

Ranelinian strontu - nowa opcja leczenia osteoporozy

Strontium ranelate - a new option in treatment of osteoporosis

Summary

This article presents the results of experimental and clinical studies of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis. Strontium affects organic bone substance, bone cells as well as bone production and remodeling. 41% reduction of spinal fracture risk and 41% reduction of femoral neck fracture risk were documented in clinical trials.

Słowa kluczowe: osteoporoza, stront, ranelinian strontu, kość, menopauza, złamania, gęstość kości, BMD.

Keywords: osteoporosis, strontium ranelate, bone, menopause, fracture, bone density, BMD.

*Dr hab. med. Edward Czerwiński^{1,2},
lek. med. Tomasz Bieda²*

¹ Zakład Chorób Kości i Stawów CM UJ w Krakowie

² Krakowskie Centrum Medyczne

Kierownik: dr hab. med. Edward Czerwiński

Stront jest srebrzystym metalem o liczbie atomowej 38 i masowej 76. Jego nazwa pochodzi od miejscowości Strontian w Szkocji, gdzie został odkryty w kopalniach otowiu w 1790 roku przez Adaira Crawforda. W przyrodzie występuje w minerałach: stroncjanicie i celestynie, które stanowią główne surowce do jego otrzymywania. Jest naturalnym składnikiem pożywienia, 50-80% wchłoniętej dawki odkłada się w szkielet. Był używany w leczeniu osteoporozy w 1950 roku, ale wówczas zarzucono jego stosowanie z powodu zaburzeń mineralizacji i hamowania syntezy kalcytriolu. Powikłania te były najprawdopodobniej wynikiem niewłaściwej dawki i niedoborów wapnia w diecie. Obecna postać leku, ranelinian strontu (*strontium ranelate*), jest połączeniem zsyntetyzowanego dla potrzeb terapeutycznych związku organicznego i dwu atomów strontu (1).

Farmakologiczne leczenie osteoporozy w ostatnich latach zostało zdominowane przez terapię antyresorpcyjną. Wiodącymi lekami są bisfosfoniany i raloksyfen. Leki te hamują wybitnie resorpcję kości, dając tym samym przewagę kościotworzenia. Bisfosfoniany wykazały się wysoką skutecznością w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa i złamaniom obwodowym. Raloksyfen, niezależnie od wielu innych zalet, jest skuteczny tylko w prewencji złamań kręgosłupa. Dokumentowany wzrost gęstości mineralnej w terapii bisfosfonianami wynika ze zwiększonej mineralizacji, a nie ze zwiększonej masy kostnej. Zasadniczą wadą bisfosfonianów jest konieczność spożywania ich na czczo oraz dość częste w praktyce codziennej działania uboczne ze strony przewodu pokarmowego (2,3).

Wpływ strontu na tkankę kostną

Ranelinian strontu (*strontium ranelate*, SR) jest nowym lekiem antyosteoporotycznym, który nie tylko hamuje resorpcję kości, ale również wzmacnia kościotworzenie. Oddziaływanie strontu na tkankę kostną jest wielokierunkowe: wpływa na substancję mineralną, komórki kostne oraz tworzenie i przebudowę kości. Jest absorbowany na powierzchni kryształów hydroksyapatytu, głównie przez substytucję jonów hydroksylowych i zmniejsza ich rozpuszczalność (4,5). W badaniach przedklinicznych przeprowa-

dzonych w 1990 roku wykazano, że w hodowli tkankowej stront stymuluje replikację komórek preosteoblastycznych, wzmagając równocześnie produkcję kolagenu przez osteoblasty. Stwierdzono opóźnienie różnicowania i zmniejszenie aktywności osteoklastów (6). W ocenach histomorfometrycznych preparatów zwierząt doświadczalnych udokumentowano zmniejszenie powierzchni osteoklastów o 60%, natomiast zwiększenie objętości beleczek kostnych o 41%. Stront zapobiega ubytkom masy kości u szczurów po usunięciu jajników, zwiększa masę kostną u zwierząt z osteopenią i podnosi wytrzymałość kości u zwierząt zdrowych. W badaniach na zwierzętach oraz u ludzi wykazano, że nie zaburza mineralizacji, a efekt biologiczny jest liniowo zależny od dawki (7,8,9).

Wyniki badań klinicznych

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania SR w leczeniu osteoporozy wykazano w kompleksowych badaniach klinicznych 3 fazy przeprowadzonych w latach 1996-2001: FIRST, SOTI i TROPOS. Wszystkie badania były randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo. Do badania FIRST (*Fracture International Run-in for Strontium Ranelate Trial*) włączono 9196 kobiet w wieku powyżej 50 roku życia (średnia wieku 74,0 lat). Celem badania była normalizacja poziomów wapnia i witaminy D oraz zapewnienie odpowiedniej kwalifikacji pacjentek spełniających kryteria włączenia do następnych badań i rokujących zakończenie całego programu. Chore otrzymywały 500 lub 1000 mg wapnia (zależnie od zawartości wapnia w diecie) tak, by uzyskać dzienną podaż 1500 mg. Witaminę D podawano w dawce 400-800 IU zależnie od poziomu 25-hydroksywitaminy D w surowicy. Suplementację kontynuowano przez 2-24 tygodni, do chwili wyrównania niedoborów (10).

Celem badania SOTI było wykazanie skuteczności zapobiegania złamaniom kręgosłupa. Do badania włączono 1649 kobiet w wieku powyżej 50 lat (średnia wieku w tej grupie wynosiła 69,7 lata, SD 7.3) z co najmniej jednym złamanym kręgiem. Dodatkowym kryterium była wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego równa lub mniejsza od 0,840 g/cm² (aparatury Hologic), co odpowiada T-score -2.4. Pacjentki otrzymywały rozpoczętą uprzednio suplementację preparatami wapnia i witaminą D oraz SR w pojedynczej dawce dobowej 2 g podawanej wieczorem lub placebo przez okres 3 lat. Badanie ukończyło 87,4% osób w grupie placebo i 87,3% w grupie SR.

Złamania kręgosłupa oceniano na podstawie radiogramów kręgosłupa w skali półilościowej. Za próg złamania przyjęto 15% obniżenie wysokości kręgu. Po pierwszym roku leczenia stwierdzono zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa w grupie SR o 49% w porównaniu do grupy placebo (6,4% vs 12,2%; p=0,003). Po 3 latach leczenia redukcja częstości złamań wynosiła 41% (20,9% vs 32,8%; p=0,001). Częstość złamań obwodowych była nieznacznie obniżona w grupie leczonych (15,5% vs 16,8%).

Badanie gęstości mineralnej po trzech latach leczenia wykazało 12,7% wzrost gęstości mineralnej w kręgosłupie oraz w obrębie bliższego końca kości udowej, 7,2% w szyjce kości udowej i 8,6% wzrost całkowitej gęstości kości w porównaniu do pomiaru wyjściowego. Należy jednakże pamiętać, że na gęstość mineralną oznaczaną przez aparaty densytometryczne u pacjentek leczonych strontem składa się nie tylko faktyczny wzrost gęstości kości, ale również wzrost absorpcji promieniowania rentgenowskiego wynikający z odkładania się w szkieletie strontu. Masa

atomowa strontu (38) jest prawie dwukrotnie wyższa od masy atomowej wapnia (20). Po uwzględnieniu absorpcji promieniowania powodowanej obecnością strontu, faktyczny wzrost gęstości mineralnej wynosił po trzech latach 6,7%, podczas gdy w grupie placebo nastąpił spadek o 1,3%.

Stężenie strontu w surowicy wynosiło w obu grupach 0,3 $\mu\text{mol/l}$. Po 3 miesiącach w grupie leczonej poziom ten podniósł się do 117 $\mu\text{mol/l}$ i osiągnął następnie *plateau*. Stwierdzono znamiennej wzrost poziomu swoistej fosfatazy alkalicznej (8,17%) i obniżenie stężenia CTX (CTX - telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I) (12%).

Tolerancja leku przez pacjentów była bardzo dobra. Procent zażywania leku w grupie SR wynosił 83% vs 85% w grupie placebo. Objawy uboczne występowały z podobną częstością w obu grupach. Do najczęstszych należała biegunka (6,1% w grupie SR i 3,6 w grupie placebo), ale objawy te ustępowały po 3 miesiącach. Objawy ze strony układu pokarmowego były rzadsze w grupie leczonych (3,6% vs 5,5%). W grupie SR występowało nieznaczne obniżenie poziomu wapnia (11).

Celem badania TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*) było udokumentowanie skuteczności antyzłamaniowej w obrębie szyjki kości udowej. Do badania włączono 5091 kobiet w wieku powyżej 70 lat. U kobiet w wieku 70-74 lat wymagana była obecność co najmniej jednego czynnika ryzyka złamania, takiego jak przebyte złamanie, przebywanie w domu opieki lub złamanie u matki. Średnia wieku tej grupy wynosiła 76,8 lat (SD) (5). Dodatkowo BMD w odcinku *neck* szyjki kości udowej musiała być równa lub mniejsza od 0,600 g/cm^2 (Hologic), co odpowiada T-score -2.5. Średnia wartość T-score w odcinku *neck* wynosiła -3.1. 36,8% chorych miało co najmniej jedno złamanie pozakręgowie. Wszystkie chore otrzymywały suplementację wapnia i witaminy D oraz 2,0 g SR lub placebo przez okres 3 lat.

W porównaniu do grupy placebo częstość złamań pozakręgowych w grupie leczonych była mniejsza w porównaniu do grupy placebo o 33% ($p < 0,001$), a złamań szyjki kości udowej o 41% ($p = 0,25$). Stwierdzono również wzrost BMD w kręgosłupie o 14,7% i w *neck* o 6,54%, a także podwyższenie poziomu kostnej fosfatazy alkalicznej i zmniejszenie poziomu CTX w moczu (12).

Podsumowanie

Badania eksperymentalne oraz przeprowadzone 3-letnie próby kliniczne wykazały, że podawanie ranelinianu strontu jest skuteczną i bezpieczną metodą zapobiegania złamaniom kręgosłupa oraz kończyn. Ranelinian strontu nie tylko hamuje resorpcję kości, ale wzmaga kościotworzenie. Wywiera korzystny wpływ zarówno na kość beleczkową, jak i korową.

Piśmiennictwo:

- Ghadda El-Hajj Fuleihan: Strontium Ranelate - A Novel Therapy for Osteoporosis or a Permutation of the Same? *NEJM* 2004, 5: 504-506.
- Delmas P.D.: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002, 359: 2018-26.
- De Groen P.C. i wsp.: Esophagitis associated with the use of alendronate. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335: 1016-1021.
- Marie P.J. i wsp.: Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif. Tissue Int.* 2001, 69: 121-129.
- Boivin G. i wsp.: Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J. Bone Miner. Res.* 1996, 9: 1302-1311.
- Boivin G. i wsp.: Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J. Bone Miner. Res.* 1996, 9: 1302-1311.
- Marie P.J. i wsp.: 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.
- Grynbas M.D., Marie P.J.: Effects of low doses of strontium on bone quality and quantity in rats. *Bone* 1990, 11: 313-319.
- Meunier P.J. i wsp.: Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: a 2-year randomized placebo controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87: 2060-2066.
- Meunier P.J., Register J.Y.: 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.
- Meunier P.J. i wsp.: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350: 459-68.
- Adami S. i wsp.: Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in Caucasian women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2004, 15 (suppl. 1): 93.