

# Стронция ранелат — препарат выбора в лечении остеопороза

Н.В. Торопцова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

*Представлены данные современных исследований, свидетельствующие о двойном механизме действия стронция ранелата на костное ремоделирование при постменопаузальном остеопорозе (ОП): под влиянием препарата баланс перестройки костной ткани сдвигается в сторону преобладания процессов формирования новой кости. Многолетние исследования по применению стронция ранелата для лечения постменопаузального ОП подтвердили его безопасность и эффективность. Указано, что стронция ранелат является препаратом выбора при данной патологии, при этом длительность терапии может составлять до 8 лет. В дальнейшем, после проведения клинических исследований, показания для его назначения могут быть расширены.*

**Ключевые слова:** минеральная плотность костной ткани, постменопаузальный остеопороз, стронция ранелат.

**Контакты:** Наталия Владимировна Торопцова [epid@irramn.ru](mailto:epid@irramn.ru)

## STRONTIUM RANELATE IS THE DRUG OF CHOICE IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

N.V. Toroptsova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The paper gives the data of current studies, which suggest the dual mechanism of action of strontium ranelate on bone remodeling in postmenopausal osteoporosis (OP): the drug made bone rearrangement balance shift toward a predominance of the processes of new bone formation. Long-term studies dealing with the use of strontium ranelate to treat postmenopausal OP have supported its safety and efficacy. Strontium ranelate is stated to be the drug of choice in treating his pathology, the duration of the therapy may be as long as 8 years. Indications for its use may be further extended after clinical trials.*

**Key words:** bone mineral density, postmenopausal osteoporosis, strontium ranelate.

**Contact:** Nataliya Vladimirovna Toroptsova [epid@irramn.ru](mailto:epid@irramn.ru)

Кость — метаболический орган, в котором постоянно происходят процессы регенерации. Скелет полностью формируется к 25 годам, а затем постоянно идет процесс замещения старой кости новой тканью. Впервые это было обнаружено в XIX в. французским натуралистом Duhamel. Он заметил появление в кости красной краски, которую добавлял в пищу взрослой собаки, и на основании этого предположил, что кость заменяется в течение жизни. Прошел почти век, и были выявлены клетки, которые формируют и резорбируют кость. К настоящему времени имеется информация о происхождении, структуре и влиянии различных факторов на их образование, функционирование и гибель. Остеобласты (ОБ) образуются из мезенхимальных стволовых клеток, выполняют две важные функции: участвуют в образовании костной ткани и регулируют процесс образования и активность остеокластов (ОК) — клеток, разрушающих кость. Ремоделирование происходит в отдельных костных структурных единицах, находящихся во всех костях скелета.

Все препараты для лечения остеопороза (ОП) действуют на различные звенья метаболизма костной ткани: одни из них подавляют функцию ОК, другие стимулируют активность ОБ, что приводит к нормализации процессов ремоделирования [1]. Однако более физиологичным для костной ткани является стимулирование формирования костной ткани с одновременным снижением резорбции кости. Первой попыткой такого действия на кость является применение стронция ранелата при ОП — метаболическом заболевании скелета, характеризующемся снижением костной массы и нарушением ее

микроархитектоники, приводящим к повышенному риску переломов. Молекулярный механизм действия стронция ранелата полностью не изучен, но в преклинических исследованиях показано, что он обладает двойным механизмом действия, сдвигая баланс перестройки костной ткани в сторону преобладания процессов формирования новой кости.

Так, S. Choudhary и соавт. [2] представили данные об анаболическом эффекте стронция ранелата на ОБ, связанном с его влиянием на продукцию простагландинов (ПГ) и факторов роста. Авторы оценивали стимулирующее действие стронция ранелата на остеобластическую дифференциацию и минерализацию в культурах стромальных клеток костного мозга мышей с блокадой ЦОГ 2 и в контроле, определяли экспрессию мРНК щелочной фосфатазы (ЩФ), остеокальцина (ОКН), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР 1) и сосудистого эндотелиального фактора роста. Стромальные клетки костного мозга мышей с блокадой ЦОГ 2 характеризовались значительным снижением выработки ПГ по сравнению с контролем. На 7-й день наблюдалось дозозависимое увеличение выработки ПГЕ<sub>2</sub>, через 14 и 21 день — достоверное и дозозависимое повышение экспрессии мРНК ЩФ и ОКН в культурах костномозговых клеток интактных мышей, увеличение минерализации ОБ. В культуре стромальных клеток костного мозга мышей с блокадой ЦОГ 2 уровни мРНК ЩФ и ОКН были снижены на 50% ( $p < 0,05$ ) и 60% ( $p < 0,01$ ) соответственно по сравнению с контролем, при этом повышения экспрессии мРНК ЩФ и ОКН при экспозиции со стронция ранелатом не на-

блюдалось. В культурах клеток мышей с блокадой ЦОГ 2 минерализация была ниже по сравнению с таковой в контрольной группе. Таким образом, стронция ранелат (Бивалос) увеличивал остеобластическую дифференциацию и минерализацию в стромальных клетках костного мозга мышей, и этот процесс зависел от ЦОГ 2; кроме того, он увеличивал выработку ПГЕ<sub>2</sub>, экспрессию мРНК, ИРФ 1 и сосудистого эндотелиального фактора роста, что может напрямую стимулировать дифференциацию ОБ.

Дополнительные доказательства двойного механизма действия данного препарата получены в исследовании ОБ человека *in vitro* [3]. Было изучено влияние стронция ранелата на непрямые маркеры формирования костной ткани, способность ОБ регулировать остеокластогенез (уровни мРНК остеопротегерина и мРНК RANKL) и продолжительность жизни ОБ. Через 24 ч повышалась активность экспрессии мРНК остеопротегерина, в этих же условиях низкие дозы стронция ранелата снижали экспрессию мРНК RANKL. Через 48 ч дозозависимо увеличивалась пролиферация культивированных ОБ человека, а через 72 ч удваивалась активность ЩФ. Кроме того, стронция ранелат дозозависимо повышал выживаемость ОБ человека в условиях окислительного процесса и снижал апоптоз клеток. Представленные данные показали, что стронция ранелат в концентрациях, близких к тем, которые имеются у пациентов, принимающих препарат в терапевтической дозе 2 г в день, повышал репликацию ОБ человека, их дифференциацию и способность противостоять стрессу. Параллельно он стимулировал экспрессию ОБ человека большого количества остеопротегерина и меньше — RANKL, тем самым снижая их способность стимулировать остеокластогенез. В целом эти результаты подтверждают разнонаправленное влияние стронция ранелата на формирование и резорбцию кости у человека.

В исследовании E. Vonnelye и соавт. [4] двойной механизм действия стронция ранелата на кость протестирован *in vitro* на мышинных ОБ и ОК. Показано, что стронция ранелат влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток мышей, стимулируя формирование ОБ. На 22-й день экспрессия маркеров ОБ, таких как ЩФ, ОКН и костный сиалопротеин, нарастала. В то же время число зрелых ОК после использования препарата значительно снижалось. Авторы установили, что препарат уменьшает дифференцировку ОК (активность тартратрезистентной кислой фосфатазы и числа многоядерных ОК) за счет разрушения актинсодержащей зоны ОК. Это исследование, выполненное *in vitro*, показало, что препарат стимулирует костеобразование, оказывая положительное влияние на дифференциацию ОБ и их функцию, и снижает дифференциацию ОК путем разрушения белкового остова клетки.

Одно из доказательств разнонаправленного действия стронция ранелата на костное ремоделирование у пациенток с постменопаузальным ОП основано на изменениях биохимических маркеров костеобразования и резорбции [5]. Так, в исследованиях SOTI и TROPOS отмечены достоверное повышение уровня костной ЩФ (КЩФ) и карбокси-терминального пропептида проколлагена I типа (PIPC) — маркеров костеобразования, — а также снижение концентрации С-терминального телопептида коллагена I типа (СТХ) — маркера костеразрушения — у пациенток, получавших стронция ранелат, по сравнению с этими показателями в группе плацебо, а также с исходными значениями, что фиксировалось в течение всего периода наблюдения. При этом повышение

уровня КЩФ и PIPС уже через 3 мес лечения достоверно ассоциировалось с увеличением МПК позвоночника, шейки и общего показателя бедра через 3 года лечения, а снижение содержания СТХ — с увеличением МПК общего показателя бедра [6]. Таким образом, изменения биохимических маркеров костного ремоделирования, выявленные в двух независимых клинических исследованиях, могут служить подтверждением двойного механизма действия Бивалоса.

Эффективность применения стронция ранелата показана в клинических исследованиях у женщин с постменопаузальным ОП. Так 5-летние результаты III фазы исследования TROPOS, проводившегося в 75 центрах Европы и Австралии, продемонстрировали его долгосрочную эффективность в отношении предотвращения переломов как позвонков, так и других локализаций со снижением частоты переломов на 24% (ОШ 0,76; 95% ДИ [0,65; 0,87],  $p < 0,001$ ) и 15% (ОШ 0,85; 95% ДИ [0,77; 0,99],  $p = 0,03$ ) соответственно. Кроме того, у женщин с высоким риском переломов (возраст 74 года и старше и МПК в поясничных позвонках и шейке бедра по Т-критерию  $\leq -2,4$  SD) прием стронция ранелата вызвал снижение риска переломов бедра на 43% (ОШ 0,57; 95% ДИ [0,33; 0,97],  $p = 0,036$ ). Полученные за 5 лет данные свидетельствуют о том, что стронция ранелат характеризуется стойкой эффективностью в отношении профилактики переломов не только позвонков, но и бедра и других локализаций, что само по себе уникально для лечения ОП [7]. Анализ эффективности стронция ранелата в зависимости от факторов риска ОП и переломов показал, что наличие предшествующих переломов, наследственной предрасположенности к ОП, значения индекса массы тела, показателей МПК на момент включения в исследование, а также курение не влияли на результат лечения препаратом. Терапия стронция ранелатом в течение 5 лет привела к достоверному повышению МПК во всех областях измерения по сравнению с плацебо: на 20,2% в позвоночнике, на 11,3% в шейке бедра и на 14,1% в бедре в целом ( $p < 0,001$ ), в среднем прирост МПК был стабилен на протяжении всех лет исследования и составил 4% в год в позвоночнике, 2% — в шейке бедра и в бедре в целом [7].

В другом рандомизированном клиническом исследовании (SOTI) проанализирована эффективность применения стронция ранелата в отношении снижения риска переломов в группе более молодых женщин (50—65 лет) в постменопаузе с ОП и наличием предшествующего перелома позвонка. За 4 года наблюдения риск переломов позвонков в данной группе снизился на 35% (ОШ 0,65; 95% [10,42; 0,99],  $p < 0,05$ ). Выявлено увеличение МПК по сравнению с начальными показателями и плацебо на 15,8 и 18,2% соответственно в поясничном отделе позвоночника и на 7,1 и 9,9% соответственно в шейке бедра. Эти данные продемонстрировали эффективность стронция ранелата для предотвращения переломов позвонков независимо от возраста пациенток [8]. S. Ortolani и M. Diaz-Curiel [9] проанализировали изменения в МПК через 1 год после прекращения лечения стронция ранелатом в III фазе исследования SOTI. В течение последнего года наблюдения были проведены плановые изменения в лечении: пациенток случайно включали в одну из двух групп: половине из них, получавших препарат ( $n = 284$ , МПК позвоночника по Т-критерию  $-2,16 \pm 1,73$  SD), назначили плацебо, а другая половина ( $n = 288$ , МПК позвоночника по Т-критерию  $-2,29 \pm 1,64$  SD) продолжила прием стронция ранелата. Первичной точкой оценки эффективности являлось

изменение МПК поясничного отдела позвоночника, оцененное через 3, 6 и 12 мес после прекращения лечения. Результаты анализа показали, что после прекращения лечения МПК позвоночника на 5-м году наблюдения снизилась на 3,43%, однако она оставалась выше исходных значений (+12,83%). У этих пациенток также снизилась МПК шейки бедра (-2,39%), но и этот показатель через 5 лет наблюдения оставался выше исходного уровня (+4,84%). Не получено различий между группами пациенток, оставшихся на терапии Бивалосом и переведенных на плацебо, по частоте переломов позвонков (6,9 и 8,9% соответственно,  $p=0,463$ ). Эти результаты свидетельствуют о том, что после прекращения приема стронция ранелата имеется эффект «последствия».

Большинство препаратов для лечения ОП тестировались в клинических исследованиях по эффективности в течение 3—5 лет, в то время как оптимальный период терапии может быть значительно дольше. Поэтому представленные новые данные по итогам 8-летнего применения стронция ранелата являются актуальными для подтверждения его эффективности и безопасности многолетнего применения. Так, частота новых переломов позвонков и периферических костей с 6-го по 8-й год лечения составила 13,7 и 12% соответственно и достоверно не отличалась от таковой в первые 3 года приема стронция ранелата (11,5 и 9,6% соответственно). В течение этого же периода продолжалось увеличение и МПК как в позвоночнике (+4,5%), так и в шейке бедра (+2,3%) и бедре в целом (0,96%), хотя этот прирост был более чем в 2 раза меньше, чем в первые 3 года лечения [10].

Следует помнить, что у препарата есть особенности, связанные с необходимостью переоценки истинного прироста МПК. При измерении МПК методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) атомы стронция ( $Z=38$ ) поглощают рентгеновские лучи более активно, чем атомы кальция ( $Z=20$ ). Когда стандартная программа DXA рассчитывает МПК, возникает ошибка за счет содержания стронция в костях. Однако в реальной клинической практике не всегда представляется возможным подсчитать истинный прирост МПК на фоне лечения этим препаратом, пересчет возможен только для МПК позвоночника. Поэтому была предпринята попытка выявить связь между динамикой МПК в проксимальном отделе бедра и переломами при длительном лечении стронция ранелатом. Анализ, проведенный О. Вугуеге и соавт. [11], показал, что имеется тесная связь между повышением МПК в проксимальном отделе бедра и снижением риска позвоночных переломов на фоне терапии Бивалосом. Так, каждое повышение МПК в шейке бедра и бедре в целом на 1% снижает риск развития перелома позвонка на 3 и 2% соответственно, а клинического перелома — на 5 и 4% соответственно через 3 года лечения препаратом. Аналогичный показатель в продленной фазе 8-летнего лечения составил 5% снижения риска нового перелома позвонка на каждый 1% прироста МПК в бедре в целом [10].

Эффективность и безопасность длительного применения стронция ранелата была продемонстрирована в ходе качественного и количественного анализа костной структуры и оценки первичной минерализации кости (т. е. скорости минерализации новообразованной кости) с использованием двойной тетрациклиновой метки при гистоморфометрии биоптата кости [12]. Эти данные были дополнены результатами исследования микроархитектоники кости с применением микрокомпьютерной томографии, дающей трехмер-

ное (3D) изображение, выполненной на биопсийном материале, полученном у женщин, леченных препаратом в течение 3 лет. Так, М.Е. Arlot и соавт. [13] представили результаты анализа как двухмерной (2D) костной гистоморфометрии, выполненной на биопсийных образцах женщин в постменопаузе, которым назначали стронция ранелат в терапевтических дозах на протяжении 2; 3 и 5 лет, так и данные 3D-микроархитектоники, полученные с помощью микрокомпьютерной томографии.

Гистоморфометрический анализ показал, что лечение стронция ранелатом приводит к образованию нормальной пластинчатой кости на фоне терапии без ограничения участка вновь образованной кости, без дефектов минерализации или других побочных эффектов. Не выявлено признаков остеопении, в частности увеличения толщины остеоида или задержки первичной минерализации. Гистоморфометрический анализ на 6-м и 12-м месяце лечения продемонстрировал эффективность стронция ранелата в отношении ранней стимуляции остеобластов. Микрокомпьютерная томография (3D-анализ) дала дополнительную информацию о различиях в микроархитектонике трабекулярной и кортикальной кости у пациенток, получавших лечение исследуемым препаратом или плацебо.

Данные М.Е. Arlot и соавт. [13] полностью подтверждают механизм действия стронция ранелата, включая диссоциацию между костеобразованием и резорбцией костной ткани. Установлено, что стронция ранелат значительно улучшает микроархитектонику кости: увеличивает число трабекул (+14%,  $p=0,05$ ) и толщину кортикального слоя (+18%,  $p=0,008$ ), снижая структурный индекс модели (-22%,  $p=0,01$ ), и уменьшает расстояние между трабекулами (-16%,  $p=0,04$ ) без нарастания порозности кортикального слоя. Изменения микроархитектоники, полученные при трехмерном анализе трабекулярной и кортикальной кости, способствуют улучшению ее биомеханических свойств и объясняют снижение частоты переломов на фоне лечения стронция ранелатом.

Уникальные данные о распределении поглощенного стронция представили G. Voivin и соавт. [14], проведя рентгеновский микроанализ биоптатов костей женщин с постменопаузальным ОП, которые в течение 3 лет получали стронция ранелат. Результаты исследования свидетельствовали о постоянном повышении содержания стронция в костной ткани в течение 36 мес лечения: 0,43% — через 12 мес, 1,06% — через 24 мес и 1,67% — через 36 мес приема препарата. Через 3 года содержание стронция в костной ткани достигло плато: 1,43% — через 48 мес и 1,85% — через 60 мес. Таким образом, стронций прогрессивно накапливался в костной ткани, достигая плато к концу 3-го года лечения, а затем его содержание было стабильным до конца 5-го года лечения.

В ходе рандомизированных клинических исследований контролировались уровни кальция, фосфора и кальций-регулирующих гормонов на фоне лечения стронция ранелатом. Исследуемые показатели изменялись в пределах нормальных значений и не влияли на степень минерализации кости. Однако эти результаты свидетельствуют о необходимости приема солей кальция и витамина D при лечении Бивалосом. Ни в одном из исследований не выявлено динамики содержания кальцитонина, 25(OH)D<sub>3</sub> или 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в крови.

Нельзя не отметить и положительное влияние стронция ранелата на качество жизни женщин с ОП позвоночника, принимавших участие в исследовании SOTI. Через 3 года лечения отмечено достоверное улучшение качества жизни пациенток на фоне терапии по сравнению с его ухудшением в группе плацебо ( $p=0,016$  для общего показателя;  $p=0,019$  для психологического показателя и  $p=0,032$  для показателя физического состояния). При анализе показателя боли в спине выявлено, что в группе принимавших стронция ранелат доля пациенток без боли была на 30% больше, чем в группе плацебо ( $p=0,005$ ). Таким образом, приведенные данные демонстрируют положительное влияние препарата на качество жизни пациенток в постменопаузе с ОП позвоночника [15].

В заключение следует указать на хорошую переносимость стронция ранелата в течение длительного периода приема. Так, наиболее частыми нежелательными явлениями в продленной фазе исследования были диарея (2,7%), тошнота (0,9%), головная боль (0,7%), нарушение ориентации (1,2%), потеря памяти (3,4%) и сознания (0,1%), дерматит (0,2%), венозные тромбозы (1,0% в год), что не превышало их количество в первые 3 года терапии [10].

Ретроспективное когортное исследование базы данных общей клинической практики Великобритании по изучению венозных тромбозов (ВТЭ) показало, что среди женщин, страдающих ОП и не получавших антиостеопоро-

тического лечения, относительный риск ВТЭ был выше, чем у женщин без ОП (5,6 и 3,2 случая на 1000 человек-лет соответственно; ОШ 1,75; 95% ДИ 1,09—1,84). Частота ВТЭ при лечении стронция ранелатом составила 7,0, а алендронатом — 7,2 случая на 1000 человек-лет, без значимой разницы по сравнению с нелечеными женщинами. Таким образом, данная работа продемонстрировала, что применение противоостеопоротической терапии не приводит к увеличению риска такого грозного осложнения, как ВТЭ [16].

В экспериментальных исследованиях последних лет делаются попытки продемонстрировать возможность назначения стронция ранелата сразу после переломов и ортопедических операций. Так, у остеопоротических крыс было показано, что стронция ранелат ускоряет сращение переломов костей, формирует более прочную костную мозоль по сравнению с терипаратидом [17—19], усиливает механическую фиксацию имплантата за счет улучшения его остеоинтеграции в сочетании с положительным влиянием на микроархитектонику кости [20].

Таким образом, многолетние исследования применения стронция ранелата для лечения женщин с постменопаузальным ОП показали его безопасность и эффективность. Стронция ранелат является препаратом выбора при данной патологии, а длительность терапии им может составлять до 8 лет. В дальнейшем, после проведения клинических исследований, показания для его назначения могут быть расширены.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Hamdy N.A.T. Strontium ranelate: the logical answer for a living tissue. *Osteoporos Int* 2007;18(1):177—8.
- Choudhary S., Halbout P., Alander C. et al. Strontium ranelate effects on osteoblastic differentiation are associated with PGE<sub>2</sub>-dependent growth factor production. *Osteoporos Int* 2007;18(1):167.
- Brennan T.C., Rybchyn M.S., Conigrave A.D. et al. Strontium ranelate effects on bone formation and bone resorption: an in vitro in human osteoblasts. *Osteoporos Int* 2007;18(1):166—7.
- Bonnelye E., Chabadel A., Saltel F. et al. Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008;42:129—38.
- Collette J., Reginster J.-Y., Bruyere O. et al. Dissociation between bone formation and bone resorption evidenced by changes in biochemical markers of bone turnover in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2007;18(1):125.
- Bruyere O., Collette J., Rizzoli R. et al. Relationship between 3-month changes in biochemical markers of bone remodelling and changes in bone mineral density and fracture incidence in patients treated with strontium ranelate for 3 years. *Osteoporos Int* 2009; DOI 10.1007, s00198-009-1178-8.
- Reginster J.-Y., Felsenberg D., Boonen S. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Art & Rheum* 2008;58(6):1687—95.
- Roux C., Fechtenbaum J., Kolta S. et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1736—8.
- Ortolani S., Diaz-Curiel M. Strontium ranelate: changes in BMD and bone markers one year after treatment discontinuation. *Osteoporos Int* 2007;18(1):25.
- Reginster J.Y., Bruyere O., Sawicki A. et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years. *Bone* 2009 (PMD:13679207).
- Bruyere O., Roux C., Detilleux J. et al. Relationship between Bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3076—81.
- Meunier P.J., Slosman D.O., Delmas P.D. et al. Strontium ranelate: Dosedependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis — a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060—6.
- Arlot M.E., Jiang Y., Genant H.K. et al. Histomorphometric and CT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008;23(2):215—22.
- Boivin G., Khebbab M.T., Jaurand X. et al. Localization of strontium, by X-ray microanalysis cartography, in bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women treated for 3 years with strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2007;18(1):165—6.
- 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—10.
- Breart G., Cooper C., Meyer O. et al. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2009; DOI 10.1007, s00198-009-1150-7.
- Li V.F., Luo E., Feng G. et al. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 2009; DOI 10.1007, s00198-009-1140-6.
- Li Y., Feng Y., Gao Y. et al. Strontium Ranelate Treatment Enhances Hydroxyapatite-Coated Titanium Screws Fixation in Osteoporotic Rats. *J Orthop Res* 2010; DOI 10.1002, jor.21050.
- Habermann B., Kafchitsas K., Olender G. et al. Strontium Ranelate Enhances Callus Strength More Than PTH 1—34 in an Osteoporotic Rat Model of Fracture Healing. *Calcif Tissue Int* 2009; DOI 10.1007, s00223-009-9317-9.
- Maimoun L., Brennan T.C., Badoud I. et al. Strontium Ranelate improves implant osseointegration. *Bone* 2010; DOI 10.1016/j.bone.2010.01.379.