

مقایسه اثرات تسکینی استامینوفن کدئین و استامینوفن کدئین- کافئین در دردهای ارتودنسی و میزان تاثیر آنها در حرکت دندان

ولی ا... آرش (DDS)* علی اکبر مقدم نیا (Ph.D.)** مریم عموزاده (DDS)***

چکیده

سابقه و هدف : کنترل درد حین درمان های ارتودنسی یکی از خواسته های مهم پزشک و بیمار است. از طرف دیگر تغییر در حرکت دندان در هنگام استفاده از مسکن ها نیز از نظر ارتودنسی مطلوب نمی باشد. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه اثر تسکینی استامینوفن کدئین تنها و استامینوفن کدئین به همراه کافئین در دردهای ارتودنسی و بررسی میزان تاثیر آنها در حرکت ارتودنتیک دندان ها می باشد.

مواد و روش ها : این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو ناآگاه بر روی ۱۸ نفر از بیماران داوطلب ارتودنسی ثابت جهت بررسی درد و حرکت دندان انجام شد. بیماران در دو گروه استامینوفن کدئین (۳۰۰mg+ ۲۰ mg) و استامینوفن کدئین + کافئین (۴۰mg) قرار گرفتند. به بیماران دو دوز دارو، دوز اول ۰/۵ ساعت قبل و دوز دوم ۸ ساعت بعد از جایگذاری chain برای حرکت دیستالی دندان نیش (Canine) تجویز شد. سپس میزان درد در این بیماران با استفاده از مقیاس VAS خطی ده سانتی متری اندازه گیری شد. فاصله بین دندان های نیش و آسیاب کوچک (Premolar) دوم قبل از جایگذاری chain دو طرفه فک بالا و نیز در روزهای هفتم و چهاردهم به منظور تعیین میزان حرکت دندانی اندازه گیری شد.

یافته ها : در روند تغییرات درد، تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده شد ($p=0/048$) و استامینوفن کدئین + کافئین اثر ضد دردی با سرعت بیش تری ایجاد کرد. بیش ترین اختلاف در میزان کنترل درد بین دو گروه، ۶ ساعت بعد از درمان رخ داد و از روز دوم به بعد، شدت درد در هر گروه کاهش یافت. حد اکثر شدت درد در گروه استامینوفن کدئین بر اساس مقیاس VAS $4/67 \pm 0/96$ (Mean $\pm$ SEM) و در گروه استامینوفن کدئین کافئین $2/44 \pm 0/67$ بود که در هر دو گروه ۱۷ ساعت بعد از جایگذاری Chain روی داد. در میزان حرکت دندان در دو گروه، اختلاف معنی داری مشاهده نشد. **استنتاج :** کافئین باعث افزایش اثر ضد دردی استامینوفن کدئین گردید اما تغییری در میزان حرکت مشاهده نشد. بنابراین برای کاهش دوز و عوارض جانبی احتمالی داروهای ضد درد از جمله استامینوفن در درمان های ارتودنسی، مصرف همزمان کافئین توصیه می شود.

واژه های کلیدی : کافئین، استامینوفن کدئین، ارتودنسی، حرکت دندان

* استادیار ارتودنسی دانشگاه علوم پزشکی بابل

** دانشیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ✉ بابل : دانشگاه علوم پزشکی بابل، گروه فارماکولوژی،

*** دندانپزشک عمومی

📅 تاریخ دریافت : _____ تاریخ انجام اصلاحات : _____ تاریخ تصویب : _____

مقدمه

کنترل درد حین درمان‌های ارتودنسی، خواسته حیاتی پزشکان و بیماران می‌باشد. تحقیقات محدودی برای کنترل دردهای ارتودنسی صورت گرفته است. بیماران، درد را به عنوان یکی از بدترین جنبه‌های درمان‌های ارتودنسی و بهترین دلیل برای عدم ادامه درمان توصیف می‌کنند و در مقایسه با دردهای مربوط به کشیدن دندان، شیوع (Incidence) و شدت (Severity) دردهای ارتودنسی را بیش‌تر می‌دانند. افراد مختلف، پاسخ متفاوتی به درد می‌دهند که به نظر می‌رسد به خاطر تفاوت آستانه درد در آن‌ها باشد. اثرات سن، جنس و بزرگی نیرو در دردهای ارتودنسی مشخص نشده است (۱).

اطلاعات داروشناسی اندکی در مورد رابطه موجود بین رژیم‌های دارویی و درمان ارتودنسی در دسترس می‌باشد. در مورد استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) مانند ایبوپروفن و آسپرین، اختلاف آرا وجود دارد. بعضی مطالعات تجربی روی حیوانات نشان می‌دهند که NSAID ممکن است مانع سرعت (rate) مطلوب حرکت شود. اما نتایج متفاوتی در مطالعات بالینی گزارش شده‌اند (۳،۲).

از آنجایی که پروستاگلاندین‌ها در حرکت دندان مداخله می‌کنند و نیز داروهای NSAIDs مانع تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها می‌گردند (۴) ممکن است مانع سرعت مطلوب حرکت دندان شوند. لذا استفاده از فراورده‌های دیگری که اثرات ضد التهابی برجسته‌ای ندارند و به طور مرکزی عمل می‌کنند؛ همانند استامینوفن، برای کنترل درد در ارتودنسی بدون اثر واضح بر حرکت دندان، ارجحیت دارند (۲). بر اساس یافته‌های اخیر، کافئین بر خلاف داروهای NSAIDs ممکن است سبب مهار گسترش آسیب‌های حاد مخاط معده شود (۵،۶). مطالعات نشان داده‌اند که

استامینوفن اثر قابل توجهی بر حرکت دندان ندارد، در حالی که آسپرین و ایبوپروفن سبب کاهش حرکت می‌شوند (۵،۱)، که برای اعمال ارتودنسی مناسب نمی‌باشند. لذا می‌توان استامینوفن را داروی ضد درد مناسبی برای کاهش ناراحتی‌های مرتبط با اعمال ارتودونتیک دانست (۷). با توجه به این که کافئین سبب افزایش تحرک دستگاه گوارش می‌شود (۸،۶)، احتمالاً می‌تواند با افزایش سرعت جذب، منجر به بهبود بازدهی بدنی داروهای چون استامینوفن کدئین گردد. اثرات تداخلی کافئین و ایبوپروفن و استامینوفن قبلاً به اثبات رسیده است (۵،۸).

با توجه به مصرف فراوان فراورده‌های استامینوفن حاوی کدئین در ایران و با توجه به اثرات تداخلی کافئین، این مطالعه با هدف مقایسه اثرات ضد دردی استامینوفن کدئین تنها و به همراه کافئین برای کنترل دردهای ارتودونتیک و اثر بر حرکت دندان انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سو ناآگاه انجام گردید.

داروها:

داروهای مورد استفاده در این تحقیق، استامینوفن (۳۲۵ میلی گرم) کدئین (۲۰ میلی گرم تهیه شده از تولیدات ساخت داخل) و کافئین (۴۰ میلی گرم از شرکت سیگما) بود.

بیماران:

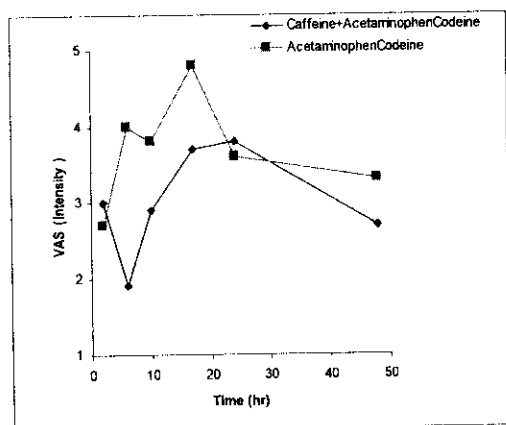
این مطالعه بر روی ۲۲ نفر و در دو گروه انجام گردید. چهار نفر از شرکت کنندگان بنا به دلایل شخصی از مطالعه خارج شدند. هیچ کدام از افراد،

ناپارامتری Mann-Whitney و Kruskal-Wallis نیز استفاده به عمل آمد. اختلاف بین داده با $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

الف) آزمون سنجش درد:

نتایج بررسی VAS در دو گروه دریافت کننده استامینوفن کدئین تنها و استامینوفن کدئین + کافئین در نمودارهای شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است. با توجه به نمودار شماره ۱، مشخص می‌شود که شدت درد در گروه کافئین در ساعت ششم بعد از جایگذاری Chain، به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه استامینوفن کدئین تنها کاهش یافته است. مقایسه زمان ساعت ششم درد با استفاده از آزمون Mann-Whitney نشان داد که کاهش شدت درد در گروه کافئین به طور معنی‌داری با گروه دیگر وجود دارد ($p = 0/03$). در گروه استامینوفن کدئین تنها، شدت درد تا ساعت ۱۷ پس از مصرف، نسبت به گروه کافئین، سیر صعودی را طی کرده است (نمودار شماره ۱).



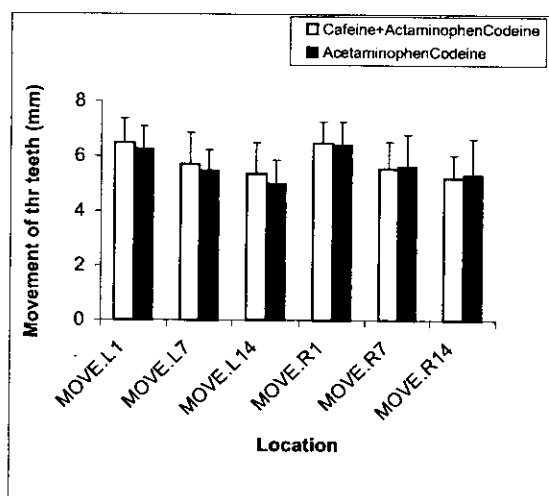
نمودار شماره ۱: مقایسه شدت درد بر اساس مقیاس VAS در دو گروه بر حسب زمان سنجش درد. تفاوت دو گروه در زمان ساعت شش معنی دار است ($p = 0/03$).

بیماری سیستمیک یا موارد منع مصرف استامینوفن کدئین و کافئین را نداشتند. بیماران در محدوده سنی ۱۶-۱۲ سال بوده و از چند ساعت قبل از شروع درمان، داروی ضد درد و آنتی‌بیوتیک دریافت نکردند. ضمناً بیماران دارای درد دندان نیز نبودند. آنان قادر به خواندن، درک و تکمیل پرسشنامه بودند و قبلاً تحت درمان ارتودونسی قرار نگرفته بودند. پس از کشیدن فک بالا از Chain (وسیله الاستیک سه حلقه‌ای برای اعمال فشار کنترل شده در ارتودونسی) بین دندان نیش و آسیاب کوچک دوم به صورت دو طرفه استفاده شد. بنا به توصیه کارخانه سازنده (شرکت دنتاروم، آلمان) زمان استفاده از این Chain دو هفته می‌باشد. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول، استامینوفن کدئین تنها و گروه دوم، استامینوفن کدئین به همراه کافئین دریافت نمودند. از بیماران خواسته شد تا میزان درد خود را در ساعت‌های ۱۷، ۲۰، ۲۴، ۲۶، ۳۰، ۳۴، ۳۸ و ۴۲ ساعت پس از جایگذاری Chain تعیین کنند. فاصله بین دندان‌ها توسط کولیس ورنیه دیجیتالی (با دقت ۰/۰۲ میلی‌متر) اندازه‌گیری و ثبت گردید. همین کار یک هفته و دو هفته بعد از گذاشتن Chain تکرار شد. تمامی تست‌های سنجش درد بر اساس معیار سنجش VAS ۱ انجام شد.

آمار:

داده‌ها در جداولی جمع‌آوری شده و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS مورد بررسی قرار گرفتند. برای تعیین توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شده و نشان داده شد که داده‌ها از یک توزیع هنجار برخوردار هستند. داده‌ها با آزمون‌های Repeated Meseurement، آزمون T و مجذور کای دو مورد تحلیل قرار گرفتند. همچنین برای مقایسه دو روش، علاوه بر آزمون T از آزمون‌های ANOVA post hoc Tukey و آزمون‌های

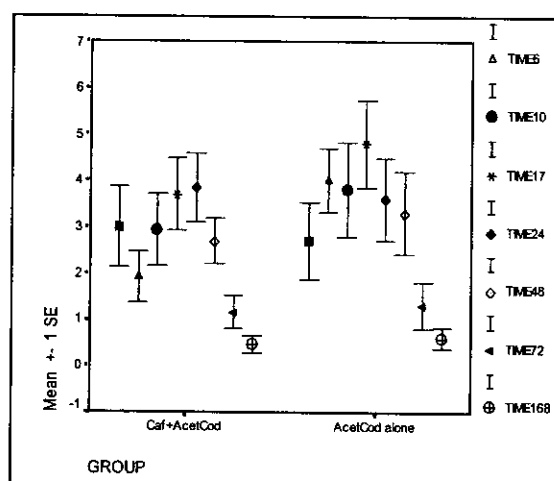
دندانی در روزهای ۱، ۷ و ۱۴ پس از جایگذاری Chain در هیچ یک از نقاط تلاقی دو گروه، تفاوت معنی داری ندارد؛ به عبارت دیگر کافئین نتوانست یافته های حرکت دندانی نسبت به گروه فاقد کافئین را تغییر دهد (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: مقایسه میزان حرکت دندانی (بر حسب میلی متر) در روزهای اول، هفتم و چهاردهم پس از جایگذاری Chain در دو گروه مطالعه در محل (location) دندان های سمت راست و چپ. L:left، R:right، ۱، ۷ و ۱۴، منظور روزهای اول، هفتم و چهاردهم بعد از قرار دادن Chain است.

همچنین با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه با آزمون Tukey post hoc، مقایسه ای در مورد حرکت دندانی در داخل گروه های درمانی صورت گرفت. مقایسه نقاط حرکت در روزهای اول، هفتم و چهاردهم پس از جایگذاری Chain در داخل گروه کافئین تفاوت معنی داری را نشان داد ($p = 0.02$). البته چنین نتیجه ای نیز در یافته های داخل گروهی گروه درمانی فاقد کافئین نیز مشاهده گردید. آزمون Tukey در مورد حرکت دندانی در گروه کافئین نشان داد که فقط میزان حرکت دندان های چپ در روز اول با راست در روز چهاردهم و راست روز اول با راست روز چهاردهم اختلاف

توزیع Mean Rank نقاط مختلف در مقاطع زمانی مورد استفاده در گروه های درمانی نیز تفاوت قابل توجهی را در دو گروه نشان می دهد. این تغییرات در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. مقایسه داخل گروهی گروه استامینوفن کدئین تنها، با استفاده از آزمون آماری ناپارامتری Kruskal-Wallis نشان داد که تغییرات با تفاوت معنی داری بروز نموده اند ($p = 0.007$). همچنین با استفاده از این آزمون در گروه کافئین نیز چنین تغییرات معنی داری به طور داخل گروهی و در مقایسه با نقاط مختلف دیده شده است ($p = 0.002$). این مقایسه نشان داد که تغییرات در مقاطع زمانی، از تصویر معنی داری در هر گروه تبعیت می کند.



نمودار شماره ۲: توزیع Mean Rank شدت درد در دو گروه بر حسب زمان های اندازه گیری (بر حسب ساعت) مقیاس VAS در دو گروه مورد مطالعه. مقایسه داخل گروهی در هر گروه تفاوت های معنی داری نشان می دهد.

ب) وضعیت حرکت دندانی:

یافته های مربوط به سنجش حرکت دندانی در نمودار شماره ۳ خلاصه شده اند. آزمون آماری T-test در مقایسه محل های مورد سنجش در دندان ها از نظر حرکت دندانی به صورت دو به دو نشان داد که حرکت

اثرات مشابهی را با داروهای ضد درد تنها ایجاد می کنند (۱۳۸). در حالی که تعداد دیگری از محققین نشان داده اند که کافئین اثرات ضد دردی NSAIDs را تقویت می کنند (۵، ۱۴۸، ۱۵). یافته های این مطالعه و مطالعه قبلی در مورد درد اندودونتییک (۱۶) نیز با یافته های موافق همخوانی دارد. این مسأله به وضوح در نمودارهای شماره ۱ و ۲ استناد شده است. به هر حال بر اساس مطالعات موافق فراوانی که در مورد اثرات مثبت کافئین در تقویت اثرات ضد دردی NSAIDs در دست است، کافئین عملاً به عنوان یک عامل کمکی موثر شناخته شده است (۱۰). این مشاهدات نشان می دهند که افزودن کافئین به داروهای ضد درد نه تنها اثرات ضد دردی را افزایش می دهد بلکه تصویر عوارض جانبی آن ها را نیز اصلاح می نماید.

ممکن است کافئین هم با تداخل اثر فارماکوکینتیکی و هم فارماکودینامیکی سبب افزایش اثرات ضد دردی NSAIDs شود (۸). در مدل های حیوانی درد نشان داده شد که کافئین حتی به تنهایی می تواند سبب بروز اثر Antinociceptive و اثر ضد درد قابل توجهی گردد. بعضی از گزارش ها نشان می دهند که مصرف سیستمیک آن منجر به اثرات Antinociceptive در آستانه درد می شود (۱۷، ۱۸). ولی برای بروز اثرات ضد دردی ذاتی کافئین در آزمون hot-plate نیاز به دوزهای بسیار بالاتر از دوز همراه کمکی با NSAIDs است (۱۸، ۱۹). هر چند کافئین به تنهایی در مدل های حیوانی سبب اثرات ضد دردی می شود، اولاً در مقادیر بالا و ثانیاً تحت شرایط خاص، این اثرات را بروز می دهد. البته این مسأله در انسان به اثبات نرسیده است. در واقع مشخص نیست که اثرات تقویتی در انسان ممکن است حاصل جمع اثرات کافئین به تنهایی و یا اثرات ترکیب کافئین و NSAIDs باشد.

غیر از اثر ذاتی فارماکودینامیکی، ممکن است اثرات فارماکوکینتیکی کافئین نیز در این امر دخیل

معنی داری نشان داده است ($p=0/018$). علاوه بر این در گروه استامینوفن کدئین تنها فقط در نتایج میزان حرکت دندانی سمت راست روز اول با چپ روز چهاردهم اختلاف معنی داری وجود داشته است ($p=0/033$). این تفاوت های داخل گروهی درحالی است که بین گروه های مطالعه، تفاوتی دیده نمی شود.

بحث

در این مطالعه مشخص شد که کافئین موجود در ترکیب استامینوفن کدئین سبب می شود تا اثرات ضد دردی در مقایسه با استامینوفن کدئین تنها در ساعت ششم زودتر ظاهر شده و از میزان درد به طور قابل ملاحظه ای کاسته شود. در حالی که در گروه استامینوفن تنها تا ساعت ۱۷ پس از جایگذاری Chain از شدت درد کاسته نشد. این تغییر مربوط به اعمال اثرات کافئین در افزایش اثرات ضد دردی استامینوفن کدئین می باشد. کافئین به طور گسترده ای به عنوان یک داروی کمکی برای داروهای ضد درد مصرف شده است (۹ تا ۱۲). فرمولاسیون های حاوی ترکیبات کافئین با تعداد متنوعی از داروهای NSAIDs تا کنون ساخته و وارد بازار شده اند. در گذشته نیز در ایران فرمولاسیون های حاوی کافئین مثل قرص های A.C.A یا آکسار و یا قرص ارگوتامین c که حاوی کافئین می باشد، تهیه و وارد بازار شده بودند. اخیراً نیز کپسول های معروف به Novafen (حاوی استامینوفن، ایبوپروفن و کافئین) نیز وارد بازار دارویی ایران شده است که اتفاقاً مورد استقبال نیز قرار گرفته است. هر چند تصور می شود که کافئین یک داروی کمکی برای بهبود فاکتورهای فارماکوکینتیکی داروهای دیگر می باشد (۸)، توانایی آن برای افزایش عملی پاسخ به داروهای ضد درد NSAIDs مورد توجه تمامی محققین نیست. مطالعات بالینی انجام شده در سال های دهه ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰ نتایجی را به دست داده اند که نشان می دهد ترکیبات حاوی کافئین و NSAIDs

دید شده است (۱). در مطالعه Ngan (۱۹۹۴) نیز از روز دوم به بعد درد و ناراحتی کاهش یافته است (۶).

از آنجایی که لازمه کنترل درد طی درمان‌های ارتودنسی، استفاده از داروهای ضد درد می‌باشد، بدیهی است باید دارویی انتخاب شود که مانع حرکت دندان نشود. بررسی نشان داد اختلاف معنی‌داری در میزان حرکت دندان در روزهای هفتم و چهاردهم پس از جایگذاری chain بین دو گروه درمانی وجود ندارد. استامینوفن اگرچه تا حدی سنتز PG محیطی را مهار می‌کند، بر حرکت دندان تأثیر نمی‌گذارد. این موضوع توسط مطالعات بسیاری به اثبات رسیده است (۴). از آنجایی که کافئین نیز فعالیت مهار استامینوفن را در سیکلواکسیژناز بافتی زیاد نمی‌کند (۸)، در میزان PG تغییری حاصل نشده و در نتیجه حرکت دندان تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد.

براساس این بررسی، رژیم‌های درمانی مورد استفاده در حرکت دندان تأثیر معنی‌داری نداشته و به نظر می‌رسد برای نشان دادن اثر دقیق این رژیم‌ها بر حرکت، مطالعات بیش‌تری نیاز باشد. بنابراین به نظر می‌رسد به خاطر اثر کافئین در بهبود روند تسکین درد و نیز بی‌تأثیر بودن آن در حرکت بهتر باشد در درمان‌های ارتودنسی از کافئین به عنوان داروی کمکی استفاده شود تا از طرفی هم بتوان دوز داروی ضد درد را نسبتاً پایین نگه داشت و لذا از عوارض جانبی احتمالی آن کاست و هم به بروز اثرات ضد دردی و تسکینی در بیماران سرعت بخشید.

سپاسگزاری

بدین وسیله از مساعدت جناب آقای محمود حاجی احمدی و زحمات بی‌دریغ خانم ذاکر عباسی (در بخش فارماکولوژی دانشگاه)، خانم غضنفری و کارکنان محترم درمانگاه ارتودنسی دکتر آرش تشکر می‌گردد.

باشد. گزارش‌های زیادی وجود دارند که نشان می‌دهند کافئین غلظت پلاسمایی آسپیرین را افزایش می‌دهد (۱۲،۲۰). در واقع کافئین سبب افزایش بازدهی بدنی داروهای NSAIDs، با افزایش جذب یا کاهش حذف این داروها می‌شود (۱۰). این مسأله ممکن است مبتنی بر مشاهداتی باشد که نشان می‌دهد کافئین اسیدیت گوارشی و جریان خون کبدی و معدی را تغییر می‌دهد (۲۲،۲۳). به هر حال افزایش اثرات ضد دردی NSAIDs و نیز داروهای ضد درد دیگر را در حضور کافئین می‌توان به افزایش اثرات فارماکودینامیکی یا کینتیکی نسبت داد. هرچند توجیه کینتیکی، بیش‌تر مورد قبول محققین قرار گرفته است. علاوه بر این با توجه به مهار آسیب‌های حاد گوارشی NSAIDs در حضور کافئین، این امکان وجود دارد که در حضور کافئین، مقادیر بالاتری استفاده شود. با توجه به یافته‌های این مطالعه، خصوصاً اثر قابل توجه ضد دردی در ساعت ششم در مقایسه با گروه استامینوفن کدئین تنها، می‌توان این اثر افزایشی را عمدتاً ناشی از تداخل فارماکوکینتیکی کافئین دانست که در این جا قابل توجیه است.

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که حداکثر شدت درد در هر دو گروه درمانی، ۱۷ ساعت بعد از جایگذاری chain رخ می‌دهد که شاید علت آن کاهش غلظت خونی این داروها در این ساعت و یا این‌که شدت خیلی بالای درد به دلیل حرکات ارتودنتیک دندان باشد. همچنین از پایان روز دوم تا روز هفتم در هر دو گروه روند کاهشی در شدت درد مشاهده می‌شود که شاید علت این امر کاهش تدریجی میزان نیروی وارده توسط chain طی این روزها و یا تطابق پذیری بیماران باشد. این یافته با مطالعه Bernhardt و همکارانش (۲۰۰۱) مشابه بود. در مطالعه آن‌ها که با ایوپروفن درمانی (قبل و بعد از عمل) انجام شد، حداکثر شدت درد ۱۷ ساعت بعد از جایگذاری separator بوده و روند کاهش درد از روز دوم به بعد

فهرست منابع

- Bernhardt MK, Southard KA, Batterson KD, Logan HL, Baker KA, Jakobsen JR. The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 120(1): 20-7.
- Bergius M, Berggren U, Kiliaridis S. Experience of pain during an orthodontic procedure. *Eur J Oral Sci* 2002; 110(2): 92-8.
- Walker JB, Buring SM. NSAID impairment of orthodontic tooth movement. *Ann Pharmacother* 2001; 35(1): 113-5.
- Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 1996; 66(5): 339-49.
- McQuay HJ, Angell K, Carroll D, Moore RA, Juniper RP. Ibuprofen compared with ibuprofen plus caffeine after third molar surgery. *Pain* 1996; 66(2-3): 247-51.
- Ngan P, Wilson S, Shanfeld J, Amini H. The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994; 106(1): 88-95.
- Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod* 1997; 67(3): 231-6.
- Granados-Soto V, Castaneda-Hernandez G. A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors in the potentiation of the antinociceptive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by caffeine. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1999; 42(2): 67-72.
- Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 1984; 251(13): 1711-8.
- Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev* 1993; 45(1): 43-85.
- Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. *Drugs* 1995; 49(1): 37-50.
- Sawynok J, Reid A. Caffeine antinociception: role of formalin concentration and adenosine A1 and A2 receptors. *Eur J Pharmacol* 1996; 298(2): 105-11.
- Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartz N. Relief of pain by oral medications. A controlled evaluation of analgesic combinations. *JAMA* 1974; 229(1): 55-9.
- Forbes JA, Beaver WT, Jones KF, Kehm CJ, Smith WK, Gongloff CM, et al. Effect of caffeine on ibuprofen analgesia in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49(6): 674-84.
- Laska EM, Sunshine A, Zighelboim I, Roure C, Marrero I, Wanderling J, et al.

- Effect of caffeine on acetaminophen analgesia. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33(4): 498-509.
16. Madani ZS, Moghadamnia AA, Haji-Ahmadi M, Shafizadeh B. Comparison of analgesic effect of acetaminophen and acetaminophen codeine with or without caffeine in control of post acute apical periodontitis pain. *J Babol Univ Med Sci* 2002; 4(3): 23-27.
17. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. Caffeine induces central cholinergic analgesia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997; 356(5): 590-5.
18. Malec D, Michalska E. The effect of methylxanthines on morphine analgesia in mice and rats. *Pol J Pharmacol Pharm* 1988; 40(3): 223-32.
19. Siegers CP. Effects of caffeine on the absorption and analgesic efficacy of paracetamol in rats. *Pharmacology* 1973; 10(1): 19-27.
20. Thithapandha A. Effect of caffeine on the bioavailability and pharmacokinetics of aspirin. *J Med Assoc Thai* 1989; 72(10): 562-6.
21. Yoovathaworn KC, Sriwatanakul K, Thithapandha A. Influence of caffeine on aspirin pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1986; 11(1): 71-6.
22. Debas HT, Cohen MM, Holubitsky IB, Harrison RC. Caffeine-stimulated acid and pepsin secretion: dose-response studies. *Scand J Gastroenterol* 1971; 6(5): 453-7.
23. Onrot J, Shaheen O, Biaggioni I, Goldberg MR, Feely J, Wilkinson GR, et al. Reduction of liver plasma flow by caffeine and theophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40(5): 506-10.