

مقایسه اثر فنتانیل جلدی با مورفین وریدی بر درد بعد از عمل جراحی کانسر مری به روش ترانس هیاتال

پرویز امری مله^۱(MD)، ابراهیم علیجانپور^۱(MD)، نوین نیک بخش^۲(MD)*، نسیمه ثمرقندی^۳(MD)،

مصطفی اسماعیل نیا^۲(MD)، ثریا خفری^۴(PhD)

۱- گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- دانشگاه علوم پزشکی بابل

۴- گروه آمار زیستی و پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۲/۱۱/۲۶، اصلاح: ۹۲/۱۲/۱۵، پذیرش: ۹۳/۴/۴

خلاصه

سابقه و هدف: کنترل موثر درد پس از اعمال جراحی برای کاهش عوارض آن اهمیت بالایی دارد. در این مطالعه اثر فنتانیل جلدی با مورفین وریدی بر درد بعد از عمل جراحی کانسر مری به روش ترانس هیاتال مقایسه شده است.

مواد و روشها: این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور بر روی ۵۷ بیمار کلاس I و II انجمن بیهوشی آمریکا کاندید جراحی الکتیو کانسر مری به روش ترانس هیاتال که بصورت تصادفی به دو گروه (فنتانیل جلدی $F = M$ و مورفین M) تقسیم شدند، انجام گردید. در گروه F، یک چسب جلدی فنتانیل ($۵۰\mu\text{g/h}$) یک ساعت قبل از شروع القای بیهوشی به پوست قفسه سینه چسبانده شد. در گروه M در پایان جراحی ۴ میلی گرم مورفین وریدی تجویز شد. وضعیت درد، میزان فشار خون، تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس بیماران در طول ۷۲ ساعت بعد از عمل در ساعات ۰-۲، ۲-۴ و ۴-۶ بعد از آن هر ۶ ساعت اندازه گیری شد. در هر دو گروه در صورتی که نمره درد بیمار (براساس Visual Analogue Scale) بیش از ۳ شد، ۴ میلی گرم مورفین وریدی تزریق شد. در پایان میانگین میزان دریافت مورفین و نمره درد، میزان شیوع دپرسیون تنفسی، تغییرات فشار خون و ضربان قلب در دو گروه مقایسه شد. (IRCT:201110107752N1)

یافته ها: تعداد بیماران گروه فنتانیل و مورفین بترتیب ۲۹ و ۲۸ بیمار بود. دو گروه از نظر سن، جنس و وزن مشابه بودند. اثر بخشی فنتانیل جلدی در کاهش نمره درد پس از جراحی کانسر مری بروش ترانس هیاتال بهتر از گروه مورفین وریدی بود ($p < 0.01$). میانگین میزان مورفین تجویز شده در هر بیمار در گروه M ($۶۴ \pm ۳/۸۲\text{mg}$) و در گروه فنتانیل جلدی ($۲۰ \pm ۵/۶۳\text{mg}$) بوده است ($p < 0.05$). میزان شیوع دپرسیون تنفسی، تغییرات فشار خون و ضربان قلب در دو گروه تفاوت بارزی نداشت.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان می دهد که فنتانیل جلدی (TFP) یک روش موثر و مناسب در کاهش درد پس از عمل کانسر مری به روش ترانس هیاتال می باشد.

واژه های کلیدی: فنتانیل جلدی، مورفین، سرطان مری، مقیاس دیداری درد.

مقدمه

عوارض ریوی (کاهش سرفه، آتلکتازی و پنومونی) و عوارض گواشی (تهوع و استفراغ) می شود (۱-۳). روش های مختلفی برای کنترل درد پس از عمل وجود دارد. تجویز داروی مخدر و NSAID به صورت داخل وریدی، تجویز داروی مخدر در فضای ساب آراکتوئید، تجویز داروی مخدر یا بی حس کننده موضعی یا ترکیبی از این دو در فضای اپیدورال از راههای کنترل درد می باشند (۴-۷). استفاده از این روش ها عوارضی را برای بیماران ایجاد می کند. در مصرف

سرطان مری توموری مهاجم است که پیش آگهی بدی دارد و از علل عمده مرگ و میر ناشی از سرطان است. عمل جراحی موثرترین روش درمان سرطان مری است. جراحی سرطان مری به دو روش ترانس هیاتال و ترانس توراسیک انجام می شود. روش جراحی ترانس هیاتال بسیار دردناک است. درد پس از عمل یکی از مشکلات اساسی این بیماران است. درد حاد پس از عمل باعث بروز عوارض قلبی عروقی (تاکیکاردی، افزایش فشار خون، بیماری ایسکمیک قلبی)،

این مقاله حاصل پایان نامه نسیمه ثمرقندی دانشجوی پزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۰۳۲۳۲۳ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر نوین نیک بخش

آدرس: بابل، بیمارستان شهید بهشتی، گروه جراحی، تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۵۲۰۷۱

Email: novinsu@hotmail.com

(۰-۱۰) توسط پرسنل آشنا به تحقیق اندازه گیری شد. در این معیار عدد صفر نشان دهنده عدم وجود درد و عدد ۱۰ نشان دهنده حداکثر دردی است که بیمار احساس می کند. در هر دو گروه در صورتی که نمره درد بیمار بیش از ۳ شد، ۴ میلی گرم مورفین وریدی تزریق شد. بیماران از نظر عوارض احتمالی مخدرها مثل خارش، استفراغ و سرگیجه نیز بررسی شدند. اطلاعات دموگرافیک دو گروه شامل جنس، سن، وزن و مدت عمل جراحی نیز ثبت شد. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و تست های آماری Student's T Test, Mann-Whitney-U و Anova Repeated Measurement مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

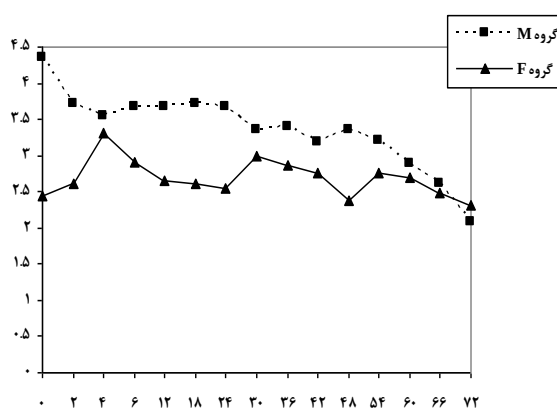
یافته ها

از ۵۷ بیمار مورد مطالعه ۳۸ نفر مرد و ۱۹ نفر زن بودند. تعداد بیماران در گروه فنتانیل ۲۹ و مورفین ۲۸ نفر بود. میانگین سنی در گروه فنتانیل $66/55 \pm 8/43$ سال و در گروه مورفین $60/32 \pm 12/42$ سال بود که اختلاف بین دو گروه از نظر سن معنی دار نبود.

جدول ۱. مشخصات فردی بیماران در دو گروه

گروه	فنتانیل جلدی (F)	مورفین وریدی (M)
	(mean±SD)	(mean±SD)
سن (سال)	$66/55 \pm 8/43$	$60/32 \pm 12/42$
جنس (مرد/زن)	۱۱/۱۸	۸/۲۰
وزن (کیلوگرم)	$62/97 \pm 10/29$	$63/86 \pm 6/6$
مدت عمل جراحی (دقیقه)	۱۵۸/۹۷	۱۶۴/۶۴

در بین دو گروه از نظر سن، جنس، وزن و مدت عمل جراحی نیز اختلاف آماری وجود نداشت (جدول ۱). در ساعات ۰، ۲، ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۰، ۳۶، ۴۲، ۴۸، ۵۴، ۶۰، ۶۶ و ۷۲ بعد از عمل در گروه فنتانیل بهتر از گروه مورفین بود ($p < 0.001$) و در بقیه زمان ها اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد (نمودار ۱).



زمان (ساعت) بعد از عمل جراحی

نمودار ۱. مقایسه میزان درد در ۷۲ ساعت بعد از عمل دو گروه مورفین و فنتانیل

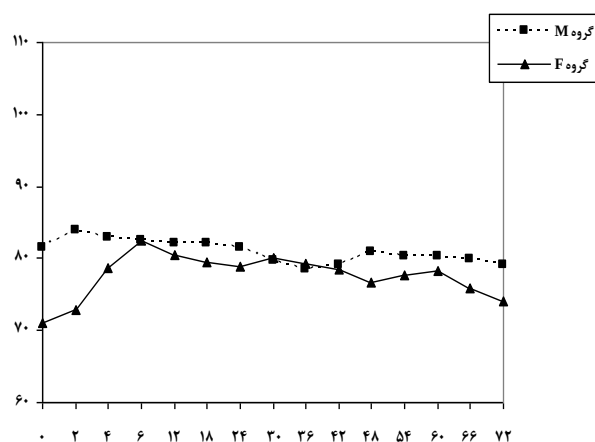
NSAID احتمال بروز نارسایی کلیه وجود دارد. با تجویز مخدرها مثل مورفین احتمال بروز عوارض تنفسی مثل دپرسن تنفسی زیاد است. در مورد تجویز دارو در فضای اپیدورال احتمال تزریق دارو در عروق اپیدورال و یا ایجاد عفونت در محل تزریق وجود دارد (۱۰-۵۰۵۰). فنتانیل یک اپیوئید صنعتی محلول در چربی و یک آگونیست گیرنده های مخدر Mu است. یکی از اشکال دارو پاتچ های پوستی است که قادر به آزادسازی مداوم مقدار معینی از فنتانیل در ساعت است. این برچسب های پوستی بر روی پوست قسمت خارجی و بالای بازو و یا بر روی قسمت قدامی - خارجی قفسه سینه چسبانده می شوند (۱۱-۱۳).

در این روش غلظت سرمی فنتانیل برای ۷۲ ساعت نسبتاً ثابت می ماند و هر دوز آن قادر است دوره بی دردی حدود ۷۲ ساعت ایجاد کند. از مزایای دیگر آن استفاده آسان از این روش و عدم نیاز به دسترسی وریدی و در نتیجه کاهش ریسک عفونت و همچنین راحتی بیشتر مریض است (۱۴ و ۱۵). فنتانیل جلدی به طور بالینی برای دردهای مزمن و دردهای ناشی از سرطان ها که به داروهای معمولی جواب نمی دهند مورد استفاده قرار گرفته و کارایی آن به اثبات رسیده است (۱۵ و ۱۳ و ۱۲ و ۱۱). ولی مطالعاتی که استفاده از آن را در دردهای حاد بعد از اعمال جراحی به خصوص جراحی کانسر مری به روش ترانس هیپاتال نشان دهد، بسیار کم است. در این مطالعه اثر فنتانیل جلدی (Transdermal Fentanyl Patch, TFP) با مورفین وریدی بر درد بعد از عمل جراحی کانسر مری به روش ترانس هیپاتال مقایسه شده است.

مواد و روشها

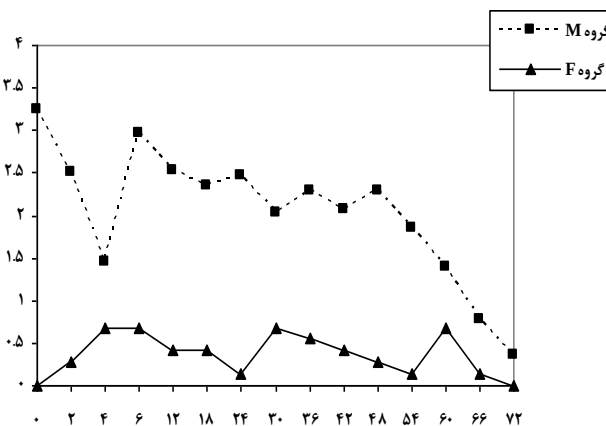
این مطالعه کارآزمایی بالینی با شماره ثبت IRCT:201110107752N1 بر روی ۵۷ بیمار ASA کلاس I,II در محدوده سنی ۸۰-۲۰ سال که کاندید جراحی کانسر مری به روش ترانس هیپاتال در مرکز آموزش درمانی آیت الله روحانی و شهید بهشتی از خرداد ۱۳۹۰ تا خرداد ۱۳۹۲ بودند، انجام شده است.

بیماران با حساسیت به مخدرها، ممنوعیت استفاده از Transdermal Fentanyl Patch، اعتیاد به مواد مخدر و الکل، دمانس و اختلالات روانی، بیماری های پوستی، بیماران باردار و مادران در دوران شیردهی از مطالعه خارج شدند. بیماران بصورت تصادفی به دو گروه (فنتانیل جلدی = F و مورفین = M) تقسیم شدند. بیماران هر دو گروه به مدت حداقل ۸ ساعت قبل از ورود به اتاق عمل NPO شدند و ماده مسکن و بی دردی دریافت نکردند. روش بیهوشی در هر دو گروه یکسان بود. در گروه فنتانیل جلدی (F)، یک چسب جلدی فنتانیل ($50 \mu\text{g/h}$) یک ساعت قبل از شروع القای بیهوشی به پوست قسمت قدامی - خارجی قفسه سینه چسبانده شد. در گروه M در پایان جراحی ۴ میلی گرم مورفین وریدی تجویز شد. بعد از اتمام جراحی کانسر مری بیماران هر دو گروه به ICU منتقل شده و زمان ورود آنها به ICU به عنوان زمان صفر محسوب شده و به مدت ۷۲ ساعت مورد بررسی قرار گرفتند. وضعیت درد، فشار خون سیستولیک (SBP)، فشار خون دیاستولیک (DBP)، تعداد تنفس در دقیقه (R.R) و تعداد ضربان قلب در دقیقه (H.R) در طول ۷۲ ساعت بعد از عمل در ساعات ۰-۲-۴-۶ و بعد از آن هر ۶ ساعت اندازه گیری شد. اندازه گیری متغیر درد با استفاده از معیار دیداری شنیداری (Visual Analogue Scales) یازده شماره ای



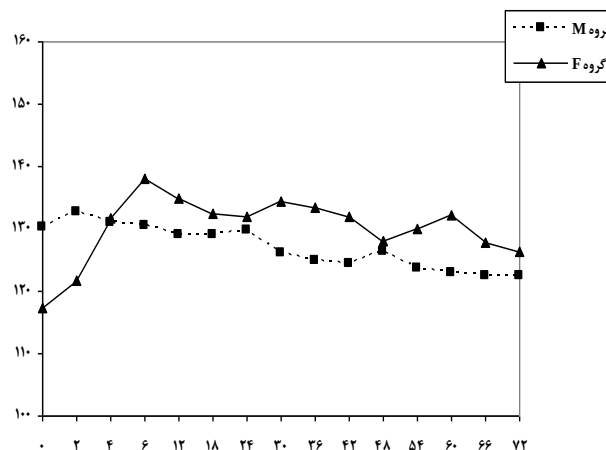
نمودار ۴: مقایسه تغییرات میانگین فشار خون سیستولیک در طی ۷۲ ساعت بعد از عمل جراحی کانسر مری را در دو گروه مورفین و فنتانیل

میزان مصرف مورفین در گروه فنتانیل کمتر از گروه مورفین بود و اختلاف آماری واضحی بین دو گروه در تمام ساعات بعد از عمل وجود داشت (نمودار ۲). ($p < 0.05$)



نمودار ۲: میانگین مصرف مورفین در دو گروه در طی ۷۲ ساعت بعد از عمل

متوسط مصرف مورفین در هر بیمار در گروه مورفین $64 \pm 3/82$ میلی گرم و در گروه فنتانیل $20 \pm 5/63$ میلیگرم بود و از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.05$). در کل میزان مصرف مورفین در گروه مورفین ۸۷۹ میلیگرم و در گروه فنتانیل جلدی ۱۶۰ میلیگرم بود. در طی ۷۲ ساعته که بیماران مانیتور شدند متوسط اشباع اکسیژن محیطی در هر دو گروه بالای ۹۴ درصد بود. دو گروه اختلاف معنی داری نداشتند. همچنین هیچکدام از آنها دچار تعداد تنفس کمتر از ۸ نشدند. در طی مطالعه، بیماران از نظر همودینامیک (ضربان قلب و فشار خون) با ثبات بودند و عوارض قلبی-عروقی مخدرا مانند افت شدید فشار خون و برادیکاردی شدید در آنها مشاهده نگردید. از نظر میانگین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد (نمودار ۳ و ۴).



نمودار ۳: مقایسه تغییرات میانگین فشار خون دیاستولیک در طی ۷۲ ساعت بعد از عمل جراحی کانسر مری را در دو گروه مورفین و فنتانیل

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر اثر بخشی فنتانیل جلدی در کاهش نمره درد پس از جراحی کانسر مری به روش ترانس هیپاتال بهتر از گروه مورفین وریدی بود. میانگین میزان مورفین تجویز شده در هر بیمار در گروه مورفین وریدی بیشتر از گروه فنتانیل جلدی بوده است. ترانس درمال فنتانیل پیچ (TFP) از سالها قبل به طور بالینی مورد استفاده قرار گرفته و در درمان دردهای مزمن و دردهای ناشی از انواع سرطان ها موثر بوده است (۱۶ و ۱۵). در مطالعه ای که توسط Minville و همکارانش بر روی ۳۰ بیمار که جراحی آرتروپلاستی هیپ انجام داده بودند، صورت گرفت. مشاهده شد که مصرف مورفین و معیار دیداری خطی درد به طور قابل توجهی در گروه اول کمتر از گروه دوم بود. از نظر RR, HR, BP در دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد (۱۷). در مطالعه ما بدلیل نداشتن وسایل PCA مورفین وریدی به صورت متناوب بر اساس درخواست بیمار تجویز شد و زمان چسباندن پیچ فنتانیل یک ساعت قبل از عمل بود ولی از نظر سایر متغیرها و روش کار مشابه بود. در این مطالعه نیز در گروه TFP میزان نمره درد و میانگین تجویز مورفین کمتر بوده است.

مطالعه دیگری که توسط Choi و همکارانش انجام شد. بیماران به دو گروه تقسیم شده و یک گروه در شب قبل جراحی پیچ فنتانیل و گروه دوم داروی پلاسبو دریافت کردند. پس از جراحی برای دو گروه علاوه بر اینها از مپریدین وریدی هم جهت کاهش درد استفاده شد. در گروهی که پیچ فنتانیل داشتند، میزان مپریدین دریافتی کمتر از گروه دوم که پلاسبو داشتند، بود و همچنین طبق معیار Numerical Rating Scale، میانگین نمره درد در گروه پیچ فنتانیل کمتر از گروه دوم بوده است (۱۸). تفاوت اصلی مطالعه حاضر استفاده از پتدین بجای مورفین بوده است. ولی روش کار کاملاً مشابه بود. بنابراین نتایج مطالعه ما نیز شبیه به این مطالعه بوده است. در مطالعه Yamazaki و همکارانش مشخص شد که میزان کاهش درد در بیمارانی که از پیچ فنتانیل استفاده کردند بیشتر از گروهی بود که از oxycodone خوراکی استفاده کردند (۱۹). گرچه در این

جلدی بروز می کند (۲۳ و ۲۲ و ۱۱). طول اثر فنتانیل ۷۲ ساعت می باشد. در نتیجه مصرف آن در جراحی هایی که درد بعد از عمل آن کمتر از این مدت است، توصیه نمی شود. زیرا ممکن است سبب بروز کاهش تهویه پس از بهبودی نسبی درد شود (۱). بیماران ما از نظر بروز اختلال در تهویه تحت نظر قرار گرفته بودند و در هیچ یک از آنها این عارضه بروز نکرد. علت اصلی اینکه ما تجویز مورفین وریدی به صورت دوز متناوب توسط پرستار براساس درخواست بیمار را با TFP مقایسه کردیم این است که تسهیلات کنترل درد توسط بیمار (patient controlled analgesia) در دسترس نیست. مورفین وریدی با دوز متناوب باعث تغییرات شدید سطح سرمی مورفین می شود ولی در گروه TFP سطح پلاسمایی فنتانیل به صورت مداوم و پایدار بوده و بی دردی بهتری می دهد.

محدویت اصلی مطالعه نداشتن وسایل استفاده از PCA جهت استفاده از مورفین وریدی بصورت مداوم و کنترل شده و مقایسه اثر بخشی فنتانیل جلدی با آن می باشد. یافته های مطالعه ما نشان داد که پیچ فنتانیل جلدی (TFP) یک روش موثر و مناسب در کاهش درد پس از عمل جراحی کانسر مری به روش ترانس هیپاتال می باشد. استفاده از (TFP) یک روش بی خطر و موثر در مقایسه با تجویز مورفین وریدی به صورت متناوب بر اساس درخواست بیمار می باشد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به دلیل حمایت مالی از تحقیق، همچنین از خانمها فاطمه دماوندی و حسینی سرپرستاران بخش ICU و تمامی همکارانی که در انجام این تحقیق ما را یاری دادند، تشکر و قدردانی می گردد.

مطالعه فنتانیل جلدی با اکسی کدون خوراکی در درد مزمن مقایسه شد ولی روش کار تفاوت بارزی نداشت و اثر بخشی فنتانیل جلدی مشخص شد. در مطالعه Park و همکاران میزان اثر بخشی و بی خطر بودن پیچ فنتانیل در ۶۵ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفت. طبق معیار اندازه گیری درد میزان درد این بیماران در حد moderate و severe بوده است. میانگین درد این بیماران قبل از درمان ۶/۷ بوده است. سپس پیچ فنتانیل برای این بیماران تجویز شد و به مدت ۱۲ هفته از نظر شدت و مدت و کیفیت دردشان مورد ارزیابی قرار گرفتند و پس از ۱۲ هفته میانگین درد در این بیماران به ۲/۵۸ رسید (۲۰).

در مطالعه دیگری که توسط Pereira و همکارانش جهت اثر بخشی فنتانیل جلدی بر کنترل درد بعد از توراکتومی بر روی ۱۵ بیمار انجام شد، فنتانیل جلدی تا ۷۲ ساعت بعد از جراحی میزان درد را کاهش داده و تنها در ۹ بیمار تزریق مپریدین وریدی به عنوان داروی بی دردی تجویز شد (۲۱). در مطالعه ما جهت بی درد سازی تکمیلی از مورفین استفاده شد و اکثر ساعات در بیمارانی که فنتانیل جلدی استفاده کرده بودند، کنترل درد بهتر و میزان مصرف مورفین کمتر بود. شایع ترین عوارض ناشی از فنتانیل شامل تهوع، استفراغ و یبوست می باشند. اما مهم ترین عارضه آن دپرنش تنفسی است که شیوع بیشتری در مرحله بعد از عمل (۴٪) نسبت به کاربرد آن در بیماران سرطانی ۲٪ دارد. TFP چندین مزیت دارد. از جمله اینکه قیمت کلی TFP کمتر از مورفین وریدی به صورت متناوب است. استفاده از TFP ساده بود و نیاز به پرستار مجرب ندارد. TFP نیاز به تجویز راه وریدی ندارد. بیمار راحت است و همچنین میزان شیوع عفونت کم است و بعضی از پژوهشگران معتقدند که TFP عوارض یبوست، تهوع و استفراغ و عدم تحمل آن کمتر از مورفین است. در بیماران جراحی عوارض تنفسی اغلب در طی ۲۴ ساعت اول پس از استفاده از فنتانیل

Comparison of Efficacy of Transdermal Fentanyl Patch and Intravenous Morphine on Postoperative Pain of Esophageal Cancer Surgery with Trans-Hiatal Approach

P. Amri Maleh (MD)¹, E. Alijanpour (MD)¹, N. Nikbakhsh (MD)^{2*}, N. Samarghandi (MD)³,
M. Esmaeilnia (MD)³, S. Khafri (PhD)⁴

1. Department of Anesthesiology, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran

2. Department of Surgery, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran

3. Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran

4. Department of Biostatistics & Social Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(9); Sep 2014; pp: 7-13

Received: Feb 15th 2014, Revised: Mar 6th 2014, Accepted: Jun 25th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Effective control of postoperative pain is very important to reduce its complications. This study was performed to compare the efficacy of trans-dermal fentanyl patch and intravenous morphine on postoperative pain of esophageal cancer surgery with trans-hiatal approach.

METHODS: In this double blind clinical trial study, 57 ASA class I-II patients who scheduled for elective esophageal cancer surgery with trans-hiatal approach were randomly divided into two groups (M=Morphine, F=Fentanyl patch). In a fentanyl group (F), a TFP (50 µg/h) was placed on chest wall skin one hour before the induction of anesthesia. In M group, morphine 4 mg was administrated at the end of surgery. Pain score, blood pressure, heart rate and respiratory rate in 0-2-4-6 and then every 6 hours for 72 hours after surgery were measured. In both groups 4mg intravenous morphine was administered to the patient if they had pain score (base of visual analogue scale) more than three. Finally, the mean amount of morphine, pain score, the incidence of respiratory depression, changes in blood pressure and heart rate in two groups was compared. (IRCT:20110107752N1)

FINDINGS: The numbers of patients in fentanyl and morphine groups were 29 and 28, respectively. The two groups were similar for age, gender and weight. The efficacy of TFP to reduce pain score after operation was better than the Morphine group ($p < 0.001$). The mean amount of prescribed morphine in M group was (64 ± 3.82 mg) and in F group (20 ± 5.63 mg) ($p < 0.05$). The incidence of respiratory depression, blood pressure and heart rate variation was not significant in two groups.

CONCLUSION: This study showed that the transdermal fentanyl patch (TFP) could be an appropriate and effective method to reduce postoperative pain of esophageal cancer surgery with trans-hiatal approach.

KEY WORDS: Transdermal fentanyl patch, Morphine, Esophagus cancer, Visual analogue scale.

Please cite this article as follows:

Amri Maleh P, Alijanpour E, Nikbakhsh N, Samarghandi N, Esmaeilnia M, Khafri S. Comparison of efficacy of transdermal fentanyl patch and intravenous morphine on postoperative pain of esophageal cancer surgery with trans-hiatal approach. J Babol Univ Med Sci 2014;16(9):7-13.

* Corresponding Author; N. Nikbakhsh (MD)

Address: Department of Surgery, Shahid Beheshti Hospital, Babol, I.R. Iran

Tel: + 98 11 32252071

E-mail: novinsu@hotmail.com

References

1. Amri Maleh P, Nikbakhsh N, Alijanpour E, Jabbari A. A clinical trial on post- thoracotomy pain management, Transdermal Fentanyl patch compared to intravenous morphine. *Health Med* 2013;7(8):2321-6.
2. Hurley RW, Christopher LW. Acute postoperative pain. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller's anesthesia*. 7th ed. Churchill Livingstone 2010; pp: 2757-81.
3. Nikbakhsh N, Amri P, Shakeri A, Shakeri A. Changes in blood pressure and heart rhythm during trans hiatal esophagectomy. *Caspian J Intern Med* 2012;3(4):541-5.
4. Heo BH, Pyeon TH, Lee HG, Kim WM, Choi JI, Yoon MH. Epidural infusion of morphine and levobupivacaine through a subcutaneous port for cancer pain management. *Korean J Pain* 2014;27(2):139-44.
5. Gottschalk A, Cohen S, Yang S, Ochroch EA. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology* 2006;104(3):594-600.
6. Slinger PD, Javier H. Anesthesia for thoracic surgery. In: Miller RD. *Anesthesia*. 7th ed. Churchill Livingstone 2010; pp: 1819-982.
7. Raeder J. Opioids in the treatment of postoperative pain: old drugs with new options? *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(4):449-52.
8. Ochroch EA, Gottschalk A. Impact of acute pain and its management for thoracic surgical patients. *Thorac Surg Clin* 2005;15(1):105-21.
9. Mattia C, Coluzzi F. Acute postoperative pain management: focus on iontophoretic transdermal fentanyl. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(1):19-27.
10. Sweetman SC. *Martindale: The complete drug reference*. 37th ed. London, England, UK: Pharmaceutical Press 2011; pp: 715- 19.
11. Weaver JM. Multiple risks for patients using the transdermal fentanyl patch. *Anesth Prog* 2014;61(1):1-2.
12. Duran A, Yıldırım O, Ocak T, Tekelioğlu UY. Respiratory arrest caused by abuse of Fentanyl patch: A case report. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2014;4(1):89-91.
13. Ibuki T. Transdermal fentanyl patch for the treatment of chronic intractable pain. *Masui* 2013;62(7):784-90.
14. Hemati K, Zaman B. Comparison of efficacy of transdermal fentanyl patch in treatment of chronic soft tissue cancer pain with placebo in a double-blind randomized clinical trial. *J Ilam Univ Med Sci* 2009;17(1):53-61. [in Persian]
15. Samala RV, Bloise R, Davis MP. Efficacy and Safety of a Six Hour Continuous Overlap Method for Converting Intravenous to Transdermal Fentanyl in Cancer Pain. *J Pain Symptom* 2014;48(1):132-6.
16. Schaaf T, Lyutenska M, Urban BW, Wittmann M. Direct effects of morphine but not of fentanyl-type opioids on human 5-HT_{3A} receptors in outside-out patch-clamp studies. *Eur J Pain* 2014; doi: 10.1002/j.1532-2149.
17. Minville V, Lubrano V, Bounes V, et al. Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: patient-controlled analgesia versus transdermal fentanyl patch. *J Clin Anesth* 2008;20(4):280-3.
18. Choi HS, Kim KO, Chun HJ, et al. The efficacy of transdermal fentanyl for pain relief after endoscopic submucosal dissection: a prospective, randomised controlled trial. *Dig Liver Dis* 2012;44(11):925-9
19. Yamazaki K, Fujio N, Ishikawa N, Watanabe H, Kameyama M. Three- day-type transdermal fentanyl patch conversion by rapid titration method with short-acting oral oxycodone for cancer pain. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012;39(3):405-8
20. Park JH, Kim JH, Yun SC, et al. Evaluation of efficacy and safety of fentanyl transdermal patch (Durogesic D-TRANS) in chronic pain. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153(1):181-90
21. Pereira B, Jain PN, Kakhandki V, Dasgupta D. Transdermal fentanyl in post-thoracotomy pain. *JACP* 1999;15(2):169-72.

22. Pekcan Z, Koc B. The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2010;37(6):557-65.
23. Zhu YL, Song GH, Liu DQ, et al. Multicenter clinical study for evaluation of efficacy and safety of transdermal fentanyl matrix patch in treatment of moderate to severe cancer pain in 474 Chinese cancer patients. *Chin J Cancer Res* 2011;23(4):317-22.