dunselman P, Wedel H, Cleland JGF, Lindberg M, Hjalmarson Å et al. Coenzyme Q10, Rosuvastatin, and Clinical Outcomes in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(15):1196–204. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.075
24. Sander S, Coleman CI, Patel AA, Kluger J, Michael White C. The Impact of Coenzyme Q10 on Systolic Function in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2006;12(6):464–72. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.03.007
25. Madmani ME, Yusuf Solaiman A, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrouy Y, Essali A et al. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;6:CD008684. DOI: 10.1002/14651858.CD008684.pub2
26. Mareev V.Yu., Minina Yu.V., Begrambekova Yu.L. KUDESAN® (3% drops for oral use) in treatment of patients with heart failure: efficacy and safety In Combination with standard therapy (KUDESANIC). Design and results of a prospective, randomized, double-blind KUDESANIC study. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(4):236–49. [Russian: Мареєв В.Ю., Минина Ю.В., Бєграмбекова Ю.Л. КУДЕсан® (капли 3 % для приема внутрь) в лечении больных Сердечной Недостаточностью: эффективность И безопасность в Комбинации со стандартной терапией (КУДЕСНИК). Дизайн и результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования КУДЕСНИК. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(4):236–49]. DOI: 10.18087/rh-fj.2016.4.2257
27. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. Bioavailability of coenzyme Q10 in various pharmaceutical formulations. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2009;43(8):41–4. [Russian: Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Биодоступность коэнзима Q10 в различных лекарственных формах. Химико-фармацевтический журнал. 2009;43(8):41–4]
28. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. The pharmacokinetics of coenzyme Q10. *Russian Medical Journal*. 2008;16(5):338–40. [Russian: Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика коэнзима Q10. Русский Медицинский Журнал. 2008;16(5):338–40]
29. Kharitonova E.V., Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. Pharmacokinetics of solubilized COQ10 in composition of QUESAN at parenteral injection. *Siberian Medical Review*. 2013;6(84):26–9. [Russian: Харитоновна Е.В., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика солюбилизованного CoQ10 в составе препарата кудесан при парентеральных путях введения. Сибирское Медицинское Обозрение. 2013;6(84):26–9]
30. Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, Rosén A, Dahlström U. 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. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):1860–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.04.156
31. 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;10(12):e0141641. DOI: 10.1371/journal.pone.0141641
32. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D et al. The Effect of Coenzyme Q10 on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(6):641–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.06.008
33. Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: A sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiology Journal*. 2019;26(2):147–56. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0022

34. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, McCarty MF, O'Keefe JH. Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Open Heart*. 2015;2(1):e000326. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000326
35. Sharma A, Fonarow GC, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM. Coenzyme Q10 and Heart Failure: A State-of-the-Art Review. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(4):e002639. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002639
36. Ezekowitz JA. Time to Energize Coenzyme Q 10 for Patients with Heart Failure? *JACC: Heart Failure*. 2014;2(6):650–2. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.07.007
37. Mortensen SA. Coenzyme Q 10. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(3):270–1. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.12.006
38. Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):196. DOI: 10.1186/s12872-017-0628-9
39. Zhao Q, Kebbati AH, Zhang Y, Tang Y, Okello E, Huang C. Effect of Coenzyme Q10 on the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure. *Journal of Investigative Medicine*. 2015;63(5):735–9. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000202
40. Al Saadi T, Assaf Y, Farwati M, Turkmani K, Al-Mouakeh A, Shebli B и др. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2:CD008684. DOI: 10.1002/14651858.CD008684.pub3
41. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
42. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. DOI: 10.1136/bmj.n160
43. Cochrane Training. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [Интернет] Available at: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
44. Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the RF. Methodological recommendations for conducting meta-analysis. Moscow 2017. Av. at: <https://rosmedex.ru/pub>. [Russian: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. Москва 2017. Доступно на: <https://rosmedex.ru/pub>]
45. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629–34. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629
46. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343(jul22 1):d4002. DOI: 10.1136/bmj.d4002
47. Bomer N, Grote Beverborg N, Hoes MF, Streng KW, Vermeer M, Dokter MM et al. Selenium and outcome in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1415–23. DOI: 10.1002/ejhf.1644
48. Al-Mubarak AA, van der Meer P, Bomer N. Selenium, Selenoproteins, and Heart Failure: Current Knowledge and Future Perspective. *Current Heart Failure Reports*. 2021;18(3):122–31. DOI: 10.1007/s11897-021-00511-4
49. Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the RF. Methodological recommendations by scales. Moscow 2017. Av. at: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/MR-po-shkalam.pdf>. [Russian: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Методические рекомендации по шкалам. Москва 2017. Доступно на: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/MR-po-shkalam.pdf>]
50. Bouabdallaoui N, Tardif J-C, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *European Heart Journal*. 2020;41(42):4092–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa659
51. Pessoa-Amorim G, Campbell M, Fletcher L, Horby P, Landray M, Mafham M et al. Making trials part of good clinical care: lessons from the RECOVERY trial. *Future Healthcare Journal*. 2021;8(2):e243–50. DOI: 10.7861/fhj.2021-0083