

УДК 616.728.3-002.18-053.9-085:615.262.1Етодолак

Оцінка ефективності та безпечності етодолаку в комплексному лікуванні пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів

В. В. Поворознюк, Т. В. Орлик, С. П. Крочак, Т. В. Парахіна

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»
Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, Київ

The article presents results of a study of the efficacy and safety of Etodolac versus Diclofenac Sodium in combined treatment of knee osteoarthritis in patients of older age groups. Comparing values of the McGill Pain Questionnaire, the authors revealed reliable changes in rank and pain indices after 7 and 14 days of treatment in the group of patients, who took Etodolac. A reliable decrease of indices of the 4-component Visual Analogue Scale (VAS-1, VIS-2 on the 7th day of treatment, VAS-1–4 on the 14th day) was found out versus the patients, who took Diclofenac (a decrease of VAS-1 on the 14th day). The main group revealed a reliable decrease in the WOMAC-1,2 scale values versus the comparison group. Both groups demonstrated a reliable decrease in Lequesne's algofunctional index scores and improved life quality values by the EroQol-5 questionnaire. During the period of observation, no undesirable phenomena or side effects caused by use of Etodolac were registered. Thus, the results of the authors' own researches proved that use of Etodolac for treating knee osteoarthritis was reasonable and had certain advantages, particularly in people of older age groups.

В статье представлены результаты изучения эффективности и безопасности этодолака по сравнению с диклофенаком натрия при комплексном лечении остеоартроза коленных суставов у пациентов старших возрастных групп. Сравнивая показатели Мак-Гиловского опросника, установлено достоверное изменение индексов рангов и боли через 7 и 14 дней лечения в группе пациентов, которые принимали этодолак. Отмечено достоверное уменьшение показателей 4-составной ВАШ (ВАШ-1, ВАШ-2 на 7-е сутки лечения, ВАШ-1-4 на 14-е) по сравнению с больными, получавшими диклофенак (снижение ВАШ-1 через 14 дней). В основной группе зафиксировано достоверное уменьшение показателей шкалы WOMAC-1,2 относительно группы сравнения. В обеих группах достоверно снижались показатели альго-функционального индекса Леке-на и улучшались показатели качества жизни по анкете EroQol-5. За период наблюдения не зарегистрировано нежелательных явлений или побочных эффектов в применении этодолака. Таким образом, по результатам собственных исследований подтверждено, что использование этодолака в лечении остеоартроза коленных суставов оправдано и имеет определенные преимущества, особенно у людей старших возрастных групп.

Ключові слова: остеоартроз колінних суглобів, нестероїдні протизапальні препарати, етодолак, біль

Вступ

Патологія опорно-рухової системи супроводжується хронічним больовим синдромом і потребує тривалого лікування. Саме тому постає питання призначення максимально безпечного і водночас ефективного знеболювального засобу. Для лікування болю в пацієнтів з остеоартрозом основною групою залишаються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [1, 3, 4]. Але, призначаючи ці

лікарські засоби, слід враховувати, що вони мають широкий спектр побічних ефектів, серед яких найчастішими є НПЗП-індуковані гастропатії, кардіоваскулярні ускладнення, медикаментозне ушкодження суглобового хряща. Перші дві групи побічних ефектів пов'язані переважно з інгібуванням тієї чи іншої ізоформи ферменту циклооксигенази — ЦОГ-1 чи ЦОГ-2. Залежно від того, які ізоформи ЦОГ пригнічує препарат, виділяють неселективні

(ЦОГ-1 і ЦОГ-2), високоселективні НПЗП (тільки ЦОГ-2) і препарати з проміжною активністю (більшою мірою впливають на ЦОГ-2, ніж на ЦОГ-1). Головною причиною порушень з боку шлунково-кишкового тракту є блокада ферменту ЦОГ-1 у слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки, що супроводжується порушенням синтезу простагландинів, які обумовлюють гастропротекторний ефект [6, 8]. Питання мінімізації ризику шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) набуває особливої актуальності в пацієнтів літнього віку, оскільки у них на фоні прийому НПЗП ризик геморагічних ускладнень зростає більш ніж в 10 разів порівняно з особами молодого віку. Частота госпіталізацій з приводу ШКК серед пацієнтів 75 років, які приймають НПЗП, перевищує 10 випадків на 1 000 в рік. Тому застосовувати неселективні НПЗП у пацієнтів старших вікових груп слід з обережністю. Високоселективні інгібітори ЦОГ-2, на які покладали великі надії щодо зниження частоти побічних ефектів, на практиці виявилися не дуже безпечними. В результаті виконання проспективного багаточетрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження APPROVe за участю 2 600 пацієнтів встановлено, що тривалий прийом рофекоксибу призвів до вірогідного підвищення відносного ризику підтверджених кардіоваскулярних ускладнень — інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту. Результати ретроспективного когортного аналізу безпеки застосування селективного інгібітору ЦОГ-2 рофекоксибу за період 1998–2004 рр. продемонстрували збільшення в 4,26 рази ризику повторного ІМ у випадку прийому цього препарату [7, 12].

Таким чином, нині перевагу віддають препаратам проміжної групи, які мають помірну селективність відносно ЦОГ-2. Вони характеризуються меншою активністю щодо «фізіологічної» ЦОГ-1, ніж неселективні НПЗП, що скорочує ризик гастроінтестинальних ускладнень, але водночас мають кращий кардіоваскулярний профіль безпеки, ніж селективні інгібітори ЦОГ-2 [5, 9]. Відомим лікарським засобом цієї проміжної групи є етодолак, представлений на українському ринку препаратом Етол Форт («Нобель»). Доведено, що застосування етодолаку в пацієнтів, які перенесли ІМ, не підвищує ризик повторного інфаркту. Водночас завдяки помірній селективності щодо ЦОГ-2 етодолак рідше, ніж неселективні НПЗП, викликає гастроінтестинальні ускладнення. Таким чином, етодолак слід надавати перевагу в лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком асоційованих з прийомом НПЗП гастроінтестинальних і кардіоваскулярних ускладнень. Важливою перевагою етодолаку порів-

няно з іншими НПЗП є швидкий початок аналгезії. Після перорального прийому препарату Етол Форт у дозі 400 мг виражений аналгетичний ефект розвивається вже через 30 хв і триває протягом 12 год. У випадку застосування інших НПЗП (кетопрофен, напроксен, піроксикам) цей ефект розвивається тільки через годину.

Етодолак відрізняється від більшості НПЗП здатністю підтримувати цілісність матриксу гіалінового суглобового хряща за рахунок блокування негативного впливу інтерлейкіну-1 на метаболічні процеси в кістковій і хрящовій тканинах. З іншого боку, важливою перевагою етодолаку порівняно з іншими НПЗП є швидкий початок аналгезії. Саме ці властивості препарату зумовили його широке використання в ревматологічній та ортопедичній практиці для лікування суглобового больового синдрому.

Остеоартроз (ОА) є однією з головних причин хронічного больового синдрому та порушення працездатності, що значно знижує якість життя пацієнтів. Основу ураження за умов ОА складають зміни в хрящовій тканині, найважливіша функція якої — адаптація суглоба до механічного навантаження [2, 11]. За умов ОА відбувається дегенерація та загибель хондроцитів, розвивається деполімеризація основної речовини, що синтезується ними, знижується кількість глікозаміногліканів. А втрата протеогліканів веде до зменшення міцності хряща та його дегенерації.

На сьогодні оптимальне лікування ОА передбачає комбінацію немедикаментозних і медикаментозних методів. Згідно з рекомендаціями EULAR [10] щодо лікування остеоартрозу колінних суглобів немедикаментозна терапія повинна поєднувати навчання пацієнта, фізичні вправи та фізіотерапевтичні методи, використання допоміжних засобів (супінатори, фіксатори колінного суглоба тощо), зниження маси тіла. Медикаментозна терапія передбачає використання неопіїдних і опіїдних анальгетиків, глюкозаміну та хондроїтину, гіалуронової кислоти, кортикостероїдів тощо. Незважаючи на доступність широкого спектру препаратів зазначених груп, і нині триває інтенсивний пошук нових лікарських засобів, створення та апробація нових схем застосування вже відомих препаратів з огляду на дозування, періодичність прийому, вік хворого та супутню патологію.

Мета роботи: вивчити ефективність та безпечність етодолаку в комплексному лікуванні остеоартрозу колінних суглобів (ОАКС) та порівняти ефективність етодолаку та диклофенаку в лікуванні ОАКС у пацієнтів старших вікових груп.

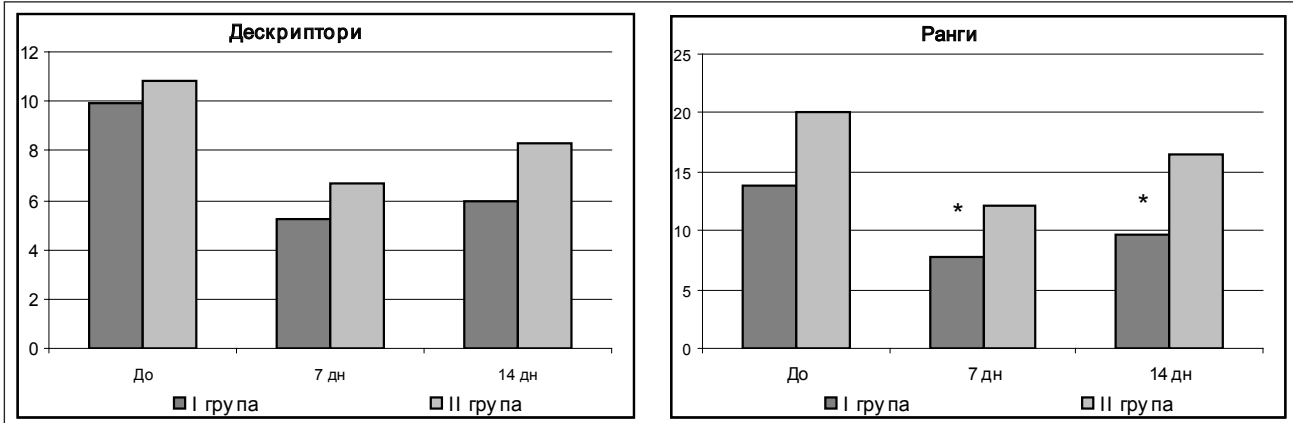


Рис. 1. Динаміка показників Мак-Гілівського опитувальника на фоні лікування

Матеріал та методи

Об'єкт дослідження. У відділенні вікових змін опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України ім. Д. Ф. Чеботарьова» було обстежено 24 пацієнти (жінок, чоловіків) віком від 44 до 70 років з ОАКС II–III ст. Діагноз остеоартрозу встановлювали згідно з критеріями Американської асоціації ревматологів (1995), а стадію — за класифікацією Келгрена-Лоуренса. Обстежених розподілили на дві групи:

I — основна, яку склали 12 пацієнтів (середній вік $(59,2 \pm 3,02)$ років), що приймали етодолак по 400 мг *per os* двічі на день протягом 14 днів на фоні комплексного лікування;

II — група порівняння, до якої увійшли також 12 пацієнтів (середній вік $(60,6 \pm 2,15)$ років), що приймали диклофенак по 75 мг *per os* двічі на день протягом 14 днів на фоні комплексного лікування.

На початок дослідження всі пацієнти мали больовий синдром у колінних суглобах, рівень якого був 4 бали та більше (за 10-бальною шкалою ВАШ). У дослідження не включали пацієнтів з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, хворобами крові, патологією нирок, печінки, ендокринною патологією, вторинними ураженнями колінних суглобів, зокрема в анамнезі травми суглоба, алергічна реакція чи несприйнятливність НПЗП.

Методи дослідження та лікування. Вираженість больового синдрому в колінних суглобах та функціональний стан пацієнтів на фоні лікування визначали за допомогою анкети Мак-Гіла, 4-складової ВАШ, шкали WOMAC та альго-функціонального індексу Лекена.

Якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою анкети EuroQol-5D. Динаміку показників визначали за формулою:

$$\Delta \text{показника (\%)} = \left[\frac{(\text{показник після} - \text{показник до})}{\text{показник до}} \right] \cdot 100.$$

Клінічний огляд та анкетування проводили перед початком лікування, через 7 днів та наприкінці дослідження через два тижня. Під час кожного візиту оцінювали наявність побічних ефектів та толерантність препарату.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакету програм «Statistika 6.0», з використанням критерія Стьюдента для споріднених вибірок та однофакторного дисперсійного аналізу Anova. Різницю показників вважали достовірною в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За результатами аналізу отриманих даних Мак-Гілівського опитувальника встановлено зниження вираженості больового синдрому в колінних суглобах за окремими показниками. Так, за показником дескрипторів не виявлено вірогідних відмінностей на фоні лікування через 7 та 14 днів як у пацієнтів основної групи, так і групи порівняння. Однак зафіксовано вірогідне зменшення показника рангів в основній групі через 7 ($t = 3,12$; $p = 0,01$) та 14 ($t = 3,34$; $p = 0,001$) днів, чого не було в групі порівняння (рис. 1).

Відповідно до аналізу динаміки індексу болю встановлено вірогідне зменшення показника на 7-й ($t = 2,25$; $p = 0,05$) та 14-й ($t = 4,34$; $p = 0,001$) день лікування в основній групі та на 7-й ($t = 2,52$; $p = 0,051$) — у групі порівняння. Динаміка показника індексу болю проти початкового склала для основної групи 20,3% на 7-й день терапії та 37,2% — на 14-й проти 15,7 та 7,6% в групі порівняння. За результатами дисперсійного аналізу зменшення вираженості больового синдрому на 14-й день терапії в основній групі було вірогідно більшим порівняно з II групою ($F = 5,83$; $p = 0,03$) (рис. 2).

У процесі аналізу 4-складової анкети ВАШ виявлено, що у пацієнтів основної групи на 7-у добу лікування вірогідно зменшились вираженість болю на

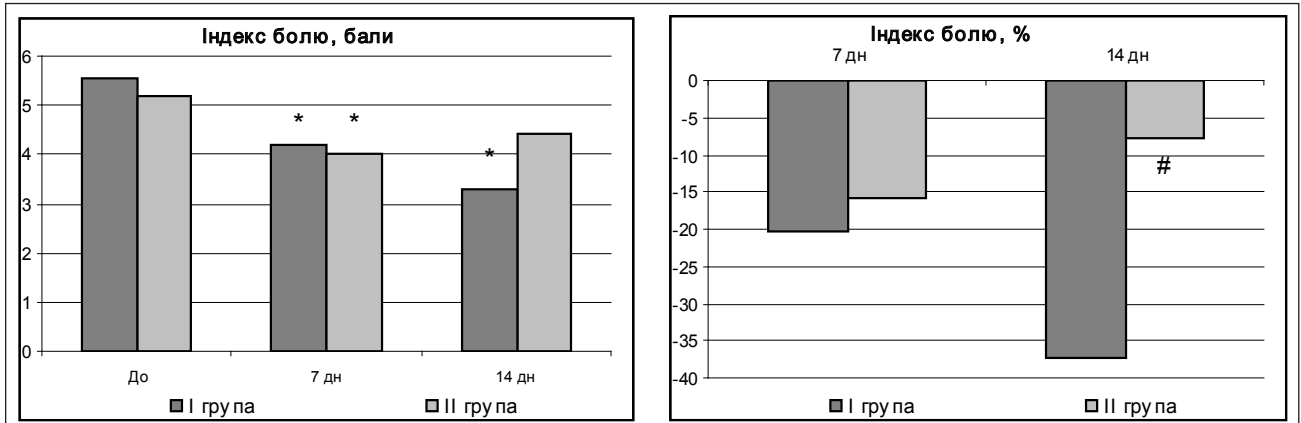


Рис. 2. Динаміка індексу болю за даними Мак-Глівського опитувальника на фоні лікування

момент обстеження (ВАШ-1 ($t = 2,37$; $p = 0,04$)) та середній рівень болю (ВАШ-2 ($t = 4,64$; $p = 0,001$)). Після закінчення курсу лікування в пацієнтів, які приймали етодолак вірогідно зменшилися показники болю на час опитування (ВАШ-1 ($t = 3,74$; $p = 0,004$)), середнього рівню болю (ВАШ-2 ($t = 4,34$; $p = 0,001$)) та показники болю в найкращий та найгірший періоди (ВАШ-3 ($t = 2,71$; $p = 0,02$), ВАШ-4 ($t = 2,26$; $p = 0,05$)). У пацієнтів групи порівняння за 4-складовою анкетною ВАШ вірогідні зміни під впливом лікування не виявлені, окрім зменшення через 14 днів показника болю на момент обстеження (ВАШ-1 ($t = 2,42$; $p = 0,03$)) (табл. 1).

Під час аналізу альго-функціонального стану суглобів за шкалою WOMAC в основній групі відмічено вірогідне зменшення вираженості больового синдрому за показником підшкали болю (WOMAC-1 ($t = 2,71$; $p = 0,02$)) та скутості за показником підшкали скутості (WOMAC-2 ($t = 2,28$; $p = 0,05$)) в колінних суглобах наприкінці лікування. У групі порівняння лише на 7-й день терапії вірогідно зменшувалися показники скутості ($t = 4,21$; $p = 0,005$) та повсякденної активності ($t = 2,78$; $p = 0,03$) (табл. 2).

Оцінюючи динаміку показників за шкалою WOMAC проти початкового, встановили зменшен-

Таблиця 1. Динаміка показників 4-складової ВАШ на фоні лікування

Група	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів
ВАШ-1, бали			
Основна	$5,4 \pm 1,80$	$3,5 \pm 1,51^*$	$3,5 \pm 1,71^*$
Порівняння	$5,5 \pm 1,78$	$4,4 \pm 2,57$	$4,1 \pm 1,88^*$
ВАШ-2, бали			
Основна	$5,0 \pm 1,18$	$3,3 \pm 1,06^*$	$3,3 \pm 1,06^*$
Порівняння	$5,6 \pm 2,31$	$4,1 \pm 1,77$	$4,7 \pm 1,72$
ВАШ-3, бали			
Основна	$3,7 \pm 2,41$	$2,2 \pm 0,79$	$2,2 \pm 0,79^*$
Порівняння	$3,7 \pm 2,06$	$2,7 \pm 1,25$	$3,3 \pm 1,50$
ВАШ-4, бали			
Основна	$6,5 \pm 1,80$	$6,1 \pm 1,79$	$6,1 \pm 1,79^*$
Порівняння	$7,4 \pm 1,96$	$7,0 \pm 1,91$	$7,4 \pm 1,83$

Таблиця 2. Динаміка показників шкали WOMAC на фоні лікування

Група	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів
WOMAC-1, мм			
Основна	$30,8 \pm 12,93$	$29,5 \pm 17,40$	$23,64 \pm 11,62^*$
Порівняння	$44,6 \pm 22,46$	$34,5 \pm 24,81$	$42,1 \pm 25,23$
WOMAC-2, мм			
Основна	$40,6 \pm 13,08$	$36,1 \pm 20,51$	$29,1 \pm 17,56^*$
Порівняння	$61,2 \pm 19,66$	$44,4 \pm 27,06^*$	$48,6 \pm 20,34$
WOMAC-3, мм			
Основна	$35,3 \pm 16,41$	$28,6 \pm 9,59$	$27,2 \pm 12,79$
Порівняння	$53,4 \pm 19,26$	$41,7 \pm 22,33^*$	$44,8 \pm 17,28$

Примітка. * — вірогідне зниження больового синдрому порівняно з вихідним рівнем, $p < 0,05$

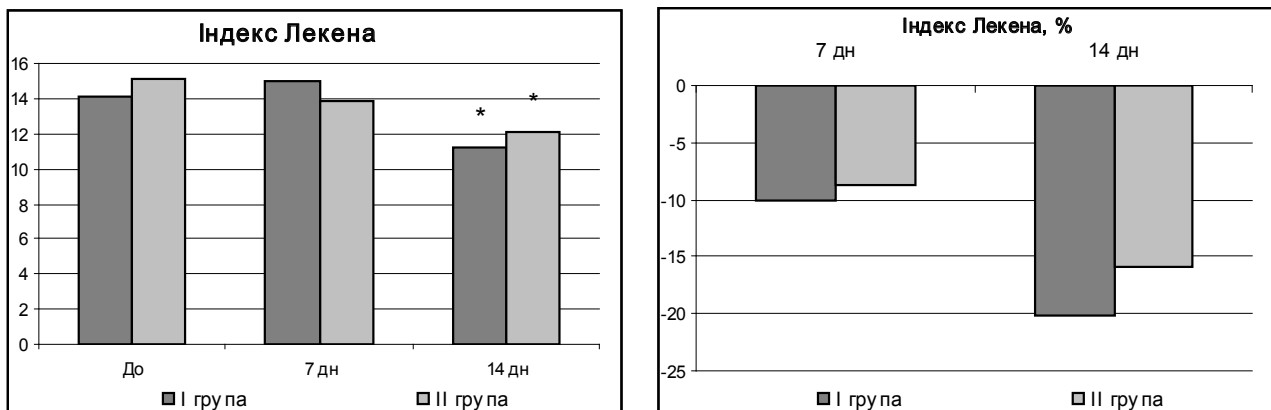


Рис. 3. Динаміка показника альго-функціонального індексу Лекена на фоні лікування

ня вираженості больового синдрому в колінних суглобах у пацієнтів основної групи (WOMAC-1) на 16,6 % на 7-й день лікування та на 26,6 % на 14-й проти 27,3 та 10,6 % у групі порівняння. Показник скутості (WOMAC-2) зменшився на 21,1 та 30,7 % у пацієнтів основної групи та 33,3 і 16,3 % — групи порівняння через 7 та 14 днів лікування відповідно. За підшкалою повсякденної активності WOMAC-3 на 7-й день терапії в пацієнтів, які приймали етодолак, показник зменшився на 11,3 %, а на 14-й — на 15,9 %; у хворих, які отримували диклофенак, цей показник знизився на 24,4 та 14,9 % відповідно. Вірогідних відмінностей між групами за динамікою показників шкали WOMAC не виявлено.

Вивчаючи особливості динаміки альго-функціонального індексу Лекена, встановили вірогідне зниження показника через 14 днів в основній ($t = 2,77$; $p = 0,02$) та групі порівняння ($t = 2,84$; $p = 0,02$). Динаміка показника порівняно з початковим склала через 7 днів 10,1 % в основній групі та 8,7 % у групі порівняння, через 14 днів показник зменшився на 20,3 та 15,8 % відповідно. За динамікою показника індексу Лекена вірогідних відмінностей між групами не виявлено (рис. 3).

Після закінчення курсу лікування в пацієнтів основної ($t = 3,56$; $p = 0,005$) і групи порівняння ($t = 2,69$; $p = 0,02$) відмічали вірогідне зменшення показника анкети ЕгоQol-5D, що свідчить про покращення якості життя пацієнтів з ОАКС на фоні проведеного лікування.

За період дослідження серед пацієнтів обох груп не зареєстровано небажаних явищ чи побічних ефектів.

Етодолак є відносно новим, але достатньо вивченим нестероїдним протизапальним препаратом, який широко застосовують у світовій медичній практиці. Проведено низку досліджень щодо ефективності та безпечності цього лікарського засобу

в добовій дозі 400–800 мг з тривалістю прийому препарату від 4 тижнів до 3 міс. та більше в лікуванні остеоартрозу великих суглобів та ревматоїдного артриту. Дослідження проводили для порівняння ефективності та безпечності етодолаку з напроксеном, піроксикамом, диклофенаком, індометацином, теноксикамом, ібупрофеном, набуметеном, німесулідом. Однак тільки в минулому десятилітті доказова база щодо етодолаку була проаналізована. Доведено, що етодолак (600 мг на добу) у порівнянні з індометацином (150 мг на добу) має більший знеболювальний ефект та меншу частоту побічних ефектів та небажаних явищ. Ефективність та безпечність етодолаку у тій самій дозі виявилася порівнянною з піроксикамом (20 мг на добу) та напроксеном (500–1000 мг на добу). Його анальгетичний ефект за умов застосування у випадках післятравматичного та післяопераційного болю в дозі 200 мг порівняний з ефективністю 1 000 мг парацетамолу та 200 мг целекоксибу, а підвищення дози етодолаку до 400 мг забезпечує зменшення вираженості болю еквівалентно застосуванню ібупрофену 400 мг, напроксену 500 мг та диклофенаку 50 мг.

Диклофенак є «золотим стандартом» знеболення за показником ефективність/безпечність вже декілька десятиліть. Тому вважаємо важливим порівняння ефективності та безпечності НПЗП за цими показниками з ідентичними властивостями саме диклофенаку. Проведені порівняльні дослідження етодолаку (400–600 мг на добу) та диклофенаку (150 мг на добу) в пацієнтів з ОАКС та ревматоїдним артритом показали порівнянну ефективність, знеболювальну дію та частоту небажаних явищ цих препаратів.

З іншого боку, відомо, що різні НПЗП мають неоднозначний вплив на суглобовий хрящ. Вже доведено, що деякі препарати цієї групи (індометацин, напроксен, піроксикам, парацетамол)

пригнічують синтез протеогліканів. Інші, такі як диклофенак, німесулід, ібупрофен, не мають такого впливу, а мелоксикам та ацеклофенак позитивно впливають на метаболізм хрящової тканини. В експерименті *in vitro* доведено, що етодолак не пошкоджує колагенових структур та не пригнічує синтез протеогліканів хрящової тканини людини, тобто є хондронейтральним.

Отже, застосування етодолаку в лікуванні ОАКС виправдане, препарат має переваги, особливо в людей старших вікових груп, що підтверджено результатами власних досліджень.

Висновки

Приймання етодолаку призводить до вірогідного зменшення вираженості больового синдрому в колінних суглобах, розширення режиму повсякденної активності, покращення функціонального стану колінних суглобів та якості життя пацієнтів старших вікових груп з остеоартрозом. Завдяки порівнянню отриманого знеболювального ефекту з диклофенаком доведено більшу ефективність етодолаку в комплексному лікуванні остеоартрозу колінних суглобів.

Таким чином, препаратом вибору для пацієнтів старших вікових груп з остеоартрозом колінних суглобів може бути етодолак — НПЗП, який має хороший профіль ефективності та безпечності.

Список літератури

1. Косарев В. В. Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка эффективности и безопасности [Электронный ресурс] / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Consilium medicum. Неврология. — 2011. — № 2. — Режим доступа к журналу: <http://con-med.ru/magazines/neurology/2934/2932/>.
2. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). У 3-х томах / В. В. Поворознюк. — К., 2009. — 520 с.
3. Нестероидные противовоспалительные средства (методическое пособие) / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов, В. Г. Кукес, В. И. Петров. — Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия, 2008. — 54 с.
4. Фармакотерапия ревматических болезней. Перспективы применения ингибиторов циклооксигеназы-2 при остеоартрозе [Электронный ресурс] / Е. С. Цветкова, Е. Ю. Панасюк, Н. Г. Иониченок, О. В. Рубцов // Consilium medicum. — 2004. — № 2. — Режим доступа к журналу: <http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/12605>.
5. Bacon P. A. Etodolac: efficacy in osteoarthritis and effects on chondrocyte function / P. A. Bacon // Rheumatol Int. — 1990. — Vol. 10. — P. 3–7.
6. Bjarnason I. Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics / I. Bjarnason // Int. J. Clin. Pract. — 2013. — Vol. 1 (178). — P. 37–42.
7. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial / R. S. Bresalier, R. S. Sandler, H. Quan et al. // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352 (11). — P. 1092–1102.
8. Castellsague J. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) / J. Castellsague, N. Riera-Guardia, B. Calingaert // Drug Saf. — 2012. — Vol. 35(12). — P. 1127–1146.
9. 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 / Y. F. Chen, P. Jobanputra, P. Barton et al. // Health Technol. Assess. — 2008. — Vol. 12 (11). — P. 1–278.
10. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty et al. // Ann Rheum Dis. — 2003. — Vol. 62 (12). — P. 1145–1155.
11. Pelletier J. P. The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation / J. P. Pelletier, J. J. Martel-Pelletier // Rheumatol. Suppl. — 1993. — Vol. 39. — P. 19–24.
12. The Risk of Acute Myocardial Infarction With Etodolac is Not Increased Compared to Naproxen: A Historical Cohort Analysis of a Generic COX-2 Selective Inhibitor / J. J. Warner, R. A. Weideman, K. C. Kelly et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 13 (4). — P. 252–260.