

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕБУКСОСТАТА В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ, А ТАКЖЕ В СЛУЧАЕ НЕУДАЧИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АЛЛОПУРИНОЛА

Подагра представляет собой наиболее частое воспалительное заболевание суставов в общей популяции [1]. Наиболее часто данную патологию отмечают у мужчин в возрасте старше 40 лет. При этом ее распространенность продолжает расти и среди женщин в постменопаузальный период. Отметим, что распространенность подагры повысилась в более чем 2 раза в период с 1960 и 1990 г. [2]. Последние данные свидетельствуют о том, что средний уровень уратов в сыворотке крови в общей популяции растет во всем мире. Это связано с целым рядом факторов, таких как «эпидемия» ожирения в развитых странах, а также изменения в рационе питания в сторону повышения потребления продуктов, богатых пуринами, алкоголя, сладких (содержащих фруктозу) безалкогольных напитков [3–5], в дополнение к применению мочегонных препаратов для лечения сопутствующих заболеваний.

Сегодня в развитых странах подагру диагностируют у около 4% населения, а гиперурикемию, являющуюся основным фактором риска развития подагры, — у более чем 20% [6]. Гиперурикемия, которая определяется как уровень мочевой кислоты в сыворотке крови выше 6,8 мг/дл, является ключевым признаком развития подагры. Следует отметить, что у пациентов с подагрой часто отмечают развитие сопутствующей патологии, такой как сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертензия, сахарный диабет и хронические заболевания почек [7]. Существуют доказательства того, что повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови является фактором риска развития также и указанных патологий [8–10].

Контроль за гиперурикемией, таким образом, представляет собой ключевую стратегию в лечении при подагре и потенциально — сопутствующих заболеваний. Успешное лечение при подагре требует эффективного снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови посредством уратснижающей терапии. Сегодня наиболее распространенным методом лекарственной уратснижающей терапии является применение ингибиторов ксантиноксидазы, которые снижают уровень продукции мочевой кислоты. В течение нескольких десятилетий основным представителем этого класса препаратов, доступным врачам, был аллопуринол. В 2009 г. в США был одобрен инновационный препарат фебуксостат, не уступающий по эффективности аллопуринолу и открывающий новые возможности в лечении подагры для пациентов, которым не подо-

шла терапия с применением аллопуринола [11]. В Украине фебуксостат зарегистрирован в 2014 г. под торговым названием Аденурик®. По сравнению с аллопуринолом применение фебуксостата имеет определенные преимущества у пациентов с легкой и умеренной почечной дисфункцией [12, 13]. Так, в отличие от аллопуринола, при применении фебуксостата у пациентов с нарушенной функцией почек нет необходимости подбирать дозу лекарственного средства [14].

Фебуксостат — 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота — непуринный ингибитор ксантиноксидазы, являющийся производным ариптиазола. Механизм его действия связан со снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови путем селективного ингибирования ксантиноксидазы. Молекулярная структура фебуксостата принципиально отличается от аллопуринола. Поэтому фебуксостат в терапевтических концентрациях не влияет на другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, таких как гуаниндезаминаза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза, пуридиннуклеозидфосфорилаза. Показано, что фебуксостат в значительной степени подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы ксантиноксидазы. Еще одним аргументом в пользу фебуксостата является то, что он ингибирует данный фермент благодаря образованию высокоаффинных крепких связей, а аллопуринол связывается значительно слабее и только с одной формой фермента [15, 16].

Сегодня разработан ряд руководств, направленных на улучшение управления подагрой и уменьшение выраженности гиперурикемии [17–20]. Так, широко рекомендуемым уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови является 6 мг/дл (0,36 ммоль/л), и даже ниже 5 мг/дл (0,30 ммоль/л) у пациентов с тяжелым течением заболевания [17, 18]. В частности Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism — EULAR) и Британское ревматологическое общество (British Society for Rheumatology) [21, 22] в своих рекомендациях по лечению подагры (которые были выпущены до одобрения фебуксостата в США) позиционируют ингибиторы ксантиноксидазы как препараты выбора первой линии терапии. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) в своем руководстве рекомендует применять аллопуринол или фебуксостат в качестве инициальной терапии, направленной на снижение уровня уратов [18]. ACR и EULAR рекомендуют в каче-

стве целевых уровни мочевой кислоты в сыворотке крови ниже 6,0 мг/дл [18, 21]. Субоптимальное лечение при подагре и сохранение высоких показателей мочевой кислоты в сыворотке крови приводят к повторяющимся атакам, формированию тофусов и повреждению суставов [23–25].

Эффективность и профиль безопасности фебуксостата по сравнению с аллопуринолом изучали в ряде клинических исследований, результаты которых объединены в ходе проведения систематического обзора и метаанализа [26]. Так, проанализированы данные о клинических исследованиях эффективности и профиля безопасности относительно наиболее широко применяющихся препаратов в лечении при подагре. В ходе анализа рассматривали два ключевых показателя эффективности уратснижающей терапии, а именно: доля пациентов, достигших целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (<6 мг/дл), и относительное снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови в конце исследования по сравнению с исходными значениями. Также проведен анализ профиля безопасности применяющихся при подагре препаратов. В общей сложности проанализировано 16 исследований, посвященных фебуксостату, 15 — аллопуринолу и др.

Согласно полученным обобщенным результатам, 70,7% пациентов, применявших фебуксостат, достигли целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, а относительное снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови в конце исследования по сравнению с исходными показателями составило 45,3%. Для аллопуринола эти показатели оказались ниже. Так, только 44,4% пациентов, получавших аллопуринол, достигли целевого показателя уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, а снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови в конце исследования по сравнению с исходными показателями составило 33,8%.

Во всех 8 клинических исследованиях по фебуксостату эффективность и профиль безопасности препарата сравнивали с таковыми аллопуринола. Согласно объединенным данным, фебуксостат превосходит аллопуринол как по показателю вероятности достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (относительная разница (ОР) 2,64; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,74–4,01), так и по уровню относительного снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови в конце исследования по сравнению с исходными показателями (ОР 13,08; 95% ДИ 7,6–18,55).

Также сравнительные исследования эффективности и профиля безопасности фебуксостата и аллопуринола проводили у пациентов с хроническими заболеваниями почек [27, 28]. Согласно данным объединенного анализа исследований APEX и CONFIRMS, фебуксостат продемонстрировал преимущество у пациентов с нарушением функции почек относительно вероятности достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Так, целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови достигнут у 61% пациентов с хронически-

ми заболеваниями почек, получавших фебуксостат, и у 41% пациентов, применявших аллопуринол.

Также в ходе метаанализа изучали профиль безопасности фебуксостата и аллопуринола. Согласно полученным результатам, при применении фебуксостата отмечали меньшее количество побочных реакций по сравнению с аллопуринолом (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,97).

Таким образом, по мнению авторов метаанализа, фебуксостат может играть важную роль в лечении пациентов с гиперурикемией и подагрой, являясь обоснованным выбором в качестве первой линии лекарственной терапии при данной патологии благодаря его эффективности и профилю безопасности, подтвержденным результатами многочисленных клинических исследований, а также в рутинной клинической практике [26].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕБУКСОСТАТА В СЛУЧАЕ НЕУДАЧИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ АЛЛОПУРИНОЛОМ

Сегодня на практике аллопуринол по-прежнему является препаратом первой линии. А фебуксостат на данный момент рассматривают как вторую линию терапии при подагре и назначают в случае, когда с помощью аллопуринола не удается достичь целевых показателей уровня мочевой кислоты в сыворотке крови или его применение связано с развитием побочных эффектов [29, 30]. В настоящее время продолжают исследования, направленные на сопоставление эффективности (изменение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и достижение целевых показателей уровня мочевой кислоты в сыворотке крови) аллопуринола в сравнении с фебуксостатом в качестве второй линии терапии после неудачного применения аллопуринола. Заслуживают внимания результаты такого исследования, проведенного в рутинной клинической практике. Так, в ходе ретроспективного клинического исследования изучали эффективность лечения пациентов аллопуринолом по сравнению с таковой у лиц, заменивших применение аллопуринола на фебуксостат [31].

В клиническом исследовании использовали ретроспективные данные 5543 пациентов в период с 1 февраля 2009 г. по 31 мая 2012 г. с диагнозом «подагра», из них 748 применяли фебуксостат после неудачного лечения аллопуринолом, а 4795 — продолжали прием аллопуринола. Средний возраст пациентов, перешедших на фебуксостат и продолжавших получать аллопуринол, составил 56,7 и 55,2 года ($p=0,003$). Большинство пациентов в обеих группах были мужского пола (83,2% — в группе пациентов, перешедших на фебуксостат, 91,5% — в группе продолживших терапию аллопуринолом; $p<0,001$). Наиболее частыми дозами аллопуринола среди пациентов, продолжающих принимать данный препарат, были 300 мг/сут (64%), <300 мг/сут (31%), >300 мг/сут отмечали редко — у 5% пациентов данной группы. В группе пациентов, перешедших на фебуксостат, наиболее часто отмечаемой дозой аллопуринола также была

≤300 мг/сут. Так, 93% пациентов данной группы до перехода с аллопуринола на фебуксостат применяли препарат в дозе ≤300 мг/сут. Пациенты, перешедшие на фебуксостат, получали препарат в основном по 40 мг/сут (77%) и реже — в дозе 80 мг/сут (23%).

УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ: ПАЦИЕНТЫ, ПЕРЕШЕДШИЕ НА ФЕБУКСОСТАТ, ПО СРАВНЕНИЮ С ПАЦИЕНТАМИ, ПРОДОЛЖИВШИМИ ЛЕЧЕНИЕ АЛЛОПУРИНОЛОМ

По сравнению с пациентами, продолжившими прием аллопуринола, пациенты, перешедшие на фебуксостат, имели статистически достоверно более высокий начальный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (8,0 мг/дл против 6,6 мг/дл; $p < 0,001$). При этом у лиц, перешедших на фебуксостат, отмечали большее снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови — на $1,8 \pm 2,2$ мг/дл после начала приема фебуксостата по сравнению с пациентами, продолжившими прием аллопуринола — на $0,4 \pm 1,7$ мг/дл ($p < 0,001$). По итогам исследования у 62,2% пациентов, перешедших на фебуксостат, был достигнут уровень мочевой кислоты в сыворотке крови $< 6,0$ мг/дл по сравнению с 58,7% пациентов, продолжившими принимать аллопуринол ($p = 0,072$). Для целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови $< 5,0$ мг/дл соответствующие показатели составили 38,9% — в группе, получавшей фебуксостат, против 29,6% в группе, продолжавшей получать аллопуринол ($p < 0,001$). На многофакторных скорректированных моделях логистической регрессии показано, что пациенты, перешедшие с аллопуринола на фебуксостат, имели на 40% большую вероятность достижения целевого показателя мочевой кислоты в сыворотке крови $< 6,0$ мг/дл и на 82% более высокую вероятность достижения целевого показателя мочевой кислоты в сыворотке крови $< 5,0$ мг/дл. Скорректированная вероятность достижения целевого показателя уровня мочевой кислоты в сыворотке крови $< 6,0$ мг/дл составила 65,6% среди пациентов, перешедших на фебуксостат, по сравнению с 58,1% среди пациентов, продолживших принимать аллопуринол (41,9% против 23,9% для целевого показателя уровня мочевой кислоты в сыворотке крови $< 5,0$ мг/дл).

ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕШЕДШИХ НА ФЕБУКСОСТАТ

Эффективность фебуксостата оценена среди пациентов, перешедших на данный препарат, с учетом пола, возраста, наличия почечной недостаточности и др. Так, согласно полученным результатам, женщины чаще, чем мужчины, достигали целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови $< 5,0$ мг/дл ($p = 0,045$), при этом у женщин

это происходило в среднем более чем на 3 мес быстрее по сравнению с мужчинами ($p = 0,003$). Среди пациентов, перешедших на фебуксостат, отмечено, что лица более пожилого возраста имели большую вероятность по сравнению с более молодыми пациентами достичь целевых показателей уровня мочевой кислоты в сыворотке крови $< 5,0$ мг/дл ($p < 0,001$) или $< 6,0$ мг/дл ($p = 0,006$) и делали это быстрее в обоих случаях ($p < 0,001$). Например, пациенты в возрасте ≥ 75 лет достигали целевого показателя уровня мочевой кислоты в сыворотке крови $< 5,0$ мг/дл в среднем примерно на 8 мес раньше по сравнению с пациентами в возрасте < 50 лет. Для целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови $< 6,0$ мг/дл этот показатель соответственно составлял 6 мес. У пациентов с почечной недостаточностью отмечали более выраженное снижение относительного (28,5% против 18,4%; $p = 0,034$) и абсолютного (2,9 мг/дл против 1,7 мг/дл; $p = 0,013$) уровня мочевой кислоты в сыворотке крови за время проведения исследования.

Результаты данной работы свидетельствуют о том, что почти $\frac{2}{3}$ пациентов, перешедших с аллопуринола на фебуксостат, достигают целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови $< 6,0$ мг/дл, а $\frac{1}{3}$ — целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови $< 5,0$ мг/дл. Кроме того, пациенты, перешедшие с аллопуринола на фебуксостат, достигают целевых показателей мочевой кислоты в сыворотке крови быстрее, чем пациенты, продолжавшие получать аллопуринол. Среди факторов, влияющих на эффективность применения фебуксостата, в контексте достижения целевых показателей уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с подагрой отмечены пол, возраст и наличие почечной дисфункции. Эти данные должны помочь выявить популяции больных подагрой, которые, вероятно, получают наибольшую пользу от применения фебуксостата.

Таким образом, фебуксостат благодаря высокой эффективности и приемлемому профилю безопасности является обоснованным выбором в качестве первой и второй линии терапии подагры, а также у лиц с хроническими заболеваниями почек.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roddy E., Doherty M. (2010) Epidemiology of gout. *Arthritis Res. Ther.*, 12: 223.
2. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. (2008) National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.*, 58: 26–35.
3. Desideri G., Castaldo G., Lombardi A. et al. (2014) Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 18: 1295–3067.
4. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Curhan G. (2005) Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the Health Professionals' Follow-up Study. *Arch. Intern. Med.*, 165: 742–748.
5. Choi J.W., Ford E.S., Gao X., Choi H.K. (2008) Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.*, 59: 109–116.

6. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. (2011) Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.*, 63: 3136–3141.

7. Borghi C., Rosei E.A., Bardin T. et al. (2015) Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J. Hypertens.*, 33: 1729–1741.

8. Richette P., Clerson P., Périsson L. et al. (2015) Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 74: 142–147.

9. Agabiti-Rosei E., Grassi G. (2013) Beyond gout: uric acid and cardiovascular diseases. *Curr. Med. Res. Opin.*, 29(Suppl. 3): 33–39.

10. Ruilope L.M., Pontremoli R. (2013) Serum uric acid and cardio-renal diseases. *Curr. Med. Res. Opin.*, 29(Suppl. 3): 25–31.

11. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L. et al. (2005) Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.*, 353: 2450–2461.

12. Bruce S.P. (2006) Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann. Pharmacother.*, 40: 2187–2194.

13. Edwards N.L. (2009) Febuxostat: a new treatment for hyperuricemia in gout. *Rheumatology (Oxford)*, 48(Suppl. 2): ii15–ii19.

14. Becker M.A., Kisicki J., Khosravan R. et al. (2004) Febuxostat (TMX-67), a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 23: 1111–1116.

15. Frampton J.E. (2015). Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricemia in patients with gout. *Drugs*, 75(4): 427–438.

16. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. (2011) Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. *Науч.-практ. ревматол.*, 2: 58–65.

17. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. (2006) EULAR evidence based recommendation for gout. Part two. Management: results of a task force of the standing committee for international studies including therapeutics. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 1312–1328.

18. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. (2012) 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.*, 64: 1431–1446.

19. Spanish Society Of Rheumatology (SER) (2013) Clinical practice guidelines for management of gout. Madrid (Spain) (<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47897>).

20. Manara M., Bortoluzzi A., Favero M. et al. (2013) Italian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout. *Reumatismo*, 65: 4–21.

21. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. (2006) EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics.

EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 1312–1324.

22. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. (2006) EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 1301–1311.

23. Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. (2004) A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum.*, 51: 321–325.

24. Sarawate C.A., Patel P.A., Schumacher H.R. et al. (2006) Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J. Clin. Rheumatol.*, 12: 61–65.

25. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijoan J.I. et al. (2002) Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.*, 47: 356–360.

26. Borghi C., Perez-Ruiz F. (2016) Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences*, 20(5): 983–992.

27. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.T. et al. (2008) Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.*, 59: 1540–1548.

28. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. (2010) The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthr. Res. Ther.*, 12: R63.

29. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D. et al. (2012) American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 64: 1447–1461.

30. Kim S.C., Schmidt B.M., Franklin J.M. et al. (2013) Clinical and health care use characteristics of patients newly starting allopurinol, febuxostat, and colchicine for the treatment of gout. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 65: 2008–2014.

31. Altan A., Shiozawa A., Bancroft T., Singh J. A. (2015) A Real-World Study of switching from allopurinol to febuxostat in a Health Plan Database. *J. Clin. Rheumatol.*, 21(8): 411–418.

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Употребление витамина D не способствует уменьшению выраженности боли при остеоартрозе (ОА) коленного сустава

Подготовила Анна Антонюк

Специалисты Института медицинских исследований Мензис при Университете Тасмании, Австралия, провели рандомизированное плацебо-контролируемое испытание с участием 413 пациентов с симптомами ОА коленного сустава и низким (12,5–60 нмоль/л) уровнем 25-гидроксивитамина D, обследованных в медицинских центрах Тасмании и Виктории (Австралия). Участников рандомизировали на две группы: в основной (n=209) ежемесячно в течение 2 лет применяли таблетированные формы витамина D в дозе 50 тыс. МЕ, в контрольной (n=204) — плацебо. Исследование завершило 82,3% испытуемых. Первичная конечная точка — уменьшение объема суставного хряща большеберцовой кости, согласно показателям функциональной

магнитно-резонансной томографии, а также снижение среднего балла болевого синдрома по индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) за 2-летний период (от начала исследования до его окончания). Вторичной конечной точкой, по данным функциональной магнитно-резонансной томографии, стали дефект суставного хряща, дефекты плато большеберцовой кости, поражение субхондрального костного мозга, разрыв мениска и экзостозия, уменьшение силы мышц нижней конечности. Таким образом, насыщение организма витамином D не способствует уменьшению выраженности болевого синдрома и потере хряща даже у лиц с инициальной недостаточностью этого витамина в организме. Требуется дальнейшее исследование.

Jin X., Jones G., Cicuttini F. et al. (2016) Effect of vitamin D supplementation on tibial cartilage volume and knee pain among patients with symptomatic knee osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(10): 1005–1013.