

Czerwiński E.: Komentarz do artykułu: Jean Yves Reginster MD PhD, Nathalie Sarlet MD, Eric Lejeune MSc, Lorenzo Leonori MSc: Strontium Ranelate: A New Treatment for Postmenopausal Osteoporosis with a Dual Mode of Action (*Ranelinian strontu: nowy preparat w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej o dwukierunkowym mechanizmie działania*). Medycyna po Dyplomie, Luty 2006, vol. 15, nr 15 (119); 207-208.

Nazwa stront pochodzi od szkockiej miejscowości Strontian, gdzie pierwiastek ten został odkryty przez Adaira Crawforda w 1790 r. Dotychczasowa popularność strontu w medycynie wynikała z zastosowania jego izotopów w badaniach scyntygraficznych. Stront ma szczególne powinowactwo do kryształów hydroksyapatytu, do którego jest włączany zamiast jonów wapnia. „Ranelinian” jest związkiem organicznym zsyntetyzowanym dla potrzeb badań nad klinicznym zastosowaniem strontu w leczeniu osteoporozy. O wyborze tego komponentu zdecydowały jego najlepsze parametry farmakokinetyczne. Wykazano równocześnie, że np. ranelinian wapnia i sodu nie ma żadnego działania na metabolizm kostny. Artykuł J-Y Reginstera jest systematycznym przeglądem badań nad zastosowaniem ranelinianu strontu w leczeniu osteoporozy poczynając od badań przedklinicznych, badań klinicznych II fazy, po badania kliniczne III fazy.

Badania przedkliniczne prowadzono na: hodowlach komórek kostnych, zwierzętach zdrowych i zwierzętach z eksperymentalną osteoporozą. Ranelinian strontu stymuluje wzrost produkcji kolagenu i białek niekolagenowych o 34% przez dojrzałe osteoblasty. Hamuje natomiast pośrednio i bezpośrednio aktywność osteoklastów. Badania histomorfometryczne wykazały, że u zdrowych małp ranelinian strontu hamuje resorpcję kości i nieznacznie zwiększa jest tworzenie, a powstająca kość ma prawidłową budowę histologiczną i krystaliczność.

Ranelinian strontu podawany zwierzętom z eksperymentalną osteoporozą (szczury po owariektomii) zapobiegał utracie kości beleczkowej i zwiększał objętość kości o 30-36%. Równocześnie zmniejszał o 13-24% resorpcję kostną (badania histomorfometryczne).

Badania kliniczne

W badaniach klinicznych II fazy udział wzięły 353 kobiety. Pacjentki otrzymywały 0.5 lub 2 g ranelinianu strontu dziennie lub placebo oraz 500 g wapnia i 800 IU wit. D3. Wzrost gęstości mineralnej kości po roku w grupie otrzymującej 2 g leku wynosił 7%. Zmniejszenie deformacji kręgosłupa – 44%. Rezygnacja z badania była identyczna w grupie leczonych jak w grupie kontrolnej i wynosiła 10%.

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania RS w leczeniu osteoporozy wykazano w kompleksowych badaniach klinicznych III fazy (rejestracja preparatu do leczenia):

- FIRST (Fracture International Run-in for Strontium Ranelate Trial)
- SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention)
- TROPHOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis)

Wszystkie badania były randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo.

Program FIRST był przygotowaniem do dwu następnych badań. Włączono 9 196 kobiet w wieku średnio 74.0 lat (powyżej 50 lat r.ż.; bez górnej granicy wieku). Celem badania była normalizacja poziomów wapnia i witaminy D oraz zapewnienie odpowiedniej kwalifikacji pacjentek spełniających kryteria włączeniowe 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, aż do wyrównania niedoborów.

Celem badanie SOTI było wykazaniu skuteczności antyzłamaniowej ranelinianu strontu na złamania kręgosłupa. Do badania włączono 1 649 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 było BMD kręgosłupa lędźwiowego równe lub mniejsze od 0.840 g/cm² (aparatur Hologic), co odpowiada T-score -2.4. Pacjentki otrzymywały rozpoczętą uprzednio suplementację preparatami wapnia i wit. D oraz 2 g SR jeden raz dziennie wieczorem lub placebo przez okres 3 lat. Po pierwszym roku leczenia stwierdzono zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa w grupie SR o 49% w porównaniu do grupy placebo. Po 3 latach leczenia redukcja częstości złamań wynosiła 41%. 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 „neck” i 8.6% „total” w porównaniu do pomiaru wyjściowego. Zanotowano wysoki odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarzy: 85% osób w grupie placebo i 83% w grupie SR. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach. W grupie leczonych częstsze były biegunki, które wystąpiły u 6.1% w grupie SR w porównaniu do 3.6% w grupie placebo, ale zanikały po 3 miesiącach leczenia. Należy pamiętać, że obserwowany w badaniu densytometrycznym wzrost BMD wynika częściowo z faktycznego wzrostu gęstości mineralnej (mineralizacja), a częściowo z wymiany atomów wapnia przez stront (masa atomowa wapnia - 20 a strontu - 38). Jak obliczono wzrost w BMD w badaniu densytometrycznym w kręgosłupie o 12.7 % odpowiada faktycznemu podwyższeniu BMD o 6,7 %.

Badanie TROPHOS miało na celu udokumentowanie skuteczności zapobiegania złamaniom pozakręgowym. Do badania włączono 5 091 kobiet w wieku powyżej 70 lat. U kobiet w wieku 70-74 wymagana była obecność co najmniej jednego czynnika ryzyka złamania, jak: przebyte złamanie, przebywanie w domu opieki lub złamanie u matki. Średnia wieku tej grupy wynosiła 76.8 lat. Kwalifikowano chore z wynikiem pomiaru BMD < -3.0 w stosunku do wówczas przyjętej normy (odpowiada -2.4 współczesnej grupy NHANES III). Wszystkie chore otrzymywały suplementację wapnia i wit. 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 o 33%, a złamań szyjki kości udowej o 41%.

Podsumowanie

W badaniach przedklinicznych na hodowlach tkankowych i zwierzętach eksperymentalnych wykazano, że ranelinian strontu ma działanie antyresorpcyjne oraz kościotwórcze. Działa zarówno na kość gąbczastą jak i korową.

Badania kliniczne III fazy udokumentowały skuteczność RS w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa oraz złamaniom pozakręgowym. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. Dzięki dwukierunkowemu mechanizmowi działania ranelinian strontu stanowi nową jakość w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, zdominowanym dotąd przez leki o działaniu wyłącznie antyresorpcyjnym.