

STRONCIJ RANELAT – NOVA PARADIGMA ZA LIJEČENJE POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE

STRONTIUM RANELATE – NEW PARADIGM IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

MIRKO KORŠIĆ, ZLATKO GILJEVIĆ, DARKO KAŠTELAN*

Deskriptori: Postmenopauzalna osteoporoza – farmakoterapija, komplikacije; Tiofeni – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Organometalni spojevi – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Koštani prijelomi – prevencija, etiologija, Koštana gustoća – učinci lijeka; Koštana resorpcija – prevencija

Sažetak. Osteoporoza je postala globalni javnozdravstveni problem, jer je svjetska populacija sve starija. U zadnjih desetak godina svjedoci smo velikog napretka u liječenju postmenopauzalne osteoporoze. Najčešće su propisivani antiresorptivni lijekovi. U zadnjih nekoliko godina kliničku primjenu našao je i osteoanabolički lijek teriparatid, a nedavno se pojavio stroncij ranelat, lijek s osteoanaboličkim i antiresorptivnim djelovanjem na pregradnju kosti. Klinička istraživanja (faza III) potvrdila su djelotvornost stroncij ranelata u liječenju postmenopauzalne osteoporoze. Stroncij ranelat je lijek koji karakterizira nova paradigma mehanizma djelovanja i koji zaslužuje mjesto među prokušanim lijekovima za liječenje postmenopauzalne osteoporoze.

Descriptors: Osteoporosis, postmenopausal – drug therapy, complications; Thiophenes – therapeutic use, administration and dosage; Organometallic compounds – therapeutic use, administration and dosage; Fractures, bone – prevention and control, etiology; Bone density – drug effects; Bone resorption – prevention and control

Summary. Osteoporosis has become a global public health issue due to the fact that the world population has gotten older. In the past ten years we have witnessed a great improvement in the treatment of postmenopausal osteoporosis. The anti-resorptive drugs are the most prescribed ones. In the last couple of years osteoanabolic drug, a teriparatid, was introduced into the clinical use, and recently a strontium ranelate has occurred as a drug with osteoanabolic and antiresorptive effect in bone formation. Clinical trials (phase III) have proved the efficiency of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis treatment. Strontium ranelate is a drug characterized by the new paradigm of action mechanism on bone, which has its place among the already well-proven drugs in postmenopausal osteoporosis treatment.

Liječ Vjesn 2006;128:180–182

Osteoporoza je bolest skeleta čije je osnovno obilježje smanjena koštana čvrstoća i povećan rizik od prijeloma kosti. Čvrstoća kosti ovisi o količini minerala u kostima – tzv. koštana gustoća (engl. bone mineral density – BMD), ali i o drugim čimbenicima, kao što su: brzina koštane pregradnje, mikroarhitektura kosti, svojstva koštanog matriksa i staničnih elemenata. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) temelji dijagnozu na BMD-u, pa ako je ona jednaka ili manja za 2,5 standardne devijacije (SD) od prosječnih vrijednosti BMD-a u referentnoj populaciji koju čine mlade i zdrave žene (T vrijednost), govorimo o osteoporozi. Osteoporoza je postala globalni javno-zdravstveni problem, jer svjetska populacija postaje sve starija.¹ Dvije trećine žena u dobi od 80 godina imaju osteoporozu, a gotovo trećina žena starijih od 50 godina ima prijelom kralješka. Jedna žena od tri i jedan muškarac od devet, starijih od 80 godina, doživjet će prijelom vrata bedrene kosti, a 15–20% će od komplikacija ovog prijeloma i umrijeti.² U Hrvatskoj se godišnje dogodi oko 18 000 osteoporotičnih prijeloma, a od toga je 3000 bolesnika s prijelomom vrata bedrene kosti.³

U zadnjih deset godina svjedoci smo velikog napretka u liječenju osteoporoze. Na raspolaganju je nekoliko lijekova s različitim mehanizmima djelovanja i načinom primjene. Najčešće su propisivani antiresorptivni lijekovi kao što su

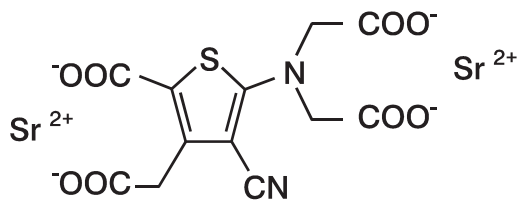
bisfosfonati (alendronat, risedronat, ibandronat) i selektivni modulatori estrogenih receptora (engl. selective estrogen-receptor modulator – SERM) raloksifen.^{4–7} Mehanizam djelovanja antiresorptiva je inhibicija osteoklastične aktivnosti i usporenje pregradnje kosti. Time je omogućena bolja mineralizacija koštanog matriksa te poboljšanje mikroarhitekture kosti.

Antiresorptivni lijekovi povećavaju koštanu masu žena s osteopenijom i osteoporozom, smanjuju rizik od prijeloma u bolesnika s osteoporozom, ali se po djelotvornosti razlikuju.⁸

Osteoanabolični lijekovi stimuliraju koštanu pregradnju i stvaraju novu kost. Takav je lijek teriparatid koji se pojavio 2002. godine. Teriparatid je rekombinantni dio (1–34) ljudskog parathormona (PTH). Lijek se primjenjuje u obliku supkutanih injekcija u dozi od 20 µg/dan. Teriparatid djelotvorno povećava koštanu masu i poboljšava kvalitetu kosti

* **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.; mr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.; mr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Kaštelan, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
Primljeno 29. prosinca 2005., prihvaćeno 31. ožujka 2006.



Slika 1. Kemijska formula stroncij ranelata
Figure 1. Structure of strontium ranelate

te smanjuje rizik kod prijeloma za 50% (vertebralnih i ne-vertebralnih).⁹

Godine 2004. u Europi se pojavljuje novi lijek s potvrđenom djelotvornošću na prevenciju osteoporotičnih prijeloma zanimljivog mehanizma djelovanja.¹⁰ To je stroncij ranelat (sol stroncija i ranelične kiseline) koji sjedinjuje svojstva osteoanaboličkih i antiresorptivnih lijekova na koštanu pregradnju,^{11,12} (slika 1). Na koštanu pregradnju djeluje dvojako (slika 2):

1. Povećava količinu novostvorene kosti (putem stimulacije diobe nezrelih osteoblasta i povećanog stvaranja kolagena u diferenciranim osteoblastima).
2. Usporava koštanu resorpciju (inhibirajući diferencijaciju i aktivnost osteoklasta).

Pri tome se omjer razgradnje i izgradnje kosti tijekom pregradnje pomiče u smjeru izgradnje kosti. Na različitim životinjskim modelima stroncij ranelat povećava masu trabekularne kosti, broj i debljinu trabekula, odnosno povećava čvrstoću kosti.^{11–14} Stroncij se veže na površinu kristala apatita, a samo manjim dijelom zamjenjuje atome kalcija u kristalima minerala novostvorene kosti. Pri tome ne mijenja strukturna svojstva minerala.¹⁵

Djelotvornost stroncij ranelata na prevenciju postmenopauzalnih osteoporotičnih prijeloma dokazana je u dvije kliničke studije kontrolirane placebom (faza III): Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI) i Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS).^{10,16} Primarni cilj u istraživanju SOTI bio je utvrditi djelotvornost lijeka u prevenciji prijeloma kralježaka, a u TROPOS-u djelotvornost u prevenciji perifernih prijeloma.

Populacija SOTI-ja sastojala se od 1649 bolesnica s postmenopauzalnom osteoporozom (T-vrijednost lumbalne kralježnice -3.5 i najmanje jedan prevalentni prijelom kralježaka), prosječne dobi 69.3 godine.

U TROPOS-u je sudjelovala 5091 bolesnica s postmenopauzalnom osteoporozom prosječne dobi od 77 godina i niskim BMD-om vrata bedrene kosti (T=-3.1).

U SOTI-ju i TROPOS-u zajedno je bilo uključeno 1556 bolesnica u dobi starijoj od 80 godina.

U oba istraživanja bolesnice su dobivale stroncij ranelat 2 g/dan ili placebo, suplemente kalcija do 1000 mg/dan i vitamin D 400-800 IU/dan, ovisno o koncentraciji 25(OH) D₃-vitamina u krvi.

Rezultati kliničkih istraživanja su ovi:

Prijelomi kralježaka

U istraživanju SOTI stroncij ranelat je nakon tri godine primjene smanjio relativni rizik (RR) novih prijeloma kralježaka za 41%, djelotvornost lijeka bila je vidljiva nakon prve godine liječenja (smanjenje RR-a za 49%). Učestalost kliničkih prijeloma kralježaka (bol u leđima, gubitak visine za najmanje 1 cm) u skupini na lijeku, također je bila smanjena (RR 38%) u usporedbi sa skupinom na placebo. Djelotvornost stroncij ranelata na prevenciju prijeloma kralježaka potvrđena je i u TROPOS-u. Relativni rizik od prijeloma kralježaka smanjen je za 39% nakon tri godine primjene lijeka. U podskupini bolesnica (N 3640) bez prevalentnog prijeloma kralježaka kod uključivanja u kliničko istraživanje, RR prijeloma kralježaka nakon tri godine bio je smanjen za 45%.

U ispitanica koje su u vrijeme uključivanja u ispitivanje imale više od 80 godina, zajednička *a posteriori* analiza SOTI-ja i TROPOS-a pokazala je smanjivanje rizika od prijeloma kralježaka za 32% u skupini na stroncij ranelatu nakon uzimanja lijeka tijekom tri godine.

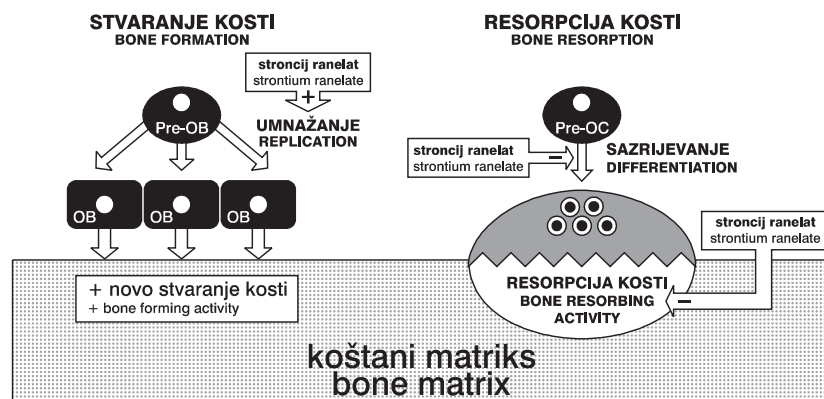
Zajednička analiza podataka iz SOTI-ja i TROPOS-a također je pokazala djelotvornost stroncij ranelata u ispitanica s osteopeničnim vrijednostima lumbalne kralježnice i/ili vratu bedrene kosti, bez prevalentnog prijeloma kralježaka, ali s najmanje jednim rizičnim čimbenikom za prijelom. Relativni rizik prijeloma kralježaka u ovoj podskupini ispitanica bio je smanjen za 72%.

Periferni prijelomi

Relativni rizik od svih nevertebralnih prijeloma u TROPOS-u smanjen je za 16%, a u grupi prijeloma (vrat bedrene kosti, podlaktica, zdjelica, sakrum, nadlaktica, ključna kost) za 19% u bolesnica koje su dobivale stroncij ranelat u usporedbi s placebnom skupinom. U podskupini žena s visokim rizikom od prijeloma vrata bedrene kosti /žene starije od 74 godine i s niskim BMD-om vrata bedrene kosti (T=-3)/ smanjenje RR-a prijeloma bilo je 36%.

Koštana gustoća (BMD)

Tijekom istraživanja SOTI koštana je gustoća u grupi ispitanica na stroncij ranelatu porasla za 12.7% u lumbalnoj kralježnici, 7.2% u vratu bedrene kosti i 8.6% u cijelom



Slika 2. Mehanizam djelovanja stroncij ranelata na kost

Figure 2. Mechanism of strontium ranelate action on bone

kuku nakon tri godine. To odgovara, prema placebo, razlici od 14.4, 8.3 i 9.8% na opisanim mjestima.

Značajni porast koštane gustoće opažen je i u studiji TROPOS u vratu bedrene kosti već nakon 6 mjeseci. Ispitanice koje su uzimale lijek nakon tri godine imale su porast koštane gustoće od 5.7% u vratu bedrene kosti, odnosno 7.1% u cijelom kuku.

Kombinirano djelovanje stroncij ranelata raspoređenog u koštano tkivo i veća apsorpcija X-zraka stroncija u usporedbi s kalcijem, sami po sebi povećavaju vrijednost dvoenergetske apsorpciometrije X-zraka (dual energy X-ray – DXA). Utjecaj stroncija nakon trogodišnje primjene je otprilike 50% od izmjerene DXA-vrijednosti.¹⁶

Koštani biljezi

Ponašanje biljega koštane pregradnje u studiji SOTI u skladu je s djelovanjem stroncija na koštano pregradnju. Već nakon tri mjeseca koncentracija koštano-specifične alkalne fosfataze (biljeg aktivnosti osteoblasta) u skupini ispitanica koje su dobivale stroncij ranelat u usporedbi s placebo bila je veća za 8.1%, ova se razlika zadržavala u svim kontrolnim mjerenjima tijekom trogodišnjeg razdoblja.

S druge strane koncentracija C-terminalnog dijela kolagene molekule (C-telopeptid cross links – CTX) biljeg koštane resorpcije, bio je manji u skupini s lijekom u usporedbi s placebo do 12.2% nakon tri mjeseca primjene. Takva se razlika zadržala tijekom tri godine.

Histomorfometrija kosti

Biopsija i histomorfometrija kosti učinjena je na relativno malom broju ispitanika u studiji SOTI (N 20), i to nakon 24, 36 i 48 mjeseci primjene lijeka.

Bolesnici na stroncij ranelatu u usporedbi s placebo nisu pokazali nikakve značajne promjene na koštanim uzorcima (zadebljanje osteoida, slaba i kasna mineralizacija).

Stroncij ranelat se dobro podnosi – najčešće su gastro-intestinalne nuspojave (mučnina i proljev) koje se javljaju na početku liječenja. Nakon tri mjeseca u kliničkim pokusima kontroliranim placebo učestalost gastro-intestinalnih nuspojava nije se razlikovala u skupinama na stroncij ranelatu od skupina na placebo.

Stroncij ranelat izaziva klinički neznčajne promjene koncentracije kalcija i fosfora u krvi. Koncentracija kalcija malo pada, dok koncentracija fosfora malo raste. Kako je istodobno smanjena koncentracija parathormona (PTH) u krvi, opisane promjene kalcija i fosfora u krvi najvjerojatnije su posljedica aktivacije kalcijjskih receptora stanica paratiroidne žlijezde stroncijem.¹⁶ Pokusi »in vitro« potvrdili su djelovanje stroncija na kalcijске receptore paratiroidne žlijezde.¹⁷

Mehanizam djelovanja stroncij ranelata na skelet potkrijepio je hipotezu o postojanju kalcijjskih receptora u kostima i novu paradigmu o regulaciji koštane pregradnje.¹⁷ Ukratko, istraživanja molekularnih mehanizama odgovora koštanih stanica na ekstracelularne katione dala su naslutiti da kalcij oslobođen osteoklastičnim djelovanjem putem mehanizma povratne sprege inhibira osteoklaste, a istodobno stimulira proliferaciju preosteoblasta. Iako ova koncepcija nije potvrđena, čini se da postoji dovoljno razloga za postojanje jedinstvenih kalcijjskih receptora u osteoblastima i osteoklastima koji bi mogli imati važnu ulogu u kontroli koštanog metabolizma.¹⁷ Pretpostavlja se da bi kalcijjski receptori u koštanim stanicama bili odgovorni za povezivanje resorpcije i stvaranja nove kosti u procesu pregradnje skeleta. Potvrda postojanja ovih receptora objasnila bi farmakološko djelovanje stroncij ranelata i proširila terapijske mogućnosti

(pronalaženje spojeva s agonističkim djelovanjem na kalcijске receptore u koštanim stanicama) u zbrinjavanju bolesnika s osteoporozom.

Zaključak

Stroncij ranelat je oralno djelotvoran lijek koji posjeduje osteoanabolička i antiresorptivna svojstva. Lijek izaziva kontinuirano stvaranje kosti uz istodobno smanjivanje (usporjenje) koštane razgradnje. Lijek je pokazao svoju djelotvornost u kliničkim istraživanjima (faza III). Smanjivanje rizika od prijeloma postoji u širokoj lepezi kliničkih slučajeva: osteopenija, bolesnici s osteoporozom (s vertebralnim prijelomima ili bez njih). U bolesnica s već doživljenim prijelomom stroncij ranelat smanjuje relativni rizik od prijeloma kralježaka za 41%, a prijeloma vrata bedrene kosti za 36%. Stroncij ranelat je djelotvoran i u bolesnika najstarije dobne skupine. U toj grupi bolesnica RR od prijeloma kralješka smanjen je za 32%, a relativni rizik od perifernih prijeloma za 31%. Stroncij ranelat je lijek s novom paradigmatom djelovanja na koštano pregradnju dokazane djelotvornosti koji ima mjesto među ostalim, do sada dobro prokušanim lijekovima za liječenje osteoporoze.

LITERATURA

1. Gabriel SE, Tosteson AN, Leibson CL i sur. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2002;13:323–30.
2. Stewler GJ. Decimal Point – Osteoporosis Therapy at the 10-Year Mark. *N Engl J Med* 2004;350:1172–1174.
3. Giljević Z. Značaj problema osteoporoze u Hrvatskoj. U: 3. hrvatski kongres o osteoporozi, Zbornik sažetaka. Šibenik, 2005, str. 19.
4. Liberman UA, Weiss SR, Broll J i sur. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437–43.
5. Harris ST, Watts NB, Genant HK i sur. Effect of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344–52.
6. Chesnut CH III, Skag A, Christianson C i sur. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–9.
7. Ettinger B., Black DM, Mitlak BH i sur. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637–45.
8. Chesnut C, Majumdar S, Gardner J i sur. Assessment of bone quality-quantity and turnover with multiple methodologies at multiple skeletal sites. *Adv Exp Med Biol* 2001;496:95–7.
9. Neer RM, Arnaud CK, Zanchetta JR i sur. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
10. Meunier PJ, Roux C, Seeman E i sur. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–468.
11. Boivin G, Deloffree P, Perrat B i sur. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res* 1997;11:1302–1311.
12. Marie PJ, Amman P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121–129.
13. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002;51:906–911.
14. Marie PJ, Hott M, Modrowski D i sur. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;9:607–615.
15. Boivin G, Meunier PJ. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporosis Int* 2003;14(Suppl 3):S19–S24.
16. Reginster JY, Seeman MC, De Vernejoul S i sur. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–2822.
17. Quarles LD. Cation sensing receptors in bone: A novel paradigm for regulation bone remodeling? *J Bone Miner Res* 1997;12:1971–1974.