

Stroncium v laboratorní medicíně

Franěk T.¹, Průša R.¹, Kukačka J.¹, Kizek R.²

¹Ústav klinické biochemie a patobiochemie, 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol, Praha

²Ústav chemie a biochemie, Agronomická fakulta, Mendelova zemědělská a lesnická univerzita, Brno

SOUHRN

V roce 1988 byla připravena komplexní sloučenina kyseliny ranelové a stroncia – ranelát strontnatý, který v dnešní době představuje jeden z významných léků při terapii postmenopauzální osteoporózy. Byl prokázán jeho významný vliv na posílení kostní denzity, který snižuje riziko osteoporotických zlomenin vertebrálního i periferního skeletu. Bezpečnost dlouhodobého užívání ranelátu strontnatého byla ověřena v mnoha studiích. V současné době existuje několik metod, kterými je možné hladinu stroncia v klinických laboratořích stanovit v různých biologických materiálech (sérum, plazma, moč). Nejčastěji užívané metody jsou atomová absorpční spektrometrie s plamenovou či elektrotermickou atomizací a hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem. Sérové koncentrace stroncia u zdravých osob jsou < 50 µg/l. Pacienti léčení ranelátem strontnatým mají koncentrace stroncia 10463 ± 1376 µg/l. Stroncium je vylučováno hlavně ledvinami. Močové koncentrace dosahují až hodnot 24535 ± 20570 µg/l. Renální clearance je přibližně 5,33 ml/s. Vzhledem k variabilní individuální bioavibilitě a compliance pacientů může být u některých vybraných pacientů léčených ranelátem strontnatým stanovení hladin stroncia důležitá a přínosná.

Klíčová slova: stroncium, ranelát strontnatý, osteoporóza, metabolismus stroncia.

SUMMARY

Franěk T., Průša R., Kukačka J., Kizek R.: Strontium in the laboratory medicine

Since 1988 when a mixture of ranelic acid and strontium was prepared strontium ranelate, which represents one of the most significant drugs for treatment of postmenopausal osteoporosis, the significant effect of strontium on enhancement of bone density was confirmed. This results in a decrease of osteoporotic fractures of vertebral and peripheral skeleton. The safety of a long-term intake of strontium ranelate was proved in many studies. At the present, number of methods exist which are capable of analysing the levels of strontium from different biological materials (serum, plasma, urine). Nevertheless, the most common methods as well as those used most often are atomic absorption spectrometry with flame atomization, atomic absorption spectrometry with electrometric atomization in the graphite furnace and inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. Serum strontium levels in healthy volunteers are < 50 µg/l. Average levels in patients on strontium ranelate therapy are 10463 ± 1376 µg/l. Strontium is chiefly excreted by kidney and the mean urinary level is 24535 ± 20570 µg/l. Strontium clearance is approximately 5.33 ml/s. Due to varying individual bioavailability and compliance of the patients on strontium ranelate therapy is measurement appropriate and beneficial.

Key words: strontium, strontium ranelate, osteoporosis, metabolism of strontium.

Úvod

První zmínka o stronciu se vztahuje k roku 1790, kdy Adair Crawford objevil ve Skotsku v olověných dolech minerál, který nazval stroncianit (chemicky se jednalo o uhličitan strontnatý, SrCO₃). O tři roky později, v roce 1793, Martin Heinrich Klaproth v Berlíně prokázal, že stroncianit obsahuje novou, dosud nepopsanou zeminu, kterou pojmenoval stroncium. Rok poté jako první připravil oxid a hydroxid strontnatý [27]. Roku 1798 Thomas Charles Hope jeho objev potvrdil. První izolaci kovového stroncia provedl v roce 1808 Sir Humphry Davy elektrolýzou směsi chloridu strontnatého a oxidu rtuťnatého.

První zmínka o účincích stroncia na kost pochází z roku 1910 od F. Lenherdta [24]. První pokusy s využitím stroncia v medicíně začaly kolem roku 1950, kdy se zkoumal vliv stroncia na remineralizaci kostní tkáně [1]. V roce 1988 byla připravena komplexní sloučenina kyseliny ranelové a dvou atomů neradioaktivního stroncia. Tato sůl (ranelát strontnatý) inhibuje kostní resorpci, a naopak stimuluje osteoanabolické pochody, které společně vedou k laboratorně i denzitometricky

prokazatelnému vzestupu kostní denzity a snížení rizika zlomenin u pacientů s osteoporózou. Ranelát strontnatý je nyní významným zástupcem skupiny léčiv používaných při terapii osteoporózy [2, 3].

Metabolismus a toxicita stroncia

Stroncium se běžně nachází v pitné vodě i potravě. Tvoří asi 0,02–0,03 % zemské kůry, odkud se dostává do vody. Jeho koncentrace ve vodě se pohybuje v širokém rozmezí mezi 0,001–39 mg/l [18]. Průměrný denní příjem stroncia z vody a potravy jsou asi 2–4 mg. V experimentu na laboratorních potkanech bylo zjištěno, že vstřebávání stroncia je ovlivněno vitamínem D a vápníkem, přičemž je prokázán antagonistický efekt obou látek, kdy vitamin D absorpci zvyšuje, a naopak vápník ji kompetitivním mechanismem snižuje [22]. Za normálních podmínek je poměr vstřebaného stroncia a vápníku (Sr/Ca) asi 0,6–0,7, což se zdůvodňuje relativně menší molekulou vápníku ve srovnání se stronciem. Místem maximální resorpce stroncia je jejunum, kde se vstřebá v průměru asi 75 % přijatých strontnatých iontů,

přičemž bylo v experimentu na potkanech prokázáno, že absorpce se snižuje s věkem [4]. Celkové množství stroncia obsažené v lidském těle je asi 0,32 g. K vylučování stroncia dochází v ledvinách tubulech, kdy renální clearance stroncia je kvůli větší molekule třikrát menší v porovnání s vápníkem [5]. Otravy stronciem nejsou dobře zdokumentovány. Při experimentálně navozené intoxikaci a intravenózním podáním stroncia dochází k hypokalcémii kvůli zvýšené renální exkreci vápníku [22]. Průměrné koncentrace stroncia v biologických materiálech ukazuje tabulka 1.

Table 1. Average levels of strontium in the biological fluids

Investigated group	Investigated material	Mean strontium level \pm SD
Healthy volunteers [34]	Plasma	< 50 μ g/l
Predialysis patients [32]	Serum	52 \pm 21 μ g/l
Dialysis patients [32]	Serum	95 \pm 103 μ g/l
Smokers < 3 cigarettes/day [33]	Serum	39.8 \pm 9.2 μ g/l
Smokers > 3 cigarettes/day [33]	Serum	42.2 \pm 9.6 μ g/l
Newborns (1–28 days) [34]	Serum	24.1 \pm 9.9 μ g/l
Children (1–14 months) [34]	Serum	24.8 \pm 9.5 μ g/l
Patients using strontium ranelate – 2 g/day [8]	Plasma	10463 \pm 1376 μ g/l
Patients using strontium ranelate – 2 g/day [8]	Concentration in 24hours – urine	24535 \pm 20570 μ g/l
Cord blood [34]	Arterial plasma	54.2 \pm 17.1 μ g/l
Cord blood [34]	Venous plasma	56.7 \pm 18.01 μ g/l

Ranelát strontnatý a terapie osteoporózy

Osteoporóza je systémové onemocnění skeletu, charakterizované zhoršením mikroarchitektury kostní tkáně a kostní denzitou nižší, než odpovídá věku, pohlaví nebo rase. Oba tyto procesy vedou ke zvýšené lomivosti kostí s následným zvýšením rizika vertebrálních i periferních fraktur. Zlomeniny vyžadují hospitalizaci a jejich

důsledkem jsou chronické bolesti, různý stupeň imobility, sociální závislost a v mnoha případech i úmrtí na přidružené komplikace. Osteoporózu dělíme na primární (postmenopauzální, senilní a juvenilní) a sekundární (vznikající v důsledku onemocnění jiného orgánu či systému, např. onemocnění gastrointestinálního traktu, endokrinní a hematologická onemocnění, poruchy výživy atd.). Jednou z hlavních příčin primární osteoporózy u dospělých žen je fyziologický pokles hladiny estrogenů či pokles hormonálních hladin po ovariektomii. Estrogenní receptory byly prokázány v preosteoklastech, které produkují látky inhibičně ovlivňující aktivitu samotných diferencovaných osteoklastů. Tento pokles inhibice osteoklastů vede ke zvýšení kostní resorpce, která převažuje nad kostní novotvorbou, což vede k snížení kostní hmoty s výše uvedenými důsledky. Je známo, že již během několika týdnů po poklesu sekrece estradiolu se zvyšují koncentrace markerů osteoresorpce v séru a moči o 50–150 % hodnot před poklesem hladiny [6]. Kvantitativní hodnocení kostní hmoty (BMD – bone mineral density) lze provést osteodenzitometricky. Nejčastěji se používá metoda duální fotonové rentgenové absorpční fotometrie (DXA). Metoda DXA se při diagnostice osteoporózy využívá ke zjištění kostní denzity zejména v oblasti lumbální páteře a v kyčlích. Naměřená denzita kostního minerálu je srovnávána s průměrnou hodnotou u mladých zdravých jedinců téhož pohlaví a etnika, jedná se o T skóre. Dále porovnáváme naměřený výsledek BMD s průměrem zdravé populace stejné věkové kategorie a stejného pohlaví a etnika, tzv. Z skóre. Tuto metodu lze použít i pro sledování účinnosti terapie při osteoporóze. Terapie osteoporózy je komplexní proces zahrnující vedle dobré spolupráce pacienta i často dosti razantní změnu životního stylu (zanechání kouření, pravidelná pohybová aktivita, dostatečný příjem vápníku a proteinů). Druhým krokem při léčbě osteoporózy (u pacientů s verifikovanou osteoporózou: BMD T skóre -2,5 a nižší) je léčba farmakologická zahrnující jednak výše uvedené postupy v kombinaci s některým z léků potlačujících kostní resorpci, popř. s lékem, který má duální účinek jako např. ranelát strontnatý. Přehled léčiv používaných v terapii osteoporózy uvádí tabulka 2.

Table 2. Summary of antiosteoporotic drugs

Group	Medicament	Application	Mechanism of action	Adverse events
Bifosfonate	Alendronate, Risedronate, Ibandronate	peroral	inhibition of the synthesis of cholesterol in the osteoklasts leading to their apoptosis	dyspepsia, irritation of mucosa of upper gastrointestinal tract
Selective estrogen receptor modulators	Raloxifene	peroral	stimulation of proliferation of osteoblasts, inhibition of osteoclast's activity	higher risk of thromboembolic events
Calcitonin	Salmon calcitonin	intranasal, i. m. and s. c. injection	osteoclasts inhibition	nausea, hypersensitive reaction
Osteoanabolics	Teriparatide	subcutaneous injection	stimulation of osteoblasts proliferation, decrease of osteoblast's apoptosis	nausea, hypersensitive reaction
Strontium	Strontium ranelate	peroral	inhibition of resorption by osteoclasts and stimulation of bone formation by osteoblasts	nausea, diarrhoea, seldom hypersensitive reaction

První zmínka o využití stroncia v léčbě osteoporózy byla přibližně v 50. letech 20. století [1, 7]. Významným mezníkem v historii stroncia bylo objevení ranelátu stronnatého v roce 1988. V České republice (ČR) je ranelát stronnatý zaregistrován (v rámci tzv. Evropské registrace) od roku 2004 pod názvy Protelos® a Oseor®. Ranelát stronnatý patří v ČR mezi používaná léčiva, je dobře tolerován (jsou reference o zvýšeném výskytu průjemových stolic), nenarušuje kostní mineralizaci a je účinným lékem stimuluje i kostní novotvorbu, proto i podle českých autorů patří k perspektivním léčivům v terapii osteoporózy [35]. Mechanismus účinku ranelátu stronnatého spočívá v inhibici kostní resorpce a zároveň ve stimulaci osteoanabolických pochodů. Chemicky se jedná sůl kyseliny ranelové (5-(bis(carboxymethyl)amino)-3-(carboxymethyl)-4-cyano-2-thiophenecarboxylová kyselina), která obsahuje 2 atomy stroncia v mocenství Sr²⁺ (obr. 1).

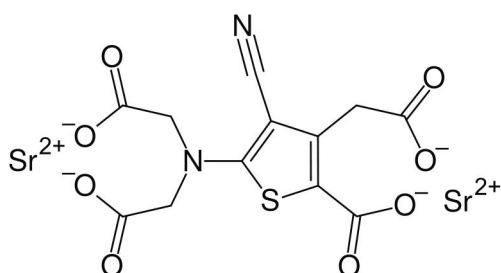


Fig. 1. Strontium ranelate

Celkový obsah stroncia v molekule ranelátu stronnatého je asi 34,1 % a celková relativní atomová hmotnost této molekuly je 513,49. Ranelát stronnatý disociuje v gastrointestinálním traktu na kation Sr²⁺ a anion kyseliny ranelové. Kyselina ranelová je organická polární molekula, bez farmakologické aktivity [28]. Biologická dostupnost stroncia je 27%, kyselina ranelová se vstřebává v minimálním množství (2,5 %), po vstřebání se dále nemetabolizuje, vylučuje se močí, zbylé nevstřebané množství odchází stolicí [3, 25]. Standardní doporučená terapeutická dávka ranelátu stronnatého je 2 g denně, nejlépe na noc a nejméně 2 hodiny po posledním jídle [7]. Vstřebané množství stroncia je ovlivněno potravou, proto se nedoporučuje užívat ranelát stronnatý s potravou a zejména s mléčnými výrobky, kdy vstřebávání stroncia je kompetitivně inhibováno vápníkem a může dojít ke snížení biologické dostupnosti stroncia až o 60–70 % [25]. Vylučování stroncia probíhá v ledvinách, renální exkrece je 47 ± 6 %, není závislé na čase a dávce, zbylé nevstřebané stroncium se vylučuje stolicí. Při terapii standardní dávkou 2 g denně byla průměrná plazmatická koncentrace Sr 8,02 mg/l, průměrná koncentrace Sr v moči byla 24,54 mg/l a průměrný denní odpad Sr močí byl 52,62 mg/24 hodin [8]. Průměrná hodnota clearance korigované na standardní tělesný povrch (1,72 m²) byla 5,97. Průměrná hodnota indexu U-Sr/U-Kr byla 77,39 mg/mmol a průměrná exkreční frakce byla 5,88 % [8].

Bezpečnost ranelátu stronnatého byla ověřena v několika studiích. Mezi nejčastější klinicky benigní vedlejší účinky při standardní dávce 2 g/denně patří nauzea (7,2 %), průjem (6,7 %), bolesti hlavy (3,4 %) a dermatitida (5,5 %). Ve skupině pacientů léčených ranelátem stronnatým docházelo i k mírným výkyvům v kalciofosfátové homeostáze. Došlo ke snížení hladin sérového vápníku (2,33 ± 0,12 mmol/l, oproti původní hodnotě 2,39 ± 0,12 mmol/l) a mírnému vzestupu sérového fosfátu (1,32 ± 0,17 mmol/l oproti původní hodnotě 1,22 ± 0,18 mmol/l) – studie TROPOS. V jiné studii, provedené na potkaních, kteří byli rozděleni do několika skupin podle denní dávky stroncia (0; 7,67; 15,34 a 76,67 µg), bylo prokázáno, že dávka vyšší než 15,34 µg může způsobovat pokles sérové hladiny vápníku [22]. Dále bylo prokázáno, že ranelát stronnatý má vliv na hladinu plazmatického homocysteinu u žen léčených pro osteoporózu. Studie byla provedena na 49 ženách s potvrzenou osteoporózou (BMD ≤ 2,5) léčených ranelátem stronnatým. Bazální hodnoty homocysteinu byly 12,61 µmol/l, po 3 měsících léčby došlo ke snížení plazmatického homocysteinu na 10,45 µmol/l, po šesti měsících byly hladiny 10,54 µmol/l a po jednom roce terapie 10,107 µmol/l. Z uvedeného vyplývá, že vedle pozitivního účinku ranelátu stronnatého na kostní denzitu, mohou léčené pacientky profitovat i z redukce rizika rozvoje aterosklerózy [9]. Dalším zjištěním bylo i to, že stroncium elevuje hladiny metallothionenu. V provedené studii bylo prokázáno, že vzestup koncentrace tohoto proteinu, který hraje významnou roli v detoxifikaci těžkých kovů, velmi dobře koreloval se vzrůstající hodnotou plazmatických koncentrací stroncia u pacientů léčených ranelátem stronnatým [31]. Do dnešní doby bylo publikováno 16 případů DRESS (Drug, Rash with Eosinophilia and Systematic Symptoms) syndromu indukovaného stronciem ranelátem, což je vzácná a velmi závažná reakce z přecitlivělosti objevující se 3–6 týdnů po zahájení terapie [10, 11]. Hlavními příznaky jsou horečka, difúzní rash, eosinofilie (> 1,500/µl), eventuálně kombinované s dalšími příznaky, jako jsou fulminantní poškození jater a ledvin (viz tab. 2).

Možnosti laboratorního stanovení stroncia v krvi a moči

Stanovování stroncia v biologickém materiálu nepatří v laboratořích klinické biochemie mezi obvyklé laboratorní metody. První indikací ke stanovení stroncia v biologických materiálech bylo sledování hladin stroncia u osob s chronickou expozicí nebo u osob s podezřením na intoxikaci. Od roku 1996, kdy byly zahájeny studie III. fáze a uvedení ranelátu stronnatého mezi používaná antiosteoporotická léčiva, přibyl další důvod k zavedení metody pro jeho stanovení do klinické praxe. Vzhledem k tomu, že stroncium interferuje s kolorimetrickými metodami ke stanovení koncentrací vápníku v krvi a moči, tak pro přesné stanovení se

doporučuje atomová emisní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem ve spojení s hmotnostní detekcí (ICP-MS) nebo atomová absorpční spektrometrie (AAS) (25). Principem měření koncentrace stroncia atomovou absorpční spektrometrií je absorpce záření volnými atomy stroncia v plynném stavu, které vznikají v atomizátorech. V případě stroncia excitované atomy absorbují záření vlnové délky 460,7 nm. K analýze lze použít sérum, plazmu nebo moč. Je možno použít AAS s plamenovou atomizací (F-AAS) pro vysoké koncentrace Sr řádově nad 500 µg/l (po zředění roztokem butanolu mohou být vzorky atomizovány v plameni acetylen-vzduch), jako modifikátory se používají lanthanité soli [8, 31]. Pro nižší koncentrace je vhodnější AAS s elektrotermickou atomizací a Zeemanovou korekcí pozadí, tzv. ET-AAS. V případě ET-AAS se vzorky několikanásobně ředí roztokem surfaktantu (Triton X-100) a vstříkují se do grafitové kyvety. Atomizace probíhá obvykle při teplotě blízké 2 900 °C. Při vyšetřování jiných biologických materiálů je nutné vzorek před analýzou nejprve mineralizovat a deproteinizovat nejčastěji přídatkem HNO₃ a H₂O₂ v mikrovlnné peci [26]. Další možností pro stanovení stroncia v biologických materiálech je hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem (ICP-MS). Výhodami této metody jsou rychlost měření, multielementární analýza, nízké meze detekce a vysoká kapacita měření [26]. Principem této metody je zmlžení analytického vzorku, který je proudem argonu veden do hořáku, ve kterém je za pomoci střídavého vysokofrekvenčního magnetického pole (obvykle s frekvencí 27 nebo 40 MHz) udržováno argonové plazma o teplotě 6000–10000 K. Po zavedení vzorku do argonového plazmatu dojde k rozrušení chemických vazeb a vytvoření kladně nabitých iontů analyzovaného prvku. Po vstupu vzorku k detektoru klesá tlak na řádově 10⁻⁵ torru a ionty se systémem elektromagnetických čoček dostávají do kvadrupólového detektoru, kde jsou vedeny takovým způsobem, aby na povrch zesilovače dopadly v daném časovém okamžiku pouze ionty se zvolenou hmotností. Tímto mechanismem vzniká na detektoru elektrický proud, který je následně zesílen a měří se jeho intenzita. Při této metodě je nutné zabránit kontaminaci vzorku během odběru, používat ultračisté kyseliny, chemikálie, vodu i laboratorní nádoby. Stroncium lze stanovit i pomocí dalších metod, mezi které patří např. vysoce citlivá neutronová aktivační analýza [30]. V pevných materiálech, jako jsou např. kosti, je možné analyzovat stroncium pomocí rentgenové fluorescenční spektrometrie (X-ray fluorescence – XRF) a duální fotonové absorpciometrie [29]. Tyto metody však nejsou v klinických laboratořích rutinně využívány pro vysoké náklady a kvůli přísným požadavkům na preanalytickou fázi. Jsou proto využívány zejména ve výzkumné činnosti. Důvody k monitorování hladin stroncia v biologických materiálech jsou: interindividuální variabilita, dlouhodobé léčení, nebezpečí toxicity a dostupnost analytické metody. Dále může výsledek analýzy odhalit nespoupráci pacienta, nevhodně zvolené dávkovací schéma, změnu biologické dostupnosti, onemocnění jater a ledvin.

Mechanismus účinku ranelátu strontnatého

Mechanismus účinku stroncium ranelátu je duální. V experimentu na zvířatech dochází k inhibici diferenciace a osteoresorpční aktivity osteoklastů a ke zvýšení podílu jejich apoptózy [12, 13]. Naopak dochází ke stimulaci replikace preosteoblastů a syntézy kolagenu. Kromě toho ranelát strontnatý moduluje i OPG/RANKL/RANK systém. RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B) je receptor na povrchu prekurzorů osteoklastů. Tento receptor je stimulován osteoblasty exprimovaným RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand), jehož aktivace je spouštěna např. parathormonem. Stimulace RANK následně vede k diferenciaci a aktivaci osteoklastů. Tato vazba mezi RANK a RANKL je blokována solubilním receptorem pro RANKL osteoprotegerinem, molekulou známou jako silný regulátor osteoblasty-indukované osteoklastogeneze, tvořeným stejně jako RANKL v osteoblastech. Ranelát strontnatý působí zvýšení podílu osteoprotegerinem obsazených receptorů RANKL, což má za následek supresi osteoklastické diferenciace a aktivity doprovázené poklesem kostní resorpce [14] – obrázek 2.

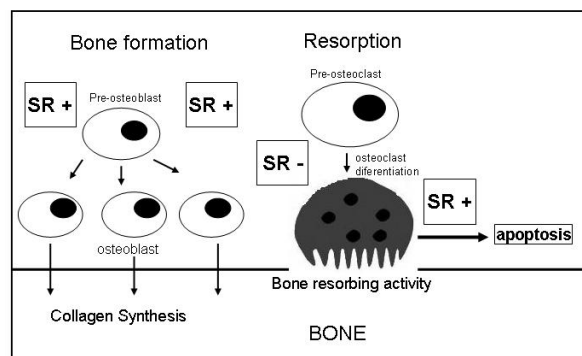


Fig. 2. Strontium ranelate exerts antiresorbing and bone-forming effects which result in bone gain in vivo
SR + strontium ranelate stimulating effect; SR – strontium ranelate inhibiting effect

V experimentu na potkanech bylo dále prokázáno, že 8 týdnů trvající podávání stroncia (167,8 mg/kg/den) a fluoru (0,99 mg/kg/den) vedlo k vzestupu markerů kostní tvorby a zesílení obratlové kostní hmoty [19, 20]. Ranelát strontnatý je také důležitým modulátorem Casensing receptoru, který agonisticky moduluje akumulaci intracelulárního inositol fosfátu. Právě tento účinek je zodpovědný za jeho antiosteoporotický efekt [15].

Klinické studie s ranelátem strontnatým

V roce 2002 byly publikovány výsledky dvou studií týkajících se léčby osteoporózy ranelátem strontnatým. Jedná se o studie PREVOS (PREvention of early postmenopausal bone loss by Stroncium ranelate) a STRATOS (STRoncium Administration for treatment of OSteoporosis). V roce 2005 byla publikována velká mezinárodní studie TROPOS (TReatment Of Peri-

pheral Osteoporosis) a v roce 2004 byly publikovány výsledky studie SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutics Intervention).

Studie PREVOS byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u žen bělošské populace od 6 měsíců do 5 let po nástupu fyziologické menopauzy a bez známek osteoporózy. Skupina 160 žen byla rozdělena do skupin, kterým bylo podáváno buď placebo, nebo ranelát strontnatý v dávce 125 mg/den, 500 mg/den nebo 1 g/den. Každá žena navíc dostávala 500 mg vápníku denně. Studie trvala 2 roky. Primárními výstupními hodnotami byly hodnoty BMD bederní páteře (měřené metodou DXA) a markery kostní remodelace (sérové hodnoty alkalické fosfatázy a osteokalcinu a stanovení hladiny C-terminálního telopeptidu kolagenu I). Statisticky prokazatelný výsledek měla pouze skupina, které se podával 1 g ranelátu strontnatého denně po dobu dvou let. Byl prokázán nárůst původních hodnot BMD bederní páteře o 5,5 % oproti poklesu o 1 % ve skupině užívající placebo. Účinek byl zaznamenán i na aktivitu alkalické fosfatázy (vzestup o 40 % ve srovnání s 10 % vzestupem u skupiny užívající placebo). U hladiny osteokalcinu byl zaznamenán vzestup o 12 %. Výsledkem bylo konstatování, že podáváním 1 g ranelátu strontnatého denně je možné preventivně ovlivnit rozvoj osteoporózy u postmenopauzálních žen [16]. Studie STRATOS byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u 353 žen s diagnostikovanou osteoporózou (BMD T skóre < -2,4) komplikovanou minimálně jednou vertebrální frakturou. Cílem studie bylo ověření účinnosti a bezpečnosti různých dávek ranelátu strontnatého v léčbě postmenopauzální osteoporózy. Ženy byly randomizovány do skupin užívajících placebo a ranelát strontnatý v dávce 500 mg/den, 1 g/den a 2 g/den v kombinaci s dávkou 500 mg vápníku a 800 IU vitamínu D denně. Primárním výstupem bylo hodnocení BMD lumbální páteře, sledování hladin markerů kostní remodelace a sledování četnosti výskytu nových vertebrálních fraktur. Výsledkem byl signifikantní vzestup BMD lumbální páteře (u žen s dávkou 0,5 g/den o 1,4 % ročně, u žen s dávkou 2 g/den o 7,3 % ročně). Signifikantní byl i pokles rizika vzniku nových fraktur o 40 % v prvních dvou letech terapie. Výsledkem bylo, že dávka 2 g ranelátu strontnatého denně představuje terapeuticky nejefektivnější dávku bez vzestupu intolerance či výskytu nežádoucích účinků [16].

Studie TROPOS byla velká mezinárodní dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III, jejímž cílem bylo zhodnocení účinnosti a tolerance ranelátu strontnatého v dávce 2 g na den u 5091 žen s postmenopauzální osteoporózou. Primárním výstupem bylo hodnocení snížení rizika periferních fraktur při podávání ranelátu strontnatého v dávce 2 g denně. Výsledkem byl pokles rizika všech nevertebrálních fraktur o 16 % ve srovnání s placebem. U žen s vysokým rizikem fraktur (věk > 74 let, BMD T skóre proximálního femuru ≤ -3) byl prokázán pokles rizika vertebrálních fraktur o 39 % a zlomenin v oblasti kyčle o 36 %. Byl zaznamenán i nárůst BMD ve všech sledovaných oblastech (bederní páteř, krček femuru a proximální femur) o 8,2 %. Závěrem bylo, že ranelát

strontnatý signifikantně snižuje riziko periferních i vertebrálních fraktur a působí vzestup BMD při minimálním výskytu nežádoucích účinků [17].

Studie SOTI byla velká mezinárodní randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie III. fáze, provedená u 1649 žen s postmenopauzální osteoporózou. Průměrný věk pacientek byl 69,4 ± 7,2 roku. Pacientky v této studii dostávaly po dobu tří let 2 g ranelátu strontnatého nebo placebo denně v kombinaci s vápníkem a vitamínem D. Během prvního roku byl prokázán pokles rizika vertebrálních fraktur o 49 % a po třech letech se riziko snížilo o 49 %. Ranelát strontnatý zvýšil BMD v průměru o 11,4 % oproti placebo, kde BMD poklesla o 1,3 %. Dále u pacientek léčených ranelátem strontnatým došlo k vzestupu alkalické fosfatázy a poklesu hladiny karboxyterminálního telopeptidu kolagenu typu I. Výsledkem studie bylo, že léčba postmenopauzální osteoporózy ranelátem strontnatým vede k významné redukci rizika nové vertebrální fraktury [20].

Literatura

1. Shorr, E., Carter, A. C. The usefulness of strontium as an adjuvant to calcium in the remineralization of the skeleton in man. *Bull Hosp Joint Dis.*, 1952, 13, p. 59–66.
2. Neuprez, A., Hiligsmann, M., Scholtissen, S. et al. Strontium ranelate: The first agent of a new therapeutic class in osteoporosis. *Adv. Ther.*, 2008, 25, 12, p. 235–256.
3. Reginster, J.Y. Strontium ranelate in osteoporosis. *Curr. Pharm. Des.*, 2002, 8, 21, p. 7–16.
4. Marcus, C. S., Lengemann, F.W. Absorption of Ca45 and Sr85 from solid and liquid food at various levels of the alimentary tract of the rat. *J. Nutr.*, 1962, 77, p. 55–160.
5. Pors Nielsen, S. The biological role of strontium. *Bone*, 2004, 35, p. 583–588.
6. Zima, T. *Laboratorní diagnostika. 2. doplněné a přepracované vydání.* Praha: Galén – Karolinum, 2007, s. 255.
7. Jenšovský, J. Stroncium ranelát – nový lék a nový princip v léčbě osteoporózy. *Medicína po promoci*, 2005, 5, p. 71–75.
8. Kukacka, J., Sotornik, I., Adam, V., Prusa, R. Plasma and urine levels stroncium and serum free thiols levels at patients with osteoporosis. *Clin. Chem.*, 2008, 54, p. 2.
9. Nathan, I., Uygur, D., Ugurlu, N., Ozaksit, G. Stroncium ranelate decreases plasma homocysteine levels in postmenopausal osteoporotic women. *Rheumatol. Int.*, 2009, 29, p. 263–266.
10. Jonville-Bera, A. P., Crickx, B., Aaron, L., Hartingh, I. Stroncium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case report. *Allergy*, 2009, 64, p. 658–659.
11. Pernicova, I., Middleton, E. T., Aye, M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. **European Medicine Agency on the alert.** *Osteoporos Int.*, 2008, 19, p. 1811–1812.
12. Baron, R., Tsouderos, Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 45, p. 11–17.
13. Marie, P. J. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporos Int.*, 2003, 14, p. 9–12.
14. Atkins, G. J., Welldon, K. J., Naobout, P., Findlay, D. M. Stroncium ranelate treatment of human primary osteoblasts

- promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting and osteoprotegerin response. *Osteoporos Int.*, 2008, p. 653–654.
15. **Coulombe, J., Faure, H., Bruno, R., Ruat, M.** In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 29, p. 1184–1190.
 16. **Reginster, J. Y., Meunier, P. J.** Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int.*, 2003, 14, Suppl 3, p. 56–65.
 17. **Reginster, J. Y., Seeman, E., De Vernejoul, M. C., Adami, S.** 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, 5, p. 2816–2822.
 18. Toxicological profile for strontium (no authors listed): U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for toxic Substance and disease Registry. A Draft for Public Comment, 2001.
 19. **Grynbas, M. D., Hamilton, E., Cheung, R. et al.** Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce detectable mineralization defect. *Bone*, 1996, 18, p. 253–259.
 20. **Marie, P. J., Hott, M.** Short-term effects of fluoride and strontium on bone formation and resorption in the mouse. *Metabolism*, 1986, 35, p. 547–551.
 21. **Meunier, P. J., Slosman, D. O., Roux, Ch., Seman, E. et al.** The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *NEJM*, 2004, p. 350–355.
 22. **Morohashi, T., Tsuneyoshi, S., Soji, Y.** Effects of strontium on calcium metabolism in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 1994, 64, 3, p. 155–162.
 23. **Walker, J. B.** Inorganic micronutrient requirements of Chlorella. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1953, 46, p. 1–11.
 24. **Lehnerdt, F.** Zur frage der substitution des calciums in knochen-system durch strontium. *Beitr Path Anat.*, 1910, p. 215–245.
 25. Souhrn údajů o přípravku: Protelos® 2g por gra sus (Servier, 20.10.2004).
 26. **Kašparová, L., Wranová K.** ICP-MS – Perspektivní technika pro stanovení kovů v biologickém materiálu. *České pracovní lékařství*, 2008, 2–3, p. 103–106.
 27. <http://www.chem.ed.ac.uk/public/professors/hope.html> (Accessed 22. Juny 2009)
 28. **Suchopar, J.** Strontium ranelate, *Remedia*, 2005, 3, p. 293–296.
 29. **Zamburlini, M., Pejovic-Milic, A., Chettle, D. R.** Spectrometry methods for in vivo bone strontium measurements. *X-RAY SPECTROMETRY*, 2008, 1, p. 42–50.
 30. **Versieck, J., Anballenberghe, L., Ittoek, A. et al.** The determination of strontium in human blood-serum and packed blood-cells by radiochemical neutron-activation analysis, *Journal of radioanalytical and nuclear chemistry-articles*, 1993, 1, p. 243–248.
 31. **Fabrik, I., Kukacka, J., Baloun, J., Sotornik, I. et al.** Electrochemical investigation of strontium – Metallothionein Interactions – Analysis of Serum and Urine of Patients with Osteoporosis. *Electroanalysis*, 2009, 21, p. 650–656.
 32. **Schrooten, I., Elserviers, M., Lamberts, L., De Broe, M., C. D'Haese, P.** Increased serum strontium levels in dialysis patients: An epidemiological survey. *Kidney International*, 1999, 56, p. 1886–1892.
 33. **Bernhard, D., Rossmann, A., Henderson, B., Kind, M., Seubert, A., Wick, G.** Increased serum Cadmium and strontium levels in young smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2006, 26, p. 833–838.
 34. **Horová, A.** Stanovení stroncia v biologickém materiálu pomocí atomové absorpční spektrometrie. *Praha*, 2008, 37 s. (*Bakalářská práce na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy, vedoucí bakalářské práce Ing. Jiří Kukačka, Ph.D.*).
 35. **Palička, V., Živný, P., Pavlíková L.** Některé nové léčebné postupy u postmenopauzální osteoporózy. *Interní Med.*, 2006, 3, p. 119–122.

Do redakce došlo 9. 7. 2009.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Tomáš Franěk

Fakultní nemocnice Motol

Ústav klinické biochemie a patobiochemie

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

e-mail: tomas.franek@fnmotol.cz