

بررسی مقایسه‌ای Celecoxib (مهار کننده COX-2) و Ibuprofen در کنترل درد

ناشی از پریدونتیت حاد اپیکال

دکتر نسیم قشلاقی آذر*، دکتر رضا خردمند**

چکیده

سابقه و هدف: دردهای با منشأ اندودنتیک از شایعترین مشکلاتی هستند که باعث مراجعه فوری بیمار به دندانپزشک می‌گردند. با توجه به نقش پدیده‌های التهابی و ایمنونولوژیک در بروز دردهای اندودنتیک، تجویز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) در کنترل دردهای اندودنتیک بسیار مؤثر است. هدف از این تحقیق بررسی مقایسه‌ای داروی NSAID به نام Celecoxib (مهار کننده COX-2) با Ibuprofen در کاهش درد ناشی از پریدونتیت حاد اپیکال (Acute Apical Periodontitis) با استفاده از معیار Visual Analogue Scale (VAS) در بیماران مراجعه کننده به دانشکده دندانپزشکی رشت می‌باشد.

مواد و روشها: در این مطالعه کلینیکال، تک دوز و دوسوکور، تعداد ۳۰ بیمار دارای درد ناشی از AAP به طور تصادفی در دو گروه ۱۵ نفری تحت تجویز هر یک از داروهای Celecoxib یا Ibuprofen قرار گرفتند و میزان درد آنها هر ۱۵ دقیقه پس از تجویز دارو تا دقیقه ۹۰ به وسیله معیار VAS سنجیده شد. اطلاعات بدست آمده تحت آزمون آماری Student t قرار گرفتند.

یافته‌ها: هر دو داروی Celecoxib و Ibuprofen در کلیه مقاطع زمانی باعث کاهش درد بیمار گشتند اما تا مقطع زمانی ۷۵ دقیقه تفاوت معنی‌داری بین این دو دارو وجود نداشت. تنها در مقطع زمانی ۹۰ دقیقه Celecoxib کاهش درد بیشتری را نسبت به Ibuprofen باعث شد ($P < 0.01$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه، داروی Celecoxib نسبت به Ibuprofen اثرات بهتری در کاهش دردهای اندودنتیک دارد.

کلید واژگان: داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، مهارکننده‌های COX-2، Ibuprofen

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۹/۱۷ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۴/۳/۲۱ تاریخ تأیید مقاله: ۱۳۸۴/۵/۲۰

مقدمه

کنترل دردهای با منشأ اندودنتیک، از دیدگاه دندانپزشک و بیمار حائز اهمیت ویژه‌ای است. دردهای با منشأ اندودنتیک ارتباط نزدیکی با پدیده‌های التهابی و ایمنی ناحیه پالپ و پری‌رادیکلار دارند، از این رو تجویز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) در کنترل دردهای اندودنتیک مؤثر است (۱). مکانیسم عمل داروهای NSAID به صورت مهار فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز و به دنبال آن توقف تولید پروستاگلاندین می‌باشد. آنزیم سیکلواکسیژناز به دو ایزوform به نامهای COX-1 و COX-2 وجود دارد. COX-1 در بیشتر سلول‌های نرمال و بافتها یافت شده، وظیفه سنتز پروستاگلوئیدهای محافظ سلول را به عهده دارد که این ترکیبات در حفظ فیزیولوژی نرمال مخاط گوارشی، کلیه، همچنین تنظیم فعالیت پلاکتها نقش دارند. آنزیم COX-2 به طور معمول در بافت وجود ندارد (به جزء کلیه‌ها) و تنها در هنگام صدمه بافتی و التهاب وارد عمل می‌گردد. COX-2 واسطه پاسخهای التهابی بوده، بطور عمده با تأخیر آزاد می‌شود، چرا که فعال شدن آن توسط ماکروفاژها، منوسیتها، سلولهای سینهویال، لکوترینها و فیبروبلاستها به یک تا سه ساعت زمان

کنترل دردهای با منشأ اندودنتیک، از دیدگاه دندانپزشک و بیمار حائز اهمیت ویژه‌ای است. دردهای با منشأ اندودنتیک ارتباط نزدیکی با پدیده‌های التهابی و ایمنی ناحیه پالپ و پری‌رادیکلار دارند، از این رو تجویز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) در کنترل دردهای اندودنتیک مؤثر است (۱). مکانیسم عمل داروهای NSAID به صورت مهار فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز و به دنبال آن توقف تولید پروستاگلاندین می‌باشد. آنزیم سیکلواکسیژناز به دو ایزوform به نامهای COX-1 و COX-2 وجود دارد. COX-1 در بیشتر سلول‌های نرمال و بافتها یافت شده، وظیفه سنتز پروستاگلوئیدهای محافظ سلول را به عهده دارد که این ترکیبات در حفظ فیزیولوژی نرمال مخاط گوارشی، کلیه، همچنین تنظیم فعالیت پلاکتها نقش دارند. آنزیم COX-2 به طور معمول در بافت وجود ندارد (به جزء کلیه‌ها) و تنها در هنگام صدمه بافتی و التهاب وارد عمل می‌گردد. COX-2 واسطه پاسخهای التهابی بوده، بطور عمده با تأخیر آزاد می‌شود، چرا که فعال شدن آن توسط ماکروفاژها، منوسیتها، سلولهای سینهویال، لکوترینها و فیبروبلاستها به یک تا سه ساعت زمان

COX-2) در مقایسه با Ibuprofen در کاهش دردهای پس از درمان اندو عنوان شده است(۶).
با توجه به محدودیت مطالعات موجود در رابطه با نقش Celecoxib در کنترل دردهای با منشا اندودنتیک، هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه اثرات ضد درد Celecoxib در مقایسه با Ibuprofen در کنترل درد ناشی از پرپودنتیت حاد اپیکال با استفاده از معیار VAS می‌باشد.

مواد و روشها

در این مطالعه کلینیکال، تک‌دوز و دوسوکور، تعداد ۳۰ بیمار از میان بیماران مراجعه کننده به بخش اندودنتیکس دانشکده دندانپزشکی رشت براساس معیارهای خاصی به شرح زیر انتخاب شدند:

- ۱- سن بیمار بین ۱۶-۶۵ سال
 - ۲- عدم مصرف داروی مسکن طی ۳ ساعت قبل از شروع مطالعه
 - ۳- عدم حساسیت به ترکیبات NSAID
 - ۴- عدم وجود مشکلات سیستمیک همانند بیماری‌های قلبی - عروقی، ناراحتی‌های گوارشی، نارسایی کبدی - کلیوی، بیماری‌های خونریزی دهنده، مشکلات انعقاد خون، حاملگی و شیردهی
 - ۵- قطعی شدن تشخیص AAP در اثر بیماری پالپ
 - ۶- توانایی بیمار در فهم کامل VAS
 - ۷- شدت درد مساوی یا بیشتر از ۵ براساس معیار VAS
- تمامی بیماران با شکایت اصلی درد دندان و به طور اورژانس به این مرکز مراجعه کرده بودند. پس از تأیید عدم وجود مشکلات سیستمیک، بیماران انتخاب شده تحت آزمایشات دقیق کلینیکال و رادیوگرافیک قرار گرفتند. در معاینات کلینیکال، آزمایش کلیدی حساسیت به دق و لمس برای تشخیص وجود پرپودنتیت حاد اپیکال انجام گردید. با توجه به

برای شروع اثر نیاز دارد. بسیاری از ترکیبات NSAID متداول همانند Naproxen و Aspirin، Ibuprofen، Ketoprofen دو آنزیم COX-1 و COX-2 را مهار می‌کنند، از این رو از نظر حفظ سلامت مخاط گوارشی، همچنین تداخل در عمل تجمع پلاکتی مشکل‌ساز می‌باشند. شاخه جدیدی از ترکیبات NSAID که به طور انتخابی آنزیم COX-2 را مهار می‌کنند، در عین ایجاد اثرات ضد درد، ضدالتهاب و ضد تب از بروز عوارض گوارشی و مشکلات پلاکتی پیشگیری می‌کنند. Celecoxib یکی از ترکیبات NSAID مهار کننده COX-2 است که در سال ۱۹۹۸ توسط انجمن دارویی آمریکا مورد تأیید قرار گرفت. این دارو دارای خواص ضد درد، ضدالتهاب و ضد تب بوده، معمولاً در درمان روماتوئید آرتريت، استئوآرتريت و Dysmenorrhea مورد استفاده قرار گرفته است. Celecoxib دوزهای درمانی باعث مهار آنزیم COX-2 نمی‌گردد، به همین دلیل تداخلی با وظایف پلاکتی و سلامت مخاط معده و روده ندارد(۲). با این وجود، به دلیل بروز عوارض گوارشی مختصر، احتیاط در مصرف داروهای مهار کننده COX-2 خصوصاً در بیماران با سابقه مشکلات گوارشی عنوان شده است(۱).
Celecoxib به دلیل دارا بودن برخی خصوصیات مطلوب مانند نیمه عمر طولانی پلاسمایی ۱۱ ساعت در مقایسه با NSAIDهای معمولی که نیمه عمری حدود ۴-۶ سال دارند، تجویز حداکثر دو دوز در روز و اثرات جانبی بسیار مختصر، در کنترل دردهای دندانی نیز بسیار مؤثر است(۳). در مطالعه Doyle و همکاران در سال ۲۰۰۲ اثرات مفید Celecoxib در کاهش درد پس از جراحی مولر سوم گزارش شده است(۴). علاوه بر این، افزایش مقدار COX-2 در پالپ‌های ملتهب در مقایسه با پالپ‌های نرمال، توجیهی بر لزوم مصرف داروهای مهار کننده COX-2 در کنترل دردهای اندودنتیک می‌باشد(۵).
در مطالعه Gopikrishna و همکاران در سال ۲۰۰۱ تأثیر بهتر Rofecoxib (ترکیب دیگری از داروهای NSAID مهار کننده

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک و پارامترهای کلینیکال و رادیوگرافیک ۳۰ بیمار شرکت کننده در این مطالعه در هر یک از دو گروه دارویی در جدول ۱ درج شده است.

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک، کلینیکال و تشخیصی بیماران شرکت کننده در مطالعه

جنس	مرد	۴۳٪
	زن	۵۷٪
سن	> ۲۳	
	< ۵۳	
وضعیت تأهل	مجرد	۳۰٪
	متأهل	۷۰٪
بیماریهای سیستمیک	بلی	۰٪
	خیر	۱۰۰٪
مشکلات پرودنتال	بلی	۵٪
	خیر	۹۵٪
بررسی‌های رادیوگرافیک	رادیولوسنسی اپیکال یا لترال	۱۷٪
	نرمال	۵۰٪
	PDL عریض شده	۳۳٪
حساسیت در طی لمس	بلی	۱۰۰٪
یا دق	خیر	۰٪

نتایج حاصل از آزمون Student's t به منظور مقایسه دو گروه مورد بررسی نشانگر موارد بود:

- میانگین شدت درد در دو گروه در مقطع زمانی قبل از تجویز دارو (A1) تفاوت معنی‌داری با یکدیگر ندارد که این امر نشانگر همسانی نسبی دو گروه از نظر میزان درد اولیه و به عبارت دیگر همسانی شرایط مقایسه می‌باشد.

- در مقاطع زمانی ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و ۷۵ دقیقه پس از تجویز دارو، با وجود این که میانگین عددی درد در گروه Celecoxib نسبت به گروه Ibuprofen کمتر است اما از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه وجود ندارد.

معاینات کلینیکال و رادیوگرافیک و بررسی وضعیت پالپ و پریدنتیوم، اگر علت درد غیر از AAP بود، بیمار از مطالعه خارج می‌شد. در نهایت تنها بیمارانی که درد ناشی از AAP به دنبال وجود التهاب یا نکروز پالپ قبل از شروع هر گونه درمان اندودنتیک داشتند، انتخاب شدند و مواردی که AAP به دنبال تحریکات مکانیکال یا شیمیایی ناشی از آماده‌سازی کانال یا خروج مواد پرکننده کانال به ناحیه پری‌رادیکولر ایجاد شده بود از مطالعه کنار گذاشته شدند.

در این مطالعه دو داروی Celecoxib (Cipla Ltd, Cobix, India) در کپسول‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی و Ibuprofen (Roozdaru, Iran) به شکل قرص‌های ۴۰۰ میلی‌گرمی مورد استفاده قرار گرفتند. به منظور مشابه‌سازی ظاهر دارو، هر یک از داروهای فوق در پوشش‌های قهوه‌ای رنگ (هلال احمر ایران) قرار داده شدند و با استفاده از روش Block Randomization دو دارو در دو جعبه جداگانه قرار گرفتند و تحت کدهای مشخصی توسط شخص ثالث شناسایی شدند به طوری که نه بیمار و نه مجری تحقیق اطلاعی از محتوای داروی داخل پوشش نداشتند. ابتدا شدت درد اولیه بیمار (قبل از تجویز دارو) براساس معیار VAS ثبت گردید. پس از آن بیماران در دو گروه ۱۵ نفری، به طور تصادفی تحت تجویز کپسول‌های حاوی دارو قرار گرفتند. سپس در مقاطع زمانی مشخص پس از تجویز دارو (۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۷۵ و ۹۰ دقیقه) مجدداً شدت درد بیمار براساس معیار VAS سنجیده شد. در طول مطالعه، بیمار از نظر عوارض جانبی احتمالی (اعم از گوارشی و قلبی - عروقی) دو دارو مورد بررسی قرار می‌گرفت. پس از اتمام دوره آزمایش، بیمار تحت درمان اورژانس اندودنتیک قرار می‌گرفت. اطلاعات بدست آمده از هر بیمار و در هر مقطع زمانی به وسیله آزمون Student t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

این مطالعه معیار VAS بود. دقت و اعتبار این معیار، قابلیت تکرار آن (Reproducibility)، فهم آسان توسط بیمار و عدم وابستگی به زبان خاص، باعث کاربرد وسیع و گسترده این معیار در تحقیقات و مطالعات مختلف گردیده است (۹، ۸، ۶).

همسانی نمونه‌های منتخب از نظر الگوی درد اولیه بیمار از عوامل دیگری بود که موجب دقت و اعتبار بیشتر این مطالعه گردید. به عبارت دیگر کلیه بیماران مورد آزمایش چه از نظر الگوی خاص درد (پریودنتیت حاد اپیکال که دردی است مشخص و قابل لوکالیزه کردن بر روی دندان خاص) و چه از نظر دشت اولیه درد بیمار (تنها بیماران با $VAS > 5$ در مطالعه وارد شدند) شرایط مشابهی داشتند. همانگونه که در جدول ۲ دیده می‌شود تفاوت آماری معنی‌داری میان نمونه‌های انتخاب شده از نظر میزان درد اولیه (مقطع زمانی A1) وجود ندارد و این امر به جهت همسانی گروه‌های مورد مطالعه قابل توجه است.

در این مطالعه تجویز پلاسبو به دلایل اخلاقی در طرح تحقیق قرار نگرفت چرا که شدت درد بیماران منتخب به حدی بود که تجویز پلاسبو برای آنان مغایر با اصول اخلاقی محسوب می‌شد. در برخی مطالعات دیگر هم این مسأله مورد توجه قرار گرفته است.

نتایج حاصل از این تحقیق نشانگر آن است که هر دو داروی Celecoxib و Ibuprofen در تمام مقاطع زمانی باعث کاهش درد بیمار شده‌اند. میزان کاهش درد در دو گروه تا دقیقه ۷۵ تفاوت معنی‌داری با یکدیگر ندارد. به عبارت دیگر هر دو دارو دارای اثر معادل در کاهش درد بیمار بوده‌اند. اما در دقیقه ۹۰ تأثیر داروی Celecoxib در مقایسه با Ibuprofen بسیار بیشتر است که این تفاوت از نظر آماری نیز معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.01$). با توجه به اینکه حداکثر غلظت پلاسمایی Ibuprofen ۳۰-۱۵ دقیقه پس از تجویز و در مورد Celecoxib ۴-۲ ساعت پس از تجویز ایجاد می‌شود. Celecoxib در مقاطع

- در آخرین مقطع زمانی (۹۰ دقیقه پس از مصرف دارو) میانگین شدت درد در گروه Celecoxib نسبت به گروه Ibuprofen بسیار کمتر است به طوری که این تفاوت از نظر آماری نیز معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.01$).

جدول ۲- میانگین شدت درد در مقاطع زمانی مختلف

زمان	Ibuprofen	Celecoxib
۰	۷/۵۳	۷/۶۷
۱۵	۷/۲۰	۷/۰۷
۳۰	۶/۲۷	۵/۸۷
۴۵	۴/۸۷	۴/۶۰
۶۰	۳/۵۳	۲/۷۳
۷۵	۲/۲۷	۱/۴۷
۹۰	۱/۸۰	۰/۱۳

بحث

در چند سال اخیر لزوم استفاده از داروهای NSAID جدید که بواسطه مهار انتخابی آنزیم COX-2 اثرات درمانی بهتر و عوارض جانبی کمتری دارند مورد توجه برخی محققین بوده است. Celecoxib یکی از داروهای مهار کننده COX-2 است که بطور معمول در درمان بیماری‌های دردناک حاد یا مزمن، مشکلات دژنراتیو و یا التهابی همانند استئوآرتریت، روماتوئید آرتریت، دردهای ستون فقرات و دردهای قاعدگی تجویز می‌شود (۳، ۲). با وجود این که نقش این دارو در کنترل دردهای دندان‌دانی موضوع مورد بحث برخی مقالات بوده است، اما در غالب این مطالعات نقش Celecoxib در کنترل دردهای پس از جراحی مولر سوم مورد بررسی قرار گرفته است (۷، ۴). با توجه به محدودیت مطالعات پیرامون تأثیر داروهای مهار کننده COX-2 خصوصاً Celecoxib در کنترل دردهای اندودنتیک، در مطالعه حاضر نقش این دارو در کنترل دردهای با منشا پالپ و پری‌اپیکال مورد بررسی قرار گرفت. معیار سنجش درد در

یا بیماریهای ترومبومبولیک (TE) بدنبال استفاده از - داروی دیگر مهار کننده COX-2 (Rofecoxib) Vioxx - می‌باشد (۱۰)، اما نتایج مطالعات اخیر بروز عوارض قلبی - عروقی خاصی را بدنبال استفاده از Celecoxib عنوان نکرده‌اند (۱۱، ۱۲). با این حال لزوم رعایت موارد احتیاط بدنبال تجویز طولانی‌مدت داروهای مهار کننده COX-2 خصوصاً در بیماران با سابقه مشکلات سیستمیک ضروری می‌باشد (۱). با توجه به محدودیت مطالعات موجود در رابطه با نقش داروهای مهار کننده COX-2 خصوصاً Celecoxib در کنترل دردهای اندودنتیک، نتایج حاصل از این مطالعه در نوع خود منحصر به فرد می‌باشد. از این رو، لزوم انجام مطالعات بیشتر در رابطه با احتمال بروز عوارض جانبی به دنبال استفاده طولانی‌مدت از این دارو، همچنین نقش این دارو در کنترل دردهای اندودنتیک (اعم از دردهای قبل از شروع درمان و دردهای مرتبط با Flare Up پس از درمان) پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

براساس نتایج حاصل از این مطالعه داروی NSAID جدید به نام Celecoxib به دلیل مهار انتخابی آنزیم COX-2 نقش مؤثری در کنترل دردهای با منشا التهابی (پریودنتیت حاد اپیکال) دارد. علاوه بر این، اثرات درمانی قابل توجه با تعداد دوزهای تجویزی کمتر، استفاده از این دارو را برای بیماران با سهولت و راحتی بیشتری همراه می‌سازد. بر این اساس استفاده از این دارو به منظور کنترل دردهای اندودنتیک پیشنهاد می‌گردد.

زمانی A1-A6 اثراتی معادل Ibuprofen داشته است اما در مقطع زمانی آخر با نزدیک شدن به زمان حداکثر غلظت دارو تأثیر Celecoxib به یکباره افزایش می‌یابد به طوری که تفاوت معنی‌داری با Ibuprofen مشاهده می‌شود.

با بررسی گسترده متون هیچگونه مطالعه‌ای در رابطه با بررسی نقش Celecoxib در کنترل دردهای اندودنتیک یافت نشد. از این رو نتایج حاصل از این مطالعه با برخی مطالعات مشابه به شرح زیر قابل مقایسه است:

نتایج حاصل از مطالعه حاضر با نتایج حاصل از مطالعه Gopikrishna و Parameswaran (۲۰۰۳) که تأثیر طولانی‌تر Rofecoxib (مهار کننده COX-2) در مقایسه با Ibuprofen را در کنترل دردهای پس از درمان اندودنتیک مورد بررسی قرار دادند، مطابقت دارد. اما نتایج مطالعه حاضر با مطالعه Doyle و همکاران (۲۰۰۲) که تأثیر بهتر Ibuprofen نسبت به Celecoxib را در کنترل دردهای پس از جراحی مولر سوم گزارش کردند، در تضاد می‌باشد (۴). به نظر می‌رسد عواملی چون تفاوت در مدل درد مورد مطالعه (درد پس از جراحی مولر سوم) و عدم همسانی دوزهای تجویزی دارو (۴۰۰mg Ibuprofen، ۳-۴ دوز و ۱۰۰mg Celecoxib تک دوز) در مقایسه با مطالعه حاضر که در آن هر دو دارو به صورت تک دوز تجویز شدند از مهمترین علل تفاوت نتایج این دو مطالعه باشد.

در مطالعه حاضر هیچگونه عوارض جانبی در رابطه با دو دارو مشاهده نشد که این امر را می‌توان در ارتباط با تجویز تک دوز هر یک از داروها دانست. با وجود این که نتایج حاصل از برخی مطالعات نشانگر افزایش بروز انفارکتوس حاد میوکارد (AMI)

References

- Hargreaves KM: Endodontic Pharmacology. In: Cohen S, Burns RC, eds. Pathways of the pulp. 8th Ed. St. Louis: The CV Mosby Co. 2002;Chap18:671.

2. Roberts LJ, Morrow JD: Analgesic – Antipyretic and anti – inflammatory agents and drugs employed in treatment of gout. In: Goodman DJ, Gilman AG: The pharmacologic basis of therapeutics. 10th Ed. New York: The McGraw-Hill Co. 2001;Chap27:687-715.
3. Martindale 2002: The complete drug references, Pharmaceutical press. 35th Ed. Chicago, USA, 2002;1:22.
4. Doyle G, Jayawardena S, Ashraf E, Cooper SA: Efficacy and tolerability of non-prescription Ibuprofen versus Celecoxib for dental pain. J Clin Pharmacol 2002;42:912-9.
5. Nakanishi T, Shimuzu H, Matsuo T: Immunohistochemical analysis of Cyclooxygenase – 2 in human dental pulp. J Dent Res 1999;78:142(Abs).
6. Gopikrishna V, Parameswaran A: Effectiveness of prophylactic use of Rofecoxib in comparison with Ibuprofen on postendodontic pain. J Endod 2003;29:62.
7. Khan AA, Brahim JS, Rowan JS, Dionne RA: In vivo selectivity of a selective COX-2 inhibitor in the oral surgery model. Clin Pharmacol Ther 2002;72:44.
8. Sadeghein A, Shahidi N, Dehpour AR: A comparison of Ketorolac Tromethamine and Acetaminophene Codeine in management of acute periodontitis. J Endod 1999;25:257.
9. Nekoofar MH, Sadeghipanah M, Dehpour AR: Evaluation of Meloxicam (a COX-2 inhibitor) for management of postoperative endodontic pain: Double blind placebo – controlled study. J Endod 2003;29:634.
10. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al: Relation between selective cyclooxygenase – 2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. Circulation 2004;109:2068-73.
11. Clark DW, Layton D, Shakir SA: Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Drug Saf 2004;27:427-56.
12. White WB, Faich G, Borer TS, Makuck RW: Cardiovascular thromboembolic events in arthritis trials of COX – 2 inhibitor Celecoxib. Am J Cardiol 2003;15:411-8.