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 densitiy – 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 antiresorptive drugs are the most presribed ones. In the last couple of years osteoanabolic drug, a teriparatid, was introduced into the clinical use, and recently a strontium ranelate has occured 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. košana 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.

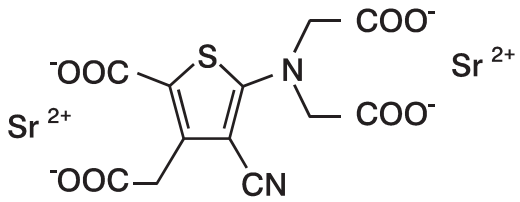
Antiresorptivni lijekovi povećavaju koštanu masu žena s osteopenijom i osteoporozom, smanjuju rizik od prijeloma u bolesnika s osteoporozom, ali se po djelotvornosti razlikuju.[8]

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 μcg/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 nevertebralnih).[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 kralješka), 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) D_3-vitamina u krvi.

Rezultati kliničkih istraživanja su ovi:

Prijelomi kralješka

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 placebu. Djelotvornost stroncij ranelata na prevenciju prijeloma kralješka potvrđena je i u TROPOS-u. Relativni rizik od prijeloma kralješka smanjen je za 39% nakon tri godine primjene lijeka. U podskupini bolesnica (N 3640) bez prevalentnog prijeloma kralješka kod uključivanja u kliničko istraživanje, RR prijeloma kralješka 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.

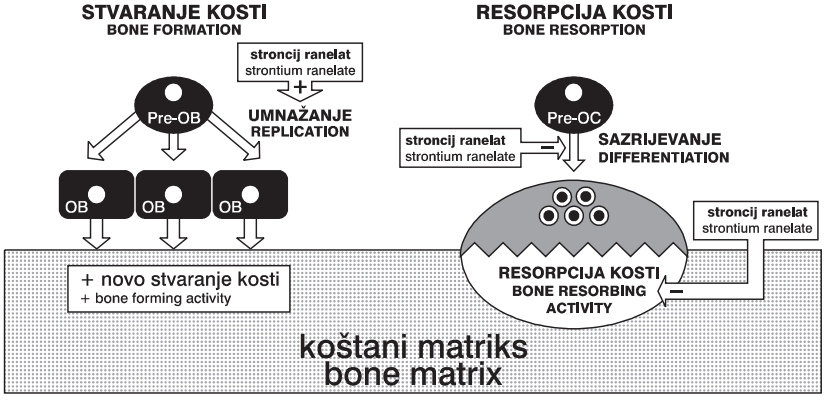
Zajednička analiza podataka iz SOTI-ja i TROPOS-a također je pokazala djelotvornost stroncij ranelata u ispitanica s osteopeničnim vrijednostima lumbalne kralježnice i/ili vratu bedrene kosti, bez prevalentnog prijeloma kralješka, ali s najmanje jednim rizičnim čimbenikom za prijelom. Relativni rizik 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 kralješnici, 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 placebu, 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 koštanu pregradnju. Već nakon tri mjeseca koncentracija koštano-specifične alkalne fosfataze (biljeg aktivnosti osteoblasta) u skupini ispitanica koje su dobivale stroncij ranelat u usporedbi s placebom 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 placebom 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 placebom nisu pokazali nikakve značajne promjene na koštanim uzorcima (zadebljanje osteoida, slaba i kasna mineralizacija).

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

Stroncij ranelat izaziva klinički neznačajne 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 kalcijskih receptora stanica paratiroidne žlijezde stroncijem.[16] Pokusi »in vitro« potvrdili su djelovanje stroncija na kalcijske receptore paratiroidne žlijezde.[17]

Mehanizam djelovanja stroncij ranelata na skelet potkrijepio je hipotezu o postojanju kalcijskih 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 kalcijskih receptora u osteoblastima i osteoklastima koji bi mogli imati važnu ulogu u kontroli koštanog metabolizma.[17] Pretpostavlja se da bi kalcijski 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 kalcijske receptore u koštanim stanicama) u zbrinjavanju bolesnika s osteoporozom.

Zaključak

Stroncij ranelat je oralno djelotvoran lijek koji posjeduje osteoanaboličke i antiresorptivna svojstva. Lijek izaziva kontinuirano stvaranje kosti uz istodobno smanjivanje (usporenje) 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 paradigmom djelovanja na koštanu 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. *Strewler 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, Christiansn C i sur*. Effects of oral ibandronate administred 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.