

Stroncium ranelát – perspektivní přípravek pro léčbu osteoporózy

Š. KUTÍLEK

Centre for Clinical and Basic Research (CCBR – Czech) Kyjevská 40, 530 03 Pardubice

SOUHRN

Kutílek Š.: **Stroncium ranelát – perspektivní přípravek pro léčbu osteoporózy**

Studie prováděné *in vitro* prokázaly, že stroncium ranelát stimuluje kostní formaci a inhibuje kostní resorpci. Preklinické studie na zvířecích modelech osteoporózy potvrdily, že podávání stroncium vede k nárůstu kostní tkáně a zabraňuje ztrátě kostní hmoty. Placebem kontrolované klinické studie II. fáze prokázaly významný vzestup denzity kostního minerálu u postmenopauzálních žen po 1–2letém podávání stroncium ranelátu v dávce 1 000–2 000 mg denně. Studie III. fáze přinesly důkazy, že stroncium ranelát v dávce 2 000 mg denně významně snižuje riziko zlomenin obratlů i mimoobratlových zlomenin. Stroncium ranelát je tudíž velice perspektivním přípravkem pro léčbu osteoporózy.

Klíčová slova: stroncium – kost – fraktury – osteoporóza.

SUMMARY

Kutílek Š.: **Strontium ranelate – a prospective compound for the treatment of osteoporosis**

In vitro studies gave evidence that strontium ranelate stimulates bone formation and has an inhibitory effect on bone resorption. Preclinical studies on animal models of osteoporosis further confirmed that application of strontium leads to an increase in bone mass and has a preventive effect on bone loss. Placebo-controlled phase II studies proved that 1 to 2 years treatment with strontium ranelate in daily doses of 1 000–2 000 mg resulted in significant increase in bone mineral density. Phase III studies gave evidence that treatment with daily doses of 2 000 mg strontium ranelate significantly reduced both vertebral and nonvertebral fracture risk. Strontium ranelate is therefore a very perspective agent in the treatment of osteoporosis.

Keywords: strontium – bone – fractures – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2005(10(1):7–11

Adresa: Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Centre for Clinical and Basic Research (CCBR – Czech) Kyjevská 40, 530 03 Pardubice, e-mail: sk@ccbr.cz

Došlo do redakce: 2. 3. 2005

Úvod

Osteoporóza je charakterizována poklesem množství kostní hmoty, což je důsledek nepoměru mezi kostní resorpcí a kostní formací. Důsledkem jsou osteoporotické fraktury, které představují významný zdravotnický, společenský a ekonomický problém. V léčbě osteoporózy lze použít léčiva inhibující kostní resorpci a přípravky zvyšující kostní formaci. V současné době převažují přípravky antiresorpční (bisfosfonáty, kalcitonin a selektivní modulátory estrogenních receptorů). Přípravky podporující kostní formaci se používají v menší míře (parathormon). Vhodným řešením by bylo zavedení léčebného přípravku, který by snižoval kostní resorpci a stimuloval formaci. Na základě současných poznatků spojuje tyto dvě vlastnosti stroncium ranelát [1–6].

Historie

Stroncium se běžně vyskytuje v půdě a vodě v koncentracích od 0,01 po 0,45 mmol/l. V běžné stravě je denní přísun stroncium 0,023–0,046 mmol [6]. Od 20. let minulého století je známo, že vysoké dávky stroncium podávané zvířatům s deficitem vápníku vedou k rachitickým změnám skeletu a poklesu aktivity 25(OH)D-hydroxylázy [6]. Jednalo se však o dávky stroncium převyšující 4 mmol/kg/den. V letech 1950 a 1959 bylo zjištěno, že podávání malého množství solí stroncium osteoporotickým pacientům vedlo k nárůstu kostní hmoty v oblasti páteře [2,6]. Histomorfometrické studie prováděné v 80. letech 20. století vedly k poznání, že u krys s adekvátním přísunem kalcia ve stravě došlo po podávání stroncium chloridu v pitné vodě v dávce 3,0–6,0 mmol/l k zvýšení endostální kostní formace a k nárůstu objemu trámčité kosti bez porušení kostní mineralizace. Zároveň nebyly zaznamenány žádné změny v hladinách parathormonu či vitamínu D [6]. U myši došlo po podávání stroncium chloridu v pitné vodě (v dávce 17 mmol/l) ke zvýšené formaci trabekulární kostní tkáně a k poklesu počtu

osteoklastů [6]. V 90. letech byl vyvinut přípravek S-12911 – stroncium ranelát, který je složen ze 2 atomů stabilního stroncium a 1 molekuly kyseliny ranelové. Další preklinické studie prokázaly, že stroncium ranelát zvyšuje novotvorbu kosti a zároveň snižuje její odbourávání [4–16].

Farmakodynamika

Studie prováděné *in vitro*, prokázaly, že stroncium ranelát zvyšuje kostní formaci v kulturách kostní tkáně a jeho podání vede k replikaci prekursorů osteoblastů a zvýšené syntéze kolagenu v kulturách kostních buněk hlodavců [6–13]. Stroncium ranelát dále snižuje diferenciaci osteoklastů, čímž dochází k poklesu osteoresorpční aktivity [4–7,14,15]. Stroncium též navozuje apoptózu osteoklastů [16]. Tímto mechanismem dochází k obnovení rovnováhy kostního obratu ve prospěch kostní formace [4–16]. U potkanů dochází po podávání stroncium ranelátu k nárůstu hmoty trámčité kosti, ke zvýšení počtu trámců a k jejich zesílení [4–7]. Zároveň je zachována normální mineralizace kostní tkáně bez porušení struktury krystalů hydroxyapatitu. U krystalů hydroxyapatitu obsahujících stroncium byla popsána pravidelná struktura a lepší stabilita [4–8,12]. Nově formovaná kost je mechanicky odolnější [4–7,11]. Stroncium ranelát též stimuluje *in vitro* formaci lidské chrupavčité tkáně, což může mít význam pro budoucí léčbu osteoartrózy [17].

Existují práce, které dokazují agonistický vliv stroncium na kalciový receptor (*calcium-sensing receptor* – CaSR) [18–22]. Stroncium stimuluje CaSR obdobným způsobem jako ionty vápníku, ale s nižší afinitou k receptoru při stejné koncentraci uvedených iontů [4,21]. Plazmatické hladiny stroncium jsou však příliš nízké k tomu, aby ovlivnily činnost CaSR v jiných tkáních než je kost [21]. Byl rovněž popsán nový receptor pro kationty, příbuzný s CaSR, který je silně ovlivnitelný stroncium [22]. Vzhledem k afinitě stroncium ke

kostní tkáni nelze vyloučit, že stroncium zde ovlivňuje CaSR či jiný příbuzný receptor na kostních buňkách, s následným poklesem resorpce a vzestupem formace kostní tkáně [4,19,22].

Farmakokinetika

Absorpce

Po perorálním podání se v zažívacím traktu vstřebává u člověka zhruba 25–30 % stroncía, zatímco u opic je biologická dostupnost v rozmezí 37–98 %, u psů 11–58 % a u krys 34 % [4,6]. Po perorálním podání 2 g stroncium ranelátu je u člověka absolutní biologická dostupnost stroncía přibližně 25 % (rozmezí 19–27 %), zatímco biologická dostupnost kyseliny ranelové je 2,5 % [4]. Na intestinální absorpci stroncía se podílejí pasivní difúze a aktivní transepiteliální transport. Absorpce stroncía a kalcia v zažívacím traktu je realizována společným transportním systémem závislým na vitamínu D. Uvedený transportní systém má však větší afinitu pro vápník. Je-li stroncium podáváno současně s kalcíem, je jeho absorpce oproti vápníku zhruba poloviční (poměr absorpce stroncium/kalcium 0,45–0,50) [6]. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 3–5 hodin po podání jednorázové dávky 2 g ranelátu stroncía. K rovnovážnému stavu dochází po 2 týdenním podávání stroncium ranelátu. Nejvyšší biologická dostupnost stroncía byla pozorována při podání stroncium ranelátu 3 hodiny po jídle. Užití stroncium ranelátu společně s vápníkem nebo jídlem snižuje biologickou dostupnost stroncía přibližně o 60–70 %. Fyziologické hodnoty stroncía v plazmě se u člověka pohybují v rozmezí 0,11–0,31 $\mu\text{mol/l}$. Vzestup plazmatických koncentrací stroncía je závislý na množství jeho perorální dávky, při tom však není ovlivněna extracelulární koncentrace kalcia [6].

Distribuce

Absorbované stroncium je distribuováno do 3 kompartmentů: extracelulární tekutiny, měkkých tkání a do kostí [6]. Distribuční objem stroncía u psů je 9,85 l/kg, u opic 3,48 l/kg a u člověka je přibližně 1 l/kg [4]. U člověka je vazba stroncía na plazmatické bílkoviny nízká (25 %). Stablních koncentrací stroncía v plazmě bylo dosaženo po 3–24měsíčním podávání. Stroncium, které není vázáno na plazmatické bílkoviny, je vyloučeno z organismu ledvinami a zažívacím traktem [4]. Stroncium má obdobné fyzikálně-chemické vlastnosti jako kalcium a tudíž disponuje vysokou afinitou ke kostní tkáni [6–8]. Ukládání stroncía v kostech je přímo závislé na jeho plazmatické koncentraci a na úhrnné době podávání [6,7]. Stroncium je v kostní tkáni deponováno nerovnoměrně, jeho větší obsah byl zjištěn v trámčité a nově formované kosti [6–8]. Stablní hodnoty koncentrace stroncía v kostní tkáni byly u lidí pozorovány po 3 letech podávání stroncium ranelátu v dávce 2 g/denně. Na úrovni kostního minerálu nahrazuje stroncium vápník pouze minimálně. Stroncium je inkorporováno na povrch krystalů. V nově formované kostní tkáni je stroncium zabudováno do krystalické struktury, avšak méně než každý desátý atom kalcia je nahrazen atomem stroncía [6–8,23]. Po vysazení perorálně podávaného stroncía dochází k rychlému poklesu jeho koncentrace v kostní tkáni. U opic došlo 6 týdnů po vysazení stroncía k 50% poklesu obsahu tohoto prvku v kosti. Obsah stroncía v kostech klesá nerovnoměrně: po rapidním úbytku (poločas 41 dní), následuje pomalejší období jeho vylučování (poločas 3 roky) [6].

Metabolismus

Stroncium je dvojmocný kation a není tudíž metabolizováno. Stroncium ranelát neinhibuje enzymy cytochromu P450 [4].

Vylučování

Eliminace stroncía je nezávislá na čase a dávce. Poločas stroncía je u postmenopauzálních žen $6,3 \pm 2,7$ dní, poločas kyseliny ranelové $3,3 \pm 2,3$ dní [4]. K vylučování stroncía dochází ledvina-

mi a gastrointestinálním traktem. Celková clearance je přibližně 12 ml/min a jeho renální clearance je přibližně 7 ml/min (57 %). U kyseliny ranelové jsou tyto hodnoty 78 ml/min a 62 ml/min (80 %) [4]. Clearance stroncía se snižuje v závislosti na clearance kreatininu [4].

Preklinické studie

Účinky stroncium ranelátu byly v rámci preklinických studií testovány u myší, krys a opic.

Stroncium ranelát podávaný perorálně myším v dávkách 200, 600 a 1 800 mg/kg/den (0,78; 2,34 a 7,03 mmol stroncía/kg/den) po dobu 104 týdnů vedl k nárůstu objemu trámčité kosti obratlů o 25 % (u dávky 600 mg) a o 59 % u dávky 1 800 mg. Došlo též poklesu počtu osteoklastů a jejich povrchu, vždy v závislosti na dávce [24].

8týdenní podávání stroncium ranelátu v dávce 400 mg stroncía/kg/den (1,6 mmol stroncía/kg/den), obdobně jako 104týdenní podávání 225 až 900 mg stroncía/kg/den (0,88–3,51 mmol stroncía/kg/den), vedlo u zdravých (intaktních) krys k nárůstu kostní hmoty, zvýšení počtu trámčů, vzestupu formace a k poklesu kostní resorpce [25–31].

Pro ovariectomované krys je charakteristický pokles kostní formace a vzestup resorpce v důsledku deficitu estrogenů. Preventivní podávání stroncium ranelátu zabránilo u ovariectomovaných krys úbytku kostní tkáně při zachování normální kostní mineralizace, zatímco u ovariectomovaných krys s úbytkem kostní hmoty vedlo léčebné podávání stroncium ranelátu k nárůstu kostní tkáně a úplné úpravě kostní ztráty [32–35]. U krys s imobilizovanou končetinou zabránilo podávání stroncium ranelátu ztrátě kostní hmoty [36]. U krys s chronickou renální insuficiencí došlo po podávání stroncía v dávce 200 mg/kg/den (0,78 mmol stroncía/kg/den) po dobu 2, 6 a 12 týdnů k osteomalatickým změnám [37].

Podávání stroncium ranelátu opicím *Cynomolgus* v dávkách od 100 po 1 250 mg/kg/den (0,39–4,88 mmol stroncía/kg/den) po dobu 13 až 52 týdnů vedlo k ukládání stroncía v novotvořené kosti bez jakéhokoliv porušení mineralizace kostní tkáně [38–40].

Klinické studie

Léčebné užití stroncium ranelátu bylo prověřeno v klinických hodnoceních II. a III. fáze [41–54].

Klinické studie II. fáze

Klinická hodnocení II. fáze sestávala z dvouletých studií PREVOS a STRATOS [42–44].

Studie PREVOS (PREvention Of early postmenopausal bone loss by Strontium ranelate), která byla dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná, se zúčastnilo 160 postmenopauzálních žen (starších 45 let) bez předchozích fraktur v anamnéze. Pacientky byly na základě randomizace rozděleny do 4 stejně početných skupin, kterým bylo podáváno placebo nebo stroncium ranelát v denních dávkách 125 mg, 500 mg nebo 1 000 mg. Primárním cílem bylo hodnocení změn denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře. Sekundárním cílem bylo hodnocení změn BMD v oblasti proximálního femuru (krček femuru a BMD celkové kyčle). Při zahájení studie neexistovaly významné vzájemné rozdíly mezi jednotlivými skupinami týkající se demografické situace, biochemických změn, BMD nebo morbidity. Ve všech skupinách byla pacientkám podávána denní dávka 500 mg kalcia ve formě tablet obsahujících uhličitán vápenatý [42,44]. Při vstupu do studie a po 6, 12, 18 a 24 měsících byla vyšetřena BMD v oblasti bederní páteře a proximálního femuru metodou DXA, ve stejných intervalech byly též vyšetřeny hodnoty kostní izoformy alkalické fosfatázy (S-bALP), osteokalcinu, parathormonu (S-PTH), 25-hydroxyvitamínu D, kalcia, fosforu a stroncía v séru a hladina C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu v moči. Studii ukončilo 128 žen. Dvouletá léčba vedla u skupiny léčené 1 000 mg

stroncium ranelátu k významnému nárůstu BMD v oblasti páteře a kyčle oproti placebové skupině ($p < 0,001$). Na stejné hladině významnosti byl též rozdíl v BMD bederní páteře mezi skupinou léčenou 500 mg stroncium ranelátu a skupinou placebovou. Vzhledem k tomu, že přítomnost stroncium v kostní tkáni uměle zvyšuje BMD, byla nutná korekce při hodnocení BMD bederní páteře. Po této korekci přetrvával významný rozdíl v BMD pouze u pacientek léčených 1 000 mg stroncium ranelátu oproti placebové skupině. Mezi ostatními skupinami (stroncium ranelát 125 a 500 mg) a placebem nebyl významný rozdíl [42]. Ve všech časových intervalech došlo též k vzestupu S-bALP, který byl nejvýraznější ve skupině léčené 1 000 mg stroncium. V této skupině došlo též k vzestupu sérové hladiny osteokalcinu, ale změny nebyly statisticky významné. Nebyly pozorovány změny v hodnotách S-PTH, vápníku, fosforu, 25-hydroxyvitaminu D v séru a hladiny C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu v moči. Sérové koncentrace stroncium se zvýšily v závislosti na dávce po prvních 6 měsících, poté již zůstávaly stabilní [42]. Výskyt nežádoucích příhod byl ve všech skupinách obdobný. Bezpečnostní profil všech dávek stroncium se nelišil od placeba. Studie PREVOS prokázala, že 1 000 mg stroncium ranelátu denně je minimální účinná dávka, která zabraňuje ztrátě kostní tkáně [42,44].

Studie STRATOS (STRontium Administration for Treatment of Osteoporosis) byla randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná. Účastnilo se 353 postmenopauzálních žen ve věku 45–78 let s osteoporózou [43,44]. Pacientky byly na základě randomizace rozděleny do 4 skupin, kterým bylo podáváno placebo ($n = 91$) nebo stroncium ranelát v denních dávkách 500 mg ($n = 85$), 1 000 mg ($n = 90$), nebo 2 000 mg ($n = 87$). Primárním cílem bylo hodnocení změn BMD v oblasti bederní páteře po 12 a 24 měsících léčby. Sekundárním cílem bylo hodnocení změn BMD v oblasti krčku femuru a biochemických ukazatelů kostního obrátu, společně s výskytem nových deformit obratlů po 12 a 24 měsících léčby. Po 12 a 24 měsících byly rovněž provedeny kostní biopsie v oblasti hřebene kosti kyčelní ($n = 17$, resp. 64). Při zahájení studie neexistovaly významné vzájemné rozdíly mezi jednotlivými skupinami týkající se demografické situace, biochemických změn, BMD nebo morbidit. Ve všech skupinách byla pacientkám podávána denní dávka 500 mg kalcia a 800 IU vitaminu D [43,44]. Studii ukončilo 272 pacientek. Po korekci BMD bederní páteře s ohledem na obsah stroncium byl patrný vzestup BMD v závislosti na dávce podávaného stroncium ranelátu. Denní dávka 2 000 mg stroncium ranelátu vedla po 12 a 24 měsících k významnému nárůstu BMD bederní páteře oproti placebu ($+7,3$ % ročně, $p < 0,01$), rovněž tak k nárůstu BMD v oblasti krčku femuru ($+3,1$ % ročně), k poklesu výskytu nových deformit obratlů, k vzestupu S-bALP (ukazatel formace) a k poklesu N-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu v moči (ukazatel resorpce) [43]. Obdobně denní dávka 1 000 mg stroncium ranelátu vedla k nárůstu BMD bederní páteře ($+4,5$ % ročně) a krčku femuru ($+1,4$ % ročně). Nebyly zaznamenány významné změny v základních biochemických parametrech. Histomorfometrické vyšetření biopsických vzorků neprokázalo poruchy mineralizace kostní tkáně. Léčba byla pacientkami dobře tolerována [43,44]. Studie STRATOS prokázala, že denní dávky 1 000 a 2 000 mg stroncium ranelátu zabraňují u postmenopauzálních žen úbytku kostní hmoty.

Klinické studie III. fáze

V současné době jsou známy výsledky 3 klinických studií: FIRST, SOTI a TROPOS [45].

Pilotní studie FIRST (Fracture International Run-in for Strontium ranelate Trial) měla za úkol normalizovat u populace pacientek hladiny vápníku a vitaminu D a vybrat vhodné pacientky pro zařazení do studií SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) a TROPOS (TReatment Of Periferal Osteoporosis). Pa-

cientky ze studie FIRST byly osteoporotické, samostatně pohyblivé ženy s vysokým rizikem zlomenin, u kterých se předpokládala schopnost porozumět plánu a cílům studie a rovněž se předpokládala nejméně 4letá životnost. Do studie FIRST bylo zařazeno 9 196 pacientek (průměrný věk 74 let). Byla vyšetřena hladina vitaminu D v séru, vyhodnocen denní příjem kalcia pomocí dotazníku, a pacientky byly v indikovaných případech suplementovány denní dávkou 500 či 1 000 mg vápníku, všem bylo podáváno 400 nebo 800 IU vitaminu D denně. V této suplementaci se pokračovalo v průběhu následujících studií SOTI a TROPOS [45]. Tato 2 klinická hodnocení představovala multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, 5leté studie III. fáze s hlavní analýzou po 3 letech [45].

Studie SOTI byla zaměřena na účinnost a snášenlivost stroncium ranelátu a jeho vliv na redukci vertebrálních zlomenin [45,46]. Primárním cílem bylo vyhodnocení incidence fraktur obratlů. Sekundárním cílem bylo vyhodnocení incidence mimoobratlových zlomenin, změny ukazatelů kostního obrátu, změny tělesné výšky a vyhodnocení kvality života. Studie byla provedena u 1 649 (placebo, $n = 821$; stroncium ranelát, $n = 828$) postmenopauzálních žen kavkazské etnické skupiny, starších 50 let (průměrný věk 69,7 let), s nízkými hodnotami denzity kostního minerálu v bederní páteři (T-skóre $< -2,4$ SD), které v minulosti prodělaly alespoň jednu osteoporotickou frakturu obratle. Při zahájení studie neexistovaly významné vzájemné rozdíly mezi jednotlivými skupinami týkající se demografické situace, biochemických změn, BMD nebo morbidit. Denní dávka zkoušeného přípravku byla 2000 mg stroncium ranelátu podávaná po dobu 3 let. Po 4 letech léčby byla polovina pacientek, která původně užívala stroncium ranelát, převedena na placebo, zatímco pacientky, které až dosud užívaly placebo dostaly účinnou látku (stroncium ranelát). Rentgenogram hrudní a bederní páteře byl proveden před zahájením léčby a každých 12 měsíců. BMD byla měřena metodou DXA v oblasti bederní páteře a proximálního femuru před zahájením léčby a poté každých 6 měsíců, poslední BMD byla měřena v měsíci 51. Při hodnocení výsledků BMD bederní páteře byla provedena korekce s ohledem na přítomnost stroncium v kostní tkáni. Základní biochemické ukazatele, S-PTH, 25-hydroxyvitamin D, S-bALP, C-terminální telopeptid kolagenu I. typu, byly vyšetřeny v krevních vzorcích získaných před zahájením léčby, po 3 a 6 měsících a dále každých 6 měsíců léčby. U 20 pacientek byly provedeny kostní biopsie po 24, 36 a 48 měsících. Studii dokončilo 1 442 pacientek (placebo, $n = 723$; stroncium ranelát, $n = 719$) [46]. Po prvních 12 měsících léčby došlo u pacientek léčených stroncium ranelátem k poklesu rizika nové zlomeniny obratle o 49 % ve srovnání s placebovou skupinou. Pokles rizika symptomatické zlomeniny obratle byl o 52 % nižší. Po 3 letech léčby bylo riziko zlomeniny obratle nižší u skupiny léčené stroncium o 41 %. Aby se zabránilo jedné zlomenině obratle u 1 pacientky, muselo by na základě těchto údajů být stroncium ranelátem léčeno 9 pacientek po dobu 3 let. Novou zlomeninu obratle mělo po 3 letech 17,7 % pacientek léčených stroncium ranelátem a 28,4 % pacientek užívajících placebo ($p < 0,001$). Více než jednu novou zlomeninu obratle mělo po 3 letech 6,4 % pacientek léčených stroncium a 9,8 % pacientek užívajících placebo ($p = 0,02$). Podávání stroncium ranelátu rovněž vedlo v porovnání s placebem k menšímu úbytku tělesné výšky [46]. Ve skupině léčené stroncium došlo k výraznému nárůstu BMD v oblasti bederní páteře ($+12,7$ %), krčku femuru ($+7,2$ %) a kyčle ($+8,6$ %), což představovalo oproti placebu nárůst $+14,4$ %, $+8,3$ % a $+9,8$ % ($p < 0,001$). Po 3 měsících léčby došlo u pacientek léčených stroncium k významnému vzestupu S-bALP a poklesu C-terminálního telopeptidu v séru ($p < 0,001$). Tyto změny přetrvávaly po celou dobu léčby [46,47]. Histomorfometrické vyšetření kostní tkáně neprokázalo poruchy mineralizace. Léčba byla velmi dobře tolerována, u pacientek léčených stroncium byl pouze v průběhu prvních tří měsíců oproti placebu vyšší výskyt průjemovitých stolic. Studie

SOTI prokázala, že stroncium ranelát v dávce 2 000 mg denně významně snižuje riziko zlomenin obratlů [46].

Studie TROPOS byla zaměřena na vyhodnocení účinnosti a snášenlivosti stroncium ranelátu při současně redukci incidence mimoobratlových zlomenin. Primárním cílem byl pokles incidence mimoobratlových zlomenin, sekundárními cíly bylo vyhodnocení incidence zlomenin obratlů, změny ukazatelů kostního obrátu, změny tělesné výšky a vyhodnocení kvality života [45]. Uvedená studie zahrnovala 5 091 kavkazské etnické skupiny, starších 70 let (průměrný věk 76,8 roku), s nízkými hodnotami BMD v oblasti krčku stehenní kosti (T-skóre < -2,5 SD, průměrná hodnota -3,1 SD) a s prevalentní mimobratlovou frakturou u 38,6 % hodnocených pacientek. Při zahájení studie neexistovaly významné vzájemné rozdíly mezi jednotlivými skupinami týkající se demografické situace, biochemických změn, BMD nebo morbidit. Pacientkám bylo randomizovaně přiděleno placebo nebo stroncium ranelát. Denní dávka zkoušeného léčiva byla 2 000 mg stroncium ranelátu podávaná po dobu 3 let. Rentgenové snímky páteře nebyly nutností, ale byly prováděny u maximálního možného množství pacientek. Všechny mimoobratlové zlomeniny v průběhu studie byly dokumentovány rentgenologicky a/nebo lékařskou zprávou. BMD byla měřena metodou DXA v oblasti bederní páteře a proximálního femuru před zahájením léčby a poté každých 6 měsíců. Základní biochemické ukazatele, S-PTH, 25-hydroxyvitamin D, S-bALP, a N-terminální telopeptid kolagenu I. typu v moči, byly vyšetřeny ve vzorcích krve a moče získaných před zahájením léčby, po 3 a 6 měsících a dále každých 6 měsíců léčby. Studii dokončilo 3 640 pacientek (placebo n = 1 823, stroncium ranelát n = 1 817). Po 3 letech léčby bylo riziko první mimoobratlové zlomeniny nižší u skupiny léčené stronciem oproti skupině užívající placebo (p = 0,05). U pacientek, které užívaly stroncium ranelát alespoň 18 měsíců, bylo riziko zlomeniny v oblasti kyčle sníženo o 41 % (p = 0,025) [4,48]. U 1977 žen starších 74 let s BMD v oblasti kyčle méně než -3 SD (T-skóre) došlo po 3 letech léčby u pacientek užívajících stroncium (n = 982) k poklesu rizika zlomeniny kyčle o 36 % (p = 0,046) oproti pacientkám v placebové skupině (n = 995) [49]. V průběhu 3leté léčby stroncium ranelátem došlo k signifikantnímu nárůstu BMD v krčku femuru (+8,2 %) a v bederní páteři (+14,7 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem [50]. Rovněž byl pozorován pokles rizika zlomeniny obrátle o 45 % u pacientek bez prevalentní zlomeniny obrátle [51]. Snášenlivost přípravku byla velmi dobrá [48].

Meta-analytické zhodnocení studií SOTI a TROPOS prokázalo u pacientek léčených stronciem pokles rizika zlomeniny obrátle o 48 % [51,52]. Riziko fraktury bylo signifikantně sníženo u pacientek osteopenických i osteoporotických [53,54]. Zhodnocení kvality života bylo provedeno u 1 240 pacientek pomocí dotazníku QUALIOST. U pacientek léčených stronciem bylo po 3 letech popsáno výrazné zlepšení kvality života oproti pacientkám užívajícím placebo (p = 0,03). Zlepšení kvality života lze přičíst poklesu incidence zlomenin, ústupu bolestí zad a dobré snášenlivosti užívaného přípravku [53].

Závěr

Stroncium ranelát je přípravkem, který snižuje kostní resorpci, stimuluje kostní formaci a významně snižuje riziko zlomenin obratlů i mimoobratlových zlomenin u postmenopauzálních žen. Výhodou je též jeho relativně krátký poločas v kostní tkáni. Z tohoto důvodu je velice perspektivním přípravkem pro léčbu postmenopauzální osteoporózy. Lze očekávat, že stroncium ranelát najde v budoucnosti též uplatnění v léčbě mužské či sekundární osteoporózy. Pozitivní vliv stroncium ranelátu na formaci lidské chrupavčité tkáně může mít též význam pro budoucí léčbu osteoartrózy.

Literatura:

1. Meunier PJ. Large clinical trials for osteoporosis. *Therapie* 2003;58:415–420.

2. Meunier PJ. Bone-forming agents. In: Papapoulos SE, ed. *Osteoporosis*. Amsterdam, Elsevier Science 1996:305–313.
3. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177–184.
4. Reginster JV, Derouy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs of Today* 2003;39:89–101.
5. Pors Nielsen S. The biological role of strontium. *Bone* 2004;35:583–588.
6. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121–129.
7. Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporosis Int* 2003; 14 (Suppl. 3):S9–S12.
8. Marie PJ. Strontium ranelate: A novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporosis Int* 2004;Dec 2: Epub ahead of print.
9. Canalis E, Hott M, Deloffre P, et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation *in vitro*. *Bone* 1996;18:517–523.
10. Barbara A, Delannoy P, Denis BG, Marie PJ. Normal matrix mineralization induced by strontium ranelate in MC3T3-E1 osteogenic cells. *Metabolism* 2004; 53:532–537.
11. Ammann P. Strontium ranelate: mode of action and benefits for bone quality. *Osteoporosis Int* 2003;14:105 (SY21).
12. Ammann P. Strontium ranelate: A novel mode of action leading to renewed bone quality. *Osteoporosis Int* 2004;Dec 2: Epub ahead of print.
13. Le Geros RZ, Lin S, LeGeros JP, et al. Strontium ranelate preserves bone crystal characteristics and bone mineral reactivity. *Osteoporosis Int* 2004;15:116 (P420).
14. Baron R, Tsouderos Y. *In vitro* effects of S12911–2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;450:11–17.
15. Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda T. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption *in vitro*. *J Bone Miner Res* 2003;18:1082–1087.
16. Mentaverri R, Hurtel AS, Kamel S Robin B, Brazier M. Strontium directly stimulates osteoclast apoptosis. *Osteoporosis Int* 2004;15:92 (P345).
17. Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX, et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J Bone Miner Res* 2001;16:299–308.
18. Quinn SJ, Kifor O, Chattopadhyay N, et al. Strontium is a full agonist of the extracellular calcium-sensing receptor (CaR) transfected in human embryonic kidney cells. *Osteoporosis Int* 2004;15:107 (P392).
19. Coulombe J, Faure H, Robin B, et al. Stimulatory effects of strontium ranelate (S12911) on the rat and mouse cation-sensing receptor. *J Bone Miner Res* 2001;16 (Suppl 1):SU500.
20. Brown EM. Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone? *Osteoporosis Int* 2003;14 (Suppl 3):25–34.
21. Coulombe J, Faure H, Robin B, Ruat M. *In vitro* effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:1184–90.
22. Pi M, Quarles LD. A novel cation-sensing mechanism in osteoblasts is a molecular target for strontium. *J Bone Miner Res* 2004;19:862–869.
23. Dahl SG, Allain P, Marie PJ, et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone* 2001;28:446–53.
24. 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.
25. Amman P, Robin B, Bonjour JP, et al. Long-term exposure to strontium ranelate dose-dependently increases bone strength in intact female rats. *Bone* 2001;28 (Suppl 1):220:P537S.
26. Amman P, Robin B, Rizzoli R. Long-term exposure to strontium ranelate dose-dependently increases intrinsic bone quality. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 2):SU398.
27. Amman P, Shen V, Robin B, et al. Long-term exposure to strontium ranelate dose-dependently increases bone strength in intact male and female rats. *Osteoporosis Int* 2002;13 (Suppl 1):P66SU.
28. Marie P, Amman P, Shen V, et al. Evidence that strontium ranelate increases bone quality in rats by improving bone strength and architecture. *Bone* 2003;32 (Suppl. 5):OR29 W7.
29. Amman P, Rizzoli R. Strontium ranelate dose-dependently increases bone strength and intrinsic bone quality in intact female rats. *Osteoporosis Int* 2004;15: 93(P345).
30. Shen V, Robin B, Bazot D, Tupinon-Mathieu I. Histomorphometric evaluation of the proximal tibia metaphysis after a long-term oral administration of S12911 in female rats. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl. 1):SU369.
31. Shen V, Liu C, Marque V, et al. Histomorphometric evaluation of the tibio-fibular junction after a long-term oral administration of S12911 in female rats. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl. 1):SU368.
32. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al. 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;8:607–615.
33. Bain S, Shen V, Zheng H, et al. Long-term treatment with strontium ranelate increases histomorphometric indices of bone formation in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl. 2):SU403.
34. Bain S, Shen V, Zheng H, Dupin-Roger I. Strontium ranelate treatment prevents ovariectomy-induced bone loss in rats by maintaining the bone formation at a high level. *Osteoporosis Int* 2004;15:116 (P419).
35. Bain S, Shen V, Hara P, Leininger R, Dupin-Roger I. Treatment of ovariectomized rats with strontium ranelate improves bone strength and bone quality. *Osteo-*

- poros Int. 2004;15:102 (P376).
36. Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone* 2003;33:115–123.
 37. Oste L, Bervoets AR, Behets GJ, et al. Time-evolution and reversibility of strontium-induced osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney International* 2005;67:920–930.
 38. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996;11(9):1302–1311.
 39. Boivin G, Farlay D, Panczer G, et al. Long-term strontium ranelate administration in monkeys: effects on mineral crystals and on the degree of mineralisation of bone. *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl 1):SA401.
 40. Boivin G, Meunier PJ. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):19–24.
 41. Reginster JY. Strontium ranelate in osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2002;8:1907–1916.
 42. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, doublemasked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002;13:925–931.
 43. Meunier PJ, Slosman DO, Delams PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis- A 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060–66.
 44. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl. 3):56–65.
 45. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl. 3):66–76.
 46. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–468.
 47. Christiansen C, Tanko LB. Uncoupling bone turnover with strontium ranelate: a promising agent for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004;15:98 (P363).
 48. Reginster JY, Sawicki A, Devogelaer JP, et al. Strontium ranelate reduces the risk of hip fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13 (Suppl. 3):O14.
 49. Rizzoli R, Reginster JY, Diaz-Curiel M, et al. Patients at high risk of hip fracture benefit from the treatment with Strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2004;15:18 (OC39).
 50. Adami S, Meunier PJ, Devogelaer JP, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in caucasian women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004;15:92 (P349).
 51. Compston J. Prevention of vertebral fractures by strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004;Oct 12:Epub ahead of print.
 52. Reginster JY, Rizzoli R, Balogh A, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in osteoporotic postmenopausal women without prevalent vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:113 (P409).
 53. Delmas PD. Clinical effects of strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004;Dec 2: Epub ahead of print.
 54. Reginster JV, Lecart MP, Deroisy R, Lousberg C. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13: 857–64.
 55. Marquis P, Cialdella P, De la Loge C. Development and validation of a specific quality of life module in post-menopausal women with osteoporosis: the QUA- LIOST. *Qual Life Res* 2001;10:555–66.

inzerát Biomin