

## SYNOPSIS

Název klinického hodnocení	<b>Vliv INhalovaného FUROsemidu a perorálního levodropropizinu na vnímání dušnosti u pacientů s pokročilým plicním onemocněním (INFURO)</b>
EudraCT	2018-001298-26
Zadavatel	Fakultní nemocnice Hradec Králové
Zdůvodnění studie	Dušnost je jedním z nejčastějších a nejdůležitějších symptomů ve vnitřním lékařství. Má nepříznivý vliv na kvalitu života pacientů a je rovněž nezávislým prediktorem mortality u nemocných s kardiovaskulárními a respiračními nemocemi. Chybí bezpečná a efektivní terapie kauzálně neovlivnitelné dušnosti zejména v paliativní péči. Kazuistiky, observační a zejména v poslední době i menší randomizované dvojitě zaslepené studie prokázaly příznivý efekt inhalačně podávaného furosemidu na ovlivnění dušnosti. S ohledem na mechanismus účinku inhalačního furosemidu je předpoklad synergického efektu s levodropropizinem.
Cíle studie	<b>Primární cíl:</b> Ověření bezpečnosti a tolerance inhalovaného furosemidu u pacientů s dušností  <b>Sekundární cíle:</b> Ověření efektu inhalovaného furosemidu (FSM) na snížení dušnosti u pacientů s pokročilými fázemi respiračního onemocnění zejména v paliativní péči, u kterých není jiné kauzální ovlivnění dušnosti možné. Zjištění případného aditivního efektu v kombinaci furosemidu a perorálního levodropropizinu (LDP) na potlačení dušnosti.  Zjištění existence efektu na potlačení dušnosti při samostatném podání perorálního levodropropizinu.
Primární a sekundární cílové ukazatel	<b>Primární cílový ukazatel:</b> Bezpečnost a tolerance jedné dávky inhalovaného furosemidu vyhodnocené jako výskyt a charakter všech hlášených nežádoucích účinků souvisejících s léčbou.  <b>Sekundární cílové ukazatele:</b> Redukce dušnosti měřené na vizuálně analogové škále (VAS) a Borgově stupnici. Cílem je statisticky významné a optimálně i klinicky relevantní snížení dušnosti.  Zjištění existence efektu na potlačení dušnosti při samostatném podání perorálního levodropropizinu.
Design a uspořádání studie	Monocentrická, randomizovaná studie s cross-over designem a nezaslepeným podáním levodropropizinu

Studovaná populace	102 pacientů s dušností hospitalizovaných na Plicní klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové.
Bezpečnostní ukazatele	Sledovány budou veškeré nežádoucí účinky související s léčbou.
Zařazovací kritéria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Věk <math>\geq 18</math> let</li> <li>2. Schopnost porozumět podstatě klinického hodnocení a písemně vyjádřit souhlas s hodnocením podpisem formuláře Informovaného souhlasu</li> <li>3. Schopnost pacienta zhodnotit dušnost na vizuálně-analogové škále (VAS) a na Borgově stupnici</li> <li>4. Přítomnost plicního onemocnění (astma, chronická obstrukční plicní nemoc, intersticiální plicní nemoc, onkologické onemocnění s postižením plic, pacienti s dušností po COVID19, poléková dušnost, plicní infekce) vedoucího k akutní či chronické dušnosti, která bude <b>aktuálně</b> v rámci screeningu do hodnocení pacientem hodnocena na vizuálně analogové škále (VAS) hodnotou 50 bodů a více a/nebo na Borgově stupnici hodnotou 5 bodů a více</li> <li>5. V případě ženy v plodném věku souhlas se zdržením se pohlavního styku po dobu účasti ve studii (tj. po dobu hospitalizace). Pozn. Za počátek plodného věku je pro účely hodnocení považována menarché a za ukončení je považováno uplynutí 12. měsíce amenorey od poslední menstruace (menopauzy) ve věku obvyklém pro fyziologické vyhasínání ovariální funkce.</li> </ol>
Vyřazovací kritéria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravků furosemid nebo levodropropizin</li> <li>2. Porucha mukociliární clearance (Kartagenerův syndrom, ciliární dyskinesie)</li> <li>3. Těžké poruchy jater ve stádiu cirhosis Child Pugh B – C</li> <li>4. Renální insuficience s clearance <math>&lt; 35</math> ml/min</li> <li>5. Nestabilní pacient s nutností časté změny či úpravy medikace a léčby</li> <li>6. Nemocní na kontinuální i.v. medikaci či s nutností úpravy terapie více než jednou za 4 hodiny</li> <li>7. Nezpůsobilost účastnit se všech studijních procedur.</li> <li>8. Gravidita, kojení</li> <li>9. Účast v jiné klinické studii zahrnující podání hodnoceného léčivého přípravku do 28 dnů (nebo 5 poločasů, podle toho, které období je delší) před screeningem</li> <li>10. Přítomnost COVID19, pokud nebude možné zajistit provedení všech studijních úkonů v izolaci od ostatních pacientů, včetně zápisů do zdrojové a studijní dokumentace, splňující aktuálně platné hygienické předpisy</li> <li>11. Hypersenzitivita na sulfonamidy (např. deriváty sulfonylmočoviny nebo na sulfonamidová antibiotika)</li> <li>12. Těžká hypokalemie</li> </ol>

	<p>13. Těžká hyponatremie  14. Hypovolemie s a nebo bez hypotenze  15. Dehydratace</p>
Studijní léčba	Inhalovaný furosemid 40 mg, placebo (fyziologický roztok), levodropropizin 60 mg
Schéma studijních návštěv	<p>Pacienti budou ve studii pouze 1-2 dny.</p> <p>Při screeningu den před podáním medikace nebo přímo v den podání medikace bude pacientům provedeno fyzikální vyšetření a pacient sám zhodnotí svůj stav dušnosti dle VAS a Borgovy škály. V případě, že je tato návštěva provedena ve stejný den, jako bude podána studijní medikace, provede se ještě měření vitálních funkcí a EKG.</p> <p>Den podání studijní medikace:  Pacientovi bude proveden peak-flow test a podána první inhalace furosemid/placebo, která bude trvat 23 minut. Pacientovi budou v 15 minutových intervalech monitorovány životní funkce (krevní tlak, tepová frekvence, saturace periferní krve kyslíkem) Za 1 hodinu po podání první inhalace bude pacientem vyhodnocen úroveň dušnosti pomocí VAS a Borgovy stupnice. Opět bude proveden peak-flow test a podána druhá inhalace, tj. pacienti původně inhalující furosemid dostanou placebo a naopak. Zase následuje observační perioda 60 minut se stejným měřením vitálních funkcí a 15 minut jako u prvního podání a vyhodnocení dušnosti.</p> <p>Všem pacientům bude po dalších 60 minutách podán perorální levodropropizin v dávce 1 ml tj. 20 kapek v kapkách ředěný ve 120 ml vody. Po podání levodropropizinu budou pacienti znovu sledováni v intervalech po 15 minutách po dobu jedné hodiny (tj. 15, 30, 45 a 60 minut po podání LDP).</p> <p>Pacienti ukončí studii po dokončení poslední observační periody po orálním podání levodropropizinu a posledním zhodnocením dušnosti pomocí VAS a Borg škály.</p>
Potenciální rizika studie, etické aspekty	Riziko nežádoucích účinků studijní medikace je z dostupných literárních údajů velmi malé, ale bude sledováno od podpisu formuláře Informovaného souhlasu do výstupní kontroly pacienta.