

Místo stroncium ranelátu v léčbě osteoporózy

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., MUDr. Martina Skácelová

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN a LF UP Olomouc

Stroncium ranelát je přípravek používaný k léčbě postmenopauzální osteoporózy žen a mužské osteoporózy. Preklinické údaje ukazují na jeho duální efekt spočívající v tlumení kostní resorpce a podpory kostní novotvorby. Podávání stroncium ranelátu vede k výraznému nárůstu kostní hmoty. Změny kostní hustoty lze využít k hodnocení adherence nemocných a v případě stroncium ranelátu i k relativně přesnému odhadu snížení rizika zlomenin. Klinické studie prokázaly jeho efekt na snížení rizika jak vertebrálních, tak ne-vertebrálních zlomenin včetně fraktur proximálního femuru. V současnosti se jedná o lék druhé linie léčby osteoporózy podávaný v případě selhání, intolerance či kontraindikace dalších léků. V poslední době byla diskutována jeho kardiovaskulární bezpečnost. Kontraindikace jeho podávání u nemocných s ischemickou chorobou srdce či dolních končetin, s cévní mozkovou příhodou byly doplněny do znění informací o léčebném přípravku v roce 2013. Kohortové a observační studie však zatím jednoznačné potvrzení kardiovaskulárního rizika spojeného s jeho podáváním nepřinesly. Jedná se stále o lék s příznivým poměrem efektu a rizika určený pro léčbu osteoporózy.

Klíčová slova: osteoporóza, léčba, stroncium ranelát, účinnost, bezpečnost.

The place of strontium ranelate in treating osteoporosis

Strontium ranelate is an agent used for the treatment of postmenopausal osteoporosis in women and of male osteoporosis. Preclinical data suggest its dual action consisting in inhibiting bone resorption and stimulating bone formation. Strontium ranelate administration leads to a significant increase in bone mass. Changes in the bone density can be used to evaluate the adherence of patients and, in the case of strontium ranelate, to obtain a relatively accurate estimation of the reduction in fracture risk. Clinical studies have shown its effect on reducing the risk of both vertebral and non-vertebral fractures, including proximal femoral fractures. Currently, strontium ranelate is a second-line drug in the treatment of osteoporosis administered in the case of failure of, intolerance to, or contraindication to other drugs. Recently, its cardiovascular safety has been debated. The contraindications to its administration in patients with ischaemic heart disease or lower limb ischaemia and stroke were added to the 2013 version of product information. However, cohort and observational studies so far have failed to provide an unequivocal confirmation of the cardiovascular risk associated with its administration. It still remains a drug with a favourable risk-effect ratio, intended for osteoporosis treatment.

Key words: osteoporosis, treatment, strontium ranelate, efficacy, safety.

Interní Med. 2015; 17(2): 87–90

Úvod

Postmenopauzální osteoporóza je stav spojený s významným nárůstem rizika fraktur. Ty jsou spojeny s velkou zdravotní zátěží postižené osoby, zhoršují její funkční schopnosti a mají také ekonomický dopad. Hlavním účelem léčby osteoporózy je primární a sekundární prevence zlomenin. Indikace léčebné intervence u osteoporózy by se měla odvíjet od určení absolutního rizika zlomenin (1), které bere v potaz vyhodnocení vybraných rizikových faktorů i kostní hustoty. Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu osteoporózy (2) navrhuji racionální využití kostní hustoty, hodnocení rizika zlomeniny pro správnou prevenci a indikaci farmakoterapie postmenopauzální osteoporózy a monitoraci léčby. Zvláštní pozornost je třeba věnovat ženám i mužům s anamnézou nedávné zlomeniny, včetně fraktury krčku femuru.

Nejčastější příčinou osteoporózy u žen je pokles hladin estrogenů během menopauzy, což vede k výraznému nárůstu kostního obratu a následné dysbalanci mezi kostní novotvorbou a resorpcí s nárůstem kostních ztrát a zhoršení kostní struktury a pevnosti. K léčebnému ovlivnění tohoto procesu je možné využít antikatabo-

lických léků (bisfosfonáty, denosumab, selektivní modulatory estrogenních receptorů, estrogeny), které redukuje kostní resorpci při současném snížení kostní formace. Výsledným efektem je zachování kostní mikroarchitektury a pevnosti a snížení incidence fraktury. Alternativou tohoto postupu je intermitentní podávání derivátů parathormonu, které působí jako velmi silný osteoanabolický přípravek zvyšující kostní formaci více než kostní resorpci, což opět vede k pozitivní kostní bilanci, zlepšení kostní struktury a snížení rizika fraktury. Třetím terapeutickým přístupem se jeví použití léku, který simultánně zvyšuje kostní formaci a snižuje resorpci. Za zatím jediný lék z této kategorie lze považovat stroncium ranelát, skládající se z organické části (ranelová kyselina), na kterou jsou navázány dva atomy stroncia. V preklinických studiích prokázal preparát stroncium ranelát schopnost indukovat opačné kostní procesy. Článek poskytuje přehled jeho mechanismu účinku, vlivu na kostní hustotu, markery kostního obratu, pevnost či mineralizaci kosti, jakož i sumarizaci klinické účinnosti ve snížení rizika osteoporotických fraktur. V neposlední řadě se přehled věnuje otázkám bezpečnosti přípravku.

Mechanismus účinku

Existuje řada důkazů o biologickém duálním a pleiotropním mechanismu účinku stroncium ranelátu, zprostředkovaném účinkem na receptory CaSR (calcium-sensing receptor) a zřejmě také na Cn/NFATc (calcineurin/nuclear factor T buněk) či receptor GPRC6A (G protein coupled receptor 6A) (3). Calcium sensing receptor (CaSR) je přítomný na řadě buněk včetně osteoklastů i osteoblastů. Důkazy o významu CaSR přinesla například studie prokazující, že dvoj- až třínásobně zvýšená proliferace osteoblastů při podání SrR přestává být významná pro eliminaci aktivity CaSR na buněčných površích (4).

Pro antiresorpční efekt SrR svědčí narušení cytoskeletu osteoklastů, zvýšení jejich apoptózy, snížení jejich aktivity či snížení hladin RANKL prokázané v buněčných modelech jak zvířecích (5–9), tak humánních (10, 11). Výzkum přinesl také důkazy o efektu SrR na osteoblasty, které vystavené efektu přípravku zvyšují svoji proliferativní aktivitu, snižují apoptózu a zvyšují produkci osteoformačních markerů (3, 12–14).

Pokusy na laboratorních zvířatech také prokázaly při expozici SrR tvorbu normálně

mineralizované, kvalitní a pevné kosti (15–17). Stroncium ranelát, podávaný v dávce dosahující podobné koncentrace v séru jako dávka užívaná u lidí, zvyšoval u ovarektomovaných myší kostní pevnost (18) ovlivněním determinant kostního odporu. Jedná o efekt závisící na jeho podané dávce, například Fuchsova studie používající nižší dávku SrR dosahující 6krát nižších koncentrací než klinicky účinná hladina jeho osteoformační efekt nenalezla (19).

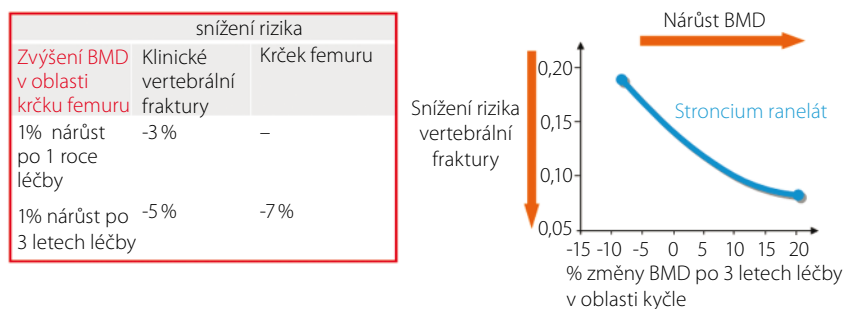
Vliv na kostní minerálovou hustotu (BMD) u postmenopauzálních žen a mužů s osteoporózou

Použití SrR v klinických studiích konzistentně prokazuje jeho silný vliv na makroarchitekturu kosti a zejména na kostní minerálovou denzitu (BMD). Třileté podávání SrR postmenopauzálním ženám vedlo k nárůstu BMD u bederní páteře o 14,4 %, u krčku femuru pak k nárůstu 8,3 % při porovnání s placebem (20, 21). Podobných výsledků dosahuje lék při použití také u mužské osteoporózy (22). Stroncium ranelát se ukládá s vysokou afinitou predilekčně v novotvořené kosti, kde nahrazuje některé atomy vápníku v molekulách hydroxyapatitu. V průběhu času se jeho koncentrace v kosti stabilizuje na úrovni cca 1,6–1,8 % (23), přičemž dochází až k 20% nárůstu kostní denzity v bederní páteři po osmileté expozici (24). Dlouhodobé podávání SrR je spojeno s kontinuálním efektem na kostní denzitu, aniž by se objevil trend k plató (24). Vysoké změny BMD umožňují efektivní využití měření DEXA k monitoraci efektu léčby a pacientovy adherence. Existuje spojnice mezi nárůstem nekorigované BMD a snížením rizika fraktur (25) (tabulka 1, obrázek 1). Použití přepočtových koeficientů na obsah stronciumu ve skeletu je problematické, nemá žádný praktický význam a v současnosti se nedoporučuje (23, 25).

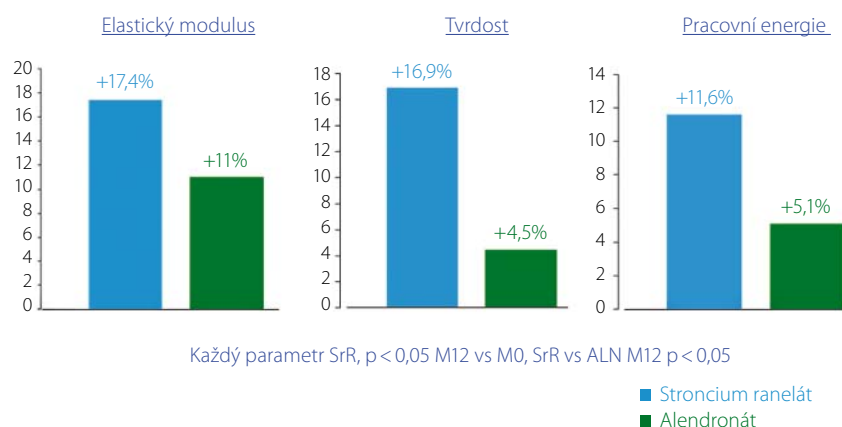
Vývoj markerů remodelace při terapii stroncium ranelátem

Data svědčící pro duální efekt SrR na kostní metabolismus přinesly také studie ukazatelů kostního obratu. V registračních studiích na velké populaci nemocných byl prokázán signifikantní vliv podávání SrR na snížení hladin markeru resorpce CTX (C terminální telopeptid kolagenu 1), jakož i na zvýšení aktivity kostně specifické frakce alkalické fosfatázy (bALP) (20). V dalších studiích byl prokázán efekt rovněž na jiné ukazatele kostní novotvorby (PICP) a resorpce uNTX N (N-terminální telopeptid kolagenu) (26, 27). Otázkou zůstává, nakolik se duální efekt stroncium ranelátu zřejmý z preklinických studií podílí na velmi impresivním účinku léku na kost-

Obrázek 1. Snížení rizika klinické vertebrální fraktury v případě fraktury krku femuru závisí na změně BMD v oblasti krku femuru při terapii stroncium ranelátem (Bruyère O, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 3076–3081 Bruyère O, et al. Curr Med Res. 2007; 23: 3041–3045)



Obrázek 2. Zlepšení kostní kvality měřené pomocí nanoindentace při porovnání stroncium ranelátu a alendronátu (Ammann P. Osteoporos Int 2013; 24(Suppl 1): S33–S67)



ní denzitu, pevnost a mikroarchitekturu a snížení rizika zlomenin. Ovlivnění kostních ukazatelů je totiž mnohem méně výrazné než v případě antikatabolických či osteoanabolických přípravků, je však signifikantní a konzistentní a kumulativní amplituda (cca 20–25 %) mezi ukazateli resorpce a novotvorby je zřejmě dostatečná k indukci pozitivní bilance kostní remodelace (11).

Mikroarchitektura kosti

Vliv SrR na mikroarchitekturu kosti byl sledován v řadě studií různými metodami. Histomorfometrie a analýza pomocí μ CT (trojrozměrné mikroCT vyšetření bioptických vzorků) prokázaly v kostních biopsích získaných v rámci registračních studií zlepšení mikroarchitektury na úrovni kostních trámčů zvýšením jejich počtu (+14 %) a snížením počtu jejich přerušení (-16 %), zlepšením indexu strukturálního modelu trabekulární kosti o 22 % a zvýšením tloušťky kortikální kosti (+18 %) (28). Ve srovnávací studii s alendronátem pomocí neinvazivní metody periferní výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (HR-pQCT) vedlo podávání SrR k významnému zlepšení mikroarchitektury kosti (nárůst tloušťky kortikální kosti a objemu trámčité kosti) a zvýšení zátěže nutné k selhání (failure load) (29). V biop-

tické srovnávací studii s alendronátem byly parametry novotvorby vyšší u SrR po 6 i 12 měsících léčby a byly zachovány parametry mineralizace kosti (30). V jiné biopické longitudinální studii s využitím nanoindentace SrR významně zvýšil elastický modul kortikální kosti, tvrdost a pracovní energii, což vedlo k větší odolnosti kosti (31) (obrázek 2).

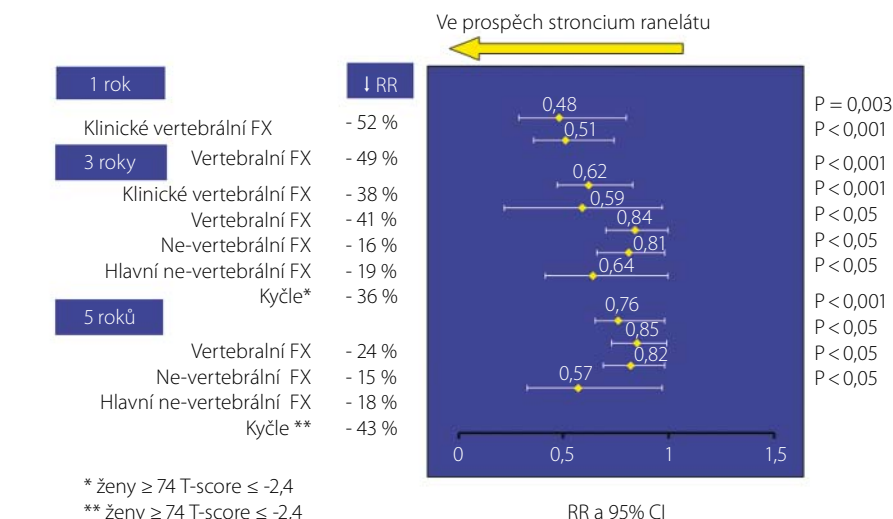
Klinická účinnost

Byly provedeny 2 velké, pětileté registrační studie v rozdílných populacích postmenopauzálních žen – SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) a TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis). Po pět let byly studie kontrolovány placebem, hlavní analýza byla provedena po třech letech. Na obě studie navázala otevřená pětiletá extenze, což umožnilo v řadě klinických parametrů získat až 10letá data. V obou dvou studiích užívaly pacientky 2 g SrR či placebo spolu se substitucí vápníku a vitamínu D (20, 21).

Účinnost na snížení rizika vertebrálních zlomenin

Studie SOTI byla zaměřena na potvrzení účinnosti a snášenlivosti terapie stroncium ranelátem. Primárním sledovaným parametrem bylo snížení relativního rizika nových vertebrálních zlomenin.

Obrázek 3. Přehled účinnosti v redukci rizika hlavních osteoporotických zlomenin dle výsledků studií SOTI a TROPOS



Do studie bylo zařazeno celkem 1 659 žen starších 50 let. Všechny pacientky měly anamnézu prodělané vertebální zlomeniny a BMD lumbální páteře $\leq 0,840 \text{ g/cm}^2$. V prvním roce se snížilo riziko vzniku nové vertebální zlomeniny o 49 %, po 3leté léčbě klesalo o 41 %. Riziko nových klinických manifestních vertebálních zlomen se snížilo po roce o 52 %, během 3 let o 38 % (20).

Do studie TROPOS bylo zařazeno 5 091 postmenopauzálních žen starších 74 let, případně ve věku 70–74 let s jedním dalším rizikovým faktorem a BMD krčku femuru $0,600 \text{ g/cm}^2$. Primárním sledovaným parametrem bylo hodnocení snížení relativního rizika periferních zlomenin během 3 let, vertebální zlomeniny byly hodnoceny jako sekundární parametr. Relativní riziko vertebálních zlomenin bylo po roční léčbě sníženo o 45 %, v průběhu 3 let pak o 39 % (21).

Účinnost na snížení rizika ne-vertebrálních fraktur

Údaje o účinnosti SrR na snížení rizika ne-vertebrálních fraktur pochází z již zmiňované studie TROPOS, která studovala starší a z pohledu fraktur rizikovější skupinu postmenopauzálních žen. Riziko všech ne-vertebrálních fraktur se snížilo o 16 %. Fraktury proximálního femuru byly hodnoceny zvlášť u vysoce rizikové populace pacientek starších 74 let s T skóre krčku femuru $\leq 3,0 \text{ SD}$. Během tří let sledování této podskupiny skupiny ($n = 1977$) se incidence fraktur proximálního femuru snížila proti placebo o 36 % (21).

Dlouhodobá účinnost

Účinnost SrR na snížení rizika vertebálních, ne-vertebrálních zlomenin a fraktur proximálního femuru byla patrná i po pěti letech trvání

studie TROPOS vykazující 24 %, 15 %, respektive 43 % redukci rizika (32).

Populaci léčenou deset let SrR tvořilo 237 žen z extenze studií SOTI a TROPOS. Incidence obratlových a ne-vertebrálních zlomenin byla srovnatelná s incidencí v období prvních pěti let a byla významně nižší než u skupiny placebové s odpovídajícím rizikovým skórem na počátku studie. Relativní riziko vertebálních a ne-vertebrálních zlomenin bylo sniženo o 35 %, resp. o 38 % (33) (obrázek 3).

Účinnost u širokého spektra nemocných včetně mužské populace

Analýzy studií SOTI a TROPOS poskytly řadu komplementárních dat, která poukazují na efekt SrR u širokého spektra postmenopauzálních žen s osteoporózou (34). Stroncium ranelát byl efektivní bez ohledu na počet prodělaných vertebálních zlomenin (35), na věku u starších i mladších 80 let (36). Lék byl dále efektivní ve skupině se syndromem stařecké křehkosti i bez něj (Frailty syndrom). Údaje ze studie SOTI ukazují také na pozitivní ovlivnění bolesti při podávání SrR, který zvýšil počet nemocných bez bolesti páteře již v prvním roce podávání (37) a na omezení progresu hrudní kyfózy (35). Studie MALEO (22) hodnotila efekt dvouletého podávání SrR u mužů s osteoporózou ($n = 261$). Primárním výstupem bylo hodnocení kostní denzity, která se zvyšovala významně v oblasti bederní páteře i proximálního femuru podobně jako u postmenopauzálních žen. Z pohledu incidence zlomenin byl zaznamenán trend ke snížení vertebálních i ne-vertebrálních fraktur při léčbě SrR.

Vzhledem k počtu zařazených a relativně nízké incidenci fraktur však studie neměla sílu pro průkaz statisticky významného vztahu podávání léku a zlomenin.

Použití stroncium ranelátu po předchozí léčbě osteoporózy

V současné době se doporučuje po 3–5 letech léčby bisfosfonáty zvážit poměr přínosu a rizika pokračování v terapii zejména z pohledu možného negativního vlivu těchto přípravků na kostní obrát a z toho resultujícího rizika osteonekrózy čelisti či atypických fraktur. Studie hodnotící efekt podání SrR po předchozí terapii bisfosfonáty ukázala významný nárůst kostní denzity v oblasti páteře i proximálního femuru. Tento nárůst je však signifikantně nižší než u pacientů bez předchozí expozice bisfosfonátům (38, 39). Po předchozí terapii bisfosfonáty podání SrR vede ke zvýšení kostní formace (vzestup bALP), resorpce se výrazněji nesnižuje patrně vzhledem k dlouho přetrvávajícímu antiresorpčnímu tlaku bisfosfonátů. Párové biopsie kostí od pacientek předléčených bisfosfonáty při zahájení a po roce terapie SrR ukázaly významné zvýšení objemu kosti (30,4 %), zvětšení tloušťky trámce (10,4 %) i jejich konektivity (48 %) (40). Tyto změny byly provázené zvýšením počtu osteoblastů a zvětšením povrchu a objemu osteomu svědčící pro nově vytvořenou kost spolu s trvale nízkou kostní resorpcí. Architektura trabekulární kosti, výrazně zhoršená u nemocných po 89 měsících léčby bisfosfonáty, vykazovala výrazné zlepšení po roce podávání SrR (41) zejména nárůstem indexu konektivity a přestavby trámčiny kosti z tenkých proutkovitých („rod-like“) na odolnější plátovité („plate-like“) trámce. Existují rovněž údaje o efektu SrR po předcházející léčbě teriparatidem, které však zatím nebyly publikovány (osobní komunikace).

Bezpečnost

Údaje o bezpečnosti pocházejí ze studií u osteoporózy či osteoartrózy, z postmarketingového sledování a z kohortových a observačních studií. Mezi časté nežádoucí účinky SrR patří gastrointestinální potíže (nauzea, zácpa, průjem, plynatost), které jsou většinou nezávažné. V souvislosti s terapií osteoporózy stroncium ranelátem byl pozorován v některých kohortách pacientů vyšší výskyt tromboembolické choroby. Epizoda venózní tromboembolické nemoci v anamnéze, jakož i dočasná či permanentní imobilizace pacienta, představují kontraindikaci podávání SrR. V postmarketingovém sledování byl pozorován velmi vzácně výskyt kožních reakcí, jako je DRESS syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms),

SJS (Stevens-Johnsonův syndrom) a TEN (toxic epidermal necrolysis).

Kardiovaskulární bezpečnost

V posledních dvou letech byla nejvíce diskutována problematika kardiovaskulární bezpečnosti. Důvodem byla zpráva Evropského farmakovigilačního výboru z listopadu 2012 (42), která upozornila na numericky vyšší výskyt infarktu myokardu při léčbě SrR. Následně provedená analýza klinických studií (dvě studie II. fáze a pět studií III. fáze) zahrnujících přes 7 000 žen s postmenopauzální osteoporózou ukázala vyšší výskyt nefatálního infarktu myokardu při užívání SrR (1,7 % proti 1,1 % u placeba). Nebyla zjištěna vyšší kardiovaskulární mortalita (43). Jako jediný významný rizikový faktor infarktu myokardu interferující s podáváním SrR byl zjištěn diastolický tlak krve ($< 90/ \geq 90$ mmHg), $p = 0,014$, nikoliv však věk, body mass index, diabetes mellitus, dyslipidemie či anamnéza kouření. Pokud byli z analýzy vyřazeni pacienti s diagnostikovanou ICHS, cerebrovaskulárním onemocněním či periferní aterosklerózou, riziko IM bylo při podávání SR srovnatelné s placebem. Výskyt všech ischemických příhod byl u této populace dokonce numericky nižší než u placeba (3,9 vs. 4,7) (43). Na druhou stranu třicetistěmšiční kohortová studie u 12 046 pacientů léčených SrR nepopsala zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod, přičemž 30 % účastníků mělo hypertenzi a 16 % dyslipidemii (44). Byly rovněž provedeny tři rozsáhlé observační studie (1 ve Velké Británii, 2 v Dánsku) analýzou elektronických záznamů zdravotních pojišťoven. Žádná z nich však zvýšenou incidenci ischemické choroby srdeční u nemocných léčených SrR nenalezla (45–47).

Tato diskuze a částečně rozporuplné nálezy vedly z bezpečnostních důvodů k zavedení nových kontraindikací podávání SrR, které byly rozšířeny o ischemickou chorobu srdeční, onemocnění periferních tepen, cerebrovaskulární onemocnění a hypertenzi neupravenou léčbou (48).

Dostupnost v České republice

Stroncium ranelát je dostupný pod obchodním názvem Protelos v sáčcích po 2 g. Dávkuje se rozpuštěný ve vodě 1x denně. Jeho preskripce je omezena odbornostmi revmatologie, dětská revmatologie, ortopedie, traumatologie, endokrinologie, vnitřní lékařství, gynekologie a porodnictví a dětská gynekologie. V nejbližší době přibude odbornost klinická osteologie. Jeho úhrada z veřejného zdravotního pojištění je omezena na nemocné s osteoporózou prokázanou dvoufotonovou denzitometrií při

Tabulka 2. Současné znění Souhrnu informací o přípravku (48)

4.1 Terapeutické indikace

Léčba závažné osteoporózy:

- u žen po menopauze
- u dospělých mužů

s vysokým rizikem fraktury, u kterých léčba jinými léčivými přípravky schválenými pro léčbu osteoporózy není možná z důvodu například kontraindikací nebo intolerance. U žen po menopauze stroncium-ranelát snižuje riziko vertebrálních a kyčelních fraktur.

Rozhodnutí o předepsání stroncium-ranelátu musí být založeno na posouzení celkového rizika jednotlivého pacienta.

osteoporotické fraktury, nebo při selhání, kontraindikaci či nesnášenlivosti jiných antiresorpčních přípravků. Léčba delší než dva roky je indikována při průkazu zástavy kostního úbytku.

Závěr

Vydeme-li ze současného znění Souhrnu informací o přípravku (tabulka 2), stroncium ranelát zůstává zajímavou farmakologickou volbou v prevenci vertebrálních fraktur a fraktur krčku femuru u postmenopauzálních žen a dospělých mužů s osteoporózou odpovídajících profilu indikace a kontraindikace při vyhodnocení efektu a rizika. Představuje alternativu anti-resorpčních léků při jejich kontraindikaci, intoleranci či selhání. Nabízí se jako léčebná možnost po dlouhodobé terapii bisfosfonáty, denosumabem či teriparatidem, kde další terapie těmito přípravky není možná či vhodná. Jeho velmi impresivní účinek na kostní denzitu, pevnost a mikroarchitekturu a snížení rizika zlomenin, spolu s výsledky dalšího výzkumu u osteoartrózy, hojení fraktur či dentálních implantátů by mohla do budoucna vést k rozšíření jeho indikací jak na poli léčby osteoporózy, tak některých dalších diagnóz.

Literatura

1. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten years risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002; 30: 251–258.
2. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2013; 24: 23–57.
3. Marie PJ, Felsenberg D, Brandi ML. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2011; 22: 1659–1667.
4. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaSR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol* 2007; 74: 438–447.
5. Marie PJ (2006) Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(suppl 1): S11–S15.
6. 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.
7. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008; 42: 129–138.
8. Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda T. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1082–1087.

9. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. *J Biol Chem* 2009; 284(1): 575–584.
10. Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, Findlay DM. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 653–664.
11. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 1291–1300.
12. Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone* 2008; 42: 1131–1136.
13. Fromiguet O, Hay E, Barbara A, et al. Calcium sensing receptor-dependent and -independent activation of osteoblast replication and survival by strontium ranelate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 2189–2199.
14. Fromiguet O, Hay E, Barbara A, Marie PJ. Essential role of nuclear factor of activated T cells (NFAT)-mediated WNT signalling in osteoblast differentiation induced by strontium ranelate. *J Biol Chem* 2010; 285: 25251–25258.
15. 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.
16. Geoffroy V, Chappard D, Marty C, et al. Strontium ranelate decreases the incidence of new caudal vertebral fractures in a growing mouse model with spontaneous fractures by improving bone microarchitecture. *Osteoporosis Int* 2011; 22: 289–297.
17. Farlay D, Boivin G, Panczer G, et al. Long term strontium ranelate administration in monkeys preserves characteristics of bone mineral crystals and degree of mineralization of bone. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1569–1578.
18. Bain SD, Jerome C, Shen V, et al. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 1417–1428.
19. Fuchs RK, Allen MR, Condon KW, et al. Strontium ranelate does not stimulate bone formation in ovariectomized rats. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 1331–1341.
20. 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.
21. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. 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: 2816–2822.
22. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 592–601.
23. Bruyere O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, Spector TD, Fardellone P et al (2007) Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8): 3076–3081.
24. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1059–1064.

25. Bruyere O, Roux C, Badurski J, et al. Relationship between change in femoral neck bone mineral density and hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 3041–3045.
26. Bruyere O, Collette J, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density: reply to Stepan et al. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1039–1040.
27. Bruyere O, Collette J, Reginster JY. Strontium ranelate uncouples bone resorption from bone formation in osteoporotic patients with or without clinical risk factors. *Arthritis Rheum* 2013; 65(Suppl.): S521.
28. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 215–222.
29. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis. Results of a 2-year study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 305–315.
30. Chavassieux P, Meunier PJ, Roux JP, et al. Bone histomorphometry of transiliac paired bone biopsies after 6 or 12 months of treatment with oral strontium ranelate in 387 osteoporotic women: randomized comparison to alendronate. *Bone Miner Res* 2014; 29: 618–628.
31. Ammann P, Rizzoli R. Strontium ranelate treatment improves bone material level properties in human transiliac bone biopsy specimens. *Osteoporos Int* 2013; 24(Suppl 1): S43.
32. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non-vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1687–1695.
33. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012; 23: 1115–1122.
34. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009; 20: 1663–1673.
35. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 536–542.
36. Seeman E, Boonen S, Borgstrom F, et al. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and non-vertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone* 2010; 46: 1038–1042.
37. Marquis P, Roux C, de la Loge C, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *osteoporos Int* 2008; 19: 503–510.
38. Brun LR, Galich AN, Vega E, et al. Strontium ranelate effect on bone mineral density is modified by previous bisphosphonate treatment. *SpringerPlus* 2014; 3: 676–682.
39. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. *Osteoporos Int* 2012; 23: 295–303.
40. Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater* 2010; 6: 4513–4521.
41. Jobke B, Burghardt AJ, Muche B, et al. Trabecular reorganization in consecutive iliac crest biopsies when switching from bisphosphonate to strontium ranelate treatment. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23638.
42. European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices. Available from: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c.
43. European Medicines Agency. Assessment report – periodic safety update report (EPAR – Protelos-H-C-560-PSU31). Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000560/WC500147168.pdf.
44. Audran M, Jakob FJ, Palacios S, et al. A large prospective European cohort study of patients treated with strontium ranelate and followed up over 3 years. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2231–2239.
45. Cooper C, Cox KM, Borer JS, et al. Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int*. 2014; 25: 737–745.
46. Abrahamsen B, Grove EL, Vestergaard P, et al. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporos Int*. 2014; 25: 757–762.
47. Svanström H, Pasternak B, Hviid A, et al. Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1037–1043.
48. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf.

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 19. 3. 2015

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

*III. interní klinika – nefrologická, revmatologická
a endokrinologická FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
horakp@fnol.cz*
