

Этодолак: хорошо известен и активно используется в разных странах мира. Пора бы и нам?

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarat@yandex.ru

Contact:

Andrei Karateev;
aekarat@yandex.ru

Поступила 04.06.19

Этодолак – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), умеренно селективный ингибитор циклооксигеназы-2, который уже более 30 лет используется в клинической практике как универсальное обезболивающее и противовоспалительное средство. Этодолак хорошо зарекомендовал себя при купировании острой боли, связанной с травмами и хирургическими вмешательствами (в частности, в стоматологии). Однако основной «точкой приложения» этодолака является длительный контроль боли при хронических ревматических заболеваниях, таких как остеоартрит и ревматоидный артрит. По данным многочисленных клинических исследований, этодолак как минимум не уступает по лечебному действию многим другим популярным представителям группы НПВП или превосходит их. Основным достоинством этодолака является низкая частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящем обзоре представлены основные данные литературы об эффективности и безопасности этодолака.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; боль; ревматические заболевания; этодолак; неблагоприятные реакции.

Для ссылки: Каратеев АЕ. Этодолак: хорошо известен и активно используется в разных странах мира. Пора бы и нам? Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):468–473.

ETODOLAC, A WELL KNOWN AND ACTIVELY USED DRUG IN DIFFERENT COUNTRIES OF THE WORLD. WOULD IT BE TIME FOR US?

Karateev A.E.

Etodolac is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), a moderately selective cyclooxygenase-2 inhibitor, which has been already used in clinical practice for more than 30 years as a universal analgesic and anti-inflammatory agent. Etodolac has proven itself in relieving acute pain associated with injuries and surgical interventions (particularly in dentistry). However, the main point of application of etodolac is long-term pain control in chronic rheumatic diseases, such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Numerous clinical trials have shown that etodolac is at least not inferior in its therapeutic effect to many other popular representatives of the NSAID group or exceeds them. The main advantage of etodolac is the low frequency of gastrointestinal complications. This review presents the basic data available in the literature on the efficacy and safety of etodolac.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; pain; rheumatic diseases; etodolac; adverse reactions.

For reference: Karateev AE. Etodolac, a well known and actively used drug in different countries of the world. Would it be time for us? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):468–473 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-468-473

Миллионы наших соотечественников страдают от боли. Это тягостное проявление заболеваний и патологических состояний оказывает крайне неблагоприятное влияние на состояние больных, в наибольшей степени определяя снижение качества жизни, социальной активности и трудоспособности [1, 2]. Основными причинами развития боли являются травмы, скелетно-мышечные заболевания и онкологическая патология. Так, по данным Росстата, на 2016 г. в нашей стране было зафиксировано 2,8 млн случаев переломов конечностей и позвоночника, 19,2 млн лиц с заболеваниями суставов и позвоночника (XXIII класс Международной классификации болезней 10-го пересмотра), 117 тыс. больных с терминальной (IV) стадией онкологических заболеваний [3]. Очевидно, что подавляющее большинство этих людей нуждаются в регулярном

использовании анальгетических препаратов. И первое место среди лекарств этого ряда, без сомнения, занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

НПВП были и остаются основным инструментом контроля болевых ощущений, вызванных повреждением и воспалением живой ткани человеческого организма. Центральный механизм действия НПВП – блокада циклооксигеназы-2 (ЦОГ2) и снижение синтеза простагландинов, важнейших медиаторов воспаления, – обеспечивает патогенетическое влияние этого класса анальгетиков на развитие и хронизацию боли. НПВП снижают сенситизацию периферических ноцицепторов, замедляют хемотаксис клеток «воспалительного ответа», подавляют процессы ангиогенеза и гетеротопической оссификации, уменьшают синтез цитокинов, фа-

кторов роста и металлопротеиназа, препятствуют активации остеокластов и др. Такое многоплановое воздействие имеет особую ценность для ревматологической практики. Здесь НПВП занимают ведущую позицию среди симптоматических анальгетиков, используемых для контроля боли при хронических заболеваниях суставов и позвоночника, таких как остеоартрит (ОА) и ревматоидный артрит (РА), являются средством «первой линии» для купирования острого подагрического артрита, а также важнейшим элементом патогенетической терапии спондилоартритов, в частности, анкилозирующего спондилита (АС) [4–6].

Однако использование НПВП в значительной степени ограничивается возможностью появления серьезных и даже угрожающих жизни неблагоприятных реакций (НР). К ним в первую очередь относится патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Патогенез данных осложнений является общим для всех НПВП и связан с подавлением синтеза простагландина Е₂ и простаглицина в слизистой оболочке ЖКТ и интима сосудов. Это определяет, соответственно, риск развития кровотечений и перфорации различных отделов ЖКТ, дестабилизации артериальной гипертензии и сосудистой тромбоэмболии (что приводит к кардиоваскулярным катастрофам), а также снижения эффективной клубочковой фильтрации [5, 6].

Поэтому доктор, назначающий НПВП, всегда должен помнить о необходимости учитывать факторы риска осложнений, связанных с этими лекарствами, и применять — когда это нужно — известные методы медикаментозной профилактики. Проблема рационального выбора НПВП и предупреждения связанных с ними осложнений имеет особое значение при проведении терапии у лиц пожилого возраста, как правило, имеющих множественные коморбидные заболевания [5, 6]. Следует отметить, что ни один из представителей группы НПВП (а в России зарегистрированы 26 «международных непатентованных наименований» этих лекарств) не может считаться «идеальным» с точки зрения соотношения терапевтического потенциала и риска развития НР.

Это определяет интерес практикующих врачей к использованию новых или оптимизации применения уже известных представителей группы НПВП. Особую ценность здесь представляют лекарства, обладающие сбалансированной эффективностью, переносимостью, финансовой доступностью и хорошей репутацией, полученной в результате серьезных клинических исследований и длительного успешного применения в реальной клинической работе.

Таким препаратом может считаться этодолак, хорошо известный нашим западным коллегам [7]. Этодолак — производное индолуксусной кислоты, которое относится к умеренно селективным ингибиторам ЦОГ-2, таким как мелоксикам и нимесулид: соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для него составляет около 2:1 [8]. Он обладает благоприятными фармакологическими свойствами — практически 100% биодоступностью и быстрым всасыванием: C_{max} достигается примерно через 1 ч после перорального приема. Период полувыведения этодолака, который почти полностью метаболизируется в печени, составляет порядка 7 ч (от 3,5 до 10 ч) [7, 9]. Этодолак используется с 1985 г.,

когда он появился в Европе под названием «Lodine». В настоящее время этодолак весьма популярен и активно применяется во многих развитых странах мира, таких как США, Великобритания, Франция, Япония, Южная Корея и т. д. На мировом фармакологическом рынке сегодня представлено более 200 генериков этого препарата [10].

С момента своего появления этодолак прошел всестороннюю проверку в ходе длительной серии двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) и наблюдательных проектов, когда терапевтическая ценность препарата определялась в повседневной терапевтической практике.

Так, этодолак показал себя как эффективное средство для купирования острой боли, в том числе после оперативных вмешательств. Представители Кохрановского общества S. Triunagarí и соавт. провели метаанализ 9 РКИ (n=1459), в которых оценивалось действие этого препарата при умеренно выраженной и сильной послеоперационной боли, преимущественно в стоматологической практике [11]. Было показано, что этодолак существенно превосходит плацебо по выраженности эффекта, длительности действия и потребности в дополнительных анальгетиках. Число больных, у которых было достигнуто снижение интенсивности боли как минимум в 2 раза, составило для этодолака в дозе 100 мг 41%, 200 мг — 44%. По своему анальгетическому потенциалу при ургентном обезболивании этодолак не уступал таким популярным НПВП, как ибупрофен, напроксен и диклофенак.

В стоматологической практике этодолак показал себя эффективным обезболивающим и противовоспалительным средством, как минимум не уступающим другим НПВП, парацетамолу и глюкокортикоидам [12–14]. В частности, в работе J. Silva de Oliveira и соавт. [15] было показано преимущество этодолака, который назначался в дозе 300 мг 3 раза в день, над ибупрофеном, назначаемым по 600 мг 3 раза в день, в отношении уменьшения боли и тризма после экстракции зуба. S. Lin и соавт. [16] провели сравнение анальгетического и противовоспалительного действия этодолака 600 мг 1 или 2 раза в сутки и дексаметазона (8 мг до операции и затем по 4 мг однократно после операции) после болезненных стоматологических процедур. Оба препарата демонстрировали сходный терапевтический потенциал и достоверно превосходили плацебо.

Помимо стоматологической практики, этодолак может успешно применяться для обезбоживания ортопедических операций и других хирургических вмешательств [17–19]. Примером использования этодолака после ортопедической операции может служить РКИ, проведенное A. Pateek и соавт. [20]. В ходе этой работы 158 пациентам, которые перенесли хирургическое вмешательство, был назначен этодолак 400 мг 2 раза в день или диклофенак 50 мг 3 раза в день. Через 8 и 24 ч после операции отмечалось достоверное преимущество первого препарата: интенсивность боли (по визуальной аналоговой шкале) в среднем снизилась, в сравнении с исходным уровнем, на $21,31 \pm 6,26$ и $19,13 \pm 6,98$ мм ($p=0,041$) и на $39,83 \pm 10,70$ и $35,25 \pm 12,00$ мм ($p=0,012$) соответственно (рис. 1).

Имеются данные об успешном применении этодолака при острых травмах. В работе M. D'Hooghe [21] про-

водилось сравнение этого препарата и напроксена у 99 пациентов со спортивными травмами. Было показано, что этодолак эффективно устраняет боль и отечность в области травмы, а также способствует более быстрому восстановлению функции.

Однако основным направлением использования этодолака является, несомненно, контроль боли и воспаления при ревматических заболеваниях (РЗ). И здесь очень важное значение имеет успешный опыт использования этодолака для купирования проявлений острого подагрического артрита, который доказывает высокий противовоспалительный потенциал этого препарата. Так, А. Massagno и соавт. [22] сравнили действие этодолака 300 мг 2 раза в день и напроксена 500 мг 2 раза в день у 61 пациента с острым приступом подагры. Через 7 дней число пациентов со значительным улучшением (снижение боли, отека и гиперемии сустава) не различалось и составило 97 и 93% соответственно. Однако на более ранних сроках наблюдения (2-й день) этодолак достоверно превосходил напроксен: доля «ответивших» на лечение составила 81 и 53% соответственно (рис. 2).

Применение этодолака позволяет существенно снизить выраженность боли в нижней части спины. Так, в работе М. Hatori и S. Kokubun [23] было показано, что использование этого лекарства в течение 2 нед привело к умеренному или более выраженному уменьшению боли у 54% из 88 пациентов с люмбоишалгией. Эффективность этодолака при данной патологии также демонстрирует работа М. Agriagada и R. Aginovich [24]. Они сравнили действие этодолака и пироксикама у 61 больного с острой болью в нижней части спины. Согласно полученным данным, применение обоих НПВП в течение 7 дней позволило существенно снизить интенсивность боли, функциональных нарушений, проблем со сном и выраженность спазма паравертебральных мышц. При этом число НР на фоне использования этодолака было достоверно меньше, чем при приеме пироксикама.

С момента своего появления на фармакологическом рынке этодолак стал рассматриваться как весьма удачное средство для длительного лечения РЗ, таких как РА и ОА. Ряд РКИ и соответствующий метаанализ показали хорошую эффективность и переносимость этодолака при данной патологии [25–28]. Так, высокий терапевтический потенциал этодолака при РА демонстрирует работа G. Lonauer и соавт. [29]. В ходе РКИ проводилось сравнение этого препарата в дозе 800 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 108 больных РА. Было показано, что через 12 нед лечения в группе этодолака значимое улучшение было достигнуто у 58%, а в группе диклофенака — у 47% пациентов. При этом использование этодолака позволило добиться существенного уменьшения числа болезненных и припухших суставов, а также общей оценки активности болезни с точки зрения пациента и врача.

С изучением безопасности этодолака связано одно из наиболее длительных и масштабных исследований применения НПВП при РА. В ходе этой работы 1446 больных РА в течение 3 лет должны были получать этодолак в дозах 300 и 1000 мг/сут или ибупрофен 2400 мг/сут. Любопытной особенностью плана исследования стало ограничение на использование базисных противовоспалительных препаратов. При этом разрешался прием глюкокортикоидов в стабильной дозе, если

они были назначены до начала исследования. В связи с обострением РА отмечалось большое число «выпаденных» пациентов: через 48 нед участниками исследования оставались 46% больных, через 98 нед — 31%, через 147 нед — 19%. Эффективность НПВП по влиянию на боль и число болезненных суставов не различалась. Однако высокая доза этодолака — 1000 мг/сут — обеспечивала более значимое снижение числа припухших суставов. Безопасность этодолака была существенно выше: число больных, у которых отмечалось появление диспепсии, в группе этодолака составило 26%, в группе ибупрофена — 35% ($p < 0,005$). Язвы и кровотечения из органов ЖКТ возникли лишь у двух участников исследования, получавших этодолак, и 9 больных, получавших ибупрофен ($p < 0,05$) [30, 31].

Столь же удачным оказалось применение этодолака при ОА. Он не уступает по лечебному действию таким популярным НПВП, как диклофенак и нимесулид [32, 33]. Так, в работе R. Dore и соавт. [34] было проведено сравнение эффекта этого препарата в дозе 400 мг 2 раза в сутки, напроксена 500 мг 2 раза в сутки и плацебо у 254 больных ОА (рис. 3). Через 4 нед терапии число «ответивших» (улучшение как минимум на 30% от исходного уровня) составило в группах активной терапии 59 и 51%, плацебо — 26% ($p < 0,001$). Приверженность больных терапии этодолаком составляла $>90\%$, при этом отмечались достоверное улучшение функции суставов

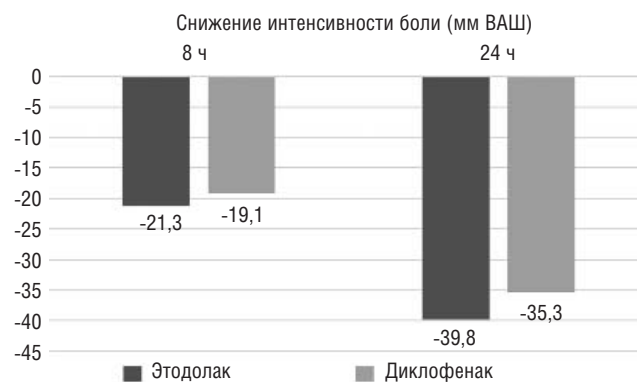


Рис. 1. Сравнение эффективности этодолака и диклофенака после ортопедических операций (n=158), адаптировано из работы А. Pareek и соавт. [20]

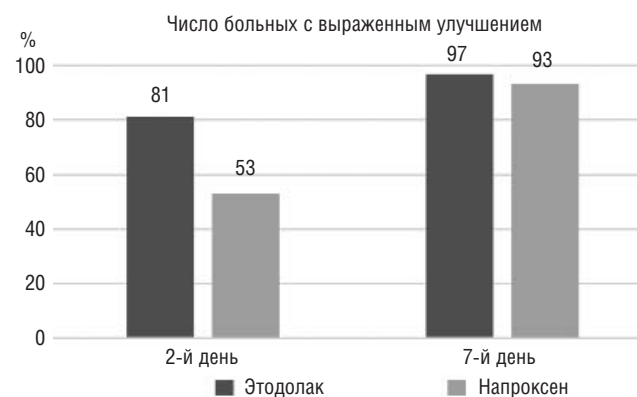


Рис. 2. Сравнение эффективности этодолака и напроксена при остром подагрическом артрите (n=61), адаптировано из работы А. Massagno и соавт. [22]

и снижение их отечности и локальной болезненности. G. Perrignano и соавт. [35] сопоставили лечебное действие этодолака 600 мг/сут и теноксикама 20 мг/сут у 120 больных ОА. Согласно полученным данным, оба препарата достоверно снижали выраженность боли и функциональных нарушений. Однако через 6 нед терапии в группе этодолака было отмечено значительно меньше осложнений со стороны ЖКТ, чем в контрольной группе: 8,3 и 23,3% соответственно. РКИ, проведенное W. Dick и соавт. [36] (n=116), показало преимущество этодолака 600 мг/сут в сравнении с пироксикамом 20 мг/сут. Через 6 нед терапии число пациентов со значимым улучшением в группе этодолака составило 60%, в контрольной группе – только 39%.

Эффективность и хорошая переносимость этодолака были подтверждены в двух масштабных наблюдательных исследованиях, проведенных французскими учеными. В ходе этой работы этодолак был назначен более чем 55 тыс. пациентов с РА, АС и ОА. Необходимая доза препарата определялась лечащими врачами в зависимости от клинической ситуации и варьировала от 200 до 600 мг/сут, длительность приема составляла до 6 нед. Существенное улучшение состояния было отмечено у 33% больных РА, 42% – АС и 50% – ОА. При этом общее число НР составило 11%, из которых лишь 6 случаев были серьезными. Суммарно 89% пациентов оценили переносимость этодолака как хорошую или очень хорошую [37].

Одним из важнейших достоинств этодолака является низкий риск осложнений со стороны ЖКТ. Это подтверждает метаанализ 29 РКИ, проведенный в работе Y. Chen и соавт. [38]. Суммарный риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании этодолака был в 3 раза ниже, чем на фоне приема неселективных НПВП: относительный риск (ОР) 0,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,15–0,71. Аналогично, в 2 раза меньше была частота развития эндоскопических язв – ОР 0,50 (95% ДИ 0,05–4,67).

Низкая частота развития НПВП-гастропатии при использовании этодолака подтверждена в серии эндоскопических исследований [39, 40]. Так, L. Laine и соавт. [41] сравнили действие плацебо, этодолака 800 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут на слизистую оболочку желудка у 52 здоровых добровольцев, принимавших эти препараты в течение 4 нед. Общая площадь эрозий слизистой оболочки желудка на момент окончания исследования в группе этодо-

лака была сопоставима с группой плацебо и гораздо меньше, чем в группе напроксена: 13,9; 29,0 и 58,3 мм² соответственно (p<0,02). A. Taha и соавт. [42] сравнили эндоскопическую картину у 30 пациентов с РА, в течение 4 нед принимавших этодолак 600 мг/сут или напроксен 1000 мг/сут. Видимые изменения ЖКТ были обнаружены у 20% пациентов, получавших этодолак, и 53% получавших напроксен (p<0,05).

Большой интерес представляет исследование кишечной кровопотери, связанной с приемом этодолака. P. Leese [43] сравнил кровопотерю из органов ЖКТ (с помощью ⁵¹Cr-меченных эритроцитов) у 30 здоровых добровольцев, использовавших это лекарство в дозах 600 и 1200 мг/сут и напроксен 1000 мг/сут. Через 21 день приема НПВП объем кровопотери был достоверно меньше в группах добровольцев, получавших разные дозы этодолака, чем в группе напроксена: 0,38; 0,45 и 1,2 мл/сут соответственно (p<0,05).

Частота кардиоваскулярных осложнений при использовании этодолака изучена недостаточно. В уже упомянутом выше метаанализе 29 РКИ [38], ОР развития инфаркта миокарда для этого препарата (в сравнении с неселективными НПВП) оценивается как 0,50 (95% ДИ 0,09–2,66). По данным метаанализа 25 популяционных исследований кардиоваскулярных осложнений, связанных с НПВП (18 независимых популяций), риск развития данной патологии для этодолака находится на достаточно умеренном, среднем уровне: ОР 1,55 (95% ДИ 1,16–2,06) [44].

Влияние этодолака на функцию почек оценивалось в ходе серии РКИ при ОА и РА (n=2629). Было показано, что этот препарат не вызывает ренальных осложнений у лиц без исходной патологии почек и не способствует прогрессированию умеренной и слабо выраженной почечной недостаточности [45]. Отсутствие значимого негативного действия этодолака (в том числе в высоких дозах) при сроке приема от 4 до 14 дней на функцию почек было показано в двух исследованиях, проведенных в группах здоровых добровольцев [46, 47].

Таким образом, этодолак представляет собой сбалансированный по соотношению эффективности, удобства применения и безопасности препарат из группы НПВП. В пользу этодолака говорят длительная серия масштабных клинических испытаний и большой опыт применения этого лекарства в реальной клинической практике многих развитых стран мира. Важным преимуществом этодолака является низкий риск НР со стороны ЖКТ – как диспепсии, так и потенциально опасных осложнений, таких как язвы и кровотечения. Основной «точкой приложения» этодолака следует считать контроль боли при хронических РЗ, таких как РА и ОА. Конечно, требуются собственные российские исследования для оценки лечебного потенциала и переносимости этого интересного препарата.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.



Рис. 3. Сравнение эффективности этодолака, напроксена и плацебо при ОА (n=245), адаптировано из работы R. Dore и соавт. [34]

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
- Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *Am Psychol*. 2014 Feb-Mar;69(2):119-30. doi: 10.1037/a0035514
- http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf
- Ali A, Arif AW, Bhan C, et al. Managing Chronic Pain in the Elderly: An Overview of the Recent Therapeutic Advancements. *Cureus*. 2018 Sep 13;10(9):e3293. doi: 10.7759/cureus.3293
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspCanada.org). 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
- Balfour JA, Buckley MM. Etodolac. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs*. 1991 Aug;42(2):274-99. doi: 10.2165/00003495-199142020-00008
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jun 22;96(13):7563-8. doi: 10.1073/pnas.96.13.7563
- Brocks DR, Jamali F. Etodolac clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1994 Apr;26(4):259-74. doi: 10.2165/00003088-199426040-00003
- <https://www.ndrugs.com/?s=etodolac&showfull=1>
- Tirunagari SK, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etodolac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD007357. doi: 10.1002/14651858.CD007357.pub2
- Hersh EV, Levin LM, Cooper SA, et al. Conventional and extended-release etodolac for postsurgical dental pain. *Clin Ther*. 1999 Aug;21(8):1333-42. doi: 10.1016/S0149-2918(99)80034-4
- Akbulut N, Üstüner E, Atakan C, Cölok G. Comparison of the effect of naproxen, etodolac and diclofenac on postoperative sequels following third molar surgery: a randomised, double-blind, crossover study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 Mar 1;19(2):e149-56. doi: 10.4317/medoral.19518
- Comfort MB, Tse AS, Tsang AC, McGrath C. A study of the comparative efficacy of three common analgesics in the control of pain after third molar surgery under local anaesthesia. *Aust Dent J*. 2002 Dec;47(4):327-30. doi: 10.1111/j.1834-7819.2002.tb00546.x
- Silva de Oliveira JC, Grossi de Oliveira GA, Bassi AP. Comparative Assessment of the Effect of Ibuprofen and Etodolac on Edema, Trismus, and Pain in Lower Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Aug;74(8):1524-30. doi: 10.1016/j.joms.2016.04.003. Epub 2016 Apr 13.
- Lin S, Levin L, Emodi O, et al. Etodolac versus dexamethasone effect in reduction of postoperative symptoms following surgical endodontic treatment: a double-blind study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jun;101(6):814-7. Epub 2006 Apr 17.
- Casey R, Zadra J, Khonsari H. A comparison of etodolac (Ultradol) with acetaminophen plus codeine (Tylenol #3) in controlling post-surgical pain in vasectomy patients. *Curr Med Res Opin*. 1997;13(10):555-63. doi: 10.1185/03007999709113329
- Bellamy N. Etodolac in the management of pain: a clinical review of a multipurpose analgesic. *Inflammopharmacology*. 1997;5(2):139-52. doi: 10.1007/s10787-997-0023-8
- Ishiguro N, Hanaoka A, Okada T, Ito M. Efficacy and safety of celecoxib compared with placebo and etodolac for acute post-operative pain: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, controlled trial. *Nagoya J Med Sci*. 2015 Feb;77(1-2):81-93.
- Pareek A, Chandurkar N, Gupta A, et al. Comparative evaluation of efficacy and safety of etodolac and diclofenac sodium injection in patients with postoperative orthopedic pain. *Curr Med Res Opin*. 2011 Nov;27(11):2107-15. doi: 10.1185/03007995.2011.619179. Epub 2011 Sep 23.
- D'Hooghe M. Double-blind, parallel-group evaluation of etodolac and naproxen in patients with acute sports injuries. *Clin Ther*. 1992 Jul-Aug;14(4):507-16.
- Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin*. 1991;12(7):423-9. doi: 10.1185/03007999109111513
- Hatori M, Kokubun S. Clinical use of etodolac for the treatment of lumbar disc herniation. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(3):193-201. doi: 10.1185/03007999909114091
- Arriagada M, Arinoviche R. Etodolac versus piroxicam in the treatment of acute lumbago. Double-blind study. *Rev Med Chil*. 1992 Jan;120(1):54-8.
- Porzio F. Meta-analysis of three double-blind comparative trials with sustained-release etodolac in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Int*. 1993;13(2 Suppl):S19-24. doi: 10.1007/BF00290280
- Porzio F. Meta-analysis of two double-blind comparative studies with the sustained-release form of etodolac in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1993;13(2 Suppl):S25-30. doi: 10.1007/BF00290281
- Spencer-Green G. Low dose etodolac in rheumatoid arthritis: a review of early studies. *J Rheumatol Suppl*. 1997 Feb;47:3-9; discussion 48-50.
- Schnitzer TJ, Constantine G. Etodolac (Lodine) in the treatment of osteoarthritis: recent studies. *J Rheumatol Suppl*. 1997 Feb;47:23-31.
- Lonauer G, Tisscher JR, Lim HG, Bijlsma JW. Double-blind comparison of etodolac and diclofenac in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 1993;13(2):70-7. doi: 10.1185/03007999309111535
- Neustadt DH. Double blind evaluation of the long-term effects of etodolac versus ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1997 Feb;47:17-22.
- Paulus HE, Di Primeo D, Sharp JT, et al. Long-Term Etodolac Study Investigators. Patient retention and hand-wrist radiograph progression of rheumatoid arthritis during a 3-year prospective study that prohibited disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):470-81.
- Grisanti AM, Vaz AA, Samara AM. Comparison of etodolac and diclofenac in osteoarthritis of the knee. *Clin Ther*. 1992 Nov-Dec;14(6):791-800.

33. Lückner PW, Pawlowski C, Friedrich I, et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1994;14(2):29-38.
34. Dore R, Ballard I, Constantine G, McDonald P. Efficacy and safety of etodolac and naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 1995 Jul-Aug;17(4):656-66. doi: 10.1016/0149-2918(95)80042-5
35. Perpignano G, Bogliolo A, Puccetti L. Double-blind comparison of the efficacy and safety of etodolac SR 600 mg u.i.d. and of tenoxicam 20 mg u.i.d. in elderly patients with osteoarthritis of the hip and of the knee. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14(5-6):203-16.
36. Dick WC, Bulstra S, Schardijn GH, Feenstra RM. Safety and efficacy of etodolac compared with piroxicam in patients with degenerative joint disease of the knee. *Clin Ther.* 1992 Jul-Aug;14(4):517-26.
37. Benhamou CL. Large-scale open trials with etodolac (Lodine) in France: an assessment of safety. *Rheumatol Int.* 1990;10 Suppl:29-34. doi: 10.1007/BF02274753
38. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008 Apr;12(11):1-278, iii. doi: 10.3310/hta12110
39. Russell RI. Endoscopic evaluation of etodolac and naproxen, and their relative effects on gastric and duodenal prostaglandins. *Rheumatol Int.* 1990;10 Suppl:17-21. doi: 10.1007/BF02274751
40. Van Eeden A, Schotborgh RH, Tytgat GN. An endoscopic evaluation of the effects of etodolac and diclofenac on the gastric and duodenal mucosa. *Clin Ther.* 1990 Nov-Dec;12(6):496-502.
41. Laine L, Sloane R, Ferretti M, Cominelli F. A randomized double-blind comparison of placebo, etodolac, and naproxen on gastrointestinal injury and prostaglandin production. *Gastrointest Endosc.* 1995 Nov;42(5):428-33. doi: 10.1016/S0016-5107(95)70045-5
42. Taha AS, McLaughlin S, Sturrock RD, Russell RI. Evaluation of the efficacy and comparative effects on gastric and duodenal mucosa of etodolac and naproxen in patients with rheumatoid arthritis using endoscopy. *Br J Rheumatol.* 1989 Aug;28(4):329-32. doi: 10.1093/rheumatology/28.4.329
43. Leese P. Comparison of the effects of etodolac SR and naproxen on gastro-intestinal blood loss. *Curr Med Res Opin.* 1992;13(1):13-20. doi: 10.1185/03007999209115217
44. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Jun;22(6):559-70. doi: 10.1002/pds.3437
45. Brater DC. Evaluation of etodolac in subjects with renal impairment. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1990;10(1):44-55.
46. Svendsen KB, Bech JN, Sorensen TB, Pedersen EB. A comparison of the effects of etodolac and ibuprofen on renal haemodynamics, tubular function, renin, vasopressin and urinary excretion of albumin and alpha-glutathione-S-transferase in healthy subjects: a placebo-controlled cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Aug;56(5):383-8. doi: 10.1007/s002280000161
47. Brater DC, Brown-Cartwright D, Anderson SA, Uaamnuichai M. Effect of high-dose etodolac on renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 1987 Sep;42(3):283-9. doi: 10.1038/clpt.1987.148