

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-4-39-43

### ОСТЕОАРТРОЗ КАК ВОЗМОЖНОЕ НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А. И. Матюшкин<sup>1</sup>, Е. А. Иванова<sup>1,\*</sup>, Т. А. Воронина<sup>1</sup>

Обзор посвящен рассмотрению возможности применения при терапии остеоартроза известных лекарственных средств, используемых в клинической практике по другим показаниям. На основании современных данных о патогенезе остеоартроза к таким средствам можно отнести метформин, метотрексат, гидроксихлорохин, колхицин, препараты витамина D, бифосфонаты и антиоксиданты. Обсуждаемые в обзоре результаты опубликованных клинических исследований свидетельствуют о перспективе применения в качестве средств для терапии остеоартроза метформина, метотрексата и препаратов витамина D, особенно при дефиците этого витамина.

**Ключевые слова:** остеоартроз; метформин; метотрексат; гидроксихлорохин; колхицин; бифосфонаты; препараты витамина D; антиоксиданты.

#### ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным дегенеративным заболеванием суставов: им страдает более 300 миллионов человек во всем мире [21, 48]. ОА, прежде всего, подвержены суставы, испытывающие высокие нагрузки, — коленные, бедренные и суставы кисти. При прогрессировании заболевания нарастает функциональная недостаточность суставов, что может привести к необходимости их замены [52]. Согласно действующим руководствам ведущих ассоциаций по изучению и терапии ОА в качестве фармакотерапии заболевания рекомендованы симптоматические лекарственные средства (ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты, трамадол, глюкокортикоиды, глюкозамина и хондроитина сульфат, диацереин, пиаскледин, препараты гиалуроновой кислоты) [7, 8, 30, 44]. Однако их применение зачастую ограничено побочными эффектами [6, 12, 19, 35], а также может быть недостаточно эффективно [9]. В частности, ввиду полученных на основании результатов мета-анализов клинических исследований (КИ) эффективности и безопасности используемых для терапии ОА препаратов данных последних лет [50], на сегодняшний день международное сообщество по исследованию ОА (*Osteoarthritis Research Society International*, OARSI) не рекомендует к использованию при ОА ацетаминофен и трамадол, а сообщество *American College of Rheumatology* (ACR) ограничило назначение этих препаратов кратковременным применением. Кроме того, согласно OARSI и ACR для терапии ОА ввиду недостатка доказательств эффективно-

сти не рекомендованы диацереин, препараты глюкозамина и хондроитина сульфата [7, 30].

Одним из путей поиска новых фармакологических агентов для терапии ОА является оценка возможности использования уже применяемых в клинике по другим показаниям лекарственных средств. На основании современных данных о патогенезе ОА в качестве потенциальных препаратов, применяемых при ОА, можно рассматривать метформин, метотрексат, гидроксихлорохин, колхицин, препараты витамина D, бифосфонаты и различные антиоксиданты. Данный обзор посвящен рассмотрению ОА как нового показания к применению этих средств.

#### Метформин

Метформин — пероральное гипогликемическое средство из группы бигуанидов, используемое при терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) более 50 лет, — за счёт стимулирующего действия на сигналинг АМФ-активируемой протеинкиназы проявляет хондропротективный и анальгетический эффект на модели ОА у мышей и замедляет развитие ОА, вызванного частичной менискэктомией у нечеловекообразных приматов [38]. АМФ-активируемая протеинкиназа является одним из ферментов, участвующих в патогенезе ОА. Снижение активности этого фермента в хрящевой ткани при ОА и при добавлении в культуру хондроцитов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  приводит к усилению каталитических процессов в клетках [56]. Известно, что у самцов, но не у самок мышей с нокаутом генов  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  субъединиц АМФ-активируемой протеинкиназы с возрастом развивается ОА [68].

Данные десятилетнего ретроспективного КИ с участием 968 пациентов с ОА и СД2 показали, что у пациентов, получавших комбинированную терапию инги-

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

биторами ЦОГ-2 и метформин, зарегистрировано сниженное количество операций замены суставов по сравнению с пациентами, которые принимали только ингибиторы ЦОГ-2 [41]. Результаты проспективного КИ эффективности метформина при ОА коленного сустава у пациентов с ожирением свидетельствуют о том, что препарат при длительном приеме значительно замедляет деградацию хрящевой ткани [60].

### Метотрексат

Известно, что наличие синовита у пациентов с ОА ассоциировано с болью [5, 26, 53, 65], и выраженность синовиального воспаления коррелирует с тяжестью симптомов этого заболевания [1]. Цитостатический препарат метотрексат, успешно применяемый в терапии ревматоидного артрита (РА) [2], уменьшает инфильтрацию синовиальной оболочки иммунными клетками, снижает экспрессию металлопротеиназы-1, молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, а также ФНО- $\alpha$  в синовиальной оболочке пациентов с активным РА [32]. В опубликованном в 2013 г. КИ эффективности метотрексата при ОА коленного сустава с участием 30 пациентов установлено, что приём препарата (7,5 – 12,5 мг в неделю) на протяжении 24 недель снижает выраженность боли [62]. Данные III фазы рандомизированного КИ PROMOTE свидетельствуют о том, что метотрексат в дозах 7,5 – 25 мг в неделю значительно уменьшает боль при ОА коленного сустава и улучшает состояние пациентов, оцененное по опроснику WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), но по результатам МРТ исследований не влияет на объем синовиальной жидкости в суставе [28]. На данный момент ведется многоцентровое рандомизированное КИ эффективности метотрексата (в дозе, начиная с 5 мг в неделю, при её повышении до 10 мг в неделю при хорошей переносимости препарата) у пациентов с ОА коленного сустава II – IV стадий по классификации Келлгрена-Лоуренса (Kellgren-Lawrence) (NCT03815448) [69].

### Гидроксихлорохин

Гидроксихлорохин, как и метотрексат применяемый при РА [22, 55], исследовали в качестве потенциального средства терапии ОА. Предполагалось, что гидроксихлорохин за счёт влияния на Toll-подобные рецепторы [33] будет замедлять развитие воспалительного процесса при ОА. Однако результаты мета-анализа 6 рандомизированных КИ с участием 842 пациентов с ОА коленного или кистевого суставов не выявили его способности снижать боль или улучшать качество жизни пациентов [54].

### Колхицин

Анализ кальцификации хрящевой ткани у пациентов с ОА свидетельствует о корреляции её выраженности с гистологическими изменениями и степенью функциональной недостаточности суставов. Из солей кальция в суставах пациентов с ОА преобладают его

основные фосфаты [18]. При этом концентрация основных фосфатов кальция в синовиальной жидкости пациентов с ОА коррелирует с тяжестью заболевания [24]. Известно, что кристаллы основных фосфатов кальция повышают уровень простагландина E2 за счет стимуляции образования циклооксигеназ и ИЛ1 $\beta$  в фибробластах человека [45], усиливают продукцию ФНО и ИЛ-1 макрофагами [13, 27, 46, 49] и ИЛ-6 хондроцитами [47]. Внутрисуставное введение кристаллов основных фосфатов кальция мышам вызывает синовиальное воспаление, снижение содержания протеогликанов в хрящевой ткани и усиление апоптоза хондроцитов [17, 43].

Применяемый для терапии подагры (в том числе при подагрической артропатии) колхицин назначается и при хондрокальцинозе (псевдоподагре): препарат снижает выраженность вызванного кристаллами солей мочевой кислоты или солей кальция воспаления [10, 37]. Описанное выше возможное участие кристаллов основных фосфатов кальция в патогенезе ОА определяет интерес к колхицину как к потенциальному средству терапии этого заболевания. Результаты двух небольших рандомизированных КИ эффективности колхицина (внутри 0,5 мг дважды в сутки) у пациентов с ОА коленного сустава, опубликованные в 2002 [14] и 2011 [4] гг., подтвердили его эффективность. Кроме того, в КИ с участием 36 пациентов с ОА коленного сустава было показано, что колхицин (0,5 мг дважды в сутки) способен усиливать эффект нимесулида [15]. Однако не выявлено значимого эффекта колхицина в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном КИ (0,5 мг дважды в сутки 16 недель) при ОА коленного сустава [36] и при применении препарата (1 мг дважды в сутки в течение 12 недель) при ОА кисти [16].

### Препараты витамина D

Витамин D влияет на усвоение кальция в хрящевой ткани и метаболизм кости, а его дефицит связан с риском развития и прогрессирования ОА коленного сустава [34, 42]. Это дало основание для гипотезы о том, что применение витамина D пациентами с ОА может оказать благоприятное влияние на течение заболевания и улучшить качество жизни пациентов. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты экспериментальных исследований. Так, введение кальцитриола (1 раз в неделю в течение 2 мес) мышам с экспериментальным ОА (модель рассечения мениска коленного сустава) при начале терапии спустя месяц после моделирования патологии приводит к значимому улучшению состояния суставов (длительность терапии витамином D составляла 2 мес). Об этом свидетельствуют, с одной стороны, результаты гистохимического исследования (при помощи полуколичественной шкалы Mankin), с другой — зарегистрированное снижение повышенных концентраций ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в тканях суставов животных с моделью ОА. Кроме

того, витамин D восстанавливает сниженный при экспериментальном ОА уровень аутофагии хондроцитов за счет активации сигнального пути AMPK/mTOR [31]. В суставных хрящах крыс с моделью дефицита витамина D повышена экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММР-9 и ММР-13), и кальцитриол (при добавлении в корм этих животных) нормализует уровень экспрессии ММР-9 и ММР-13 [40].

На модели двусторонней овариэктомии у крыс, позволяющей воспроизвести развивающиеся при климаксе дегенеративные изменения в хрящевой ткани, диета со сниженным содержанием витамина D усугубляет развитие патологического процесса. При этом употребление корма со сниженным содержанием витамина D ложно оперированными животными приводит к развитию эрозивных изменений в хрящевой ткани, характерных для группы крыс с двусторонней овариэктомией, что сопровождается снижением экспрессии TGF- $\beta$ 1 и коллагена II типа и повышением экспрессии ММР-9 и ММР-13 в хрящевой ткани. Кальцитриол при добавлении в корм крыс с овариэктомией улучшает состояние хряща и нормализует концентрацию перечисленных выше белков [39].

Мета-анализ 4 РКИ с участием 1136 пациентов, посвященный оценке результатов терапии ОА коленного сустава витамином D в суточной дозе 800 – 60000 МЕ с использованием опросника WOMAC, свидетельствует о значимом повышении функциональной активности суставов, снижении показателя боли, но не показателя скованности WOMAC и об отсутствии влияния витамина D на деградацию большеберцовой кости [20]. По данным других КИ регулярный прием витамина D способствует снижению боли у пациентов с ОА коленного сустава, однако нет убедительных доказательств того, что применение витамина D может предотвратить прогрессирование структурных изменений суставов у пациентов с ОА коленного сустава [57, 67]. КИ с участием 175 пациентов с ОА коленного сустава с пониженным содержанием витамина D в сыворотке крови (< 30 нг/мл) показало, что еженедельный прием 40000 МЕ витамина D<sub>2</sub> на протяжении 6 мес уменьшает выраженность боли, улучшает качество жизни и работоспособность больных [42].

### Бифосфонаты

Субхондральная кость играет важную роль в поддержании целостности гиалинового суставного хряща, и патологический процесс при прогрессировании ОА неотъемлемо её затрагивает [19]. Поэтому препараты для лечения остеопороза, влияющие на метаболизм костной ткани в субхондральной области, рассматриваются как потенциальные средства для терапии ОА [7, 30].

Препараты группы бифосфонатов — тилудронат, памидронат, алендронат и золедроновая кислота — уменьшают метаболизм в субхондральной кости (в первую очередь в остеокластах) и оказывают хондро-

протекторное действие на моделях ОА у животных [31, 49, 69, 74]. Эти эффекты препаратов связывают со снижением экспрессии ММР, влияющих на образование остеокластов, ангиогенных факторов и провоспалительных цитокинов [17].

Однако результаты КИ с участием 223 пациентов с ОА коленного сустава свидетельствуют об отсутствии значимого улучшения качества жизни по шкале WOMAC по сравнению с плацебо спустя 24 мес терапии золедроновой кислотой [9].

### Антиоксиданты

У пациентов с ОА коленного сустава II – III стадий в сыворотке крови повышена концентрация маркеров свободно-радикального окисления липидов и снижен уровень эндогенных антиоксидантов [3]; 60 % пациентов с ОА имеют высокий уровень окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови [11]. Исследования на хондроцитах, выделенных из суставного хряща коров, показали, что окисленные ЛПНП, связываясь с рецепторами LOX-1, за счёт интенсификации окислительного стресса вызывают гипертрофию [29] и преждевременное старение суставного хряща [70]. Поэтому применение антиоксидантов для снижения выраженности окислительного стресса при ОА патогенетически обосновано.

У крыс с сочетанной экспериментальной патологией — стрептозотоцин-индуцированным СД и вызванным внутрисуставной инъекцией моноиодацетата ОА — витамин Е (при курсовом использовании на протяжении 8 недель) снижает выраженность повреждений суставного хряща, сохраняет ультраструктурную организацию хондроцитов и уменьшает повышенные концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в крови [25]. Фуллерол — растворимый фуллерен, проявляющий антиоксидантную активность [64], — при внутривенном введении в течение 21 дня крысам с моделью ОА, вызванного внутрисуставным введением моноиодацетата, препятствует формированию деструктивных изменений в хрящевой ткани [51]. Кроме того, имеются данные об эффективности на моделях ОА у животных таких веществ растительного происхождения с антиоксидантными свойствами, как куркумин [66], аукубин [59], нарингенин [63] и ресвератрол [61].

Согласно результатам отдельных КИ обладающие антиоксидантным действием биологически активные добавки, содержащие экстракты куркумы и босвеллии, способны уменьшать боль и улучшать функциональную активность сустава при ОА коленного сустава [23]. Однако данные проведенного в Швеции и опубликованного в 2021 г. КИ свидетельствуют о том, что регулярный прием антиоксидантов не предупреждает развитие ОА; более того, повышенное потребление витамина Е с пищей может увеличивать риск развития ОА [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные на сегодняшний день исследования, оценивающие возможность применения известных лекарственных средств по новому показанию, а именно при терапии ОА, — свидетельствуют о том, что, несмотря на современные представления о механизмах действия, являющиеся обоснованием для проведения этих исследований, эффективность была выявлена не у всех изучаемых средств. Так, метформин в качестве средства для терапии ОА был эффективен как в экспериментальных исследованиях на животных, так и в КИ, метотрексат снижает выраженность боли у пациентов с ОА, использование препаратов витамина D эффективно, прежде всего, у пациентов с дефицитом этого витамина, а данные о роли антиоксидантных средств при ОА противоречивы. Для однозначного заключения о возможности применения при терапии ОА колхицина требуются более длительные, нежели законченные на сегодняшний день, КИ. Кроме того, согласно опубликованным результатам завершенных КИ при ОА не выявлено значимого терапевтического эффекта гидроксихлорохина и бифосфонатов.

## ЛИТЕРАТУРА

- И. С. Дыдыкина, Е. В. Арутюнова, П. С. Коваленко и др., *Современная ревматология*, **15**(2), 120 – 125 (2021); doi: 10.14412 / 1996-7012-2021-2-120-125.
- Н. В. Чичасова, *Современная ревматология*, **12**(4), 65 – 70 (2018); doi: 10.14412 / 1996-7012-2018-4-65-70.
- О. Altindag, O. Erel, N. Aksoy, et al., *Rheumatol. Int.*, **27**(4), 339 – 344 (2007); doi: 10.1007 / s00296-006-0247-8.
- S. Aran, S. Malekzadeh, S. Seifirad, *Clin. Exp. Rheumatol.*, **29**(3), 513 – 518 (2011).
- K. Baker, A. Grainger, J. Niu, et al., *Ann. Rheum. Dis.*, **69**(10), 1779 – 1783 (2010); doi: 10.1136 / ard.2009.121426.
- M. Bally, N. Dendukuri, B. Rich, et al., *BMJ (Clinical research ed.)*, **357**, j1909 (2017); doi: 10.1136 / bmj.j1909.
- R. R. Bannuru, M. C. Osani, E. E. Vaysbrot, et al., *Osteoarthr. Cartilage*, **27**(11), 1578 – 1589 (2019); doi: 10.1016 / j.joca.2019.06.011.
- O. Bruyère, G. Honvo, N. Veronese, et al., *Semin. Arthritis Rheum.*, **49**(3), 337 – 350 (2019); doi: 10.1016 / j.semarthrit.2019.04.008.
- X. Cai, S. Yuan, Y. Zeng, et al., *Front. Pharmacol.*, **12**, 645842 (2021); doi: 10.3389 / fphar.2021.645842 /
- M. Cassetta, P. D. Gorevic, *Geriatrics*, **59**(9), 25 – 30; quiz 31 (2004).
- B. A. Christiansen, S. Bhatti, R. Goudarzi, S. Emami, *Cartilage*, **6**(1), 30 – 44 (2015); doi: 10.1177 / 1947603514554992.
- B. R. da Costa, S. Reichenbach, N. Keller, et al., *Lancet*, **390**(10090), e21 – e33 (2017); doi: 10.1016 / S0140-6736(17)31744-0
- C. C. Cunningham, E. Mills, L. A. Mielke, et al., *Clin. Immunol.*, **144**(3), 228 – 236 (2012); doi: 10.1016 / j.clim.2012.06.007.
- S. K. Das, K. Mishra, S. Ramakrishnan, et al., *Osteoarthr. Cartilage*, **10**(4), 247 – 252 (2002); doi: 10.1053 / joca.2002.0516.
- S. K. Das, S. Ramakrishnan, K. Mishra, et al., *Arthritis Rheum.*, **47**(3), 280 – 284 (2002); doi: 10.1002 / art.10455.
- C. R. Davis, C. D. Ruediger, K. A. Dyer, et al., *Osteoarthr. Cartilage*, **29**(2), 208 – 214 (2021); doi: 10.1016 / j.joca.2020.11.002.
- H.-K. Ea, V. Chobaz, C. Nguyen, et al., *PLoS One*, **8**(2), e57352 (2013); doi: 10.1371 / journal.pone.0057352.
- M. Fuerst, J. Bertrand, L. Lammers, et al., *Arthritis Rheum.*, **60**(9), 2694 – 2703 (2009); doi: 10.1002 / art.24774.
- N. Fuggle, E. Curtis, S. Shaw, et al., *Drugs & Aging*, **36**(Suppl 1), 129 – 143 (2019); doi: 10.1007 / s40266-019-00666-9.
- X.-R. Gao, Y.-S. Chen, W. Deng, *Int. J. Surg.*, **46**, 14 – 20 (2017); doi: 10.1016 / j.ijssu.2017.08.010.
- C. J. L. Murray, A. Afshin, T. Alam, et al., *Global Health Metrics*, **392**(10159), 1789 – 1858 (2018); doi: 10.1016 / S0140-6736(18)32279-7.
- A. Ghouri, P. G. Conaghan, *Clin. Exp. Rheumatol.*, **37**(5), 124 – 129 (2019).
- A. K. Grover, S. E. Samson, *Nutr. J.*, **15**, 1 (2016); doi: 10.1186 / s12937-015-0115-z.
- P. B. Halverson, D. J. McCarty, *Ann. Rheum. Dis.*, **45**(7), 603 – 605 (1986).
- W. N. Hassan, I. Bin-Jaliah, M. A. Haidara, et al., *Ultrastruct. Pathol.*, **43**(2–3), 126 – 134 (2019); doi: 10.1080 / 01913123.2019.1627446.
- C. L. Hill, D. G. Gale, C. E. Chaisson, et al., *J. Rheumatol.*, **28**(6), 1330 – 1337 (2001).
- C. Jin, P. Frayssinet, R. Pelker, et al., *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**(36), 14867 – 14872 (2011); doi: 10.1073 / pnas.11111011108.
- S. R. Kingsbury, P. Tharmanathan, A. Keding, B. Corbacho, *Arthritis & Rheumatology*, **70**(Suppl 9), 454 – 455 (2018).
- H. Kishimoto, M. Akagi, S. Zushi, et al., *Osteoarthr. Cartilage*, **18**(10), 1284 – 1290 (2010); doi: 10.1016 / j.joca.2010.05.021.
- S. L. Kolasinski, T. Neogi, M. C. Hochberg, et al., *Arthrit. Care Res.*, **72**(2), 149 – 162 (2020); doi: 10.1002 / acr.24131.
- C. Kong, C. Wang, Y. Shi, et al., *Biochem. Cell Biol.*, **98**(3), 434 – 442 (2020); doi: 10.1139 / bcb-2019 – 0333.
- M. C. Kraan, R. J. Reece, E. C. Barg, et al., *Arthritis Rheum.*, **43**(8), 1820 – 1830 (2000); doi: 10.1002 / 1529-0131(200008)43:8::AID-ANR183.0.CO;2-D.
- D. Kyburz, F. Brentano, S. Gay, *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, **2**(9), 458 – 459 (2006); doi: 10.1038 / ncrpneu0292.
- N. E. Lane, L. R. Gore, S. R. Cummings, et al., *Arthritis Rheum.*, **42**(5), 854 – 860 (1999); doi: 10.1002 / 1529-0131(199905)42:5::AID-ANR33.0.CO;2-I.
- A. O. Leopoldino, G. C. Machado, P. H. Ferreira, et al., *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2**, CD013273 (2019); doi: 10.1002 / 14651858.CD013273.
- Y. Y. Leung, B. Haaland, J. L. Huebner, et al., *Osteoarthr. Cartilage*, **26**(5), 631 – 640 (2018); doi: 10.1016 / j.joca.2018.01.026.
- Y. Y. Leung, L. L. Yao Hui, V. B. Kraus, *Semin. Arthritis Rheum.*, **45**(3), 341 – 350 (2015); doi: 10.1016 / j.semarthrit.2015.06.013.
- J. Li, B. Zhang, W.-X. Liu, et al., *Ann. Rheum. Dis.*, **79**(5), 635 – 645 (2020); doi: 10.1136 / annrheumdis-2019-216713.
- S. Li, G. Niu, X. N. Dong, et al., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **65**(2), 107 – 112 (2019); doi: 10.3177 / jnsv.65.107.
- S. Li, G. Niu, Y. Wu, et al., *Osteoarthr. Cartilage*, **24**(2), 345 – 353 (2016); doi: 10.1016 / j.joca.2015.08.013.
- C.-H. Lu, C.-H. Chung, C.-H. Lee, et al., *PLoS One*, **13**(1), e0191242 (2018); doi: 10.1097 / md.00000000000017371.
- P. Manoy, P. Yuktanandana, A. Tanavalee, et al., *Nutrients*, **9**(8), 799 (2017); doi: 10.3390 / nu9080799.
- G. M. McCarthy, A. Dunne, *Nat. Rev. Rheumatol.*, **14**(10), 592 – 602 (2018); doi: 10.1038 / s41584-018-0078-5.

44. K. P. Meiyappan, M. P. Cote, K. J. Bozic, M. J. Halawi, *J. Arthroplasty*, **35**(2), 347 – 352 (2020); doi: 10.1016 / j.arth.2019.08.051.
45. M. P. Morgan, L. C. Whelan, J. D. Sallis, et al., *Arthritis Rheum.*, **50**(5), 1642 – 1649 (2004); doi: 10.1002 / art.20223.
46. I. Nadra, J. C. Mason, P. Philippidis, et al., *Circ. Res.*, **96**(12), 1248 – 1256 (2005); doi: 10.1161 / 01.RES.0000171451.88616.c2.
47. S. Nasi, A. So, C. Combes, et al., *Ann. Rheum. Dis.*, **75**(7), 1372 – 1379 (2016); doi: 10.1136 / annrheumdis-2015-207487.
48. X. Pan, T. Chen, Z. Zhang, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **75**, 105742 (2019); doi: 10.1016 / j.intimp.2019.105742.
49. B. Pazár, H.-K. Ea, S. Narayan, et al., *J. Immunol.*, **186**(4), 2495 – 2502 (2011); doi: 10.4049 / jimmunol.1001284.
50. G. Peat, M. J. Thomas, *Osteoarthr. Cartilage*, **29**(2), 180 – 189 (2021); doi: 10.1016 / j.joca.2020.10.007.
51. Y. Pei, F. Cui, X. Du, et al., *Int. J. Nanomedicine*, **14**, 4145 – 4155 (2019); doi: 10.2147 / IJN.S202466.
52. S. Portal-Núñez, P. Esbrit, M. J. Alcaraz, R. Largo, *Biochem. Pharmacol.*, **108**, 1 – 10 (2016); doi: 10.1016 / j.bcp.2015.12.012.
53. F. W. Roemer, M. Kassim Javaid, A. Guermazi, et al., *Osteoarthr. Cartilage*, **8**(10), 1269 – 1274 (2010); doi: 10.1016 / j.joca.2010.07.008.
54. A. Singh, A. Kotlo, Z. Wang, et al., *Korean J. Intern. Med.*, (2021); doi: 10.3904 / kjim.2020.605.
55. M. E. Suarez-Almazor, E. Belseck, B. Shea, et al., *Cochrane Database Syst. Rev.*, № 4 (2000); doi: 10.1002 / 14651858.CD000959.
56. R. Terkeltaub, B. Yang, M. Lotz, R. Liu-Bryan, *Arthritis Rheum.*, **63**(7), 1928 – 1937 (2011); doi: 10.1002 / art.30333.
57. L. Tu, S. Zheng, F. Cicuttini, et al., *Arthrit. Care Res.*, **73**(6), 781 – 787 (2021); doi: 10.1002 / acr.24371.
58. L. Veen, E. Hantikainen, R. Bellocco, et al., *Eur. J. Nutr.*, **60**(1), 169 – 178 (2021); doi: 10.1007 / s00394-020-02239-8.
59. B.-W. Wang, Y. Jiang, Z.-L. Yao, et al., *Drug Des., Dev. Ther.*, **13**, 3529 – 3538 (2019); doi: 10.2147 / DDDT.S210220.
60. Y. Wang, S. M. Hussain, A. E. Wluka, et al., *Arthritis Res. Ther.*, **21**(1), 127 (2019); doi: 10.1186 / s13075-019-1915-x.
61. Z.-M. Wang, Y.-C. Chen, D.-P. Wang, *Biomed. Pharmacother.*, **83**, 763 – 770 (2016); doi: 10.1016 / j.biopha.2016.06.050.
62. C. Y. J. Wenham, A. J. Grainger, E. M. A. Hensor, et al., *Rheumatology*, **52**(5), 888 – 892 (2013); doi: 10.1093 / rheumatology / kes386.
63. Q. Xu, Z.-F. Zhang, W.-X. Sun, *Med. Sci. Monit.*, **23**, 3746 – 3751 (2017); doi: 10.12659 / msm.902396.
64. X. Yang, A. Ebrahimi, J. Li, Q. Cui, *Int. J. Nanomed.*, **9**, 77 – 92 (2014); doi: 10.2147 / IJN.S52829.
65. Y. Zhang, M. Nevitt, J. Niu, et al., *Arthritis Rheum.*, **63**(3), 691 – 699 (2011); doi: 10.1002 / art.30148.
66. Y. Zhang, Y. Zeng, *Drug Develop. Res.*, **80**(3), 353 – 359 (2019); doi: 10.1002 / ddr.21509.
67. Z.-X. Zhao, Y. He, L.-H. Peng, et al., *Aging Clin. Exp. Res.*, **33**(9), 2393 – 2403 (2021); doi: 10.1007 / s40520-020-01778-8.
68. S. Zhou, W. Lu, L. Chen, et al., *Scientific Reports*, **7**, 43245 (2017); doi: 10.1038 / srep43245.
69. Z. Zhu, Q. Yu, X. Leng, et al., *Trials*, **21**, 795 (2020); doi: 10.1186 / s13063-020-04687-3.
70. S. Zushi, M. Akagi, H. Kishimoto, et al., *Arthritis Rheum.*, **60**(10), 3007 – 3016 (2009); doi: 10.1002 / art.24816.

Поступила 20.09.21

## OSTEOARTHRITIS AS POSSIBLE NEW INDICATION FOR USING OF WELL-KNOWN DRUGS

A. I. Matyushkin, E. A. Ivanova, and T. A. Voronina

V.V. Zakusov State Institute of Pharmacology, ul. Baltiyskaya 8, Moscow, 125315 Russia

This review analyzes data on the possibility of applying well-known drugs, which are used in clinical practice for other indications, in the treatment of osteoarthritis. Based on modern data on the pathogenesis of osteoarthritis, these drugs include metformin, methotrexate, hydroxychloroquine, colchicine, vitamin D preparations, bisphosphonates and antioxidants. The published results of clinical studies discussed in this review indicate that metformin, methotrexate and vitamin D preparations offer a promising therapy for osteoarthritis, especially in the case of vitamin D deficiency.

**Keywords:** osteoarthritis; metformin; methotrexate; hydroxychloroquine; colchicine; bisphosphonates; vitamin D preparations; antioxidants.