

Nitazoksanid („Alinia”) – budzący nadzieję lek przeciwpasożytniczy

Nitazoxanide („Alinia”) – a promising antiparasitic drug

Hubert Bojar¹, Józef P. Knap^{1,2}

¹Zakład Higieny i Parazytologii Środowiska, Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki, ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin

²Główny Inspektorat Sanitarny, ul. Długa 38/40, 00-238 Warszawa

Adres do korespondencji: Hubert Bojar; E-mail: hbojar@interia.pl

ABSTRACT. In present-day world intestinal parasitic infections are gaining importance as a cause of morbidity and mortality. One of the reasons behind it is the globalization and increased number of people travelling to endemic areas of parasitic diseases. Consequently, we need to treat increasing number of patients showing symptoms of such diseases. Unfortunately, the array of available and efficient antiparasitic drugs has been shrinking. Their efficacy decreases and quite often the side effects are serious. In this paper we would like to focus on a new promising “nitazoxanide” (active substance). “Nitazoxanide” proved its efficacy in the treatment of nematode-, cestode-, trematode- and protozoan infections.

Key words: nitazoxanide, efficacy, treatment, Protozoa, helminths

Wstęp

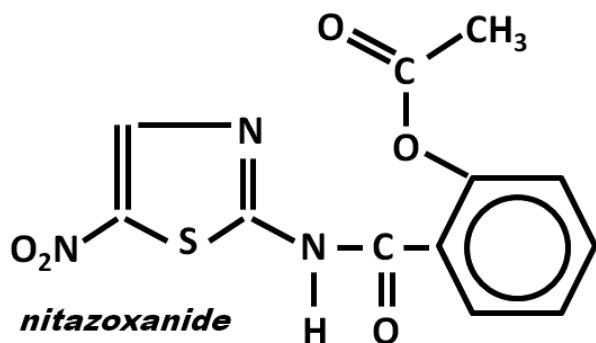
Arsenał leków stosowanych w chorobach pasożytniczych jest wciąż niewystarczający. Szereg chorób, zarówno pierwotniaczych (np. malaria, kryptosporydioza i inne kokcydiozy, infekcje pełzakami wolno żyjącymi, leiszmaniozy, trypanosomozy, ameboza), jak i wywołanych przez helminty (bąbłowice, przywrzyce, filariozy tkankowe, węgorczyca, toksokaroza) leczą się nierzadko opornie. Stosowane preparaty nie są w pełni skuteczne (np. w stosunku do *Trypanosoma cruzi*, *Fasciola hepatica*), wielokrotnie są wysoce toksyczne (z powodu tego wycofano szereg leków). Narastającym problemem jest też wzrastająca lekooporność pasożytów [1], której modelowym przykładem jest wielolekooporność niektórych szczepów *Plasmodium falciparum* [2]. Z powodu tych zjawisk powraca się z konieczności do starych, toksycznych, wycofanych dawniej leków. W zaistniałej, a tu jedynie zasygnalizowanej, sytuacji wręcz kryzysu terapeutycznego [3–6], poja-

wienie się każdego leku przeciwpasożytniczego – zwłaszcza o szerokim spektrum działania, korzystnej farmakokinetyce i nieznacznej toksyczności – jest przyjmowane z nadzieją i niemałymi oczekiwaniami.

Lekiem takim stał się w ostatnich latach nitazoksanid (NTZ), dostępny pod nazwą handlową „Alinia”, produkowany przez firmę Romark Laboratories w Tampa na Florydzie w USA. Skuteczność tego związku chemicznego w tasiemczycach myszy doświadczalnych została wykryta w latach 70. XX wieku w Instytucie Pasteura przez Jeana F. Rossignole’a. Następnie wykazano jego aktywność przeciw nicieniom i przywrom u zwierząt [7]. W roku 1976 został opatentowany w USA, w latach 2002–2004 amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) dopuściła lek do leczenia biegunek powodowanych przez *Cryptosporidium parvum* i *Giardia intestinalis* u dzieci i dorosłych.

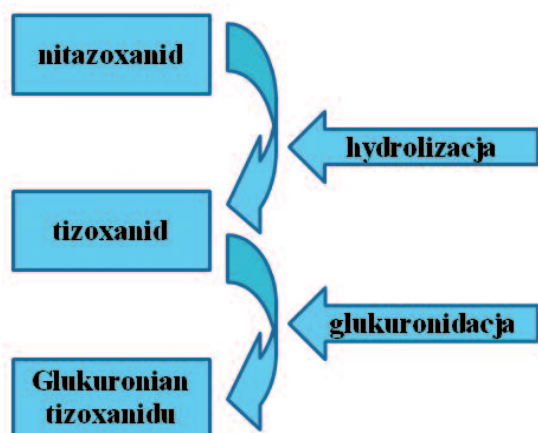
Farmakologia

Nitazoksamid – czynna substancja leku – jest nową benzamidową pochodną nitrothiazoli. Wykazuje strukturalne podobieństwo do kwasu acetylosalicylowego (aspiryny). Chemicznie jest to 2-acetyloxy-N-(5-nitro-2-thiazolyl) benzamidu, o wzorze cząsteczkowym $C_{12}H_9N_3O_5S$ i masie cząsteczkowej=307,3 (www. fda. gov) (Rys. 1).



Rys. 1. Wzór strukturalny
Fig. 1. Structural formula

W badaniach ostrej toksyczności doustnej prowadzonych na myszach, szczurach, kotach i psach LD₅₀ była wyższa od 10000 mg/kg masy ciała, podczas gdy u szczurów dawka dzienna 450 mg/kg przez 90 dni dała nieznaczne objawy toksyczności. Lek nie wykazywał mutagenności na modelu *Salmonella typhimurium* z aktywacją metaboliczną i bez niej [8]. W badaniach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko licznym Gram (+) oraz Gram (-) bakteriom beztlenowym (w tym *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Helicobacter pylori*) i tlenowym Gram (+) [9,10]. Badania farmakokinetyczne na lu-



Rys. 2. Sumaryczny metabolizm nitazoksamidu
Fig. 2. Summary of nitazoxanide metabolism

dziach wykazały dobre wchłanianie nitazoksamidu z przewodu pokarmowego [11], zaś jego biodostępność podwaja się, gdy jest przyjmowany z posiłkiem [12]. Wchłonięty do krwi nitazoksamid ulega gwałtownej hydrolizacji przez esterazy osocza do aktywnego metabolitu – tizoksamid (desacetylo-nitazoksamid) [13]; następnie tizoksamid ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym. Po doustnym podaniu nitazoksamid, maksymalne stężenie jego aktywnych metabolitów (tizoksamid i glukuronian tizoksamid) w osoczu, rzędu 2 mg/l, stwierdza się w przeciągu 1–4 godzin. Substancji macierzystej nie stwierdza się w osoczu. W osoczu ponad 99% tizoksamid ulega związaniu z białkami. Tizoksamid wydalany jest z moczem, zaś jego glukuronian – z moczem i żółcią [13] (Rys. 2).

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie jest w pełni poznany. Na podstawie badań nad pierwotniakami i bakteriami beztlenowymi wykazano, że nitazoksamid hamuje oksydoreduktazę pirogronianu ferredoksyny, enzymu odpowiedzialnego za transport elektronów w beztlenowej przemianie energetycznej [14]. Najpewniej nie jest to jednak mechanizm jedyny [15]. Lek jest nisko toksyczny i dobrze tolerowany. Reakcje niepożądane są stosunkowo łagodne i przemijające; dotyczą głównie przewodu pokarmowego: nudności, biegunka, bóle brzucha. Wśród ponad 2000 pacjentów objawy uboczne zarejestrowano u <1%. Były to: upośledzenie łaknienia, nudności, zawroty głowy, wzdęcia, świąd skóry, powiększenie ślinianek, zażółcenie białek, zmiana barwy moczu, wzrost ciepłoty ciała, podwyższenie poziomu kreatyniny i aktywności aminotransferaz w surowicy; nie odnotowano zmian hematologicznych, innych – poza wymienionymi – zmian biochemicznych w surowicy i zmian w moczu, ani zmian w zapisie EKG [13]; aż do maksymalnej dawki doustnej 4 g, lecz objawy ze strony przewodu pokarmowego wzrastały znacząco wraz ze wzrostem dawki [12]. Choć w badaniach *in vitro* lek nie wykazuje hamowania enzymów układu cytochromu P-450, producent leku zaleca ostrożność w stosowaniu leku u pacjentów ze schorzeniami nerek i wątroby. Bezpieczeństwo nitazoksamidu u ciężarnych i karmiących nie zostało dotąd ustalone. Nie są także poznane potencjalne interakcje NTZ z innymi lekami, ani problemy potencjalnego narastania lekooporności pasożytów na omawiany lek.

Tabela 1. Odsetek skuteczności w badaniach klinicznych infekcji pierwotniaczych i robaczywc według Fox i Saravolatz [15], zmodyfikowane

Table 1. Efficacy rates in clinical studies of protozoan and helminth infections according to Fox and Saravolatz [15], modified

Pasożyt, badanie, grupa badana Parasite species, author, examined group	Liczba pacjentów No of patients	Wyleczenie parazytologiczne ⁿ (%)	Wyleczenie kliniczne ⁿ (%)
Protozoa			
<i>Cryptosporidium</i> spp.			
Abdel-Maboud			
Ogółem/Total	49	33(67)	39(80)
dorośli/adults	25	15(60)	18(72)
dzieci/children	24	18(75)	21(88)
Rosignol	49	33(67)	39(80)
Amadi			
HIV-seronegatywni/HIV(-)	25	13(52)	14(56)
HIV-seropozytywni/HIV(+)	25	4(16)	2(8)
Dumbo	12	7(58)	...
Rosignol			
liczba komórek CD4>50/mm ³			
500 mg	19	12(63)	...
1000 mg	15	10(67)	...
liczba komórek CD4≤50/mm ³			
500 mg	5	2(40)	...
1000 mg	5	1(20)	...
<i>Giardia lamblia, Giardia intestinalis, Giardia duodenalis</i>			
Abaza	139	130(94)	
Davila-Gutierrez	55	35(64)	
Ortiz	55	39(71)	47(85)
Rodriguez-Garcia	41	32(78)	
Romero Cabello	87	62(71)	
Rosignol	17	12(71)	
<i>Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar</i>			
Abaza	156	127(81)	
Davila-Gutierrez	47	40(85)	
Romero Cabello	164	133(81)	
Rosignol	36	25(69)	
<i>Blastocystis hominis</i>			
Romero Cabello	10	10(100)	
<i>Isospora belli</i>			
Romero Cabello	2	2(100)	
<i>Balantidium coli</i>			
Abaza	13	10(77)	
Nematoda			
<i>Ascaris lumbricoides</i>			
Abaza	155	147(95)	

Davila-Gutierrez	42	29(69)
Ortiz	28	25(89)
Romero Cabello		
Ogółem/Total:	220	177(80)
mała ilość jaj w kale (<2000 jaj/g)*	43	43(100)
średnia ilość jaj w kale (2000–10000 jaj/g)*	144	118(82)
duża ilość jaj w kale (>10000 jaj/g)*	33	16(48)
<i>Trichuris trichiura</i>		
Abaza	29	25(86)
Davila-Gutierrez	22	18(82)
Ortiz	18	16(89)
Romero Cabello		
Ogółem/Total:	95	72(76)
mała ilość jaj w kale (<2000 jaj/g)*	86	67(78)
średnia ilość jaj w kale (2000–5000 jaj/g)*	9	5(56)
<i>Enterobius vermicularis</i>		
Abaza	112	106(95)
Romero Cabello	5	4(80)
<i>Ancylostoma duodenale</i>		
Abaza	46	44(96)
<i>Strongyloides stercoralis</i>		
Abaza	36	34(94)
Cestoda		
<i>Hymenolepis nana</i>		
Abaza	62	53(85)
Davila-Gutierrez	19	18(95)
Ortiz	39	32(82)
Romero Cabello		
Ogółem/Total:	180	168(93)
mała ilość jaj w kale (<2000 jaj/g)*	130	126(97)
średnia ilość jaj w kale (2000–5000 jaj/g)*	50	42(84)
<i>Taenia saginata</i>		
Romero Cabello	5	5(100)
Rosignol	22	21(95)
Digenea		
<i>Fasciola hepatica</i>		
Favennec		
dorośli/adults	30	18(60)
dzieci/children	35	14(40)
Kabil	125	121(97)
Rosignol	137	113(82)

Objaśnienia/Explanations: ¹parasitological recovery; ²clinical recovery; * number of eggs per 1 g of feces

Skuteczność

Nitazoksanid wykazuje szerokie spektrum skuteczności przeciw pasożytom ludzi i zwierząt, zarówno pierwotniakom, jak i helmintom różnych grup taksonomicznych (Tabela 1). Omówimy kolejno skuteczność leku w poszczególnych grupach taksonomicznych. Pomijamy w zasadzie dawkowanie NTZ, odsyłając do przytoczonych prac klinicznych, zwłaszcza zaś do prac przeglądowych [5,15]. Lek stosowany jest wyłącznie w postaci doustnej (Tabela 1).

Kilkadziesiąt prac różnej wagi dowodowej – od kazuistycznych aż po kontrolowane badania kliniczne dużych grup pacjentów – wskazuje na wysoką aktywność przeciwpasożytniczą NTZ.

Wzorowo udokumentowana jest skuteczność NTZ w leczeniu kryptosporydiozy i obecnie jest to lek z wyboru w leczeniu tej infekcji zarówno u dorosłych, jak i dzieci powyżej jednego roku życia [16]. Wyniki uzyskane z testów klinicznych przeprowadzonych w Egipcie dowiodły, że u 80% pacjentów leczonych nitazoksanidem, w przeciągu 7 dni ustąpiła biegunka i objawy jej towarzyszące. U 67% pacjentów po leczeniu, w dwóch kolejnych stolcach nie stwierdzano obecności oocyst *Cryptosporidium parvum* [17]. Dane te potwierdzają przeprowadzone wcześniej badania, w których uzyskano 67% odsetek pacjentów całkowicie wolnych od pasożyta [18]. W badaniach przeprowadzonych w Zambii wśród niedożywionych, wolnych od HIV dzieci biegunka ustąpiła u 56% pacjentów, natomiast usunięcie pasożyta stwierdzono badaniem stolca u 52% pacjentów po 10 dniowym leczeniu. Podawanie nitazoksanidu zwiększyło również przeżywalność pacjentów ponieważ w grupie, która otrzymywała lek żaden nie zmarł [19]. Z badań kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych w Meksyku wiadomo, że znacznie mniej skuteczny okazał się NTZ u 66 chorych z rozwiniętym AIDS i objawową kryptosporydiozą (przewlekła biegunka) [20]. Efektywność NTZ zależała istotnie od liczby limfocytów CD4+ we krwi obwodowej, a więc od okresu choroby. Obecnie u chorych z AIDS i kryptosporydiozą zaleca się dawkę 1000 mg/dobę przez 2–8 tygodni [15].

Podobne efekty jak przy leczeniu kryptosporydiozy uzyskiwano przy leczeniu giardiozy. W trakcie badań klinicznych przeprowadzonych w Peru i Egipcie całkowite wyleczenie zaobserwowano u 71–94% pacjentów [21,22]. Badania przeprowadzone przez Rossignol'a i wsp. w 2001 [17] w Egip-

cie wykazały, że po 7 dniach stosowania nitazoksanidu biegunka ustąpiła u 81% pacjentów, natomiast całkowite uwolnienie od pasożyta stwierdzono u 71% pacjentów.

Badania wskazują na skuteczność NTZ w giardiozie odpornej na metronidazol [23–25]. Obszerny materiał dotyczący leczenia giardiozy nitazoksanidem podają Fox i Saravolatz [15]. Wysoką skuteczność NTZ, wahającą się od 69% do 85% odnotowano w leczeniu pelzakowicy (*E. histolytica/E. dispar*) oraz innych pierwotniaczych infekcji jelitowych człowieka np. *Balantidium coli* [21], *Blastocystis hominis* i *Isospora belli* [22].

Wysokie odsetki wyleczeń uzyskano stosując NTZ w ancylostomozie (96%), węgorczy (94%) [21] oraz owsicy [21,22]. Godne podkreślenia są korzystne wyniki uzyskane w terapii włosogłówczy u dzieci z Peru, Egiptu i Meksyku [21,22,26].

Obiecujące są wyniki leczenia inwazji *Fasciola hepatica* u ludzi oparte na analizie 327 (w tym 30 dzieci) chorych na postać przewlekłą. Skuteczność 6–7 dniowej kuracji wynosiła u dorosłych kolejno: 60, 97 i 82%. Najniższa, równa 40%, była u dzieci z północnego Peru [27–29].

NTZ wykazał skuteczność w terapii tasiemczyc – wysoką w inwazji *Taenia saginata* u chorych w Meksyku [22,30], oraz niższą od prazykwantelu, wynoszącą 80%, w hymenolepidozie (*Hymenolepis nana*) u dzieci w Peru [31]. Inne doniesienia potwierdzone parazytologicznie opierające się na dużym materiale 180 chorych z Meksyku podają 93% odsetek wyleczeń [22].

Budzące szczególną nadzieję są pierwsze doniesienia o aktywności nitazoksanidu przeciw bąblowcom, zwłaszcza zaś bąblowicy wielojamowej (*alveococcosis, echinococcosis multilocularis*). Bąblowiec wielojamowy jest obecnie najpoważniejszym – i narastającym zagrożeniem (*emerging infectious disease*) – spośród wszystkich chorób pasożytniczych występujących w Europie, w tym także w Polsce [32–34]. W rutynowej terapii tej bardzo ciężkiej parazytozy są stosowane jedynie dwie pochodne karbaminianowe: albendazol (ABZ) i mebendazol, często kojarzone z leczeniem chirurgicznym. W roku 2004 Stettler i wsp. [35] wykazali skuteczność skojarzenia NTZ i ABZ w infekcji *E. multilocularis* u myszy [35]. W roku 2006 europejska grupa związana z Euro-Echinorisk [36], przedstawiła znakomicie udokumentowaną pracę oceniającą skuteczność 9 leków (w tym NTZ), podawanych w różnych stężeniach i zróżnicowanym okresie stosowania. Efekt terapeutyczny oceniany był na ho-

dowlach tkankowych postaci larwalnych *E. multilocularis*, na podstawie utraty napięcia tkankowego i dezintegracji pęcherzyków larwalnych bąblowca. Zahamowanie wzrostu i destrukcję pęcherzyków, różną co do nasilenia i czasu ponownego wzrostu pęcherzyków, uzyskano przy zastosowaniu 4 leków: ABZ, itrakonazolu (ITZ), metiazolu (MTZ, nowy analog benzoimidazolowy niestosowany jeszcze jako lek) i właśnie NTZ. Albendazol, stosowany jako kontrola dodatnia w stężeniach 1 i 10 µg/ml, niszczył całkowicie pęcherzyki po 21 dniach podawania. Metiazol powodował zniszczenie pęcherzyków po 18–21 dniach podawania w stężeniach odpowiednio 10 i 1 µg/ml. Ponowny wzrost następował po 7 dniach od zaprzestania podawania leku. Itrakonazol niszczył pęcherzyki po 35 dniach podawania w stężeniu 0,7 µg/ml. Ponowny wzrost pojawił się po 7 dniach od odstawienia leku. NTZ niszczył pęcherzyki po 7 dniach podawania w stężeniu 10 µg/ml, po 9–14 dniach stosowania w stężeniu 1 µg/ml i 17–21 dniach dla stężenia 0,1 µg/ml. Ponowny wzrost pęcherzyków obserwowano po 7 dniach od zaprzestania podawania leku w stężeniu 0,1 µg/ml, po 19 dniach przy zastosowaniu stężenia NTZ – 1,0 µg/ml; natomiast po zastosowaniu stężenia 10 µg/ml nie obserwowano wzrostu pęcherzyków przez ponad 40 tygodni obserwacji. Skuteczne okazało się także skojarzone podawanie NTZ+ABZ, przy czym czas osiągnięcia destrukcji pęcherzyków zależał od dawki NTZ. Autorzy podkreślają, że leczenie skojarzone NTZ+ABZ – we wszystkich wariantach dawkowania NTZ – doprowadziło do uzyskania braku wznowy przez okres 35 tygodni. Co więcej, zarażone bąblowcem tkanki były po zakończeniu eksperymentu terapii skojarzonej, wszczepiane dootrzewnowo myszokoczkom mongolskim. Skuteczność łącznego podawania NTZ+ABZ, potwierdzona przez oba zespoły [35–37], budzi uzasadnione nadzieje odnośnie wysokiej skuteczności tego skojarzenia u ludzi. Potwierdzona już u ludzi z alweokokożą skuteczność amfoterycyny B [38], leku o całkiem odmiennym mechanizmie działania, wydaje się te nadzieje pogłębiać, ukazując możliwości leczenia skojarzonego infekcji *E. multilocularis*, o skuteczności parazytobójczej – a nie jedynie parazytostatycznej – nawet w aspekcie „wyleczenia” w klinicznym, a nawet mikrobiologicznym rozumieniu tego słowa.

Biorąc pod uwagę szerokie spektrum działania NTZ należy powiedzieć o jego zastosowaniu w medycynie weterynaryjnej. Lek ten jest dopuszczony przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków

do stosowania w leczeniu mielinowego zapalenia mózgu u koni wywołanego przez *Sarcocystis neurona* [39].

Względy ekonomiczne, szczególnie w hodowli bydła zapoczątkowały prowadzenie badań skupiających się na leczeniu i zapobieganiu neosporozie. Chorobę tę powoduje pierwotniak o nazwie *Neospora caninum*. U bydła jest on m.in. przyczyną ronięcia, natomiast u psów powoduje schorzenia nerwowo mięśniowe [1,40,41].

Z badań przeprowadzonych przez Esposito i wsp. [39] wynika, że leczenie NTZ hamuje wzrost *Neospora caninum* i poważnie uszkadza ich tachyzoity. Niewątpliwie lista parazytoz zwierząt, w których NTZ wykazuje skuteczność, będzie się wydłużać.

O ile nam wiadomo, lek nie był dotąd zastosowany w kraju. Omówione skrótowo właściwości NTZ, zwłaszcza zaś jego skuteczność w szeregu parazytoz ludzi i zwierząt należących do różnych grup taksonomicznych, uzasadniają wprowadzenie go do wstępnej oceny klinicznej, przynajmniej w kilku wiodących ośrodkach parazytologii lekarskiej oraz ośrodkach parazytologii weterynaryjnej.

Literatura

- [1] Gundlach J.L., Sadzikowski A.B. 2004. Parazytologia i parazytozy zwierząt. Państwowe Wydawnictwo Rolnicze i Leśne, Warszawa.
- [2] Knap J.P., Myjak P. 2009. Malaria w Polsce i na świecie – wczoraj i dziś. Alfa Medica Press, Bielsko-Biała.
- [3] Crompton D.W. 1999. How much human helminthiasis is there in the world? *The Journal of Parasitology* 85: 397-403.
- [4] White A.C.JR. 2000. The disappearing arsenal of antiparasitic drugs. *The New England Journal of Medicine* 343: 1273-1274.
- [5] White A.C.JR. 2003. Nitazoxanide: an important advance in anti-parasitic therapy. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 68: 382-383.
- [6] Wickware P. 2002. Resurrecting the resurrection drug. *Nature Medicine* 8: 908-909.
- [7] Rossignol J.F., Cavier R. 1975. New derivative of 2-benzamido-5-nitrothiazoles. *Chemical Abstracts* 83: 28216n.
- [8] Murphy J.R., Friedmann J.C. 1985. Pre-clinical toxicology of nitazoxanide, a new antiparasitic agent. *Journal of Applied Toxicology* 5: 49-52.
- [9] Dubreuil L., Houcke I., Mouton Y., Rossignol J.F. 1996. In vitro evaluation of activities of nitazoxanide and tizoxanide against anaerobes and aerobic organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 40: 2266-2270.
- [10] Megraud F., Occhialini A., Rossignol J.F. 1998. Ni-

- tazoxanide, a potential drug for eradication of *Helicobacter pylori* with no cross-resistance to metronidazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42: 2836-2840.
- [11] Broekhuysen J., Stockis A., Lins R.L., De Graeve J., Rossignol J.F. 2000. Nitazoxanide: pharmacokinetics and metabolism in man. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 38: 387-394.
- [12] Stockis A., Allemon A.M., DeBruyn S., Gengler C. 2002. Nitazoxanide pharmacokinetics and tolerability in man using single ascending oral doses. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 40: 213-220.
- [13] Stockis A., Deroubaix X., Lins R., Jeanbaptiste B., Calderon P., Rossignol J.F. 1996. Pharmacokinetics of nitazoxanide after single oral dose administration in 6 healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 34: 349-351.
- [14] Sisson G., Goodwin A., Raudonikiene A., Hughes N.J., Mukhopadhyay A.K., Berg D.E., Hoffman P.S. 2002. Enzymes associated with reductive activation and action of nitazoxanide, nitrofurans, and metronidazole in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46: 2116-2123.
- [15] Fox L.M., Saravolatz L.D. 2005 Nitazoxanide: A new thiazolide antiparasitic agent. *Clinical Infectious Diseases* 40: 1173-1180.
- [16] Dzbeński T.H. 2007. Kokcydiozy przewodu pokarmowego. W: *Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka* (Red. W. Magdzik, D. Naruszewicz-Lesiuk, A. Zieliński). Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała: 165-168.
- [17] Rossignol J.F., Ayoub A., Ayers M.S. 2001. Treatment of diarrhoea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *The Journal of Infectious Diseases* 184: 103-106.
- [18] Abdel-Maboud A.I., Rossignol J.F., el-Kady M.S., Mostafa M.S., Kabil S.M. 2000. Cryptosporidiosis in Benha: study of some recent modalities in diagnosis and treatment. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* 30: 717-725.
- [19] Amadi B., Mwiya M., Musuku J., Watuka A., Siangongo S., Ayoub A., Kelly P. 2002. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 1375-1380.
- [20] Rossignol J.F., Hidalgo H., Feregrino M., Higuera F., Gomez W.H., Romero J.L., Padierna J., Geyne A., Ayers M.S. 1998. A double-blind placebo controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 92: 663-666.
- [21] Abaza H., El-Zayadi A., Kabil S.M., Rizk H. 1998. Nitazoxanide in the treatment of patients with intestinal protozoan and helminthic infections: a report on 546 patients in Egypt. *Current Therapeutic Research* 59: 116-121.
- [22] Romero Cabello R., Guerrero L.R., Munoz Garcia M.R., Geyne Cruz A. 1997. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 91: 701-703.
- [23] Cedillo-Rivera R., Chavez B., Gonzalez-Robles A., Tapia A., Yepez-Mulia L. 2002. In vitro effect of nitazoxanide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, and *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *The Journal of Eukaryotic Microbiology* 49: 201-208.
- [24] Adagu I.S., Nolder D., Warhurst D.C., Rossignol J.F. 2002. In vitro activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, and *Trichomonas vaginalis*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 49: 103-111.
- [25] Abboud P., Lemee V., Gargala G., Brasseur P., Ballet J.J., Borsa-Lebas F., Caron F., Favennec L. 2001. Successful treatment of metronidazole- and albendazole-resistant giardiasis with nitazoxanide in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 32: 1792-1794.
- [26] Davila-Gutierrez C.E., Vasquez C., Trujillo-Hernandez B., Huerta M. 2002. Nitazoxanide compared with quinfolone and mebendazole in the treatment of helminthic infections and intestinal protozoa in children. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 66: 251-254.
- [27] Favennec L., Jave Ortiz J., Gargala G., Lopez Chegne N., Ayoub A., Rossignol J.F. 2003. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of fascioliasis in adults and children from northern Peru. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 17: 265-270.
- [28] Kabil S.M., Ashry E.E., Ashraf N.K. 2000. An open-label clinical study of nitazoxanide in the treatment of human fascioliasis. *Current Therapeutic Research* 61: 339-345.
- [29] Rossignol J.F., Abaza H., Friedman H. 1998. Successful treatment of human fascioliasis with nitazoxanide. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 92: 103-104.
- [30] Rossignol J.F., Maisonneuve H. 1984. Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana* infections. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 33: 511-512.
- [31] Ortiz J.J., Lopez Chegne N., Gargala G., Favennec L. 2002. Comparative clinical studies of nitazoxanide, albendazole and praziquantel in the treatment of ascariasis, trichuriasis and hymenolepiasis in children from Peru. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 96: 193-196.
- [32] Myjak P., Nahorski W., Pietkiewicz H., von Nickisch-Roseneck M., Stolarczyk J., Kacprzak E., Felczak-Korzybska I., Szostakowska B., Lucius R. 2003.

- Molecular confirmation of human alveolar echinococcosis in Poland. *Clinical Infectious Diseases* 37: 121-126.
- [33] Pawłowski Z.S., Stefaniak J., Kacprzak E., Paul M., Nahorski W.L., Myjak P., Grzeszczuk A., Knap J., Malczewski A. 2004. Multicentre programme for diagnosis, treatment, surveillance and prevention of *Echinococcus multilocularis* infections in Poland. *International Archives of Hydatidosis* 35: 165.
- [34] Pawłowski Z.S. 2008. Sytuacja zdrowotna w świecie z uwzględnieniem wybranych inwazji pasożytniczych w Polsce. *Wiadomości Parazytologiczne* 54: 17-22.
- [35] Stettler M., Rossignol J.F., Fink R., Walker M., Gottstein B., Merli M., Theurillat R., Thormann W., Dricot E., Segers R., Hemphill A. 2004. Secondary and primary murine alveolar echinococcosis: combined albendazole/nitazoxanide chemotherapy exhibit profound anti-parasites activity. *International Journal of Parasitology* 34: 615-624.
- [36] Reuter S., Manfras B., Merkle M., Harter G., Kern P. 2006. In vitro activities of itraconazole, methiazole, and nitazoxanide versus *Echinococcus multilocularis* larvae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50: 2966-2970.
- [37] Stettler M., Fink R., Walker M., Gottstein B., Geary T.G., Rossignol J.F., Hemphill A. 2003. In vitro parasitocidal effect of nitazoxanide against *Echinococcus multilocularis* metacestodes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47: 467-474.
- [38] Reuter S., Buck A., Grebe O., Nussle-Kugele K., Kern P., Manfras B.J. 2003. Salvage treatment with amphotericin B in progressive human alveolar echinococcosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47: 3586-3591.
- [39] Esposito M., Stettler R., Moores S.L., Pidathala C., Müller N., Stachulski A., Berry N.G., Rossignol J.F., Hemphill A. 2005. In vitro efficacies of nitazoxanide and other thiazolides against *Neospora caninum* tachyzoites reveal antiparasitic activity independent of the nitro group. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49: 3715-3723.
- [40] Dubey J.P. 1999. Recent advances in *Neospora* and neosporosis. *Veterinary Parasitology* 84: 349-367.
- [41] Hemphill A., Gottstein B. 2000. A European perspective on *Neospora caninum*. *International Journal of Parasitology* 30: 877-924.

Wpłynęło 1 października 2009

Zaakceptowano 1 grudnia 2009