

# Itopryd jako element postępowania w zapobieganiu zaparciu poopoidowemu – wstępne wyniki badania retrospektywnego

## *Itopride as an element of the management of opioid-induced constipation – preliminary results of an observational study*

Tomasz Dzierżanowski<sup>1</sup>, Aleksandra Ciałkowska-Rysz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

W zapobieganiu zaparciu poopoidowemu (*opioid-induced constipation* – OIC) zalecane jest stosowanie środków przeczyszczających. Badanie retrospektywne miało na celu stwierdzenie, czy itopryd włączony do profilaktyki OIC zmniejsza konieczność stosowania zwykłych środków przeczyszczających w zapobieganiu zaparciu wywołanemu opioidami u dorosłych chorych objętych opieką paliatywną. Kryteria włączenia do badania spełniło 92 pacjentów. Wszyscy chorzy otrzymywali, w zależności od potrzeb, zwykle środki przeczyszczające, oksykodon z naloksonem (OXN), itopryd w dawce 50 mg 3 razy dziennie *p.o.* lub połączenie tych leków. Wszystkie metody okazały się w podobnym stopniu skuteczne w profilaktyce OIC. Niemniej konieczność stosowania środków przeczyszczających zmniejszyła się w grupach otrzymujących itopryd w porównaniu z grupą kontrolną oraz osobami przyjmującymi OXN ( $p = 0,009$ ). Oksykodon z naloksonem nie zmniejszył zapotrzebowania na środki przeczyszczające ( $p = 0,22$ ). Podsumowując – dodanie itoprydu, ale nie OXN, skutkowało zmniejszeniem konieczności stosowania środków przeczyszczających w zapobieganiu OIC. Z uwagi na ograniczenia tego badania wskazane jest przeprowadzenie badania z randomizacją w celu potwierdzenia otrzymanych wyników.

**Słowa kluczowe:** opieka paliatywna, zaparcie, prokinetyki, itopryd, oksykodon z naloksonem.

### Abstract

It is recommended that laxatives be prescribed for the prevention of opioid-induced constipation (OIC). This retrospective study aims to verify whether itopride, added to preventive OIC therapy, decreases the necessity of regular laxatives in the prevention of opioid-induced constipation in adult palliative care patients. Ninety-two patients met the inclusion criteria. All patients received, if needed, regular laxatives, oxycodone/naloxone (OXN), itopride 50 mg TID orally, or a combination of these drugs. All methods were similarly effective in the prevention of OIC. However, the necessity of laxatives decreased in groups where itopride was used, compared to control or OXN groups ( $p = 0.009$ ). OXN did not decrease laxative use ( $p = 0.22$ ). We conclude that adding itopride, but not oxycodone/naloxone, resulted in a decrease in the necessity of laxative use in the prevention of OIC. Taking into consideration the limitations of this study, a randomised controlled trial is necessary to confirm this finding.

**Key words:** palliative care, constipation, prokinetics, itopride, oxycodone/naloxone.

Adres do korespondencji

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczki 3, 02-007 Warszawa, e-mail: [tdzierzanowski@wum.edu.pl](mailto:tdzierzanowski@wum.edu.pl)

### WSTĘP

Kluczowym elementem leczenia bólu u osób z nowotworem są opioidy [1–3]. Mogą one jednak,

nawet w pojedynczych dawkach, powodować zaburzenia jelitowe trudne do leczenia. Zaparcie stolca występuje u 42,4% pacjentów onkologicznych objętych opieką paliatywną, a jedną z głównych przy-

czyn jest stosowanie opioidów [4]. Z tego względu Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej (PTMP) w wydanych w 2014 r. rekomendacjach zaleciło, aby pacjentom leczonym opioidami profilaktycznie podawać leki przeciwszczające [5]. Silną rekomendację wydały także w 2012 r. *European Association for Palliative Care* (EAPC) oraz w 2018 r. *European Society of Medical Oncology* (ESMO) [2, 6].

Jednocześnie zalecenie PTMP, aby u chorych z zaparciem stolca wywołanym opioidami rozważyć podawanie leków prokinetycznych o działaniu na cały przewód pokarmowy (itoprydu i prukaloprydu) uzyskało akceptację z poważnym zastrzeżeniem (C – 80%) lub z pewnym zastrzeżeniem (B – 20%) [5]. Wynikało to z dostępności badań doświadczalnych oraz skąpych danych klinicznych o skuteczności takiego postępowania, a skuteczność itoprydu w zaparciu poopiodowym w ogóle nie była dotąd badana. Jedyne dane kliniczne dotyczą agonisty receptora 5-HT<sub>4</sub> – prukaloprydu. Itopryd, jako antagonist receptoru dopaminowego D<sub>2</sub> z aktywnością hamującą acetylocholinoesterazę, ma działanie stymulujące perystaltykę okrężnicy, przyspiesza pasaż jej treści, dlatego może być rozważony w leczeniu zaparcia czynnościowego [7].

Jako metodę alternatywną albo stosowaną jednocześnie z powyższymi PTMP zaleciło włączenie u chorych wymagających opioidów tabletek o kontrolowanym uwalnianiu zawierających oksykodon z naloksonem (OXN) (pełna akceptacja A – 60%, akceptacja z zastrzeżeniem B – 40%) [5].

Celem postępowania profilaktycznego (pierwotnego lub wtórnego) u chorych objętych opieką paliatywną powinno być zapewnienie skutecznych wypróżnień przynajmniej 3 razy w tygodniu oraz dobra kontrola natężenia objawów subiektywnych. Wykazano bowiem, że mniejsza częstość wypróżnień niż 3 razy w tygodniu wiąże się z wystąpieniem umiarkowanego do ciężkiego zaparcia stolca, trudnego do leczenia [8].

## CEL PRACY

Celem badania było sprawdzenie, czy itopryd jest skuteczny w profilaktyce zaparcia wywołanego opioidami u dorosłych chorych objętych opieką paliatywną.

W warunkach rzeczywistych (*real-world study*) możliwe jest stwierdzenie takiej skuteczności poprzez wykazanie zmniejszenia zapotrzebowania na tradycyjne środki przeczyszczające, pod warunkiem braku różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do objawów zaparcia.

## MATERIAŁ I METODY

Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie obserwacyjne (retrospektywne) u dorosłych pacjen-

tów objętych opieką paliatywną (10 ośrodków, 16 lekarzy), u których stosowano silne opioidy i którzy przed badaniem nie otrzymywali itoprydu. Mimo że było to badanie nieinterwencyjne, zgłoszono protokół do Komisji Bioetycznej i uzyskano jej akceptację.

Lekarz według własnego uznania stosował środki przeczyszczające, itopryd lub oksykodon z naloksonem (OXN), w połączeniu lub osobno. Retrospektywnie obserwowaną grupę podzielono na 4 podgrupy w zależności od przepisanej profilaktyki przeciwarzarciowej:

- OXN – oksykodon z naloksonem (+ środki przeczyszczające),
- ITP – itopryd w dawce 50 mg 3 razy dziennie *p.o.* (+ środki przeczyszczające),
- OXN + ITP – oksykodon z naloksonem + itopryd w dawce 50 mg 3 razy dziennie *p.o.* (+ środki przeczyszczające),
- grupa kontrolna (CTRL) – wyłącznie środki przeczyszczające lub bez profilaktyki.

Sposób leczenia zależał od rutynowego postępowania lekarza, ale należało uzyskać cel terapeutyczny profilaktyki w postaci co najmniej 3 wypróżnień w tygodniu (najlepiej co drugi dzień) oraz dobrą kontrolę objawów subiektywnych.

## Punkty końcowe

Pierwotny punkt końcowy:

- średnia zmiana w konieczności stosowania środków przeczyszczających w skali 0–4 po 7 dniach obserwacji (wartość ujemna oznacza zmniejszenie zapotrzebowania na środki przeczyszczające).

Wtórne punkty końcowe:

- średnia częstość wypróżnień,
- średnie natężenie objawów zaparcia,
- częstość zaparcia zdefiniowana jako spełnione przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:
  - ostatnie wypróżnienie powyżej 2 dni,
  - liczba dni z wypróżnieniem poniżej 4 w ciągu ostatnich 7 dni,
  - jakkolwiek objaw zaparcia o natężeniu powyżej 2 w skali 0–4,
- częstość działań niepożądanych.

Zgodnie z zaleceniem PTMP przyjęto 7-dniowy okres obserwacji, ponieważ zalecany 3-miesięczny (Kryteria Rzymskie IV) jest zbyt długi dla populacji w opiece paliatywnej [5, 9, 10].

## Kryteria włączenia

Warunkiem włączenia do badania było:

- czytelne i kompletne wypełnienie kwestionariusza danych,
- wiek pacjenta  $\geq 18$  lat,
- objęcie opieką paliatywną domową, stacjonarną lub ambulatoryjną,
- co najmniej 2 wizyty w odstępie 7–8 dni (D0 i D7),

- stosowanie silnych opioidów co najmniej 7 dni przed wizytą D0 i co najmniej do dnia wizyty D7,
- niestosowanie itoprydu przed dniem D0.

### Kwestionariusz

Lekarz we wskazanym okresie obserwacji stosował specjalnie opracowany kwestionariusz, dzięki czemu mógł w sposób systematyczny dokonywać diagnozy zaparcia oraz rejestrować stosowane przez siebie środki i metody, zgodnie ze swoją dotychczasową praktyką. Ponieważ było to badanie retrospektywne, lekarz miał pełną dowolność stosowania leków, w tym profilaktyki lub leczenia zaparcia. Wiedział jednak, że celem badania jest ocena zachowań profilaktycznych lekarzy oraz ewentualnie określenie skuteczności poszczególnych metod w zapobieganiu zaparciu poopoidowemu.

Lekarz mógł stosować kwestionariusz rutynowo jako element badania podmiotowego albo wypełnić go retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej.

Kwestionariusz zawierał następujące zmienne:

- data i miejsce wizyty,
- ogólny stopień sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG),
- objawy jelitowe w ciągu ostatnich 7 dni (według pacjenta):
  - czas od ostatniego wypróżnienia (dni),
  - liczba dni z wypróżnieniem,
  - trudność w wypróżnieniu w skali 0–4, gdzie 0 oznacza normalne wypróżnienie, a 4 skrajną trudność,
  - zbyt małe stolce w skali 0–4, gdzie 0 – normalne, a 4 – zawsze,
  - zbyt twarde stolce w skali 0–4 (jw.),
  - poczucie niepełnego wypróżnienia w skali 0–4, gdzie 0 – objaw nieobecny, a 4 – zawsze/skrajne natężenie,
  - napinanie się w celu wypróżnienia w skali 0–4 (jw.),
  - konieczność stosowania środków przeczyszczających w skali 0–4, gdzie 0 – nie stosowano, 1 – okazjonalnie, 2 – często, 3 – wypróżnienia tylko po regularnie przyjmowanych środkach przeczyszczających, 4 – wypróżnienia wyłącznie po wlewkach lub ręcznym wydobyciu,
- dobowe dawki opioidów w przeliczeniu na doustny ekwiwalent morfiny (OME) – jak w tabeli 1,
- stosowanie itoprydu w dawce 50 mg 3 razy dziennie (tak/nie),
- objawy niepożądane.

### ANALIZA STATYSTYCZNA

Zastosowano test Kruskala-Wallisa i Manna-Whitneya *U* dla danych nieparametrycznych. Analizy

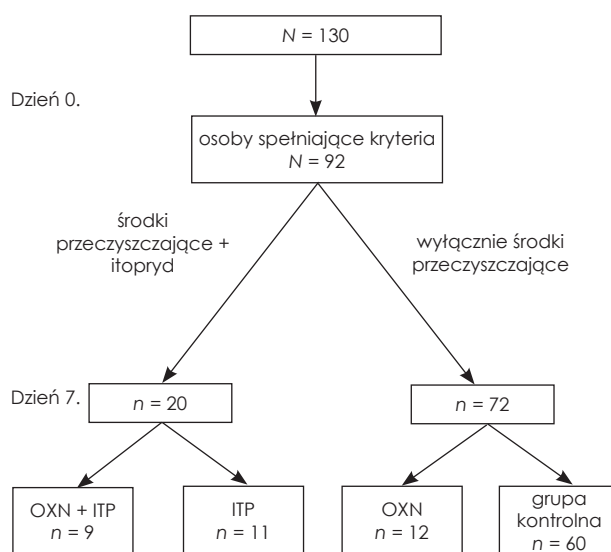
częstości dokonano przy użyciu testu Chi-kwadrat i dokładnego testu Fishera. Za statystycznie istotną przyjęto wartość  $p < 0,05$ . Obliczeń dokonano w programie Statistica 13 (StatSoft).

### WYNIKI

#### Badania grupa

Uzyskano dane 130 pacjentów, z których 92 spełniało kryteria włączenia. Przebieg analizy oraz liczebności grup przedstawiono na rycinie 1.

Nie stwierdzono różnic statystycznych pomiędzy grupami w odniesieniu do płci, wieku, diagnozy, dobowej dawki opioidu podczas wizyty w dniu D0 i D7. Pacjenci otrzymywali następujące silne opioidy: morfinę (doustnie i parenteralnie), oksykodon (doustnie), fentanyl (plastry, przezśluzówkowo), buprenorfina (plastry), tapentadol (doustnie). Szczegóły demograficzne przedstawiono w tabeli 2. Zaparcie stolca odnotowano u 89% pacjentów, bez różnic w podgrupach.



OXN – oksykodon z naloksonem, ITP – itopryd

Ryc. 1. Przebieg badania

Tabela 1. Ekwiwalentne dawki opioidów (na podstawie Caraceni i wsp. 2012 [2])

Lek	Względna siła wobec doustnej morfiny	Siła zalecenia	Ekwiwalent 60 mg doustnej morfiny
oksykodon p.o.	1,5 : 1	silne	40 mg
buprenorfina TTS	75 : 1	słabe	35 µg/godz.
fentanyl TTS, przezśluzówkowy	100 : 1	silne	25 µg/godz.
tapentadol p.o.	1 : 3,3	n/a	200 mg
morfiną i.v., s.c.	3 : 1	słabe	20 mg

Sześćdziesięciu chorych (65%) otrzymywało, w zależności od potrzeb, wyłącznie zwykłe środki przeczyszczające lub nie wymagało tych środków i stanowili oni grupę kontrolną. Dwanaście osób otrzymało ponadto OXN, 11 – itopryd, a 9 pacjentów OXN i itopryd.

U większości chorych zastosowano profilaktykę przeciwaparciową, najczęściej w formie zaleceń żywieniowych (54%), środków ziołowych (32%), czopków (24%) i makrogoli (13%). Średnia dobową dawką naloksonu w preparacie złożonym z oksykodonom (tabletki o przedłużonym uwalnianiu w proporcji 2 : 1) wynosiła 34 mg (95% CI: 21,4–54,3 mg; zakres: 10–80 mg). Itopryd podawano zawsze w dawce 150 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych.

### Objawy zaparcia

Nie stwierdzono żadnych różnic statystycznych w odniesieniu do jakiegokolwiek objawu zaparcia (tab. 3). Oznacza to, że cel profilaktyki przeciwaparciowej został osiągnięty w każdej podgrupie, niezależnie od stosowanej strategii.

### ZMNIEJSZENIE KONIECZNOŚCI STOSOWANIA ŚRODKÓW PRZECZYSZCZAJĄCYCH

Wszystkie strategie postępowania profilaktycznego okazały się równie skuteczne. Konieczność stosowania środków przeczyszczających zmniejszyła się u chorych przyjmujących itopryd (test Kruskala-Wallisa ANOVA,  $p = 0,0027$ ), w grupie ITP o 0,64 (–0,64; 95% CI: –1,6–1,8), a w grupie OXN + ITP o 0,67 (–0,67; 95% CI: –1,5–1,7). Zmiany te okazały się statystycznie różne w porównaniu z grupą stosującą oksykodon z naloksonem (ITP *vs* OXN,  $p = 0,009$ ; OXN + ITP *vs* OXN,  $p = 0,017$ ), a także grupą kontrolną (ITP *vs* CTRL,  $p = 0,010$ ; OXN + ITP *vs* CTRL,  $p = 0,025$ ). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zmniejszeniu konieczności stosowania środków przeczyszczających między grupą stosującą oksykodon z naloksonem a grupą kontrolną ( $p = 0,22$ ) (ryc. 2).

### Objawy niepożądane

W żadnym ze 130 kwestionariuszy nie odnotowano działań niepożądanych. Żaden z pacjentów nie prze-

Tabela 2. Badana grupa

Badana grupa	Razem	OXN	ITP	OXN + ITP	Grupa kontrolna	p
N	92	12	11	9	60	
pleć						
kobiety	54,3%	66,7%	58,3%	44,4%	53,3%	0,7916
b.d.	3,3%				5,0%	
wiek						
średnia [lata]	67,4	68,5	72,5	70,6	67,2	0,4166
zakres [lata]	29–91	54–87	43–85	50–91	29–88	
95% CI	57,4–80,9	60,4–87,0	63,6–85,0	62,6–91,0	57,6–81,1	
b.d.	1				1	
pierwotne rozpoznanie						
nowotwór okrężnicy lub odbytnicy	7		1	1	5	n/s
inny nowotwór przewodu pokarmowego	12		1		11	n/s
nowotwór pierwotnie spoza przewodu pokarmowego	70	11	10	7	42	n/s
choroba nienowotworowa	2			1	1	n/s
b.d.	2	1			1	n/s
ECOG	2,65	1,9	3,0	2,1	2,8	n/s
średnia dawka opioidu (OME mg)						
dzień 0.	134,7	134,4	106,8	130,9	140,9	0,4729
95% CI	26,2–258,1	45,1–286,1	0–259,6	38,4–308,1	26,9–280	
dzień 7.	164,7	139,4	182,9	192,3	162,0	0,2855
95% CI	57,5–287,4	42,2–304,6	68,7–358,8	129,8–312,1	48,6–300,3	

OXN – oksykodon z naloksonem, ITP – itopryd, CI – przedział ufności, b.d. – brak danych, n/s – nieistotne statystycznie, OME – ekwiwalent doustnej morfiny

Tabela 3. Objawy zaparcia

Objawy zaparcia	łącznie	OXN	ITP	OXN + ITP	Grupa kontrolna
ostatnie wypróżnienie (dni)					
<i>n</i>	91	12	11	9	59
średnia	1,6	1,5	1,5	1,1	1,7
95% CI	0,2–3,2	0,3–3,5	0–4,0	0–4,0	0,3–3,4
liczba dni z wypróżnieniem (dni)					
<i>n</i>	92	12	11	9	60
średnia	3,1	3,5	2,9	3,4	3,0
95% CI	1,5–5,1	1,5–6,9	1,6–5,2	1,6–7,0	1,4–5
trudność wypróżnienia (skala 0–4)					
<i>n</i>	92	12	11	9	60
średnia	2,1	2,1	2,1	2,3	2,1
95% CI	1–3,4	1,1–3,8	0,9–4,0	0,8–4,0	1–3,5
zbyt małe stolce (skala 0–4)					
<i>n</i>	92	12	11	9	60
średnia	1,5	1,8	1,4	1,2	1,6
95% CI	0,4–2,9	0,7–3,5	0,1–3,6	0,1–3,3	0,4–3
zbyt twarde stolce (skala 0–4)					
<i>n</i>	92	12	11	9	60
średnia	1,5	1,4	1,4	1,0	1,7
95% CI	0,6–2,7	0,6–2,8	0,2–3,5	0,3–2,4	0,7–2,8
poczucie niepełnego wypróżnienia (skala 0–4)					
<i>n</i>	92	12	11	9	60
średnia	1,4	1,6	0,9	1,1	1,5
95% CI	0,4–2,7	0,8–2,9	0–2,7	0–3,3	0,5–2,9
napinanie się w celu wypróżnienia (skala 0–4)					
<i>n</i>	91	12	11	9	59
średnia	2,0	1,9	2,4	1,9	2,0
95% CI	0,8–3,5	0,5–4,0	1–4,0	0,5–4,0	0,9–3,4
konieczność stosowania środków przeczyszczających (skala 0–4)					
<i>n</i>	91	12	11	8	60
średnia	2,1	2,5	2,0	1,6	2,1
95% CI	0,9–3,5	1,3–4,0	0,6–4,0	0,9–3,1	0,8–3,7

Brak różnic statystycznych pomiędzy grupami.

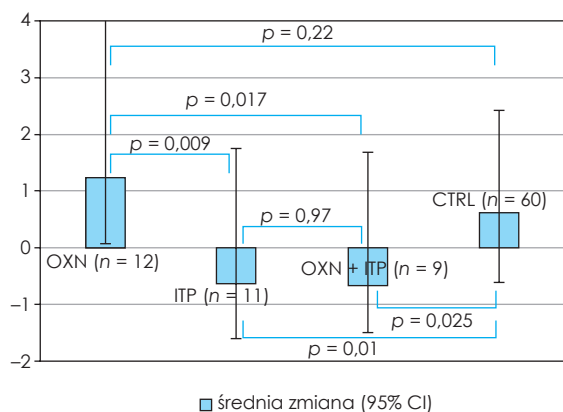
rwał leczenia w ciągu 7 dni obserwacji. Żaden z pacjentów niewłączonych do analizy z powodu stosowania itoprydu przed okresem obserwacji nie zaprzestał jego przyjmowania w czasie trwania badania.

## DYSKUSJA

Jest to prawdopodobnie pierwsze doniesienie kliniczne bezpośrednio oceniające zastosowanie itoprydu w zaparciu poopiodowym. Jako badanie obserwacyjne retrospektywne ma istotne ograniczenia

związane z samą metodą, jak również stosunkowo mało licznymi grupami. Zaletą badania jest obserwacja w warunkach rzeczywistych (*real-world study*). Takie podejście dostarcza danych o skuteczności stosowanych leków w typowych warunkach klinicznych. Na korzyść badania przemawia również fakt, że lekarze nie uczestniczyli w analizie danych, nie znali punktów końcowych i mieli całkowitą swobodę decyzji klinicznych. Dzięki temu możliwe było zbadanie zachowań decyzyjnych w odniesieniu do wszystkich dostępnych środków przeczyszczających, metod interwencyjnych (wlewki, ręczne wydobywanie stolca)





**Ryc. 2.** Średnia zmiana konieczności stosowania środków przeciwszczepających w skali 0–4

oraz stosowania analgetyków opioidowych w połączeniu z naloksonem. Większość lekarzy stosowała wyłącznie zwykłe środki przeciwszczepające lub nie stosowała profilaktyki, stąd nadreprezentatywność tej grupy w powyższej analizie.

Grupy okazały się podobne pod względem wieku, płci, rozpoznania pierwotnego, ogólnego stopnia sprawności i przyjmowanych dawek opioidów. Nie różniły się też pod względem natężenia objawów zaparcia w dniu rozpoczęcia obserwacji.

W każdej z grup osiągnięto dobrą kontrolę objawów zaparcia niezależnie od zastosowanego leczenia. Wykazano związek pomiędzy zastosowaniem itoprydu a zmniejszeniem konieczności podania środków przeciwszczepających. Jednocześnie stosowanie oksykodonu w połączeniu z naloksonem nie powodowało zmniejszenia zapotrzebowania na środki przeciwszczepające w porównaniu z grupą kontrolną. Jest to zaskakujące i może być spowodowane niewielką grupą badaną. Podobnie nie wykazano korzyści z łącznego stosowania oksykodonu z naloksonem w połączeniu z itoprydem w porównaniu z monoterapią itoprydem. Być może efekt był zbyt słaby, aby stwierdzić go na tak małej grupie badanych. Wskazane byłoby przeprowadzenie badania z randomizacją na liczniejszej grupie.

Mimo że nie odnotowano w kwestionariuszach żadnych działań niepożądanych, nie oznacza to, że one nie występowały, ale raczej, że były to typowe, spodziewane objawy związane ze stanem pacjenta, zapewne o łagodnym natężeniu, nieprzypisywane stosowanemu leczeniu.

## WNIOSKI

Zaparcie wystąpiło u znacznej większości chorych objętych opieką paliatywną, ale dwie trzecie pacjentów otrzymało zwykłą profilaktykę przeciwszczepającą.

Wszystkie stosowane sposoby profilaktyki przeciwszczepającej okazały się równie skuteczne, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu.

Itopryd zmniejszył zapotrzebowanie na środki przeciwszczepające.

Konieczne jest przeprowadzenie dobrej jakości badania z randomizacją w celu potwierdzenia otrzymanych wyników.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENICTWO

1. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Wyd. 2. World Health Organization, Geneva, Switzerland 1996. <http://www.who.int/iris/handle/10665/37896> (dostęp: 10 grudnia 2018).
2. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i wsp. for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68.
3. Fallon M, Giusti R, Aielli F i wsp.; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv166-iv191.
4. Clark K, Smith JM, Currow DC. The prevalence of bowel problems reported in a palliative care population. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 993-1000.
5. Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A i wsp. Constipation in cancer patients – the management recommendations of the Expert Group of the Polish Association for Palliative Medicine. *Med Paliat* 2014; 6: 117-126.
6. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpiá D i wsp.; ESMO Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv111-iv125.
7. Tsubouchi T, Saito T, Mizutani F i wsp. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 787-793.
8. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Assessment of the usefulness of the definition of constipation in palliative care patients according to Polish Society of Palliative Medicine. *Med Paliat* 2011; 3: 33-38.
9. Lacy BE, Mearin F, Chang L i wsp. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.
10. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV criteria for colorectal disorders: implications for clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 15.