

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

**STRONCIJ RANELAT (OSSEOR®) - JEDINSTVENI DVOSTRUKI
MEHANIZAM DJELOVANJA - FIZIOLOŠKO LIJEČENJE KOSTI KAO ŽIVOG TKIVA**
**STRONTIUM RANELATE (OSSEOR®) - UNIQUE DOUBLE MECHANISM
- PHYSIOLOGIC BONE TREATMENT AS LIVE TISSUE**

Srđan Novak

Osteoporoza je bolest skeleta koja je obilježena smanjenom čvrstoćom kosti i povećanim rizikom od prijeloma kosti. Čvrstoća kosti ne ovisi samo o mineralnoj gustoći već i o drugim čimbenicima koji određuju kvalitetu kosti kao što su mikroarhitektura kosti, brzina koštane pregradnje, svojstva kolagena i mineralnog matriksa. Kost se konstantno pregrađuje i remodelira te je u zdravoj kosti količina novostvorene kosti jednaka resorbiranoj (1,2). Tijekom starenja ta ravnoteža je poremećena. Obzirom na globalno produljenje životnog vijeka danas je osteoporoza javno-zdravstveni problem svjetskih razmjera. Smatra se da će u bijeloj populaciji 50% žena i 20% muškaraca iznad 50 godina života u u svom daljnjem životnom vijeku imati frakturu radi osteoporoze (1,3).

Danas na raspolaganju imamo više lijekova za liječenje osteoporoze različitog mehanizma djelovanja i načina primjene (4). Bisfosfonati i selektivni modulator estrogenskih receptora - raloksifen su lijekovi koji djeluju antiresorptivno što znači da inhibiraju osteoklastičku aktivnost i usporuju pregradnju kosti. Osteoanabolički lijekovi stimuliraju koštanu pregradnju i stvaraju novu kost. Takav lijek je teriparatid, a primjenjuje su u osoba s multiplim frakturama.

Unatrag nekoliko godina na europskom tržištu pojavio se novi lijek za liječenje osteoporoze jedinstvenog dvostrukog djelovanja koji istovremeno povećava količinu novonastale kosti i usporava koštanu resorpciju (5). Radi se o stroncij ranelatu - soli neradioaktivnog stroncija i ranelične kiseline. Na povećanje količine novostvorene kosti djeluje putem stimulacije diobe nezrelih osteoblasta i povećanog stvaranja kolagena u diferenciranim osteoblastima. S druge strane, poput antiresorptivnih lijekova, usporava koštanu resorpciju inhibirajući diferencijaciju i aktivnost osteoklasta (4,6). Time je stroncij ranelat jedinstveni lijek za liječenje osteoporoze koji tijekom procesa pregradnje kosti pomiče omjer između razgradnje i izgradnje u smjeru izgradnje čvrste kosti (7). U različitim životinjskim modelima dokazano

je da stroncij ranelat povećava kortikalnu koštanu masu, mikroarhitekturu trabekularne kosti tj. broj i debljinu trabekula te povećava čvrstoću kosti (6-8). Stroncij se veže na površinu kristala apatita a samo manjim dijelom zamjenjuje kalcij u kristalima minerala novostvorene kosti nemijenjajući pritom strukturalna svojstva minerala. Pretpostavlja se postojanje jedinstvenih kalcijevih receptora u osteoblastima i osteoklastima odgovornih za povezivanje resorpcije i stvaranje nove kosti a njima bi se objasnilo jedinstveno farmakološko djelovanje stroncij ranelata (9). Najnoviji podaci pokazuju da se stroncij postepeno ugrađuje u kosti adsorpcijom na koštane kristale do postizanja platoa tijekom treće godine liječenja te je time potvrđeno da se stroncij ne nakuplja u kostima (10).

Djelotvornost stroncij ranelata na prevenciju postmenopauzalnih osteoporotičnih prijeloma dokazana je u dvije velike placebom kontrolirane kliničke studije faze III koje su uključile ukupno 6740 žena s osteoporozom; SOTI (od engl. Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) za primarni cilj imala je utvrditi djelotvornost lijeka u prevenciji prijeloma kralježaka, a TROPOS (od engl. Treatment of Peripheral Osteoporosis) djelotvornost u prevenciji perifernih prijeloma (5,11). U oba istraživanja bolesnice su dobivale stroncij ranelat 2 g/dan ili placebo, nadomjestak kalcija do 1000 mg/dan i vitamin D3 400-800 IU/dan ovisno o koncentraciji 25(OH)D3 u krvi.

U kliničkom istraživanju SOTI trogodišnja primjena stroncij ranelata dovela je do smanjenja relativnog rizika (RR) novih prijeloma kralježaka za 41%. Lijek se pokazao djelotvoran već nakon godinu dana primjene (smanjenje RR-a za 49%). Klinički znakovi prijeloma kralježaka (gubitak visine za najmanje 1 cm, bol u leđima) također su bili manje učestali u skupini koja je uzimala lijek (RR 38%) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala placebo. Djelotvornost stroncij ranelata na prevalenciju prijeloma kralježaka potvrđena je i u kliničkom istraživanju TROPOS. U skupini bolesnica ko-

je nisu imale prijelom kralješka pri uključenju u istraživanje, RR prijeloma kralješka bio je smanjen za 45%. Analiza bolesnica starijih od 80 godina iz oba klinička istraživanja koje su uzimale stroncij ranelat tijekom tri godine pokazala je smanjenje rizika od prijeloma kralješka za 32% u odnosu na placebo. Zajednička analiza ispitanica s osteoporozom lumbalne kralježnice i/ili vrata bedrene kosti bez prevealentnog prijeloma ali s najmanje jednim čimbenikom rizika za prijelom pokazala je smanjenje relativnog rizika za prijelom kralježaka za čak 72% u skupini koja je uzimala stroncij ranelat.

Djelotvornost stroncij ranelata na periferne prijelome dokazana je u kliničkom istraživanju TROPOS. Relativni rizik za sve nevertebralne prijelome smanjen je za 16% u odnosu na placebo. U podskupini žena s visokim rizikom za prijelom vrata bedrene kosti (starost iznad 74 godine i BMD vrata bedrene kosti T-3,0) smanjenje RR-a za prijelome bilo je 36%. Najnoviji podaci ukazuju da stroncij ranelat ima dokazanu učinkovitost u sprječavanju prijeloma kralježaka te perifernih prijeloma uključujući i prijelome kuka za 43% u trajanju od preko 5 godina (12).

Objektive studije pokazale su i porast koštane gustoće. U SOTI studiji koštana gustoća u lumbalnoj kralježnici porasla je za 12,7%, u vratu bedrene kosti za 7,2%, a u cijelokupnom kuku za 8,6% tijekom tri godine primjene stroncij ranelata.

Ponašanje biljega koštane pregradnje u kliničkim studijama sa stroncij ranelatom odraz je njegova jedinstvena mehanizma djelovanja. Nakon tri mjeseca koncentracija koštano specifične alkalne fosfataze koja je biljeg aktivnosti osteoblasta bila je za 8,1% veća u skupini ispitanica koje su dobivale stroncij ranelat u odnosu na placebo. Biljeg koštane resorpcije - koncentracija C-terminalnog dijela kolagene molekule bio je u skupini koja je dobivala lijek manji za 12% u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Objektive razlike zadržane su u kontrolnim mjerenjima tijekom tri godine.

Za svakodnevnu kliničku praksu od izuzetnog značaja su recentni podaci koji ukazuju da stroncij ranelat u bolesnika koji su bili na prethodnom dugotrajnom liječenju s bisfosfonatima omogućava ponovno stvaranje nove kosti i povećava volumen kosti za 30% ($p < 0,05$), trabekularnu debljinu za 10% i poboljšava trabekularnu separaciju za - 48% nakon godinu dana liječenja (13).

Stroncij ranelat se izuzetno dobro podnosi a najčešće nuspojave su prolazna mučnina i proljev u prvim tjednima liječenja. U placebo kontroliranim kliničkim studijama nije zabilježena učestalija pojava nuspojava u odnosu na placebo.

Zaključno, stroncij ranelat je jedinstven lijek za liječenje osteoporoze koji zbog svojih osteoanaboličkih i antiresorptivnih svojstava kontinuirano izgrađuje kost uz istovremeno usporenje koštane razgradnje. Do-

kazano je učinkovit u širokom spektru kliničkih slučajeva, od bolesnica starijih od 50 godina s osteopenijom do onih s teškom osteoporozom te ima značajno mjesto u suvremenom liječenju osteoporoze.

Ključne riječi

dvostruki mehanizam djelovanja, osteoporoza, stroncij ranelat

Literatura

1. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010-2018.
2. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality - The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *N Engl J Med* 2006;454:2250-61.
3. Stewler GJ. Decimal Point - Osteoporosis Therapy at the 10 Year Mark. *N Engl J Med* 2004;350:1172-74.
4. Koršić M, Giljević Z, Kaštelan D. Stroncij ranelat - nova paradigma za liječenje postmenopausalne osteoporoze. *Liječ Vjesn* 2006;128:180-182.
5. 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
6. Bolvin G, Deloffree P, Perrat B i sur. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S12911) administration. *J Bone Miner Res* 1997;11:1302-1311.
7. 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.
8. Delanoy 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.
9. Quarles LD. Cation sensing receptors in bone: A novel paradigm for regulation bone remodeling? *J Bone Miner Res* 1997;12:1971-1974.
10. Boivin G. i sur. After Three Years of Treatment with Protelos Bone Strontium Content Reaches a Plateau. *Osteoporos Int*. 2007;18(Suppl 1): S126.
11. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-2822.
12. Reginster JY. et al. Strontium ranelate demonstrates vertebral and non-vertebral anti-fracture efficacy including hip fractures over 5 years in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2007;18(Suppl 1):S21.
13. Busse B, Priemel M, Jobke B. i sur. Effects of Strontium Ranelate Therapy after Long Term Bisphosphonate Treatment. *ASBMR 2007 J Bone Min Res* 2007;in press.