

Zbigniew Żylicz

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

Opioidy w leczeniu duszności. Czy wszystkie są równie skuteczne?

Opioids for the treatment of breathlessness.

Are all opioids equally efficacious?

Streszczenie

Morfina jest uznanym lekiem do leczenia objawowego duszności w opiece paliatywnej, choć dowody na jej działanie są ograniczone. Podana systemowo (doustnie, podskórnie i dożylnie) oraz drogą wziewną do drzewa oskrzelowego, gdzie znajdują się receptory opioidowe, znacząco zmniejsza nasilenie duszności. Efekt ten związany jest między innymi z obwodowym działaniem morfiny, która jest hydrofilnym opioidem. Dowody na skuteczność w leczeniu objawowym duszności lipofilnych opioidów takich jak: fentanyl, są co najmniej kontrowersyjne. Oprócz domniemanego działania przeciw duszności, fentanyl może spowodować sztywność mięśni klatki piersiowej, co utrudnia oddychanie i zwiększa poczucie duszności.

*Palliat Med Pract 2018; 12, 3: 151–155***Słowa kluczowe:** duszność, fentanyl, morfina, patomechanizm duszności

Abstract

Morphine is a recognized drug for the treatment of breathlessness in palliative care. However, the evidence for this is limited. Morphine applied systemically (orally, subcutaneously and intravenously) and as inhalation, targeted at the opioid receptors is able to substantially decrease breathlessness. This effect is ascribed to among others peripheral action of hydrophilic morphine. Evidence for the antibreathlessness effect of more lipophilic opioids such as fentanyl is at least controversial. Besides the alleged anti-breathlessness effect fentanyl is able to induce Rigid Chest Syndrome which may hamper breathing and the feeling of breathlessness.

*Palliat Med Pract 2018; 12, 3: 151–155***Key words:** breathlessness, morphine, fentanyl, pathophysiology of dyspnea

Wstęp

O duszności wiadomo, że mechanizmy prowadzące do jej wystąpienia i odczuwania są bardzo skomplikowane [1]. Jeżeli nie są w pełni znane mechanizmy leżące u podstawy wystąpienia jej objawów, trudno wówczas o skuteczne leczenie. Wiadomo, że dla odczuwania duszności istotne są impulsy pochodzące

z dróg oddechowych, mięśni klatki piersiowej, a także bodźce z obwodowych receptorów reagujących na podwyższenie $p\text{CO}_2$ (ciśnienia parcjalego dwutlenku węgla), w mniejszym stopniu na obniżenie $p\text{O}_2$ (ciśnienia parcjalego tlenu we krwi tętniczej). Impulsy te przetwarzane są w pniu mózgu, w wyniku czego następuje zmiana w zakresie głębokości i częstości oddychania. Organizm w ten sposób dostosowuje

Adres do korespondencji: Zbigniew Żylicz
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej,
Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski
ul. Kopisto 2a, al. Kopisto 2a Rzeszów
e-mail: bezyna55@gmail.com



Palliative Medicine in Practice 2018; 12, 3, 151–155
Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425
DOI: 10.5603/PMPI.2018.0004

się do zmieniających się potrzeb metabolicznych. Prawdopodobnie w wyższych centrach, zwłaszcza w układzie limbicznym i wyspie, generowane jest poczucie duszności.

Opioidy w leczeniu duszności

Receptory opioidowe, uczestniczące w kontroli oddychania, znajdują się zarówno na obwodzie (w kłębkach szyjnych i w śluzówce oskrzeli) [2], jak i centralnie (m.in. w pniu mózgu) [3]. Opioidy podane egzogennie mogą spowodować zmniejszenie częstości i głębokości oddychania, aż do całkowitego zahamowania oddychania. Jednak od dawna wiadomo, że opioidy podawane w niewielkich dawkach, mogą wpływać na odczuwanie duszności, bez wywołania istotnych zmian w zakresie parametrów czynności układu oddechowego. Pomimo znacznego doświadczenia klinicznego w tym zakresie, dowody na działanie opioidów w duszności są nadal ograniczone, a efekty stosowania nie zawsze zadowalające. Kontrolowane badania kliniczne są bardzo trudne do przeprowadzenia, a populacje chorych cierpiących z powodu duszności są bardzo liczne i heterogenne.

Morfina

Z metaanalizy badań klinicznych dotyczących ograniczonej liczby chorych wiadomo, że morfina podawana drogą doustną wykazuje działanie przeciw duszności [4]. Jednak jest ono stosunkowo niewielkie, a jakość analizowanych badań jest często niezadowalająca.

Przed wielu laty opracowano interesującą hipotezę dotyczącą działania morfiny na receptory obwodowe sygnalizujące duszność. Podawana w inhalacji w niskich dawkach, miałaby zmniejszać duszność u chorych na nowotwory, a także na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) [5–7]. Pomimo wielu doniesień kazuistycznych, w kontrolowanym badaniu dotyczącym stosowania wziewnej morfiny przeprowadzonym przez Nosedę [8] nie wykazano różnicy pomiędzy morfiną a placebo. Ściślej rzecz biorąc, zarówno morfina, jak i sól fizjologiczna (placebo) działały równie skutecznie. Stąd tendencja stosowania inhalacji soli fizjologicznej u chorych skarżących się na duszność. Jednak powyższe badanie zostało wykonane bez znajomości lokalizacji receptorów opioidowych w drzewie oskrzelowym, a także bez celowanego podawania morfiny w okolice tych receptorów. Poza tym, nie znane były również dawki morfiny, które należałoby użyć. W 2010 roku Krajnik i wsp. [2] wykazali obecność receptorów opioidowych na zakończeniach włókien nerwowych typu C i w płucnych komórkach neuroendokrynnych (PNEC, *pulmonary neuroendo-*

crine cells) drzewa oskrzelowego, które wydają się być odpowiedzialne za sygnały wewnątrzoskrzelowe dotyczące duszności. Celowane podawanie morfiny, przy dokładnie określonej wielkości kropli, pozwoliło zdeponować ją w pobliżu receptorów [9, 10]. Opublikowane niedawno badanie kliniczne przeprowadzone u chorych z rozpoznaniem POChP i nasiloną dusznością leczonych w powyższy sposób wykazało znaczne i statystycznie istotne zmniejszenie natężenia duszności po podaniu morfiny drogą wziewną w porównaniu do placebo [11]. Tak więc, opioid ten, wykazuje prawdopodobnie działanie zarówno obwodowe, jak i centralne, przy czym ten ostatni efekt jest odpowiedzialny za działania niepożądane morfiny.

Fentanyl

Fentanyl jest opioidem lipofilnym, dlatego łatwo przechodzi przez barierę krew-mózg. Morfina w postaci wziewnej wykazuje działanie obwodowe z praktycznie nieobecnym działaniem centralnym. Natomiast fentanyl bardzo szybko osiąga stężenia terapeutyczne zarówno w tkankach obwodowych, jak i w mózgu [12]. Co wiadomo na temat działania fentanylu przeciw duszności? Metaanaliza dostępnych danych na ten temat jest pełna znaków zapytania [13]. Na 622 artykułów na ten temat jedynie 13 spełniło kryteria jakościowe sformułowane przez autorów, przy czym spośród wymienionych 13, jedynie dwa dotyczyły badań kontrolowanych, w tym jedno badanie obejmowało 2 pacjentów. W tych dwóch próbach klinicznych uczestniczyło łącznie 88 chorych. Analiza wykazała, że opioid lipofilny, podobnie jak placebo, wykazuje działanie łagodzące poczucie duszności. Jednak na podstawie powyższych danych nie można wykluczyć, że działanie fentanylu przeciw duszności jest zbliżone do placebo.

Po tej analizie ukazały się dwie inne publikacje, także opisujące niewielkie liczby pacjentów. Kontrolowane badanie fentanylu i placebo przeprowadzone u 13 pacjentów z dusznością nie wykazało różnic zarówno w parametrach subiektywnych (nasilenie duszności po 6-minutowym spacerze), jak i obiektywnych (wysycenia hemoglobiny tlenem, odległość jaką chorzy byli w stanie pokonać) [14]. Z kolei w innym badaniu prewencyjne podanie fentanylu drogą podskórną 20 pacjentom pozwalało chorym odbyć dłuższe spacer i odczuwać mniej nasiloną duszność [15]. Nie stwierdzono jednak znamiennych różnic pomiędzy leczeniem fentanylem a placebo. A zatem fentanyl podany systemowo prawdopodobnie nie wykazuje działania przeciw duszności innego od placebo. Próby kliniczne z tym opioidem objęły zbyt mało pacjentów, aby powyższe twierdzenie jednoznacznie odrzucić albo przyjąć.

W ostatnich latach ukazały się liczne doniesienia kazuistyczne dotyczące korzystnego działania fentanylu podanego drogą donosową [16, 17] lub podopieczną [18, 19] w leczeniu duszności. W 2016 roku opublikowano wyniki badania klinicznego, w którym stosowano fentanyl drogą donosową u 24 pacjentów z epizodyczną dusznością w przebiegu choroby nowotworowej. Fentanyl podawany drogą donosową powodował zmniejszenie uczucia duszności i wydłużenie spaceru, który chorzy byli w stanie wykonać. Działanie placebo było jednak znaczne, a różnica pomiędzy fentanylem a placebo niewielka. Fentanyl stosowany drogą donosową łagodzi ostrą duszność u chorych na nowotwory, jednak efekt ten jest niepewny, wobec znacznego wpływu placebo.

Po osiągnięciu OUN fentanyl powoduje nie tylko działanie przeciwbólowe i przeciw duszności, ale także wiele innych mniej poznanych efektów. Może on być przyczyną usztywnienia mięśni klatki piersiowej, szyi, brzucha i krtani [20] określanym jako zespół sztywnej klatki piersiowej (RCS, *Rigid Chest Syndrome*). Zjawisko to występuje po podaniu wysokich dawek fentanylu i jego pochodnych [21], a także, choć rzadko, po zastosowaniu wysokich dawek metadonu [22]. Zespół sztywnej klatki piersiowej jest prawdopodobnie spowodowany poprzez mechanizmy dopaminergiczne [23, 24], a do leczenia RCS stosowany jest nalokson [25–28].

Zespół sztywnej klatki piersiowej często opisywano u noworodków i u dzieci do 2. roku życia [29–31], a także u dorosłych. Wydaje się, że najbardziej narażeni na RCS są chorzy z zaburzeniami czynności mięśni [32]. Autor artykułu został poproszony na wizytę domową do pacjentki w zaawansowanej fazie stwardnienia bocznego zanikowego (ALS) [32]. Chora, która stosowała morfinę drogą doustną cierpiała z powodu duszności i zaparcia stolca, a lekarz rodzinny zamienił morfinę na plaster z fentanylem w dawce 25 mcg.h⁻¹. Kobieta wspominała, że fentanyl znacznie zmniejszył nasilenie bólu okolicy szyi i spowodował, że nie było potrzeby stosowania kołnierza usztywniającego. Fentanyl nie zmniejszył jednak poczucia duszności. Wydawało się, że zlecenie to było nierozsądne i z powrotem przywrócono morfinę podawaną tym razem drogą podskórną w ciągłym wlewie, w dawce 25 mg na dobę. Czynność nerek u chorej była prawidłowa. Jednak po 24 godzinach pacjentka wpadła w panikę z powodu napadu nasilonej duszności. Dopiero, kiedy lekarz ponownie ją zbadał, okazało się, że po odstawieniu fentanylu doszło do zwiotczenia mięśni szyi i chora nie była w stanie utrzymać prosto głowy, która opadała na klatkę piersiową. Doszło przy tym do zaciśnięcia tchawicy, co spowodowało napad duszności i bardzo nasilony niepokój. Po ponownym włączeniu fentanylu z dodatkiem morfiny podawanej

drogą doustną, sztywność mięśni szyi wystąpiła ponownie i chora mniej cierpiała z powodu duszności. Po 10 dniach od ostatniej wizyty lekarza, pacjentka zmarła spokojnie w domu.

Na pytanie, czy i jak często RCS występuje w czasie leczenia bólu fentanylem podawanym w postaci plastrów przezskórnych, nadal brakuje jednoznacznej odpowiedzi. To, co jest pewne, to fakt, że RCS występuje w sposób nieprzewidywalny, także u osób zdrowych, nieobarczonych przewlekłymi schorzeniami, podczas stosowania niewielkich dawek opioidowych leków przeciwbólowych [25, 28, 33, 34]. Fentanyl podany w iniekcji królikom powodował sztywność mięśni u 5 z 11 zwierząt [35]. U 127 chorych poddanych znieczuleniu wysokimi dawkami fentanylu, sufentanylu i alfentanylu stwierdzono w EEG sztywność mięśni u 46 pacjentów [21].

Inne opioidy

Nadal pozostaje aktualne pytanie, czy oprócz morfiny inne opioidy są skuteczne w leczeniu objawowym duszności. Wiedza w tym zakresie jest bardzo ograniczona. Oksykodon, który jest pochodną tebainy, prawdopodobnie wykazuje takie działanie. Efektu takiego, zarówno w odniesieniu do oksykodonu, jak i morfiny w porównaniu do placebo, nie stwierdzono w badaniu przeprowadzonym u 35 pacjentów, u których duszność była wywołana niewydolnością serca [36]. Ta sama grupa autorów wykazała jednak działanie zmniejszające nasilenie duszności po wielokrotnym podaniu leku [37]. Ponadto, dwa badania retrospektywne wskazują na skuteczność oksykodonu podawanego w ciągłym wlewie drogą podskórną i dożylną w leczeniu objawowym duszności u chorych na nowotwory [38, 39]. W podwójnie maskowanym badaniu klinicznym zastosowano hydromorfon w inhalacji, działanie leku było korzystne (spowodował jako jedyny osiągnięcie klinicznie istotnego zmniejszenia natężenia duszności), ale nie różniło się od efektu placebo [40]. W innym, otwartym badaniu prospektywnym przeprowadzonym u 14 chorych na nowotwory podany drogą doustną hydromorfon wywołał istotną poprawę (zmniejszenie natężenia) duszności bez negatywnego wpływu na prężność tlenu i dwutlenku węgla we krwi [41]. Podobne do morfiny działanie przeciw duszności wykazuje kodeina i dihydrokodeina [4]. Kodeina metabolizowana jest do morfiny, natomiast dihydrokodeina do dihydromorfiny, jednak leki te stosowane są dość rzadko w leczeniu objawowym duszności z powodu nasilonego działania zapierającego, a także w przypadku kodeiny, możliwych istotnych zmian w obserwowanych efektach i działaniach niepożądanych związanych z polimorfizmem enzymu CYP2D6.

Podsumowanie

Morfina wykazuje działanie zmniejszające natężenie duszności, choć efekt ten jest dość ograniczony. Inhalacje morfiny są nadal w fazie badań eksperymentalnych, chociaż w ostatnich latach zanotowano znaczny postęp wiedzy na ten temat. W przeciwieństwie do morfiny, działanie fentanylu w zakresie zmniejszenia natężenia duszności jest nadal niepewne. Wciąż nie ma dokładnych danych dotyczących częstości występowania RCS wywołanego podaniem fentanylu pacjentom w zaawansowanej fazie chorób przewlekłych. Trudna do przewidzenia reakcja na ten opioid może powodować nasilenie odczuwania duszności. Być może sztywność mięśni po jego podaniu występuje częściej, ale klinicznie jest stwierdzana jedynie w sytuacji, kiedy powoduje istotne zwiększenie nasilenia duszności. Do czasu odpowiedzi na powyższe pytania w leczeniu objawowym duszności zalecana jest morfina. Najczęściej podawana systemowo (drogą doustną, podskórną i dożylną). Być może w najbliższej przyszłości będzie dostępny nowy produkt morfiny przeznaczony do leczenia duszności poprzez inhalacje.

Piśmiennictwo

- Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Epidemiology and Characteristics of Episodic Breathlessness in Advanced Cancer Patients: An Observational Study. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 51(1): 17–24, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2015.07.020](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.07.020), indexed in Pubmed: 26416339.
- Krajnik M, Schäfer M, Sobański P, et al. Local pulmonary opioid network in patients with lung cancer: a putative modulator of respiratory function. *Pharmacol Rep.* 2010; 62(1): 139–149, indexed in Pubmed: 20360624.
- Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth.* 2008; 100(6): 747–758, doi: [10.1093/bja/aen094](https://doi.org/10.1093/bja/aen094), indexed in Pubmed: 18456641.
- Barnes H, McDonald J, Smallwood N, et al. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 3: CD011008, doi: [10.1002/14651858.CD011008.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011008.pub2), indexed in Pubmed: 27030166.
- Zeppetella G. Nebulized morphine in the palliation of dyspnoea. *Palliat Med.* 1997; 11(4): 267–275, doi: [10.1177/026921639701100402](https://doi.org/10.1177/026921639701100402), indexed in Pubmed: 9373577.
- Farncombe M, Chater S. Clinical application of nebulized opioids for treatment of dyspnoea in patients with malignant disease. *Support Care Cancer.* 1994; 2(3): 184–187, indexed in Pubmed: 7518312.
- Baydur A. Nebulized morphine: a convenient and safe alternative to dyspnea relief? *Chest.* 2004; 125(2): 363–365, indexed in Pubmed: 14769709.
- Nosedá A, Carpioux JP, Markstein C, et al. Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: lack of effect of nebulized morphine. *Eur Respir J.* 1997; 10(5): 1079–1083, indexed in Pubmed: 9163650.
- Krajnik M, Podolec Z, Siekierka M, et al. Morphine inhalation by cancer patients: a comparison of different nebulization techniques using pharmacokinetic, spirometric, and gasometric parameters. *J Pain Symptom Manage.* 2009; 38(5): 747–757, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2009.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.03.008), indexed in Pubmed: 19783397.
- Janowiak P, Krajnik M, Podolec Z, et al. Air humidity may influence the aerosol distribution of normal saline administered by closed or vented nebulizers operated continuously or dosimetrically. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2009; 22(1): 29–34, doi: [10.1089/jamp.2007.0665](https://doi.org/10.1089/jamp.2007.0665), indexed in Pubmed: 19392587.
- Janowiak P, Krajnik M, Podolec Z, et al. Dosimetrically administered nebulized morphine for breathlessness in very severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *BMC Pulm Med.* 2017; 17(1): 186, doi: [10.1186/s12890-017-0535-y](https://doi.org/10.1186/s12890-017-0535-y), indexed in Pubmed: 29228935.
- Coda BA, Brown MC, Schaffer R, et al. Pharmacology of epidural fentanyl, alfentanil, and sufentanil in volunteers. *Anesthesiology.* 1994; 81(5): 1149–1161, indexed in Pubmed: 7978473.
- Simon ST, Köskeroglu P, Gaertner J, et al. Fentanyl for the relief of refractory breathlessness: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2013; 46(6): 874–886, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2013.02.019](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.02.019), indexed in Pubmed: 23742735.
- Pinna MÁ, Bruera E, Moralo MJ, et al. A randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2015; 32(3): 298–304, doi: [10.1177/1049909113513063](https://doi.org/10.1177/1049909113513063), indexed in Pubmed: 24259406.
- Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, et al. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 47(2): 209–217, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2013.03.017](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.03.017), indexed in Pubmed: 23830530.
- Hui D, Kilgore K, Park M, et al. Impact of Prophylactic Fentanyl Pectin Nasal Spray on Exercise-Induced Episodic Dyspnea in Cancer Patients: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 52(4): 459–468.e1, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2016.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.05.013), indexed in Pubmed: 27401508.
- Sitte T, Bausewein C. Intranasal fentanyl for episodic breathlessness. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 36(6): e3–e6, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2008.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.08.002), indexed in Pubmed: 18954962.
- Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, et al. Effect of Prophylactic Fentanyl Buccal Tablet on Episodic Exertional Dyspnea: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 54(6): 798–805, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.08.001), indexed in Pubmed: 28803087.
- Simon ST, Kloke M, Alt-Epping B, et al. EffenDys-Fentanyl Buccal Tablet for the Relief of Episodic Breathlessness in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Morphine-Controlled, Crossover, Phase II Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 52(5): 617–625, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2016.05.023](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.05.023), indexed in Pubmed: 27693898.
- Neidhart P, Burgener MC, Schwiager I, et al. Chest wall rigidity during fentanyl- and midazolam-fentanyl induction: ventilatory and haemodynamic effects. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989; 33(1): 1–5, indexed in Pubmed: 2644747.
- Smith NT, Benthuyzen JL, Bickford RG, et al. Seizures during opioid anesthetic induction—are they opioid-induced rigidity? *Anesthesiology.* 1989; 71(6): 852–862, indexed in Pubmed: 2531560.
- Lynch RE, Hack RA. Methadone-induced rigid-chest syndrome after substantial overdose. *Pediatrics.* 2010; 126(1):

- e232–e234, doi: [10.1542/peds.2009-3243](https://doi.org/10.1542/peds.2009-3243), indexed in Pubmed: [20587670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20587670/).
23. Ellenbroek B, Schwarz M, Sontag KH, et al. Muscular rigidity and delineation of a dopamine-specific neostriatal subregion: tonic EMG activity in rats. *Brain Res.* 1985; 345(1): 132–140, indexed in Pubmed: [2998546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2998546/).
24. Christian CM, Waller JL, Moldenhauer CC. Postoperative rigidity following fentanyl anesthesia. *Anesthesiology.* 1983; 58(3): 275–277, indexed in Pubmed: [6829964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6829964/).
25. Ackerman WE, Phero JC, Theodore GT. Ineffective ventilation during conscious sedation due to chest wall rigidity after intravenous midazolam and fentanyl. *Anesth Prog.* 1990; 37(1): 46–48, indexed in Pubmed: [2077987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2077987/).
26. Fahrenstich H, Steffan J, Kau N, et al. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med.* 2000; 28(3): 836–839, indexed in Pubmed: [10752838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10752838/).
27. Çoruh B, Tonelli MR, Park DR. Fentanyl-induced chest wall rigidity. *Chest.* 2013; 143(4): 1145–1146, doi: [10.1378/chest.12-2131](https://doi.org/10.1378/chest.12-2131), indexed in Pubmed: [23546488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23546488/).
28. Phua CK, Wee A, Lim A, et al. Fentanyl-induced chest wall rigidity syndrome in a routine bronchoscopy. *Respir Med Case Rep.* 2017; 20: 205–207, doi: [10.1016/j.rmcr.2017.02.012](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.02.012), indexed in Pubmed: [28337407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28337407/).
29. Dewhirst E, Naguib A, Tobias JD. Chest wall rigidity in two infants after low-dose fentanyl administration. *Pediatr Emerg Care.* 2012; 28(5): 465–468, doi: [10.1097/PEC.0b013e-3182535a2a](https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e-3182535a2a), indexed in Pubmed: [22561320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561320/).
30. Eventov-Friedman S, Rozin I, Shinwell ES. Case of chest-wall rigidity in a preterm infant caused by prenatal fentanyl administration. *J Perinatol.* 2010; 30(2): 149–150, doi: [10.1038/jp.2009.66](https://doi.org/10.1038/jp.2009.66), indexed in Pubmed: [20118943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20118943/).
31. MacGregor DA, Bauman LA. Chest wall rigidity during infusion of fentanyl in a two-month-old infant after heart surgery. *J Clin Anesth.* 1996; 8(3): 251–254, indexed in Pubmed: [8703464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8703464/).
32. Żyłicz Z, van Rijn-van der Plaat LL. Fentanyl may increase breathlessness in a patient with motor neuron disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006; 32(3): 199–200, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2006.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.05.001), indexed in Pubmed: [16939840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16939840/).
33. Vaughn RL, Bennett CR. Fentanyl chest wall rigidity syndrome—a case report. *Anesth Prog.* 1981; 28(2): 50–51, indexed in Pubmed: [6943947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6943947/).
34. Viscomi CM, Bailey PL. Opioid-induced rigidity after intravenous fentanyl. *Obstet Gynecol.* 1997; 89(5 Pt 2): 822–824, indexed in Pubmed: [9166335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9166335/).
35. Soares JH, Brosnan RJ, Smith A, et al. Rabbit model of chest wall rigidity induced by fentanyl and the effects of apomorphine. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014; 202: 50–52, doi: [10.1016/j.resp.2014.07.017](https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.07.017), indexed in Pubmed: [25093961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25093961/).
36. Oxberry SG, Torgerson DJ, Bland JM, et al. Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13(9): 1006–1012, doi: [10.1093/eurjhf/hfr068](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr068), indexed in Pubmed: [21712288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21712288/).
37. Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, et al. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. *J Palliat Med.* 2013; 16(3): 250–255, doi: [10.1089/jpm.2012.0270](https://doi.org/10.1089/jpm.2012.0270), indexed in Pubmed: [23368980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23368980/).
38. Kawabata M, Kaneishi K. Continuous subcutaneous infusion of compound oxycodone for the relief of dyspnea in patients with terminally ill cancer: a retrospective study. *Am J Hosp Palliat Care.* 2013; 30(3): 305–311, doi: [10.1177/1049909112448924](https://doi.org/10.1177/1049909112448924), indexed in Pubmed: [22669937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22669937/).
39. Yamamoto Y, Watanabe H, Sakurai A, et al. Effect of continuous intravenous oxycodone infusion in opioid-naïve cancer patients with dyspnea. *Jpn J Clin Oncol.* 2018; 48(8): 748–752, doi: [10.1093/jjco/hyy079](https://doi.org/10.1093/jjco/hyy079), indexed in Pubmed: [29893883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29893883/).
40. Clemens K, Klaschik E. Effect of hydromorphone on ventilation in palliative care patients with dyspnea. *Supportive Care in Cancer.* 2007; 16(1): 93–99, doi: [10.1007/s00520-007-0310-3](https://doi.org/10.1007/s00520-007-0310-3).
41. Charles MA, Reymond L, Israel F. Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 36(1): 29–38, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2007.08.016](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.08.016), indexed in Pubmed: [18358689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358689/).