

Rev. Soc. Esp. Dolor  
12: 326-332, 2005

## *Parecoxib frente a ketorolaco en el control del dolor agudo postoperatorio moderado*

P. García-Harel<sup>1</sup>, J. L. Casielles<sup>1</sup>, M. P. Heredia<sup>2</sup>, A. Gutiérrez-Guillén<sup>1</sup>, R. Rodríguez-Mejías<sup>3</sup>  
y M. de las Mulas<sup>4</sup>

García-Harel P, Casielles JL, Heredia MP, Gutiérrez-Guillén A, Rodríguez-Mejías R, de las Mulas M. Parecoxib versus ketorolac for the management of moderate postoperative acute pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 326-332.

### SUMMARY

#### *Introduction and objectives:*

Parecoxib is a pro-drug that after being injected into the body, it is rapidly converted into the active drug valdecoxib, an injectable selective inhibitor of cyclooxygenase 2 (COX-2). Our aim was to determine its effectiveness for the management of moderate postoperative pain.

#### *Material and methods:*

A prospective randomized study was conducted on a total of 96 patients undergoing: appendectomies, oophorectomies, hernioplasties and hip fractures between January and February 2004. One group received parecoxib 40 mg IV each 12 hours (group P) and the other one received ketorolac 30 mg IV each 8 hours (group K). Rescue analgesia was paracetamol 1 g IV each 6 hours. An analogical visual scale was used 30 minutes after admittance to the postoperative recovery unit, and after 2, 24 and 48 hours.

#### *Results:*

Pain was assessed through the VAS scale, with no differences found between groups. The need of rescue analgesia on the first day was 83.3% (40/48) in group K, versus 66.7% (32/48) in group P; ( $p = 0.059$ ). On the second day, the demand of additional analgesia decreased. The need of rescue analgesia was greater among patients undergoing traumatological surgery. Patients that received parecoxib showed a greater percentage of satisfaction, this difference being significant.

#### *Conclusions:*

Pain management was similar in both groups. However, the analgesic patterns showed limitations in the management of pain, since the VAS score and the degree of satisfaction during the first hours can be improved. Considering the effectiveness of rescue therapy with paracetamol, parecoxib combined with paracetamol may be an useful combination for postoperative analgesic management. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S. L.

**Key words:** Postoperative analgesia. Parecoxib. Ketorolac. Paracetamol.

### RESUMEN

#### *Introducción y objetivos:*

El parecoxib es un profármaco que tras ser administrado se convierte con rapidez en valdecoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y que se administra vía parenteral. Intentamos valorar su eficacia en el tratamiento del dolor postoperatorio de intensidad moderada.

#### *Material y métodos:*

Es un estudio prospectivo, randomizado sobre un total de 96 pacientes intervenidos de: apendicectomías, ooforectomías, hernioplastias y fracturas de cadera entre enero

<sup>1</sup>Facultativo Especialista de Área

<sup>2</sup>Residente

<sup>3</sup>Jefe de Sección.

<sup>4</sup>Catedrático

Departamento de Anestesiología y Reanimación. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Recibido: 25-10-04.

Aceptado: 22-06-05.

y febrero de 2004. Un grupo recibió parecoxib 40 mg i.v. cada 12 horas (grupo P) y otro ketorolaco 30 mg i.v. cada 8 horas (grupo K). El analgésico de rescate fue paracetamol 1 g i.v. cada 6 horas. Se realizó la escala visual analógica tras 30 minutos de su ingreso en la unidad de recuperación postoperatoria, a las 2, 24 y 48 horas.

#### Resultados:

La valoración del dolor a través de la EVA no presentó diferencias entre grupos. La necesidad de analgesia de rescate en el primer día fue del 83,3% (40/48) en el grupo K, frente a un 66,7% (32/48) en el grupo P ( $p = 0,059$ ). En el segundo día las demandas de analgesia adicional decrecieron. La necesidad de analgesia de rescate fue mayor en los pacientes sometidos a cirugía traumatológica. Los pacientes que recibieron parecoxib mostraron mayor porcentaje de satisfacción de forma significativa.

#### Conclusiones:

El control del dolor fue similar para ambos grupos, sin embargo, las pautas analgésicas mostraron limitaciones en el control del dolor, ya que el EVA en las primeras horas y el grado de satisfacción de los pacientes pueden mejorarse. A la vista de los buenos resultados del rescate con paracetamol, la combinación de parecoxib con paracetamol puede ser una mezcla importante en el control analgésico postquirúrgico. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S. L.

**Palabras clave:** Analgesia postoperatoria. Parecoxib. Ketorolaco. Paracetamol.

a que su dolor no vaya a ser controlado de forma precisa. Las técnicas analgésicas basadas en los bloqueos nerviosos continuos y/o la analgesia epidural no siempre son las adecuadas según las intervenciones practicadas y a veces se ven limitadas por las características de los pacientes o por otras actuaciones profilácticas o terapéuticas, como la prevención del tromboembolismo pulmonar. Hoy en día, los opiáceos siguen siendo los fármacos de elección en el control del dolor agudo postoperatorio, pero no debemos olvidar que su administración no está exenta de posibles efectos no deseados, como depresión respiratoria, prurito, náuseas y vómitos, circunstancias que determinan gran incomodidad en los pacientes e incluso ponen en peligro su seguridad. La asociación de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a los protocolos analgésicos de opiáceos ha permitido reducir las dosis de estos y disminuir la presencia de los efectos indeseables de los morfínicos (1,2). No obstante, el mayor uso de los AINE ha originado la aparición de los efectos secundarios que de su uso se derivan, como la lesión erosiva de la mucosa gástrica, y un mayor sangrado intra y postoperatorio (3-5).

El parecoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) de segunda generación, está teóricamente desprovisto de los efectos secundarios de los AINE y encuentra en su administración por vía parenteral una gran ventaja para el control del dolor (6). Nuestro objetivo al compararlo con ketorolaco, ha sido valorar su eficacia en el tratamiento del dolor postoperatorio de intensidad moderada y determinar cuál sería su ubicación más racional en el arsenal analgésico postquirúrgico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La recogida de datos se llevó a cabo a lo largo de los meses de enero y febrero de 2004. Se trata de un estudio prospectivo y randomizado sobre dos grupos de pacientes intervenidos de las siguientes patologías quirúrgicas: apendicectomías, ooforectomías, hernioplastias y fracturas de cadera. En uno de los grupos se administró parecoxib 40 mg vía intravenosa (i.v.) cada 12 horas (grupo P) y para el otro se administró ketorolaco 30 mg i.v. cada 8 horas (grupo K). En ambos casos se empleó como analgésico de rescate paracetamol intravenoso (paracetamol 1 g i.v. cada 6 horas), cuando la valoración a través de la escala visual analógica (EVA) fue superior a 4 en los momentos que se realizó la evaluación del dolor o bien el paciente nos refería el incremento de la intensidad del dolor.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del dolor ha estado influenciado inevitablemente por el pensamiento filosófico y científico de cada época que ha vivido el ser humano. La necesidad de controlar el sufrimiento de las personas y más aún, el proporcionarle el mejor confort posible durante el periodo postoperatorio, ha determinado un gran auge de la medicina antiálgica y los conocimientos derivados de la misma.

Las dificultades que las nuevas tecnologías de administración de fármacos imponen al personal sanitario junto con errores o inadecuadas prescripciones de los analgésicos en el periodo postoperatorio, determinan un temor notable por parte de los pacientes

Tras la intervención quirúrgica, los pacientes se trasladaron a la sala de recuperación, donde administramos la primera dosis del fármaco analgésico y valoramos la intensidad del dolor a través de la EVA. La valoración del dolor se estableció tras 30 minutos de su ingreso, a las 2, 24 y 48 horas.

El protocolo analgésico para ambos grupos finalizó a las 48 horas de su inicio; momento en el que se les cuestionó si estaban satisfechos o no con el tratamiento antiálgico recibido. Se había previsto que a pacientes cuyo control del dolor no fuese adecuado (EVA por más de una hora superior a 6) con la analgesia de rescate aplicada, se les administraría meperidina 100 mg i.v. y se excluirían del estudio.

Los datos recogidos fueron tratados estadísticamente a través de la prueba de  $\chi^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher cuando fue necesario, para aquellas variables cualitativas y el análisis de la varianza para las variables cuantitativas. Para ambos casos, el nivel de significación estadística fue establecido para una  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

El número total de pacientes al finalizar el periodo de recogida de datos fue de 96, y fueron sometidos a las intervenciones quirúrgicas que se muestran en la Tabla I. Ninguno de los pacientes que se incorporó al estudio tuvo que ser eliminado por un insuficiente control del dolor (EVA > 6 más de 1 hora). De los 96 pacientes, un 50% recibió tratamiento con parecoxib (48/96) (grupo P) y el otro 50% con ketorolaco (48/96) (grupo K). La distribución según el tipo de intervención (abdominal/traumatológica) fue de 20/28 en el grupo P y de 28/20 en el grupo K fue aleatoria y no presentó diferencias estadísticamente significativas ( $p = n.s.$ ).

La edad media de la muestra estudiada fue de  $55,2 \pm 29,9$  años, siendo para el grupo P de  $55,1 \pm 24,3$  años y la del grupo K de  $55,2 \pm 17,2$  años ( $p = n.s.$ ). La distribución por sexos tampoco mostró diferencias significativas siendo el 58,3% de los pacientes varones y 41,7% mujeres para ambos grupos. En cuanto a la valoración ASA, en el grupo P el 35,7%

**TABLA I.** INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS INCORPORADAS AL ANÁLISIS

|                     | <i>Grupo parecoxib</i> | <i>Grupo ketorolaco</i> |
|---------------------|------------------------|-------------------------|
| Apendicectomías     | 14                     | 16                      |
| Ooforectomías       | 6                      | 9                       |
| Herniorrafias       | 0                      | 3                       |
| Fracturas de cadera | 28                     | 20                      |
|                     | 48                     | 48                      |

(10/28) fueron clasificados como ASA II frente al 42,8% (12/28) del grupo K; el resto de los pacientes en ambos grupos fueron ASA III, tampoco esta comparación según el ASA presentó diferencias significativas.

La valoración del dolor a través de la EVA en los distintos periodos preestablecidos no presentó diferencias entre grupos (Tabla II). Sin embargo, la necesidad de analgesia de rescate durante las primeras 24 horas fue del 83,3% (40/48) en el grupo K, frente a un 66,7% (32/48) en el grupo P; ( $p = 0,059$ ). Durante el segundo día postoperatorio, las demandas de analgesia adicional o de rescate decrecieron en ambos grupos y no hubo diferencias significativas entre ellos.

Según el tipo de cirugía practicada, los rescates analgésicos en las primeras 24 horas fueron necesarios en mayor porcentaje: 83,3% (40/48) en los pacientes sometidos a cirugía abdominal, frente al 66,7% (32/48) en los pacientes intervenidos por patología traumatológica ( $p = 0,059$ ). Tras las primeras 24 horas, la necesidad de analgesia de rescate fue nula (0/48) en los pacientes de cirugía abdominal frente al 25% (12/48) de los pacientes traumatológicos ( $p = 0,001$ ). En la Tabla III se muestran las necesidades de rescate analgésico según tipo de cirugía practicada y grupo analgésico correspondiente.

El análisis de la satisfacción de los pacientes ante el tratamiento analgésico recibido revela una mayor satisfacción en los pacientes que recibieron la pauta de parecoxib ( $p = 0,014$ ), como se muestra en la Figura 1.

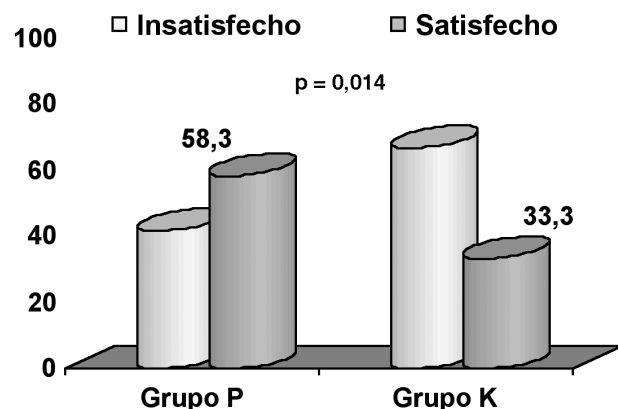
**TABLA II.** VALORACIÓN DEL EVA EN DISTINTOS PERIODOS POSTOPERATORIOS\*

|         | <i>Ingreso</i> | <i>A los 30 minutos</i> | <i>A las 2 horas</i> | <i>A las 24 horas</i> | <i>A las 48 horas</i> |
|---------|----------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Grupo P | 4,6            | 4,3                     | 2,8                  | 1,5                   | 0,5                   |
| Grupo K | 5,3            | 3,2                     | 3,1                  | 1,9                   | 0,7                   |

EVA = escala visual analógica. \*Se expresa como valores medios. No existen diferencias significativas.

**TABLA III.** DOSIS DE ANALGESIAS DE RESCATE NECESARIAS SEGÚN TIPO DE CIRUGÍA Y GRUPO ANALGÉSICO

|                                       | <i>Parecoxib</i><br><i>C. abdominal</i> | <i>Ketorolaco</i><br><i>C. abdominal</i> | <i>Parecoxib</i><br><i>Traumatología</i> | <i>Ketorolaco</i><br><i>Traumatología</i> |
|---------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Primer día postoperatorio (24 horas)  |                                         |                                          |                                          |                                           |
| No                                    | 4                                       | 4                                        | 12                                       | 4                                         |
| Sí                                    | 16                                      | 24                                       | 16                                       | 16                                        |
| Segundo día postoperatorio (48 horas) |                                         |                                          |                                          |                                           |
| No                                    | 20                                      | 28                                       | 20                                       | 16                                        |
| Sí                                    | 0                                       | 0                                        | 8                                        | 4                                         |


**Fig. 1**—Satisfacción de los pacientes según tratamiento analgésico recibido (expresada en porcentajes).

## DISCUSIÓN

El estudio de los mecanismos de respuesta del organismo ante la agresión quirúrgica y la manifestación de los procesos proinflamatorios y antiinflamatorios, permitieron conocer la presencia de los enzimas que intervienen en la síntesis de las prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. Estas sustancias son importantes elementos reguladores locales de distintas funciones orgánicas como la transmisión sináptica (central y periférica), la regulación del flujo renal y sistema renina-angiotensina, la termorregulación, la respuesta inflamatoria y los mecanismos de estimulación de receptores de sensibilidad al dolor (6). Ello permitió identificar el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) al bloquear la actividad de las ciclooxigenasas (COX). Sin embargo,

no se trata de un bloqueo enzimático selectivo, y por tanto presentan efectos secundarios sobre la mucosa gástrica, la función renal y plaquetaria que limitan el empleo de estos fármacos en gran número de pacientes (4-6).

Un mayor conocimiento de la reacción proinflamatoria del organismo permitió descubrir la presencia de enzimas inducibles dependientes exclusivamente de la vía inflamatoria como la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Dicho descubrimiento, favoreció el desarrollo de los primeros inhibidores selectivos de la misma que se conocen como coxibs, teóricamente desprovistos de los efectos secundarios del resto de los AINE. Los primeros fármacos fueron el celecoxib y el rofecoxib, a los cuales ha seguido una segunda generación de fármacos de mayor potencia y seguridad como el valdecoxib o el parecoxib, que además se presenta como primer coxib administrable por vía parenteral, cualidad en virtud de la cual se sitúa en primera línea de uso en el paciente quirúrgico en el que la vía oral está limitada, ya sea por la intervención en sí misma o por la presencia de un estado de consciencia disminuido que impida su uso (7,8).

El parecoxib es un profármaco, que tras su administración parenteral experimenta una rápida biotransformación a valdecoxib, principio activo capaz de inhibir selectivamente la actividad enzimática de la COX-2 en un 50% con concentraciones plasmáticas de  $0,005 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , siendo precisa una concentración de  $140 \mu\text{mol.L}^{-1}$  para similar inhibición de la COX-1 (2,6,9). En su artículo, Jain (10) concluye que la administración del profármaco (parecoxib) bien por vía i.v. o i.m. origina una rápida conversión a valdecoxib determinando un control del dolor agudo postoperatorio comparable al ketorolaco pero con menores efectos indeseables gastrointestinales. Tacconelli y cols. (11) plantean la hipótesis según la cual las propiedades químicas de los inhibidores de la

COX-2 determinan una mayor acumulación del fármaco en las zonas inflamadas, lo que originaría una mayor eficacia clínica en el postoperatorio inmediato. Esta hipótesis no parece totalmente confirmada en la actualidad.

Otra de las ventajas que señalan distintos autores (7,8,11) es la menor incidencia de efectos secundarios e indeseables en el postoperatorio, derivada de una menor dosificación de opiáceos cuando se emplean conjuntamente. Disminuyen el riesgo de depresión respiratoria (1) y favorecen una más rápida recuperación del paciente para volver a su actividad diaria (12), con menos náuseas y vómitos (1,3,12-18) y menor riesgo de lesión de la mucosa gástrica (2,6,15) y de sangrado gastrointestinal (4-6,11,18). No obstante, la experiencia en el uso de estos nuevos fármacos es muy limitada todavía, con lo que debemos tener presente nuestro desconocimiento de cómo afectará al riesgo trombotico, la función renal, la retención de agua y sodio, la recuperación de la integridad de los tejidos y sobre todo de las mucosas (1,3,8,11). Sin embargo, la Agencia Europea del Medicamento (19) (EMA: *European Medicines Agency*) en el mes de febrero de 2005 tras el análisis practicado por el *Committee for Medical Products for Human Use* en el que concluyó que existía un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares adversos asociados al uso de este grupo de fármacos inhibidores de la COX-2, alerta sobre tal circunstancia y como emite cuatro restricciones de seguridad en el ámbito de la Comunidad Europea:

1. En primer lugar, contraindica la administración de cualquier inhibidor de la COX-2 en pacientes con cardiopatía isquémica o ictus.

2. Contraindica el empleo de etoricoxib en hipertensos no controlados.

3. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular deberán ser debidamente informados si van a ser tratados con estos fármacos.

4. A los médicos, se les advierte que por las características antes señaladas, deberá emplearse la menor dosis eficaz posible y cuya duración sea la más corta.

La EMA (19) señala que estas medidas son provisionales hasta lograr concluir un análisis más pormenorizado de todos los análisis que se están llevando a cabo y que se espera concluir a lo largo del presente año. Asimismo, sí parece claro que se deberá seguir investigando sobre esta línea de eventos adversos. En nuestra opinión esta advertencia de la EMA va dirigida a los tratamientos domiciliarios y de larga duración, ya que no existen suficientes evidencias actualmente que analicen su empleo durante el postoperatorio inmediato, en administración intra-

venosa y limitado a 48 horas como es el caso de nuestro análisis. Aunque Nussmeier y cols. (20) concluyen que el empleo de parecoxib (durante tres días) y valdecoxib vía oral (hasta completar diez días) en el postoperatorio de cirugía cardiaca se asoció con un incremento de la incidencia de sucesos adversos cardiovasculares y advierten que debemos tener mucha precaución en el empleo de estos fármacos en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular.

Nuestro análisis, tal como fue diseñado, presenta como principal inconveniente la limitación del mismo a una determinada serie de intervenciones quirúrgicas con diferencias en sus características quirúrgicas y anestésicas. Sin embargo, nuestro objetivo fue poder comprobar la utilidad del parecoxib, dentro del arsenal terapéutico analgésico para el dolor agudo postoperatorio. Como se deriva de los resultados obtenidos en nuestro estudio, el control del dolor agudo postoperatorio valorado a través de la escala visual analógica (Tabla II), fue igualmente efectivo en ambos grupos analizados, lo que demuestra la utilidad del parecoxib para el control del dolor en este tipo de intervenciones. Estos resultados son concordantes con diversos estudios realizados por distintos autores tanto en cirugía abdominal ginecológica (1,3), cirugía abdominal laparoscópica (13), ortopédica (15,16) y discectomías cervicales (18). Cuando analizamos la necesidad de dosificación analgésica de rescate, el grupo de pacientes que recibió parecoxib demandó en menor porcentaje el uso de analgesia adicional. Debemos destacar, como en el caso de los pacientes sometidos a cirugía traumatológica, que la analgesia de rescate fue superior en ambos grupos, pero algo mayor en el grupo que recibió ketorolaco. Sin embargo, Ng y cols. (21) en un análisis randomizado sobre 36 mujeres sometidas a esterilización por laparoscopia y en el que se administraba parecoxib 40 mg i.v. o ketorolaco 30 mg i.v. durante la inducción anestésica, concluye que parecoxib fue menos eficaz que ketorolaco en el control del dolor en la primera hora tras la cirugía.

La valoración de la satisfacción de los pacientes tras finalizar el protocolo analgésico demostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Fig. 1), siendo la satisfacción de los pacientes que recibieron parecoxib superior a los que recibieron ketorolaco. Gan y cols. (12) también refieren mejor satisfacción en los pacientes que recibieron parecoxib, junto con una reducción en el vómito, mejor descanso nocturno y más facilidad para la incorporación de la actividad cotidiana. Ante este apartado de nuestro análisis, no queremos evitar la crítica a los protocolos

analgésicos que hemos empleado, que aunque en resultados globales son aceptables, el nivel de satisfacción de los pacientes nos señala que su eficacia en el control del dolor es limitada. Esto nos hace plantearnos algunas cuestiones como cuál es el mejor momento de la administración del fármaco (22), que debemos seguir buscando combinaciones analgésicas, y que estas deben ser fácilmente administrables, no invasivas ni dependientes de equipamientos sofisticados, así como de efectos secundarios limitados o nulos, liberando así a los pacientes del temor al sufrimiento que supone el dolor postoperatorio (23).

Los opioides siguen siendo los fármacos de elección en el control del dolor postoperatorio severo. La incorporación de nuevos fármacos al tratamiento del dolor postoperatorio nos ha permitido disminuir la dosificación de opiáceos y con ello sus efectos secundarios (1), eliminando prácticamente su empleo en el dolor clasificado como leve o moderado. El protocolo analgésico que hemos empleado ha presentado a nuestro entender limitaciones para poder ser evaluado como de plena utilidad en el control del dolor moderado-severo, ya que consideramos que debe mejorarse el EVA en las primeras horas así como el grado de satisfacción de los pacientes. No obstante, y a la vista de los buenos resultados del rescate con paracetamol, la combinación de parecoxib con paracetamol puede ser una mezcla importante en el control analgésico postquirúrgico, ya que como señalan Koppert y cols. (24), los efectos analgésicos y antihiperálgicos de los AINE han sido tradicionalmente atribuidos a la inhibición de la síntesis periférica de prostaglandinas en los tejidos inflamados. Al margen de las COX ya referidas, la COX-1 y la COX-2, recientemente se ha puesto en evidencia la presencia de una tercera enzima, la COX-3 (25) que se considera una variante de la COX-1 y cuya inhibición sería la responsable de los efectos a nivel del sistema nervioso central del paracetamol, tanto en el control del dolor como de la fiebre (24-26). Por ello, la combinación de estos dos inhibidores de las ciclooxigenasas (COX-2 y COX-3), parecoxib y paracetamol, podría favorecer un mejor control del dolor agudo postoperatorio. Hasta el momento, se van agrupando datos a favor de la utilidad de los inhibidores de los COX-2 pero no debemos ser ajenos a que todavía desconocemos muchos de los aspectos de estos fármacos. Debemos ser sensatos, y en espera de análisis más detallado de los posibles efectos adversos de estos inhibidores de la COX-2, seguir como pauta de prudencia la recomendación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) "...emplear la menor dosis eficaz, durante el periodo de tiempo más corto posible..."

#### CORRESPONDENCIA:

Pedro García-Harel  
Departamento de Anestesiología y Reanimación  
Hospital Universitario Virgen Macarena  
Avda. Dr. Fedriani, 3  
41071 Sevilla  
e-mail: pedrogarcia5@supercable.es  
e-mail: urp.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Tang J, Shitong L, White PF, Chen X, Wender R, Quon R, et al. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* 2002; 96: 1305-9.
2. Brune K, Linz B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 1-6.
3. Ng A, Smith G, Davidson AC. Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2003; 90: 746-9.
4. Leese P, Talwalker S, Kent J, Recker D. Valdecoxib does not impair platelet function. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 275-81.
5. Noveck R, Hubbard R. Parecoxib sodium, an injectable COX-2-specific inhibitor, does not affect unfractionated heparin-regulated blood coagulation parameters. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 474-80.
6. Cheer SM, Goa KL. Parecoxib (Parecoxib Sodium). *Drugs* 2001; 61: 1133-41.
7. Mc Murray RW, Ardí KJ. Cox-2 inhibitors: today and tomorrow. *Am J Med Sci* 2002; 323: 181-9.
8. Stichtenoth D, Frolich J. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs* 2003; 63: 33-45.
9. Talley JJ, Bertenshaw SR, Brown DL. N-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl[sulfonyl]propanamide, sodium salt, parecoxib sodium: a potent and selective inhibitor of COX-2 for parenteral administration. *J Med Chem* 2000; 43: 1661-3.
10. Jain KK. Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 2717-23.
11. Taconelli S, Capone ML, Patrignani P. Clinical pharmacology of novel selective COX-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 589-601.
12. Gan T, Joshi G, Viscusi E, Cheung R, Dodge W, Fort J, et al. Preoperative parenteral parecoxib and follow-up oral valdecoxib reduce length of stay and improve quality of patient recovery after laparoscopic cholecystectomy surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 1665-73.
13. Joshi G, Viscusi E, Gan T, Minkowitx H, Cippolle M, Schuller R, et al. Effective treatment of laparoscopic cholecystectomy pain with intravenous followed by

- oral COX-2 specific inhibitor. *Anesth Analg* 2004; 98: 336-42.
14. Chen LC, Elliot RA, Ashcroff DM. Systemic review of the analgesia efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in post-operative pain control. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 215-29.
  15. Hubbard RC, Naumann TM, Traylor L, Dhadda S. Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 166-72.
  16. Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, Torri S, Hubbard R. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am J Orthop* 2002; 31: 336-43.
  17. Rømsing J, Møiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 525-46.
  18. Hegazy EM, Abd El-Hady N, Abdallah MW. Comparative study of postoperative analgesic effects of parecoxib versus ketorolac and placebo in cervical disc surgery. *Eg J Anaesth* 2003; 19: 179-82.
  19. European Medicines Agency (EMA). Public Statement: Regulatory action on COX-2 inhibitors. EMA/62838/2005. London 17 February 2005.
  20. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352: 1081-91.
  21. Ng A, Temple A, Smith G, Emewbalm J. Early analgesic effects of parecoxib versus ketorolac following laparoscopic sterilization: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2004; 92: 846-9.
  22. Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Dhadda S, Baum D, et al. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth Analg* 2001; 93: 721-7.
  23. Viscusi, E. Emerging techniques in the treatment of postoperative pain. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61 (Supl. 1): S11-S14.
  24. Koppert W, Wehrfritz A, Körber N, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, et al. The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain* 2004; 108: 148-53.
  25. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos LT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13926-31.
  26. Schwab JM, Schluesener HJ, Laufer S. COX-3: just another COX or the solitary elusive target of paracetamol? *Lancet* 2003; 361: 981-2.