

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe po zastosowaniu oseltamiwiru u ciężarnej – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Gastrointestinal complications after using oseltamivir in pregnant women – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Grypa to ostra choroba zakaźna wywoływana przez wirusy grypy. U kobiet w ciąży grypa występuje częściej niż u ogółu społeczeństwa i może przebiegać z zaostrzonymi objawami oraz powikłaniami, co często związane jest z koniecznością hospitalizacji. Grypa w ciąży wiąże się między innymi z wyższym wskaźnikiem hospitalizacji, zgonów oraz ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i urodzenia martwego dziecka. Oseltamiwir jest podstawą leczenia (i profilaktyki), a podany w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów zmniejsza zachorowalność i śmiertelność. **Materiał i metody.** Przypadek 26-letniej pacjentki w 16 tygodniu ciąży stosującej z powodu grypy oseltamiwir, u której wystąpiły nudności i biegunka. **Wyniki.** Pacjentce zalecono kontynuację terapii oraz leczenie objawowe. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych oseltamiwiru. (*Farm Współ 2025; 18: 55-58*) doi: 10.53139/FW.20251807

Słowa kluczowe: grypa, ciąża, oseltamiwir, działania niepożądane, nudności, biegunka

Abstract

Introduction. Influenza is an acute infectious disease caused by influenza viruses. In pregnant women, influenza occurs more often than in the general population and may involve exacerbated symptoms and complications, usually associated with hospitalization. Influenza in pregnancy is associated with, among other things, a higher rate of hospitalization, deaths, and an increased risk of congenital defects and stillbirth. Oseltamivir is the basis of treatment (and prevention), and when administered within 48 hours of the onset of symptoms, it reduces morbidity and mortality. **Material and methods.** A case of a 26-year-old patient in the 16th week of pregnancy taking oseltamivir for influenza who experienced nausea and diarrhea. **Results.** The patient was advised to continue therapy and treat symptomatically. **Conclusions.** The described case confirms the risk of these adverse effects of oseltamivir. (*Farm Współ 2025; 18: 55-58*) doi: 10.53139/FW.20251807

Keywords: influenza, pregnancy, oseltamivir, adverse effects, nausea, diarrhea

Grypa to ostra choroba zakaźna wywoływana przez wirusy grypy. Do zakażenia dochodzi drogą kropelkową lub przez kontakt ze skażoną powierzchnią. Okres inkubacji wynosi 1-4 dni. Wirusy grypy atakują komórki nabłonka dróg oddechowych, w których się namnażają. W konsekwencji powodują ich zniszczenie, co z kolei ułatwia rozwój infekcji bakteryjnych.

Objawy grypy są podobne do wielu innych ostrych chorób infekcyjnych i są zarówno miejscowe (kaszel, ból gardła, katar), oraz w postaci nagłej, wysokiej gorączki powyżej 38°C, dreszczy, bólów mięśniowo-stawowych, bólów głowy, bólu w klatce piersiowej, złego samopoczucia, braku łaknienia, nudności i wymiotów. Choroba trwa, o ile nie dojdzie do powikłań, około 7 dni. Kaszel i złe samopoczucie mogą

utrzymywać się ponad 2 tygodnie. Powodem ciężkiego przebiegu grypy są powikłania pogrypowe, m.in. zapalenie płuc i oskrzeli, zapalenie ucha środkowego, zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, zaostrzenie istniejących chorób przewlekłych, powikłania neurologiczne. Zidentyfikowano cztery typy wirusa grypy: wirusy grypy A, B i C są zdolne do zakażenia ludzi, a wirusy grypy A i B powodują coroczne epidemie (grypę sezonową) u ludzi; wirus grypy D zakaża tylko świnie i bydło. Wirusy grypy A mają największe znaczenie dla ludzi, powodując powszechną znaczną zachorowalność i śmiertelność, były odpowiedzialne za co najmniej pięć pandemii udokumentowanych od początku XX wieku [1-2].

U kobiet w ciąży grypa występuje częściej niż u ogółu społeczeństwa i może przebiegać z zaostrzonymi objawami oraz powikłaniami, co często związane jest z koniecznością hospitalizacji. Z informacji Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego wynika, że ryzyko hospitalizacji kobiety ciężarnej z powodu grypy – w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży – jest 2,5-krotnie większe w pierwszym trymestrze ciąży, 4-krotnie – w drugim trymestrze ciąży i 5-krotnie – w trzecim trymestrze ciąży. Dlatego szczepienia przeciw grypie są dla ciężarnych zalecane i bezpłatne [3]. Grypa w ciąży wiąże się między innymi z wyższym wskaźnikiem hospitalizacji, zgonów oraz ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i urodzenia martwego dziecka, ale nie porodu przedwczesnego. Objawy kliniczne grypy w ciąży są takie same jak u pacjentów niebędących w ciąży. Kobiety w ciąży z objawami grypopodobnymi lub narażone na grypę powinny być leczone lekami przeciwwirusowymi. Oseltamiwir jest podstawą leczenia (i profilaktyki), a podany w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów zmniejsza zachorowalność i śmiertelność [4-5].

Opis przypadku

26-letnia pacjentka w 16 tygodniu pierwszej ciąży zgłosiła się do lekarza z powodu wysokiej gorączki powyżej 38°C, dreszczy, bóli mięśniowo-stawowych i bólu głowy. Do wizyty pacjentka regularnie wykonywała badania – morfologię krwi, badanie moczu, pomiar ciśnienia tętniczego, badanie ogólne, badanie ultrasonograficzne USG, pomiar masy ciała – wskazujące na prawidłowy przebieg ciąży. U chorej wykonano test antygenowy, którego pozytywny wynik potwierdził zakażenie grypą. Zalecono stosowanie oseltamiwiru w dawce 75 mg dwa razy dziennie. W drugim dniu

terapii u pacjentki pojawiły się nudności i biegunka. Po konsultacji zalecono kontynuowanie terapii oraz leczenie objawowe – dieta, nawodnienie.

Objawy ustąpiły w czwartym dniu terapii. Podczas ciąży pacjentka nie przyjmowała żadnych leków, w okresie poprzedzającym zakażenie nie skarżyła się na dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Stosowane przed ciążą okazjonalnie leki (przeciwbólowe, antybiotyki) nie wywoływały objawów niepożądanych.

Omówienie

Fosforan oseltamiwiru jest prekursorem aktywnego metabolitu karboksylanu oseltamiwiru – selektywnego inhibitora enzymów neuraminidazowych wirusa grypy, które są glikoproteinami występującymi na powierzchni wirionu. Aktywność neuraminidazy wirusowej ma istotny wpływ zarówno na wniknięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie. Karboksylan oseltamiwiru *in vitro* hamuje enzym neuraminidazy wirusa grypy typu A i B. Fosforan oseltamiwiru hamuje zakażenie wirusem grypy i replikację *in vitro*. Wskazaniem do stosowania preparatów oseltamiwiru jest leczenie grypy i jej zapobieganie [6-7].

Lian i wsp. w przeglądzie piśmiennictwa z metaanalizą oceniali czy podawanie inhibitorów neuraminidazy kobietom w ciąży chorym na grypę wiąże się z niekorzystanymi następstwami dla płodu i dziecka. Autorzy wykorzystując 3 elektroniczne bazy publikacji medycznych za okres do maja 2021 roku dokonali analizy 9 badań kohortowych, w tym 5 przeprowadzonych w Europie, 3 w USA i 1 w Kanadzie. Badania objęły łączną populację 1 785 750 ciężarnych, z których 10 010 przyjmowało oseltamiwir lub zanamiwir. W badaniach porównano częstość określonych punktów końcowych – wady wrodzone, w tym wady serca, mała liczba punktów w skali Apgar, poród przedwczesny, mała urodzeniowa masa ciała, dziecko za małe w stosunku do wieku ciążowego – u niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące inhibitory neuraminidazy w okresie ciąży oraz urodzonych przez kobiety, które w tym okresie nie stosowały tych leków. Autorzy wykazali, że ekspozycja na inhibitory neuraminidazy w okresie prenatalnym nie zwiększała ryzyka wad wrodzonych – w tym wad serca, liczby punktów w skali Apgar, porodu przedwczesnego. Stwierdzili ponadto, że przy-

owanie inhibitorów neuraminidazy w okresie ciąży może zmniejszać ryzyko małej urodzeniowej masy ciała u dziecka. W analizie uwzględniającej dane dotyczące tylko oseltamiwru uzyskano podobne wyniki [8]. Rezultaty te potwierdziły wyniki wcześniejszego badania Ehrenstein i wsp., które objęło 946 176 ciąż. Spośród nich 449 miało ekspozycję na oseltamiwir w pierwszym trymestrze, a 1449 miało ekspozycję na oseltamiwir w drugim/trzecim trymestrze [9].

Gao i wsp. przeprowadzili przeszukanie baz danych – MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Global Health, Epistemonikos i ClinicalTrials.gov – w celu znalezienia randomizowanych badań kontrolowanych opublikowanych do 20 września 2023 roku w których uczestniczyli hospitalizowani pacjenci z podejrzeniem lub laboratoryjnie potwierdzoną grypą. Autorzy porównywali leki przeciwwirusowe na grypę z placebo, standardową opieką lub innym lekiem przeciwwirusowym. Analiza nie wykazała różnic w działaniach niepożądanych porównywanych leków – oseltamiwru, peramiwru i zanamiwru [10]. Oseltamiwir jest ogólnie dobrze tolerowany. Najczęstsze działania niepożądane obejmują nudności (do 10%), wymioty (2% do 15%), bóle brzucha, biegunkę, bóle głowy, bezsenność i zawroty głowy. Wymioty są najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u dzieci (16% dzieci w wieku od 1 do 12 lat) [7,11]. Inne działania niepożądane występujące rzadziej obejmują zapalenie spojówek, krwawienie z nosa, alergię, arytmie, krwawienie z przewodu pokarmowego, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną martwicę naskórka, dezorientację, drgawki i zdarzenia neuropsychiatryczne [7,12-15]. W 2% badań klinicznych zgłaszano podwyższenie poziomu aminotransferaz w surowicy, ale podwyższenie poziomu enzymów u pacjentów było

przebiegiem i bezobjawowe. Uważa się, że mechanizm hepatotoksyczności jest immunoalergiczny. Zgłaszano rzadkie przypadki uszkodzenia wątroby i żółtaczkę, ale zakażenie grypą może również prowadzić do podwyższenia poziomu enzymów w surowicy i żółtaczkę [16].

Podsumowanie

Kobiety w ciąży należą do grupy ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy, dlatego, niezależnie od trymestru ciąży, w przypadku podejrzenia lub rozpoznania grypy powinny otrzymać inhibitor neuraminidazy. Lekiem z wyboru jest oseltamiwir podawany doustnie przez 5 dni, najlepiej do 48 godzin od pojawienia się objawów chorobowych. Podejrzenie grypy powinno być uzasadnione, czyli: objawy grypopodobne u pacjentki, dodatni wynik szybkiego testu diagnostycznego, znana sytuacja epidemiologiczna wskazująca na zwiększone krążenie wirusów w populacji (epidemia, pandemia), znany kontakt z osobą chorującą na grypę. Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oseltamiwru, które nie zagrażają życiu matki i dziecka.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://www.gov.pl/web/psse-namyslow/sezon-grypowy-20242025>. (dostęp 27.03.2025).
2. Bi Y, Yang J, Wang L, et al. Ecology and evolution of avian influenza viruses. *Curr Biol*. 2024;34(15):R716-R721. doi: 10.1016/j.cub.2024.05.053.
3. <https://www.termedia.pl/mz/Grypa-u-kobiet-w-ciazy-ma-ciezszy-przebieg-,60441.html> (dostęp 27.03.2025).
4. Dotters-Katz SK. Influenza in Pregnancy: Maternal, Obstetric, and Fetal Implications, Diagnosis, and Management. *Clin Obstet Gynecol*. 2024;67(3):557-64. doi: 10.1097/GRF.0000000000000880.
5. Oseghale O, Vlahos R, O'Leary JJ, et al. Influenza Virus Infection during Pregnancy as a Trigger of Acute and Chronic Complications. *Viruses*. 2022;14(12):2729. doi: 10.3390/v14122729.
6. www.urpl.gov.pl (dostęp 27.03.2025).
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539909/> (dostęp 27.03.2025).

8. Lian J, Adilijiang M, Chang C, et al. Neonatal outcomes after neuraminidase inhibitor use during pregnancy: A meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(3):911-8. doi: 10.1111/bcp.15033.
9. Ehrenstein V, Kristensen NR, Monz BU, et al. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):519. doi: 10.1186/s12879-018-3423-z.
10. Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, et al. Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2024;404(10454):753-63. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01307-2.
11. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, et al. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis.* 2018;66(10):1492-500. doi: 10.1093/cid/cix1040.
12. Kang HR, Lee EK, Kim WJ, Shin JY. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with the use of oseltamivir: a nationwide population-based case-crossover study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(2):453-61. doi: 10.1093/jac/dky445. PMID: 30418537.
13. Siemieniak S, Yoo MJ. Oseltamivir induced oral-only erythema multiforme. *Am J Emerg Med.* 2022;55:232.e1-232.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2022.01.058.
14. González-Ramos J, Lamas C, Bellón T, et al. Oseltamivir-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with Cushing's disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2020;86(5):515-8. doi: 10.4103/ijdv.IJDDL_53_18.
15. Zuo W, Wen LP, Li J, et al. Oseltamivir induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(19):e15553. doi: 10.1097/MD.0000000000015553.