

WĘGORCZYCA (*STRONGYLOIDOSIS*). CZĘŚĆ IX. LECZENIE

WIESŁAW SOROCZAN

Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii, Akademia Medyczna,
ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin

ABSTRACT. Strongyloidosis. Part IX. Treatment. The treatment of chronic and massive (uncomplicated) and severe (complicated) disseminated *strongyloidosis*, was presented from the historical point of view. The sequence of achievements in regard of treatment of the gentian violet, dithiazine iodide, benzimidazoles (thiabendazole, mebendazole, albendazole, cambendazole), ivermectin and cyclosporin A, was described. The recommendations for treatment of *strongyloidosis* are also given.

Key words: chronic *strongyloidosis*, disseminated *strongyloidosis*, massive *strongyloidosis*, medicines, treatment

WSTĘP

Węgorczyca (*strongyloidosis*) jest przewlekłą skąpoobjawową infekcją i chorobą pasożytniczą dwunastnicy, jelita czczego i rzadziej płuc, wywołaną przez węgorka jelitowego (*Strongyloides stercoralis*), z eozynofilią, niespecyficznymi objawami gastroenterologicznymi i płucnymi, nasilającymi się w okresach zaostrzeń podczas autoinwazji pasożyta. Obraz kliniczny choroby zależy od intensywności inwazji węgorka i sił odpornościowych człowieka, z czym związane są drogi wędrówki inwazyjnych larw tego nicienia. W nierozpoznanych przypadkach, u osób z obniżoną odpornością komórkową i humoralną w wyniku częstych autoinwazji pasożyta rozwija się masywna, niekiedy o ciężkim przebiegu, nieskomplikowana węgorczyca z normalną wędrówką larw w żywicielu. Natomiast u chorych z dużym niedoborem immunologicznym dochodzi do rozsiewania znacznej liczby larw z jelita i płuc do różnych narządów, i tym samym do uogólnionej oportunistycznej węgorzycy o gwałtownym przebiegu z bakteriami, co w powikłanych przypadkach doprowadza do zgonu pacjenta. Niniejsza praca dotyczy oceny skuteczności, toksyczności i ubocznego działania chemioterapeutyków stosowanych w dziejach leczenia różnych postaci klinicznych węgorzycy.

POCZĄTKI LECZENIA

Leczenie strongyloidozy stało się problemem od 1876 r., kiedy to lekarz Francuskiej Marynarki Wojennej Louis Normand odkrył węgorka jelitowego u żołnierzy powracających z Indochin z uporczywą i często krwisto-słuzową „biegunką kochinchińską” (jak wówczas nazywano tę chorobę), doprowadzającą niekiedy do śmierci. Normand (1876) podał również zasięg obserwowanych objawów chorobowych węgorczycy: od skąpoobjawowego nieżytu jelita cienkiego z szybkim przejściem do stanu bezobjawowego, poprzez gwałtowne nawroty choroby z nasilającym się zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy, aż do skrajnego, biegunkowego wyczerpania organizmu (kacheksja). Jako zwolennik „racjonalnej diety” sądził, że podawanie mleka powstrzyma śluzową biegunkę, a zastosowanie santoniny wytepi pasożyta. Jednak wielu pacjentów nie reagowało na tę terapię, więc Normand „oporne przypadki” próbował leczyć preparatami z rtęcią, arsenem i siarką, chininą, eterowymi olejkami i wodą mineralną. Eterowy wyciąg z narecznicy samczej polecił Perroncito (1880), tymol Seifert (cyt. za: Grove 1989), natomiast Grassi (1883) miał rację, że żaden ze znanych wówczas leków przeciwbaczych nie zlikwiduje tej nematodozy. Grove (1989) podaje, że bezskuteczne okazały się też związki chemiczne stosowane w późniejszych latach do zwalczania inwazji tęgoryjczy, takie jak betanaftol (1904), olejek z mączyńca (1909), czterochlorek węgla (1922) i czterochlorek etylenu (1927). W większości są to związki chemiczne o silnym działaniu trującym dla makroustroju. W 1925 r. Kudiche zauważył, że stężony wodny roztwór pioktaniny (fioletu gencjany czyli goryczki) — środek dezynfekujący i ściągający śluzówkę — *in vitro* zabijał w krótkim czasie larwy inwazyjne węgorka jelitowego. Następnie De Langen (1928) poinformował, że gencjana podawana pacjentom doustnie w połączeniu z winianem potasowo-antymonowym zwalczała biegunkę. Chociaż u chorych występowały nawroty choroby (De Langen 1929), preparat został entuzjastycznie przyjęty i, w bezpiecznych dla organizmu stężeniach, w celu zwiększenia efektu działania był stosowany bezpośrednio do dwunastnicy, niestety z podobnymi wynikami. Według Moskalenki (1959) wprowadzenie 5% alkoholowego roztworu pioktaniny sondą do dwunastnicy skutecznie likwidowało inwazję węgorka u 20,3% (w połączeniu z diatermią u 55%) leczonych osób, a według Ishmukhametova (1964) tylko u 16,4% pacjentów. Przez wiele więc lat, w większości przypadków, fioletem goryczki zaleczano węgorczycę (hamowano intensywność inwazji pasożyta), bowiem okazało się, że np. w 5% wodnym roztworze pioktaniny larwy rabsitopodobne pokolenia pasożytniczego *S. stercoralis* przekształcają się w larwy filariopodobne, które przeżywają w tym środowisku dwa dni, natomiast oba rodzaje larw giną po 12 h dopiero w 20% roztworze alkoholowym tego barwnika (Soroczan 1977). Podobne wyniki w leczeniu węgorczycy uzyskano podając bezpośrednio do dwunastnicy w odpowiednim rozcieńczeniu kwas solny, który *in vitro* trawił larwy węgorka

(Mikulski 1954, Moskalenko 1959), oraz przy użyciu dwuetylokarbamazyny (Cherin 1954). Dolegliwości związane z chorobą zmniejszał np. wyciąg z paproci samczej, który *in vitro* zabijał larwy węgorka już po 10 minutach (Laptev 1945, cyt. za: Melashenko 1963). Z końcem lat 50. ubiegłego stulecia Deschens i Bénex (1957) zaobserwowali, że zasadowy węglan bizmutu powstrzymuje rozwój pokolenia wolno żyjącego *S. stercoralis* i *S. fuelleborni*, jednak jego działanie nigdy nie zostało sprawdzone w leczeniu węgorkicy. Swartzwelder i wsp. (1957) zwalczali węgorkicę jodkiem dwutiazaniny (Dilombrin), którego nawet 0,5% wodny roztwór *in vitro* niszczył larwy węgorka już po 5 h (Soroćzan 1977). Wprawdzie wskaźniki wyleczenia kształtowały się od 14 do 100%, jednakże doświadczenia z jodkiem dwutiazaniny na zwierzętach ujawniały przekrwienie narządów wewnętrznych (Krotov i wsp. 1960); w latach 1960–1965 zanotowano 8 przypadków śmiertelnego zatrucia tym barwnikiem (Stemmermann i Nakasone 1960, Abadie i Samuels 1965), a u zmarłych osób na sekcji stwierdzano intensywne, niebieskie zabarwienie mięśnia sercowego, nerek i wątroby, co spowodowało wycofanie leku z rynku. Wielu autorów, zaczynając od Browna i Stermana (1958) podawało, że *pyrvinium pamoate* i *vipryinium embonate* (Molevac, Vanquin) zwalczają węgorkicę w granicach 15–92% gdy lek jest przyjmowany w dawce 5 mg/kg mc. 3 razy dziennie przez tydzień. Coene (1969) do leczenia węgorkicy wprowadził chlorowoderek lewamizolu (Dekaris) w dawce 2–5 mg/kg mc., zwalczający węgorka jelitowego w zakresie 22–95% przypadków (Isebaert 1970, Persaud i Grant 1972). Nieprzydatne w terapii strongyloidozy są leki stosowane przeciwko innym jelitowym nicieniom, takie jak piperazyna, *bephenium hydroxynaphthoate* (Alcopar) i *pyrantel pamoate* (Combantrin). W związku z tym zaczęto poszukiwać nowych, bardziej skutecznych i jednocześnie małotoksycznych środków chemioterapeutycznych do leczenia węgorkicy, które by w pełni zwalczały inwazję węgorka jelitowego. Szczegółowe informacje o początkach leczenia węgorkicy można znaleźć w pracach Caviara (1973) i Janssensa (1986).

BENZIMIDAZOLE

Pochodne benzimidazolu, takie jak tiabendazol, mebendazol, albendazol i kambendazol najpierw były stosowane w zwalczaniu nematodów przewodu pokarmowego zwierząt hodowlanych. W leczeniu węgorkicy człowieka są powszechnie używane od ponad 30 lat, a największym uznaniem cieszy się tiabendazol. Wymienione leki wiążą β -tubulinę cytoplazmy komórek nerwowo-mięśniowych wora powłokowo-mięśniowego i jelita nicienia, uniemożliwiając polimeryzację tego białka w mikrotubule poprzez spontaniczną agregację, a zmiany zwyrodnieniowe wstrzymują transport energiodajnej glukozy, niezbędnej w procesie oddychania i do syntezy glikogenu jako substancji zapasowej (Vanden Bossche i De Nollin 1973, Friedman i Platzer

1978, Ireland i wsp. 1979, Köhler i Bachman 1981). W normalnym organizmie mikrotubule istnieją w stanie równowagi dynamicznej z tubuliną, a stosunek koncentracji tubuliny do polimerycznych mikrotubul jest pod kontrolą wielu białek regulatorowych; tubulina jest dimerem złożonym z podjednostek α i β o masie cząsteczkowej około 50 kDa każda. Ponadto tiabendazol, albendazol i kambendazol, naruszając bioenergetyczną równowagę płynnej mozaiki lipoproteinowej błony cytoplazmatycznej, osłabiają przenikanie związków pokarmowych (McCracken i wsp. 1982), a tiabendazol jako inhibitor fumarazy (hydrataza fumaranowa) blokuje metabolizm glukozy (Prichard 1970). W następstwie działania tych leków nicienie nieruchomieją i giną.

Tiabendazol

Pierwszym nematodobójczym lekiem o szerokim spektrum działania był tiabendazol (Mintezol) wprowadzony na rynek przez Browna i wsp. (1961), z powodzeniem zastosowany w robaczycach przewodu pokarmowego owiec, świń i koni (Gordon 1961), również i w leczeniu węgorczyca człowieka (Vilela i wsp. 1962). Tiabendazol ($C_{10}H_5N_3S$) – 2-(4-tiazolilo-1-H-benzimidazol) o masie cząsteczkowej 201 Da, jest bezwonny i bez smaku białym krystalicznym proszkiem o maksymalnej 4% rozpuszczalności w wodzie przy pH 2,2. LD_{50} (białe myszy i szczury, króliki) 3,5 g/kg mc. Z przewodu pokarmowego wchłania się szybko, osiągając po godzinie maksymalne stężenie w surowicy krwi 2,1–6,2 $\mu\text{g/ml}$ po podaniu dawki 11–15 mg/kg mc., przenika do mleka matki. Ponad 99% leku po hydroksylacji tworzy nieaktywne metabolity w postaci glukoronianu i siarczanu estru 5-hydroksytiabendazolu z poziomem szczytowym 6–10 $\mu\text{g/ml}$ po 2 h, wydalane w 90% z moczem w ciągu 24 h. Okres półtrwania tiabendazolu i 5-hydroksytiabendazolu w surowicy krwi to odpowiednio 1,2 i 1,7 h (Tocco i wsp. 1966). Podobnie dzieje się po zastosowaniu tiabendazolu *per rectum* (Boken i wsp. 1993). Stwierdzono, że brak nerki i stosowana w niewydolności nerek hemodializa nie utrudniają wydalania metabolitów tiabendazolu z organizmu leczonych osób (Schumaker i wsp. 1978, Leapman i wsp. 1980, De Vault i wsp. 1982), chociaż w jednym przypadku ich poziom w surowicy krwi wzrósł prawie 10 razy w stosunku do normalnych pacjentów (Schumaker i wsp. 1978). Tiabendazolu nie wykrywano w mózgu leczonych kóz, cieląt i owiec (Tocco i wsp. 1965), natomiast w ilości 1,8 $\mu\text{g/ml}$ lek był obecny w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjenta z rozsianą węgorczyką z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (Arroyo i Brown 1987).

Orientacyjną ocenę skuteczności działania danego leku przeciw pasożytniczego (także związków chemicznych używanych w niszczeniu pasożytów w środowisku zewnętrznym) można uzyskać w badaniach *in vitro*. W tym celu działa się bezpośrednio na postaci rozwojowe węgorka jelitowego środkiem chemicznym o znanym stężeniu, bada się przeżywalność i obserwuje się zmiany

morfologiczno-anatomiczne. Następnie do oceny skuteczności leków używa się podatnych na inwazję *S. stercoralis* zwierząt doświadczalnych i, przy zadawających wynikach chemioterapeutyki, poddaje się próbom klinicznym. O nematodobójczej sile działania tiabendazolu świadczą badania *in vitro* pokazując, że nawet 0,05% wodny roztwór leku niszczył pobierające pokarm i wodę larwy rabditopodobne drugiego stadium (L_2) pokolenia pasożytniczego *S. stercoralis*, zatrzymując drugie linienie już w ciągu 30–60 minut (Soroczan 1977), natomiast w hodowli agarowej Fülleborna tiabendazol wstrzymywał pierwsze linienie wyklutych z jaj larw rabditopodobnych pierwszego stadium (L_1) pokolenia wolno żyjącego pasożyta (Grove i Northern 1986), nie dopuszczając w obu przypadkach do pojawiania się larw inwazyjnych. Grove i Northern (1988) stwierdzili, że tiabendazol podawany psom przed zarażeniem *S. stercoralis* nie zwalczał wędrujących we krwi larw filariopodobnych i pozwalał na wykształcenie się samic pasożytniczych w ścianie jelita cienkiego. Przyjmowany przez kilka dni w czasie trwania inwazji, wyraźnie ograniczał płodność samic (liczbę wytwarzanych jaj) i w miarę upływu czasu leczenia skutecznie likwidował wyklute z jaj larwy rabditopodobne; u człowieka takie działanie leku hamuje intensywność autoendoinwazji węgorka. Ponadto, kiedy tiabendazol podawano immunosupresjonowanym psom ze stałą inwazją węgorka, obserwowano jedynie przejściową nieobecność larw rabditopodobnych w kale, a następnie podczas sekcji padłych zwierząt dużą liczbę samic pasożyta w śluzówce i podśluzówce jelita cienkiego. To odkrycie wykazało, że nie można polegać na tiabendazolu w leczeniu rozsianej (uogólnionej) węgorczyicy człowieka.

W latach 1962–1987 przeprowadzono wiele prób klinicznych dotyczących wartości tiabendazolu w leczeniu różnych postaci przewlekłej węgorczyicy u osób dorosłych i dzieci, w których wzięło udział od 13 do 427 osób w badanych grupach (Vilela i wsp. 1962, Croce i wsp. 1963, Franz 1963, Gomez-Ferrar 1963, Botero 1964, Chowdury i wsp. 1964, Escobar 1964, Jorge i Barbosa 1964, Botero 1965, Franz i wsp. 1965, Most i wsp. 1965, Asshauer i Mohr 1966, Chaia i Da Cunha 1966, Janssens i wsp. 1966, Domart i wsp. 1967, Bezjak 1968, Carrie 1968, Rodriguez Da Silva i wsp. 1968, Aziz 1969, Campbell i Cucler 1969, Nauenberg i wsp. 1970, Ozereckovskaja i wsp. 1971, Coulaud i wsp. 1980, Grove 1982b, Berk i wsp. 1987). Wskaźniki wyleczenia wynosiły 64–100%, ale efekt leczenia nie zawsze zależał od wielkości dawki leku 25–150 mg/kg mc. przyjmowanej jednorazowo lub powtarzanej przez następne 2–5 dni. Na tiabendazol reagowali również chorzy z *larva currens* (Doeglas i Berg 1972, Stone i wsp. 1972), chociaż niektórzy pacjenci wyraźnie pozostawali oporni na leczenie (Cunliffe i Silva 1968). Przewleklą węgorczyicę leczono tiabendazolem także dawkami podzielonymi. Gładenko (1973) stosował tiabendazol w dawce 25 mg/kg mc. na dobę w 3 dawkach podzielonych przez 2 dni, a w przypadkach nawrotu choroby powtarzał leczenie nie wcześniej niż po upływie miesiąca. Przeprowadzenie powtórnego leczenia

w krótszym okresie czasu jest niepożądane, bowiem wskutek wzmożonej alergizacji organizmu chorego produktami rozpadu pasożyta pogarsza się tolerancja i działanie leku. Z tego też względu w leczeniu masywnej węgorkicy z wyraźnymi objawami alergicznymi, w celu odczulenia organizmu chorego stosuje się równocześnie środki przeciwhistaminowe, preparaty wapnia i witaminę C (Shablovskaja 1986). Według Tikhomirovej (1982, cyt. za: Shablovskaja 1986) leczenie chorych sproszkowanym tiabendazolem jest bardziej skuteczne w porównaniu z preparatem w postaci tabletek, przyjmowanych w takiej samej dawce. Mimo, że przedstawione wyniki leczenia ogólnie wyglądają na imponujące, to jednak wymagają spojrzenia na nie z ostrożnością ze względu na nawroty choroby pojawiające się po leczeniu. Na przykład do nawrotu inwazji węgorka jelitowego doszło u 13% z 64 pacjentów badanych po upływie miesiąca, podczas gdy u 14% z 38 osób węgorkicy pojawiła się po 6 miesiącach (Domart i wsp. 1967) i u 9 z 31 pacjentów, którzy mieli czy to *larva currens* lub ogniskowe wysypki albo stałe pokrzywkowe pręgi (Grove 1982b). Nauenberg i wsp. (1970) leczyli węgorkicę u 25 osób z 96% wskaźnikiem wyleczenia i nie wykryli larw węgorka u 5 z nich po 12 i więcej miesiącach, zaś Grove (1982b) stwierdzał węgorka pół roku po leczeniu u 70% z 43 pacjentów, którzy nie mieli możliwości ponownej inwazji ze środowiska zewnętrznego. A więc trudnością jest udowodnienie wytopienia lub utrzymania się zarażenia, podczas gdy stwierdzenie utrzymujących się pasożytów wskazuje na niepowodzenie terapii; niezdolność do wykrycia ich nie oznacza skuteczności.

Pełne wytopienie węgorka jelitowego osiągnąć można także w leczeniu tiabendazolem późno rozpoznanych i hospitalizowanych przypadków masywnej węgorkicy o ciężkim przebiegu klinicznym przy normalnej wędrowce larw filariopodobnych pasożyta w organizmie żywiciela (Amir-Ahmadi i wsp. 1968, Royle i wsp. 1974, Bartholomew i wsp. 1977, Schumaker i wsp. 1978, Brasitus i wsp. 1980, Leapman i wsp. 1980), ale także odnotowywano zgony (Cahill 1967, Walker-Smith i wsp. 1969, Cookson i wsp. 1972, Nwokolo i Imohiosen 1973, Zyngier i wsp. 1983). Niezadowolające wyniki uzyskiwano w leczeniu tiabendazolem ujawniających się przypadków rozsianej węgorkicy z powikłaniami u osób immunosupresjonowanych z dużym niedoborem odporności komórkowej i humoralnej, bowiem więcej pacjentów zmarło (Cruz i wsp. 1966, Willis i Nwokolo 1966, Seabury i wsp. 1971, Liepman 1975, Scoggin i Call 1977, Prokhorov i Isupov 1978, Meltzer i wsp. 1979, Berger i wsp. 1980, Venizelos i wsp. 1980, Hoy i wsp. 1981, Fowler i wsp. 1982, Shelhamer i wsp. 1982, Narasimhan i wsp. 1983, Panyantha i wsp. 1983, Wachter i wsp. 1984) niż przeżyło (Rivera i wsp. 1970, Adam i wsp. 1973, Dwork i wsp. 1975, Cuni i wsp. 1977, Scowden i wsp. 1978, Harris i wsp. 1980, West i Wilson 1980, Boram i wsp. 1981, Ford i wsp. 1981, Igra-Siegmán i wsp. 1981, Weller i wsp. 1981, De Vault i wsp. 1982, Vishwanath i wsp. 1982, Smith i wsp. 1985, Morgan i wsp. 1986). Łączy się to z zakresem nasilenia intensywności inwazji węgorka jelitowego, ciężkim przebiegiem choroby z poważnymi objawami ze strony

różnych narządów, stopniem immunosupresji, wariantem czy immunoterapia w węgorzycy jest kontynuowana, zmniejszana lub zakończona oraz z czasem między początkiem leczenia tiabendazolem i śmiercią pacjenta; różni autorzy dokonali różnych wyborów terapii. Niewielu było pacjentów, którzy nagły i burzliwy przebieg rozsianej węgorzycy przeżyli przynajmniej 3 dni po leczeniu. Natomiast o wyleczeniu przebytej ostrej węgorzycy, dzięki powtarzaniu kuracji świadczyły ujemne badania parazytologiczne przeprowadzone po 7 tygodniach do 5 lat po opuszczeniu szpitala. Tak więc, ponad połowa immunosupresjonowanych pacjentów z różnych wskazań lekarskich nie zareagowała na leczenie tiabendazolem, a pasożyty były znajdowane w kale, płwocinie, płynach ciała albo w tkankach podczas sekcji zwłok. Dlatego też Morgan i wsp. (1986) zapobiegawczo zalecali podawanie tiabendazolu w dawce 25 mg/kg mc. przez kilka dni dawcom i biorcom przed transplantacją nerek, przy nie zawsze wiarygodnych ujemnych wynikach parazytologicznych.

Preparaty. Mintezol (Merck Sharp & Dohme, USA): tabl. 500 mg; fl. 120 ml – zawiesina (5 ml zawiera 500 mg); tabl. do żucia 500 mg.

Dawki: w zależności od ciężkości przypadku 25–50 mg/kg mc., łącznie nie więcej niż 3,5 g dziennie po posiłkach przez 3–5 kolejnych dni.

Toksyczność i działanie uboczne. Tiabendazol jest lekiem toksycznym i źle tolerowanym. Może spowodować nudności, wymioty, brak łaknienia, ból i wzdęcie brzucha z oddawaniem wiatrów, rzadziej biegunkę, znużenie i złe samopoczucie, senność, podwyższenie temperatury ciała i pocenie się, dreszcze, ból i zawroty głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy i uderzenie krwi do głowy, obniżenie ciśnienia skurczowego krwi i przyspieszenie akcji serca, parestezje, alergiczne odczyny skóry (swędzące pokrzywki, rzadko rumień wielopostaciowy), obrzęki, zaburzenia widzenia (widzenie w kolorze żółtym), przejściową eozynopenię i leukopenię, hipoglikemię, wzrost poziomu aminotransferaz i krystalurię (Grove 1982b). Pacjent powinien być ostrzeżony przed możliwymi skutkami ubocznymi.

Przeciwwskazania. Nie stosuje się u dzieci do 3 roku życia oraz u kobiet w ciąży (prawdopodobne działanie teratogenne); może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu, a stosowanie u kobiety karmiącej wymaga ostrożności. Alergia na lek, ostrożnie stosuje się u chorych z niewydolnością nerek i wątroby.

Uwaga. Mocz w okresie kuracji ma charakterystyczny zapach, jak po spożyciu szparagów. W okresie leczenia nie należy stosować ograniczeń dietetycznych. U chorych z niewydolnością wątroby i nerek należy kontrolować czynności tych narządów. Podczas leczenia chorzy nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać maszyn.

Mebendazol

Początkowo mebendazol (Vermox) z powodzeniem był stosowany w leczeniu owsicy (Brugmans i wsp. 1971) i okazał się skutecznym lekiem w zwalczaniu różnych nematodoz przewodu pokarmowego człowieka (Peña Chavarria i wsp. 1973, Krotov i wsp. 1978). Mebendazol ($C_{16}H_{13}N_3O_3$) – 5-benzolio-2-benzimidazolokarbaminian metylowy o masie cząsteczkowej 295 Da, jest żółtawym proszkiem nieznacznie rozpuszczającym się w wodzie i słabo wchłanianym (mniej niż 10%) z przewodu pokarmowego. LD_{50} (białe myszy i szczury) powyżej 40 mg/kg mc. Kiedy ochotnikom podawano mebendazol na czczo w dawce 200 mg dziennie przez 3 dni, stężenie leku w surowicy krwi nigdy nie przekraczało 30 ng/ml, a po dekarboksylacji stężenie metabolitu w postaci (2-amino-1H-benzimidazolo-5-yl) fenylometanonu wynosiło 90 ng/ml (Demoen i wsp. 1973), natomiast przyjęcie 1,5 g mebendazolu z posiłkiem zwiększało stężenie leku w surowicy krwi do 40 ng/ml po 3 h (Munst i wsp. 1980). Okres półtrwania mebendazolu w surowicy krwi 6 h. Stężenie leku w krwi i tkankach utrzymuje się około 30 h, w wątrobie nie przekracza 4% podanej dawki. Mebendazol w 90% w stanie niezmiennym wydala się z kałem w czasie 24–48 h i w 10% z moczem jako metabolit.

Badania *in vitro* wykazały, że mebendazol niszczył larwy rabditopodobne pokolenia wolno żyjącego węgorka jelitowego (Grove i Northern 1986). Podawany psom przed zarażeniem *S. stercoralis* nie zapobiegał pojawianiu się samic pasożytniczych w ścianie jelita cienkiego, ale kolejne dawki leku doprowadzały do ich wyniszczenia, natomiast immunosupresjonowanych psów z przewlekłą inwazją węgorka nie chronił przed rozsianą węgorczycą (Grove i Northern 1988).

W rozpoczętych próbach terapii przewlekłej węgorczyzy dawkami mebendazolu 75–600 mg stosowanymi przez 1–4 dni, wskaźniki wyleczenia w grupach 13–20 osobowych kształtowały się na poziomie 14–85% (Chaia i Da Cunha 1971, Gatti i wsp. 1972, Gentilini 1974, Krubwa i wsp. 1974, Loria Cortez i wsp. 1974, Shafei 1974 i 1976, Chongsuphajaisiddhi i wsp. 1978, Tikhomirova i Prokhorov 1978, Musgrave i wsp. 1979, Pelletier i Baker 1987) przy czym stwierdzano nawroty inwazji węgorka np. u 15% osób z objawami *larva currens* (Pelletier i Baker 1987). Na uwagę zasługują przypadki wytepienia węgorka jelitowego w wyniku przedłużonego leczenia dużymi dawkami mebendazolu, np. dawką 1,5 g przyjmowaną co 12 h przez 14 dni u pacjenta po nieudanej kuracji tiabendazolem (Wilson i Kauffman 1983), także u dwóch osób, u których przyjmowanie 200 mg mebendazolu 3 razy dziennie przez 3 dni było nieskuteczne i dopiero podanie 1 g leku pierwszego dnia i 500 mg dziennie przez 20 następnych dni okazało się skuteczne (Mravak i wsp. 1983). Natomiast o nieskuteczności mebendazolu w próbach leczenia skomplikowanej węgorczyzy świadczy między innymi śmiertelny przypadek pacjenta z dwustronną martwicą kory nerek, który nie reagował na podawanie 100 mg leku

2 razy dziennie przez 3 dni (Boyd i wsp. 1978). W towarzyszących węgorczyce różnego rodzaju autoinwazjach, w świetle rozważań Mravaka i wsp. (1983) mebendazol może być skuteczny wtedy, gdy przyjmowany jest w dawce 200 mg dziennie przez 4 tygodnie, a próby kliniczne w celu zbadania tego przypuszczenia mogą się opłacać.

Preparaty. Vermox (Janssen, B; Richter, H): tabl. 100 mg. Vermox (Janssen, GB): tabl. do żucia 100 mg; fl. 30 ml – zawiesina (5ml zawiera 100 mg), Vermox (Janssen, D): tabl. 100 mg i 500 mg (forte).

Dawka: 200 mg 2 razy dziennie przez 5 dni.

Działanie uboczne. Podczas leczenia może wystąpić niekiedy biegunka i bóle w obrębie jamy brzusznej.

Przeciwwskazania. Cięża, u dzieci do 2 roku życia.

Uwaga. Nie należy stosować jednocześnie ze środkami lipotropowymi. Podczas leczenia i w ciągu kilku dni po zakończeniu kuracji nie należy pić napojów alkoholowych.

Albendazol

Albendazol (Zentel) początkowo był stosowany w zwalczaniu wielu nematodów zwierząt hodowlanych (Theodorides i wsp. 1976). Albendazol ($C_{12}H_{15}N_3O_2S$) – karbaminian metylo-5-(propylotio)-2-benzimidazolu o masie cząsteczkowej 265 Da, jest bezbarwną krystaliczną substancją nieznacznie rozpuszczającą się w wodzie. LD_{50} (szczury) 2,5 g/kg mc. Z przewodu pokarmowego wchłania się szybko i po prawie całkowitym zmetabolizowaniu w wątrobie do aktywnego sulfotlenku albendazolu w tej postaci osiąga po 3 h maksymalne stężenie w surowicy krwi, mianowicie około 250 ng/ml po podaniu 400 mg osobom dorosłym. Dzielne dawki leku 10–14 mg/kg mc. wytwarzają w surowicy krwi stałe poziomy metabolitu 600–1000 ng/ml po kilku dniach z okresem półtrwania 8 h (Penicaut i wsp. 1983). Stwierdzono, że po podaniu albendazolu w dawce 10–14 mg/kg mc. dziennie stężenie jego sulfotlenku w wątrobie i nerkach wynosiło 1–2 $\mu\text{g/g}$ tkanek (Saimot i wsp. 1983). Albendazol w postaci metabolitów wydalą się w 95% z moczem w ciągu 24 h i w niewielkiej ilości z kałem.

Badania *in vitro* wykazały, że albendazol niszczył larwy rabditopodobne pokolenia pasożytniczego węgorka jelitowego, w doświadczalnej inwazji u myszy zabijał larwy filariopodobne pasożyta osiedlające się w mięśniach, u zarażonych psów podczas wędrówki w krwi, natomiast podawanie leku immunosupresjonowanym psom nie chroniło przed rozsianą węgorczyką (Grove i wsp. 1988).

Przewlekłą węgorczykę próbowano leczyć jednorazową dawką albendazolu 2–8 mg/kg mc. (Mojon i wsp. 1981), dawkami 1–20 mg/kg mc. przyjmowanymi przez 3–5 dni (Maisonnette i wsp. 1981, Rossignol 1981, Mojon i Piens 1982), jednorazową dawką 400 mg (Pene i wsp. 1981, Rossignol 1981, Rossignol

i Maisonneuve 1983), dawką 200 mg podawaną przez 3 dni (Baranski i wsp. 1981, Camilo-Coura i wsp. 1981), dawką 400 mg przyjmowaną przez 3 dni (Maisonneuve i wsp. 1981, Mojon i wsp. 1981, Pene i wsp. 1982, Amato Neto i wsp. 1985, Pungpak i wsp. 1987, Archibald i wsp. 1993) i 800 mg (Coulaud i wsp. 1982) podawaną przez 3 dni. Leczenie obejmowało grupy 5–66 osobowe w większości francuskich i afrykańskich pacjentów, wskaźniki wyleczenia kształtowały się na poziomie 24–100, przy czym tymi samymi dawkami leku kurację powtarzano jednokrotnie (Pungpak i wsp. 1987), dwukrotnie (Maisonneuve i wsp. 1981, Mojon i wsp. 1981, Rossignol 1981, Mojon i Piens 1982, Archibald i wsp. 1993) i nawet trzykrotnie (Mojon i wsp. 1981). O przypadku wyleczenia albendazolem dawką 400 mg/dzień przez 3 dni przewlekłej węgoreczycy u pacjenta hospitalizowanego w Szczecinie donieśli Kołodziejczyk i wsp. (2000). Prawdopodobne jest, że względnie wysokie dawki albendazolu muszą być stosowane w leczeniu masywnej inwazji węgorka jelitowego, zwłaszcza u pacjentów z rozsianą węgoreczycą (Grove 1989).

Preparaty. Zentel (Smith Kline & French, GB): tabl. 200 mg; fl. 100 ml – zawiesina (5 ml zawiera 100 mg).

Dawka: 400 mg dziennie przez 3 dni.

Działanie uboczne. Zaobserwowano niekiedy suchość w ustach, mdłości, biegunkę, przejściową leukopenię i wzrost aminotransferazy.

Przeciwwskazania. Ciąża, zwłaszcza pierwszy trymest, u dzieci do 2 roku życia.

Uwaga. Podczas leczenia nie należy stosować ograniczeń dietetycznych i środków przeczyszczających.

Kambendazol

Najpierw kambendazolem leczono nematodozy u bydła (Hoff i wsp. 1970) i owiec (Egerton i Campbell 1970). Wykazano, że jest to lek o szerokim spektrum działania i wprowadzono go do zwalczania nematodoz człowieka (Martirani i Rodrigues 1976). Kambendazol ($C_{14}H_{14}N_4O_2S$) – 5-izopropoksykarbonylamino-2-(4-tiazolio) benzimidazol o masie cząsteczkowej 302 Da, jest białą i bezwoną substancją krystaliczną praktycznie nierozpuszczalną w wodzie bo tylko 0,02 mg/ml. Istnieje niewiele dostępnych informacji na temat farmakokinetyki leku. Według Hoffa i wsp. (1970) większość kambendazolu wchłania się z jelita, a okres półtrwania w surowicy krwi ma być 10 razy dłuższy niż tiabendazolu.

W badaniach *in vitro* kambendazol niszczył larwy rabditopodobne pokolenia wolno żyjącego *S. stercoralis*, a larwy filariopodobne pokolenia pasożytniczego po inkubacji z lekiem nie były zdolne do przenikania przez skórę w doświadczalnej inwazji u myszy (Grove i Northern 1986); ponadto kambendazol podawany myszom podczas zarażenia nie dopuszczał do osiedlenia się larw filariopodobnych w mięśniach (Grove 1982a). Także równoczesne poda-

wanie kambendazolu zarażanym *S. stercoralis* psom eliminowało wędrujące w krwi larwy filariopodobne, a u immunosupresjonowanych zwierząt dochodziło do wyraźnego zmniejszenia liczby larw rabditopodobnych w kale i samic pasożytniczych znajdujących podczas sekcji w ścianie jelita cienkiego (Grove i Northern 1988).

Stosunkowo niewiele prób klinicznych przeprowadzono z kambendazolem w leczeniu przewlekłej węgorky. Na przykład w latach 1976–1987 w Ameryce Południowej w grupach 33–100 osobowych osiągnęto wysokie wskaźniki wyleczenia w przedziale 83–100% stosując jednorazowo dawkę kambendazolu 2,5 mg/kg mc. (Rodrigues i wsp. 1977), 5 mg/kg mc. (De Oliveira Gomez 1977, Baranski i wsp. 1978, Huggins 1979, Bicalho i wsp. 1983) i 5–25 mg/kg mc. (Martirani i Rodrigues 1976, Rodrigues i wsp. 1977). W przeprowadzonych po 2–3 tygodniach badaniach kontrolnych inwazja węgorka jelitowego utrzymywała się tylko u 39 z 380 leczonych osób. Kambendazol dostępny jest w 180 mg tabletkach i gdy był stosowany w dawce 5 mg/kg mc., Martirani i Rodrigues (1976) u 67 pacjentów z różnymi postaciami przewlekłej węgorky obserwowali następujące objawy uboczne: ból głowy i brzucha, osłabienie, mdłości i niestrawność (3%), senność i biegunka (5%) i zawroty głowy (17%). Lek nie powodował zmian w obrazie krwinkowym, zaburzeń czynności wątroby i nerek (Baranski i wsp. 1978). Jednakże pomimo tych zachęcających wyników, kambendazol został wycofany z rynku ponieważ próby odbywały się bez zgody producenta, a lek nie uzyskał pozwolenia do leczenia nim węgorky człowieka w USA; pojawiło się także kilka śmiertelnych przypadków indywidualnej nadwrażliwości na lek u bydła (Hogg 1978, Main i Vass 1980). Złożyło się nieszczęśliwie, że kambendazol nie jest szeroko dostępny jako bezspornie najlepszy lek spośród czterech benzimidazoli zaproponowanych w leczeniu węgorky, skuteczny zarówno wobec samic pasożytniczych, larw rabditopodobnych i filariopodobnych węgorka jelitowego, szczególnie przydatny w terapii autoinwazji, gdy pasożyt we wszystkich stadiach rozwojowych obecny jest w organizmie żywiciela. Pomimo rzadkich, poważnych reakcji ubocznych u bydła, lek stosowany był u wielu pacjentów bez niepomyślnych efektów. Z uwagi na fakt, że wiele osób z masywną węgorką nie reagowało na leczenie tiabendazolem, więcej uwagi należałoby poświęcić próbom leczenia przypadków kambendazolem (Grove 1989).

POSZUKIWANIE NOWYCH LEKÓW

W latach 80. ubiegłego stulecia z grzybów niedoskonałych (*Fungi imperfecti*), mianowicie z *Streptomyces avermitilis* wyizolowano iwermektynę (Campbell 1985) oraz cyklosporynę z *Cylindrocarpon lucidum* i *Tylophaladum inflatum* (Thomson i wsp. 1986), które jak sądzono mogą mieć jakieś działanie nematodobójcze. Wiadomo bowiem było, że grzyby w hodowlach kałowych hamują rozwój larw rabditopodobnych nicieni z rodzaju *Strongyloides*, co związane jest z uwalnianiem toksycznych dla nicieni metabolitów (Grove 1989).

Iwermektyna

Jest to pochodna awermektyny B1 (abamektyny) wytwarzanej przez *S. avermitilis*, strukturalnie podobna do antybiotyku erytromycyny, pozbawiona bakterobójczych właściwości, ale za to o wyjątkowej sile i szerokim spektrum działania wobec pasożytniczych nicieni, ponieważ po wchłonięciu z przewodu pokarmowego lek nie jest metabolizowany; z organizmu wydalana jest głównie z kałem. Początkowo sądzono, że iwermektyna u nicieni z zakończeń nerwowo-mięśniowych wora powłokowo-mięśniowego uwalnia kwas γ -aminomasłowy, który na postsynaptycznej błonie receptorów ruchowych neuronów tworzy jonowe kompleksy (miejszem wiązania leku miały być kanały chlorkowe bramkowane przez kwas γ -aminomasłowy), co powoduje hiperpolaryzację wypustek nerwowych, blokuje przewodzenie nerwowo-mięśniowe i doprowadza do porażenia mięśni nicienia (Grove 1989). Obecnie uważa się, że iwermektyna oddziałuje na kanały chlorkowe bramkowane przez glutaminian w błonach komórek nerwowo-mięśniowych (Wędrychowicz 1996a). Geary i wsp. (1993, cyt. za: Wędrychowicz 1996a) stwierdzili, że iwermektyna powoduje szczególnie silne zaburzenia w pracy mięśni gardzieli, co uniemożliwia nicieniom odżywianie się i regulację ciśnienia płynu jamy ciała, i w efekcie prowadzi to do śmierci pasożytów. W doświadczalnej węgorkicy u myszy (Grove 1983) i psów (Campbell 1985) jednorazowa dawka iwermektyny 0,2 mg/kg mc. niszczyła larwy inwazyjne *S. stercoralis* w fazie migracyjnej, w naturalnej przewlekłej psiej węgorkicy w ciągu tygodnia likwidowała samice pasożytnicze w ścianie jelita cienkiego, natomiast u immunosupresjonowanych kortykosteroidami psów lek podawany w czterokrotnie większej dawce nie niszczył rozsianych pozajelitowo larw inwazyjnych węgorka jelitowego (Mansfield i Schad 1992). Iwermektyna nie znalazła jeszcze szerokiego zastosowania w leczeniu przewlekłej węgorkicy, chociaż wyniki badań klinicznych są zachęcające (Lyagoubi i wsp. 1992). Na przykład pojedynczą dawką iwermektyny 0,2 mg/kg mc., przy nieznacznych objawach ubocznych, wyleczono 24 z 29 dorosłych pacjentów (Datry i wsp. 1994) i 83% z 301 dzieci (Marti i wsp. 1996) w porównaniu do 9 z 24 osób dorosłych i 45% dzieci wyleczonych 400 mg albendazolu, przyjmowanego przez 3 dni. W innych badaniach (Gann i wsp. 1994) na 53 pacjentów po jedno- lub dwudniowej kuracji taką samą dawką iwermektyny i 50 mg/kg mc. tiabendazolu podawanego w dwóch dawkach podzielonych przez 3 dni, tylko u 1 z 34 pacjentów leczonych iwermektyną i u 2 z 19 leczonych tiabendazolem badania kontrolne ujawniły utrzymującą się węgorkicę; zastosowane dawki iwermektyny w leczeniu przewlekłej węgorkicy dorównują więc sile działania dawek tiabendazolu, stosowanych zwykle w masywnej inwazji węgorka jelitowego. Iwermektyną leczono także 4 osoby zakażone wirusem HIV (z niedoborem odpornościowym) i 5 z AIDS (z zespołem niedoboru odpornościowego nabytego), stosując jednorazową dawkę leku 0,2 mg/kg mc. lub przyjmowaną w 1, 2, 15

i 16 dniu. Dwie osoby leczone jednorazową dawką iwermektyny zmarło, natomiast 7 pacjentów z wydłużoną kuracją udało się w takich przypadkach uchronić przed hiperinwazją pasożyta i rozsianą węgorczyką (Torres i wsp. 1993).

Cyklosporyna A

W późnych latach 70. ubiegłego stulecia została wprowadzona jako pierwszy lek z nowej generacji immunosupresyjnych środków do przedłużania przeżywania alloprzeszczepów po transplantacji nerek. Przy okazji badań nad immunopatologią mysiej schistosomozy odkryto, że lek działał schistosomobójczo i, jak się później okazało, był także aktywny w doświadczalnej filariozie (Bueding i wsp. 1981). Schad (1986) użył cyklosporyny A do immunosupresji psów zarażonych *S. stercoralis* oczekując burzliwego przebiegu węgorczyki, ale ku jego zdumieniu inwazja pasożyta została wyćpiona. Cyklosporyna A może więc mieć praktyczne znaczenie w zapobieganiu rozsianej węgorczyki po transplantacji narządów u nieprzebadanych parazytologicznie biorców.

Wyciągi roślinne

Przydatnych w leczeniu węgorczyki związków chemicznych poszukiwano także w ekstraktach z różnych gatunków roślin. Robinson i wsp. (1990) *in vitro* badał przeżywalność larw filariopodobnych węgorka jelitowego w wodno-alkoholowych wyciągach z liści mimozy (*Mimosa pudica*), kianianki (*Cuscuta americana*), werbeny (*Stachytarpheta jamaicensis*), szałwi (*Salvia serotina*), liści i owoców drzewa chlebowego (*Artocarpus altilis*), w porównaniu z działaniem wodnych roztworów lewamizolu, albendazolu i tiabendazolu. Lewamizol i wyciąg z liści mimozy zabijał 50% larw inwazyjnych *S. stercoralis* już po 1 h, wyciąg z liści kianianki po 2 h, z owoców drzewa chlebowego po 9,5 h, z liści szałwi po 20 h, albendazol po 35 h, wyciąg z liści drzewa chlebowego po 49 h, tiabendazol po 74 h, a wyciąg z liści werbeny po 81,5 h. Nie podjęto jednak próby wyizolowania i oznaczenia aktywnych substancji roślinnych i sprawdzenia ich działania na modelach zwierzęcych.

TERATOGENNOŚĆ

Entuzjazm dla leków benzimidazolowych jest umiarkowany ze względu na teratogenne skutki u zwierząt, które otrzymywały te leki we wczesnym okresie ciąży. Nieprawidłowości w budowie szkieletu stwierdzono u 10% jagniąt urodzonych z owiec, którym podawano albendazol w 17 dniu ciąży (Johns i Philip 1977), u szczurów i królików gdy albendazol był przyjmowany w dużej dawce 30 mg/kg mc. w 10 i 17 dniu ciąży (Ramalingam i wsp. 1983), a mebendazol w dawce 40 mg/kg mc. w 7 i 10 dniu ciąży u szczurów (Vanden

Bosche i wsp. 1982); nieprawidłowości w rozwoju zarodkowym nie występowały, gdy zwierzęta otrzymywały testowane benzimidazole w późnym okresie ciąży. Embriotoksycznego działania mebendazolu nie stwierdzono u psów, owiec, świń i koni (Vanden Bosche i wsp. 1982).

LEKOOPORNOŚĆ

Najczęstszym przejawem lekooporności jest zdolność pasożytów do przeżywania leczenia zalecanymi przez producenta leku dawkami terapeutycznymi. Rozwój oporności na leki jest przejawem adaptacji ewolucyjnej a lekooporność można zdefiniować jako zmianę częstości występowania w populacji genu lub genów warunkujących oporność na substancję czynną leku. Jeżeli brak wrażliwości na lek obserwowany w danej populacji pasożytów nie jest wynikiem uprzedniego stosowania danego leku (selekcji lekiem) mówi się o wrodzonej tolerancji na lek (Wędrychowicz 1996b). Od 30 lat jest znana oporność na benzimidazole nicieni pasożytujących w przewodzie pokarmowym zwierząt hodowlanych. Przykładowo, szczepy *Haemonchus contortus* (pasożyt trawieńca przeżuwaczy) były odporne na tiabendazol już 3 lata po wprowadzeniu leku na rynek. Udało się ustalić, że oporność *H. contortus* na benzimidazole jest skorelowana z selekcją osobników, istniejących w normalnej, wrażliwej na lek populacji osobników, posiadających zmutowany gen kodujący β -tubulinę, co obniża wiązanie leku (Waller i Prichard 1986). Chociaż zjawisko oporności węgorka jelitowego na benzimidazole nie zostało udokumentowane, możliwe jest, że występuje w niektórych regionach świata. Jednakże, ogólnie leki te nie były stosowane tak często w dużych ilościach lub systematycznie w populacjach człowieka, tak jak miało to miejsce u zwierząt na obszarach o rozwiniętej hodowli (Wędrychowicz 1996a, b), więc prawdopodobnie była mniejsza selekcja szczepów opornych. Doświadczenia prowadzone na psach zarażonych *S. stercoralis* wskazują, że albendazol (Grove i wsp. 1988) i kambendazol (Grove i Northern 1988) eliminowały większość osobników populacji węgorka, ale mała liczba niewytępionych samic pasożyta mogła być istotnie oporna na leki. Jest to ważne w węgorczyca człowieka, ponieważ lekooporne szczepy *S. stercoralis* mogą być przenoszone nawet do odległych zakątków świata wraz z żywicielami.

ZALECENIA

Osoby zarażone węgorkiem jelitowym, w zależności od zaistniałej postaci klinicznej węgorczyca i jej przebiegu, podlegają bezwzględnemu leczeniu tiabendazolem w warunkach ambulatoryjno-szpitalnych; postaci bezobjawowe, skąpoobjawowe i lekkie dawką 25 mg/kg mc. przez 3–5 dni w przychodniach z przestrzeganiem niezanieczyszczenia larwami węgorka otoczenia, natomiast postaci średniociężkie i ciężkie dawką 50 mg/kg mc. przez 3–5 dni

w zakładach lecznictwa zamkniętego. W utrzymującej się uporczywej węgorczy alternatywą jest powtórzenie kuracji tiabendazolem albo zastosowanie innej pochodnej benzimidazolu, np. mebendazolu w dawkach 200 mg lub albendazolu w dawkach 400 mg przyjmowanych przez 3 dni. Doskonale byłoby, gdyby takie porady były przestrzegane u pacjentów Trzeciego Świata, u których możliwa jest reinwazja pasożyta ze środowiska zewnętrznego (Grove 1989). Tikhomirova i Prokhorov (1983) zauważyli, że węgorczyca występuje częściej u osób z grupą krwi B i AB, znacznie rzadziej u osób o grupie krwi 0 w porównaniu z występowaniem tych grup krwi w badanej populacji ludności, stwierdzając jednocześnie dużą podatność na wyleczenie tiabendazolem chorych o grupie krwi A i dużą oporność na leczenie tym lekiem u chorych z grupą krwi 0. Te dane należy brać pod uwagę przy leczeniu chorych i w ocenie skuteczności leku. Po zakończeniu leczenia, rekonwalescentów w okresie zdrowienia obejmuje się poradnianym nadzorem (Shablovskaja 1986). W celu oceny siły leku przeprowadza się trzykrotnie w przerwach tygodniowych kontrolne badania parazytologiczne, a na terenach nieendemicznych ze względu na autoinwazję węgorka jelitowego powtarza się je po 3 i 6 miesiącach. Prokhorov i wsp. (1984 cyt. za: Shablovskaja 1986) zaobserwowali, że w pierwszych dniach po leczeniu tiabendazolem w większości badanych przypadków, niekiedy nawet po upływie miesiąca, wydalane są z kałem larwy rabditopodobne węgorka, co może prowadzić do mylnego wniosku o nieskuteczności leczenia; z podjęciem decyzji o powtórzeniu kuracji w okresie wydalania larw u przeleczonych pacjentów należy się wstrzymać przynajmniej przez miesiąc. O wyzdrowieniu świadczy normalizacja eozynofilii, ustąpienie pokrzywki i świądu skóry, zaburzeń ze strony układu oddechowego, pokarmowego i wątroby w ciągu 2–6 miesięcy, przy ujemnych badaniach parazytologicznych; takie osoby uważa się za wyleczone z węgorczy, co daje podstawę do zakończenia nad nimi poradnianego nadzoru.

Dużo trudu wymaga przedsięwzięcie odpowiednich kroków, by chorzy z zaleceniem przyjmowania kortykosteroidów i cytostatyków z różnych wskazań lekarskich oraz dawcy i biorcy przed transplantacją nerek lub innych alloprzeszczepów (Stone i Schaffner 1990), byli wolni od inwazji węgorka jelitowego. Tylko stanowczy przebieg postępowania (badania parazytologiczne, benzimidazoloterapia, badania kontrolne) może zapewnić bezpieczne leczenie immunosupresyjne i uchronić przed rozsianą węgorczycą. W takiej sytuacji zarażone węgorkiem osoby podlegają bezwzględnemu leczeniu tiabendazolem w dawce 25 mg/kg mc. przez 5 dni, powtórzonym po 3 dniach przerwy przez następne 5 dni, i jeśli jest potrzeba, to po 3 dniach ponownie przez 2 dni, aż do czasu, gdy larwy rabditopodobne pasożyta przestaną pojawiać się w kale (Morgan i wsp. 1986).

U osób immunosupresjonowanych i z AIDS w rozsianej węgorczy leczonej dawką tiabendazolu 25 mg/kg mc. 2 razy dziennie przez 3–7 dni (Gompels i wsp. 1991), uwaga musi być skierowana nie tylko na węgorka

jelitowego ale również na poważne powikłania, które mogą dotyczyć różnych narządów i układów; w takich przypadkach należy chorym zapewnić równowagę wodno-elektrolitową. Szczególny problem powstaje u pacjentów z obrzękową niedrożnością jelita cienkiego, nie tylko ze względu na konieczność odsysania niewchłanianej treści pokarmu, ale i na brak odpowiednich preparatów benzimidazolowych do pozajelitowego stosowania. Leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania wymagają wtórne zakażenia bakteryjne, zwłaszcza posocznica i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które są zwykle śmiertelne. Jeżeli jest możliwe, intensywność immunosupresyjnej terapii powinna być obniżona, a w skrajnych okolicznościach może to być jedyny środek, aby zachować pacjenta przy życiu, nawet kosztem utraty przeszczepu w przypadku nerki. W beznadziejnej sytuacji, gdy u immunosupresjonowanych pacjentów z ciężkimi powikłaniami nie udało się wytepić węgorzka po dwukrotnym leczeniu tiabendazolem, istnieje mała szansa wypróbowania cyklosporyny A podanej w dożylniej dawce 0,2 mg/kg mc. w pierwszym dniu i zwiększonej do 3 mg/kg mc. w następnym dniu (Grove 1989). Należy podkreślić, że lek nie otrzymał pozwolenia na takie stosowanie, chociaż doświadczenia na immunosupresjonowanych psach dowodzą możliwej skuteczności leku u człowieka (Schad 1986); nie ma jednak opisu przypadku, który by potwierdził taki przebieg działania.

Prognoza. Tiabendazol, pomimo znaczącej toksyczności i niepewnej skuteczności, pozostaje ostoją w leczeniu węgorzycy. Węgorzek jelitowy może lub nie musi być wytepiiony tiabendazolem u osób z przewlekłą węgorzycą. Immunosupresjonowani pacjenci mogą potrzebować dodatkowego leczenia, by utrzymać obciążenie pasożytami na niskim poziomie, ale pomimo intensywnej terapii wielu chorych z rozsianą węgorzycą wciąż umiera.

LITERATURA

- Abadie D.H., Samuels M. 1965. A fatality associated with dithiazanine therapy. *Journal of the American Medical Association* 192: 326-327.
- Adam M., Morgan O., Persaud D., Gibbs W.N. 1973. Hyperinfection syndrome with *Strongyloides stercoralis* in malignant lymphoma. *British Medical Journal* 1: 264-266.
- Amato Neto V., Moreira A.A., Chiamelli M.C., Leme J.M., Chiamelli D.R., Campos R., Pinto P.L., De Santana E.J., Da Rocha S. 1985. Demarcagao da atividade anti-helmintica do albendazol. Estudo referente a cestrongiloidiase humana. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 27: 95-98.
- Amir-Ahmadi H., Braun P., Neva F.A., Gottlieb L.S., Zamcheck N. 1968. Strongyloidiasis at the Boston City Hospital. Emphasis on gastrointestinal pathophysiology and successful therapy with thiabendazole. *American Journal of Digestive Diseases* 13: 959-973.
- Archibald L.K., Beeching N.J., Gill G.V., Bailey J.W., Bell D.R. 1993. Albendazole is effective treatment for chronic strongyloidiasis. *Quarterly Journal of Medicine* 86: 191-195.
- Arroyo J.C., Brown A. 1987. Concentrations of thiabendazole and parasite specific IgG antibodies in the cerebrospinal fluid of a patient with disseminated strongyloidiasis. *Journal of Infectious Diseases* 156: 520-523.

- Asshauer E., Mohr W. 1966. Thiabendazol in der Behandlung von Wurminfektion. *Arzneimittelforsch* 16: 428-431.
- Aziz E.M. 1969. *Strongyloides stercoralis* infestation: review of the literature and report of 33 cases. *Southern Medical Journal* 62: 806-810.
- Baranski M.C., Da Silva A.F., Kotaka P.I., Gomes N.R., Giovannoni M., Telles J.E. 1978. Tratamento da estrogiloidiase humana com novo anti-helmintico, o cambendazole. Estudo duplo cego. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 20: 213-218.
- Baranski M.C., Da Fontoura A., Guimares L.M. 1981. Tratamiento de las helminthiasis intestinales con albendazole, un nuevo antihelmintico del grupo de los benzimidazoles. Estudio doble ciego. *Compendium de Investigaciones Clinicas Latino Americanos, Supplement* 1: 82-89.
- Bartholomew C., Butler A.K., Bhaskar A.G., Jankey N. 1977. Pseudoobstruction and a sprue-like syndrome from strongyloidiasis. *Postgraduate Medical Journal* 53: 139-142.
- Berger R., Kraman S., Paciotti M. 1980. Pulmonary strongyloidiasis complicating therapy with corticosteroids. Report of a case with secondary bacterial infections. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 29: 31-34.
- Berk S.L., Verghese A., Alvarez S., Hall K., Smith B. 1987. Clinical and epidemiologic features of strongyloidiasis in rural Tennessee. *Archives of Internal Medicine* 147: 1257-1261.
- Bezjak B.A. 1968. A clinical trial of thiabendazole in strongyloidiasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 17: 733-736.
- Bicalho S.A., Leao O.J., Pena Q. 1983. Cambendazole in the treatment of human strongyloidiasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 32: 1181-1183.
- Boken D.J., Leoni P.A., Preheim L.C. 1993. Treatment of *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome with thiabendazole administered per rectum. *Clinic of Infectious Diseases* 16: 123-126.
- Boram L.H., Keller K.F., Justus D.E., Collins J.P. 1981. Strongyloidiasis in immunosuppressed patients. *American Journal of Clinical Pathology* 76: 778-781.
- Botero D. 1964. Report on clinical investigations with thiabendazole. *Tribuna Medica* 3: 1-8.
- Botero D. 1965. Treatment of human intestinal helminthiasis with thiabendazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 14: 618-621.
- Boyd W.P., Campbell F.S., Trudeau W.L. 1978. *Strongyloides stercoralis* — hyperinfection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 27: 39-41.
- Brasitus R.A., Gold R.P., Kay R.H., Magun A.R., Lee W.M. 1980. Intestinal strongyloidiasis. A case report and review of the literature. *American Journal of Gastroenterology* 73: 65-69.
- Brown H.D., Matzuk A.R., Ilves I.R., Peterson L.H., Harris S.A. 1961. Antiparasitic drugs. N-2-(4-thiazolyl)-benzimidazole, a new anthelmintic. *Journal of American Chemical Society* 83: 1764-1765.
- Brown H.W., Sterman M.M. 1958. Chemotherapy of strongyloidiasis with pyrrovinylquinium (Vanquin). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 7: 253-256.
- Brugmans J.P., Thienpont D.S., Van Wijngaarden I., Vanparijs O.F., Schuermans V.L., Lauwers H.L. 1971. Mebendazole in enterobiasis: radiochemical and pilot clinical study in 1.278 subjects. *Journal of the American Medical Association* 217: 313-316.
- Bueding E., Hawkins J., Cha Y.N. 1981. Antischistosomal effects of cyclosporin A. *Agents and Actions* 11: 380-383.
- Cahill K.M. 1967. Thiabendazole in massive strongyloidiasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 16: 451-453.
- Camilo-Coura L., De Velho Soli A.S., Lima Dos Santos N., De Castro Peixotoa T.H., Willcox H.P. 1981. Tratamiento de las helminthiasis intestinales con albendazol un derivado benzimidazolico nuevo-estudio doble ciego. *Compendium de Investigaciones Clinicas Latino Americanos* 67-74.
- Campbell W.C. 1985. Ivermectin: an update. *Parasitology Today* 1: 10-16.

- Campbell W.C., Cucler A. 1969. Thiabendazole in treatment and control of parasitic infections in man. *Texas Report of Biology and Medicine*. 27(Suppl. 2): 665-692.
- Carrie J. 1968. Activiti du thiabendazole dans le traitement de la strongiloidose. *8e Confirrence Technicale*, OCCGE, Bamaco, Haute Volta 424-428.
- Cavier R. 1973. Chemotherapy of intestinal nematodes. In: Chemotherapy of Helminthiases (Eds. R. Cavier and F. Hawking). Oxford Pergamon Press, 215-436.
- Chaia G., Da Cunha A.S. 1966. Novo esquema terapeutico dom o tiabendazole na estromgiloidiase humana. *Revista do Instituto Medicina Tropical de São Paulo* 8: 173-176.
- Chaia G., Da Cunha A.S. 1971. Therapeutic action of mebendazole (R 17635) against human helminthiasis. *Fólha Medica* 63: 843-852.
- Cherin E. 1954. Diethylcarbomazine in the treatment of strongyloidiasis. *Journal of Parasitology* 40: 589-590.
- Chongsuphajaisiddhi T., Sabcharoen A., Attanath P., Panasooponkul C., Radomyos P. 1978. Treatment of soil-transmitted nematode infections in children with mebendazole. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 72: 59-63.
- Chowdury A.B., Bandyopadhyay A.K., Banerjee M. 1964. Preliminary observations on the clinical trial of thiabendazole against human helminthiasis. *Bulletin of the Calcutta School of Tropical Medicine* 12: 124-125.
- Coene A. 1969. Rapport sur le traitement des helmithiases par le levo-tetramisole chez les malades hospitalisie a l'htspital giniral de Bukava. *Janssen Pharmaceutica Clinical Research Report* N 522.
- Cookson J.B., Montgomery R.D., Morgan H.V., Tudor R.W. 1972. Fatal paralytic ileus due to strongyloidiasis. *British Medical Journal* 15: 771-772.
- Coulaud J.P., Deluol A.M., Cenac J., Rossignol J.F. 1982. L'albendazole dans le traitement de la strongyloidose. A propos de 66 observations. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 75: 530-533.
- Coulaud J.P., Mergier Y., Tessier S., Mechali D. 1980. Analyse épidémiologique, clinique et thérapeutique de 427 cas d'anguilluloses observé à Paris. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 73: 100-108.
- Croce J.R., Capos V., Amato-Neto V., Diase De Avila Pires C., Campos Martins A.C., Laurenti R., Mello Alburquerque F.J. 1963. Tratamento da estromgiloidiase pelo tiabendazole. *Revista do Instituto Medicina Tropical de São Paulo* 5: 194-197.
- Cruz T., Reboucas G., Rocha H. 1966. Fatal strongyloidiasis in patients receiving corticosteroids. *New England Journal of Medicine* 275: 1093-1096.
- Cuni L.J., Rosner F., Chawla S.K. 1977. Fatal strongyloidiasis in immunosuppressed patients. *New York State Journal of Medicine* 77: 2109-2113.
- Cunliffe W.J., Silva L.G. 1968. Linear urticaria due to *larva currens* - strongyloidiasis. *British Journal of Dermatology* 80: 108-110.
- Datry A., Hilmarsdottir I., Mayorga-Sagastuma R., Lyagoubi M., Gaxotte P., Billigui S., Chodakewitz J., Neu D., Danis M., Gentilini M. 1994. Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88: 344-345.
- De Langen C.D. 1928. Anguillulosis en hat ziektebeeld van de "idiopathische hypereosinophille". *Geneeskundig Tijdschrift Nederlandsch Indië* 68: 973-990.
- De Langen C.D. 1929. Postscript about anguillulosis and eosinophilia. *Mededeelingen van den Dienst der Volksgezondheid in Nederlandsch Indië* 18: 310-314.
- Demoen P., Van Aelst C., Loomans J., De Verhaegen H., Cree J., Verbruggen F., Ringoir S. 1973. The absorption and urinary excretion of mebendazole after oral administration. *Janssens Pharmaceutica, Clinical Research Repot* R 17635/36.
- De Oliveira Gomez M.C. 1977. Tratamento da estromgiloidiase pelo cambendazole. *Fólha Medica* 74: 335-337.

- Deschiens R., Bénéx J. 1957. Essais expérimentaux et cliniques de traitement de l'anguillulose intestinale par le sous-nitrate et par carbonate de bismuth. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 50: 70-74.
- De Vault G.A., Brown S.T., Montoya S.F., King J.W., Rohr M.S., McDonald J.C. 1982. Disseminated strongyloidiasis complicating acute renal allograft rejection. Prolonged thiabendazole and successful retransplantation. *Transplantation* 34: 220-221.
- Doeglas H.M., Berg J.A. 1972. Larva currens (migrans) caused by *Strongyloides stercoralis*. *Dermatologica* 144: 350-352.
- Domart A., Gentilini M., Therizol M., Carbon A. 1967. Traitement de la strongyloïdose par le thiabendazole (A propos de 100 cas). *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* 118: 1047-1050.
- Dwork K.G., Jaffe J.R., Lieberman H.D. 1975. Strongyloidiasis with massive hyperinfection. *New York State Medical Journal* 75: 1230-1234.
- Egerton J.R., Campbell W.C. 1970. The efficacy of 5-isopropoxycarbonylamino-2-(4-thiazolyl)-benzimidazole against helminths in sheep. *Research in Veterinary Science* 11: 193-195.
- Escobar A.J. 1964. Tiabendazole un nueva antihelminico de amplio espectro. *Antioquia Medicina* 14: 369-387.
- Ford J., Reiss-Levy E., Clark E., Dyson A.J., Schonell M. 1981. Pulmonary strongyloidiasis and lung abscess. *Chest* 79: 239-240.
- Fowler C.G., Lindsay I., Lewin J., Swenty P., Fernando O.N., Moorhead J.F. 1982. Recurrent hyperinfestation with *Strongyloides stercoralis* in a renal allograft patient. *British Medical Journal* 11: 1394.
- Franz K.H. 1963. Clinical trials with thiabendazole against human strongyloidiasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 12: 211-214.
- Franz K.H., Schneider W.J., Pholman M.H. 1965. Clinical trials with thiabendazole against intestinal nematodes infecting human. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 14: 383-386.
- Friedman P.A., Platzer E.G. 1978. Interaction of anthelmintic benzimidazole and benzimidazole derivatives with bovine brain tubulin. *Biochimica et Biophysica Acta* 630: 271-278.
- Gann P.H., Neva F.A., Gam A.A. 1994. A randomized trial of single and two dose ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. *Journal of Infectious Diseases* 169: 1076-1079.
- Gatti F., Krubwa F., Lontie M., Vandepitte J., Thienpont D. 1972. Clinical experience with mebendazole, a new broad-spectrum anthelmintic. *Advances Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*, Urban, Schwarzenberg.
- Gentilini M. 1974. Expertise clinique du mebendazole. *Janssen Pharmaceutica Clinical Research Report N 8247*.
- Gladenko V.J. 1973. Funkcionalno-morfologicheskoe narusheniya nekotorykh vnutrennykh organov i terapeuticheskaja aktivnost tiabendazola pri strongiloidoze. *Avtoreferat Dissertacija Kandidatskaja*, Charkov.
- Gomez-Ferrar W. 1963. Tratamiento da strongiloidiase e da ascaridiase com thiabendazole. *O Hospital* 64: 1381-1388.
- Gompels M.M., Todd J., Peters B.S., Main J., Pinching A.J. 1991. Disseminated strongyloidiasis in AIDS: uncommon but important. *AIDS* 5: 329-332.
- Gordon H. 1961. Thiabendazole: a highly effective anthelmintic for sheep. *Nature* 191: 1409-1410.
- Grassi G.B. 1883. Un ultra nota sulle anguillule e sugli anchilostomi. *Giornale della Reale Accademia di Medicina di Torino* 31: 119-121.
- Grove D.I. 1982a. *Strongyloides ratti* and *S. stercoralis* the effects of thiabendazole, mebendazole and cambendazole in infected mice. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 31: 469-476.
- Grove D.I. 1982b. Treatment of strongyloidiasis with thiabendazole: an analysis of toxicity and effectiveness. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 76: 114-118.

- Grove D.I. 1983. Effects of 22, 23-dihydroavermectin B1 on *Strongyloides ratti* and *S. stercoralis* infections in mice. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 77: 405-410.
- Grove D.I. 1989. Treatment. In: *Strongyloidiasis: A major roundworm infection of man.* (Ed. D.I. Grove) Taylor and Francis. London. New York. Philadelphia.
- Grove D.I., Lumsden J., Northern C. 1988. Efficacy of albendazole against *Strongyloides ratti* and *S. stercoralis* *in vitro*, in mice, and in normal and immunosuppressed dogs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 21: 75-84.
- Grove D.I., Northern C. 1986. *Strongyloides ratti* and *S. stercoralis*: effects of cambendazole, thiabendazole and mebendazole *in vitro*. *Revista do Instituto Medicina Tropical de São Paulo* 28: 97-103.
- Grove D.I., Northern C. 1988. The effects of thiabendazole, mebendazole and cambendazole in normal and immunosuppressed dogs infected with a human strain of *Strongyloides stercoralis*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82: 146-149.
- Harris R.A., Musher D.M., Fainstein V., Young E.J., Clarridge J. 1980. Disseminated strongyloidiasis. Diagnosis made by sputum examination. *Journal of the American Medical Association* 244: 65-66.
- Hoff D.R., Fisher M.H., Bochs B.J., Lusi A., Waksmunski F., Egerton J.R., Yakstis J.J., Cuckler A.C., Campbell W.C. 1970. A new broad-spectrum anthelmintic 2-(thiazolyl)-5-isopropylcarbonylamino-benzimidazole. *Experientia* 26: 550-551.
- Hogg R.A. 1978. Death after cambendazole dosing. *Veterinary Record* 103: 477.
- Hoy W.E., Roberts N.J., Bryson M.F., Bowles C., Lee J.C., Rivero A.J., Ritterson A.L. 1981. Transmission of strongyloidiasis by kidney transplant? Disseminated strongyloidiasis in both recipients of kidney allografts from a single cadaver donor. *Journal of the American Medical Association* 246: 1937-1939.
- Huggins D. 1979. Cambendazole — nova substancia para o tratamento da estrombolioziase. *G. E. N.* (Venezuela) 33: 301-305.
- Igra-Siegmán U., Kapila R., Sen P., Kaminski Z.C., Louria D.B. 1981. Syndrome of hyperinfection with *Strongyloides stercoralis*. *Reviews of Infectious Diseases* 3: 397-407.
- Ireland M., Gutteridge W.E., Pogson C.I. 1979. The interaction of benzimidazole carbamates with mammalian microtubule protein. *Biochemical Pharmacology* 28: 2680-2682.
- Isbaert A. 1970. Essai thérapeutique avec le R 17535 et son association avec le levamisole. *Janssen Pharmaceutica Clinical Research Report N 4694*.
- Ishmukhametov A.J. 1964. K sravnitelnoj kharakteristike gencjanvioleta i ditiazanina pri lechenii strongiloidoza. *Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnyje Bolezni* 33: 419-422.
- Janssens P.G. 1986. Chemotherapy of gastrointestinal nematodiasis in man. In: *Chemotherapy of gastrointestinal helminths* (Eds. H. Vanden Bossche, D. Thienpont and P.G. Janssens). Berlin Springer-Verlag.
- Janssens P.G., De Muynck A., D'Arenberg S. 1966. Thiabendazole, een opzienbarernd nieuw wormdrijvend middel. *Annales de la Société Belge de Médecine* 46: 397-420.
- Johns D.J., Philip J.R. 1977. Albendazole: safety in sheep. Abstract paper. *Eight International Conference for the Advancement of Veterinary Parasitology*, Sydney.
- Jorge J., Barbosa W. 1964. Tratamento da estrombolioziase pelo thiabendazole. *Revista Gioana de Medicina* 10: 135-140.
- Köhler P., Bachman R. 1981. Intestinal tubulin as possible target for the chemotherapeutic action of mebendazole in parasitic nematodes. *Molecular and Biochemical Parasitology* 4: 325-336.
- Kołodziejczyk L., Sulzyc-Bielicka V., Kuźna-Grygiel W., Bielicki D., Stępień-Korzonek M., Szmatłoch E. 2000. A clinical case of infection with *Strongyloides stercoralis*. *Acta Parasitologica* 45: 241.
- Krotov A.I., Kolosova M.O., Timoshin D.G. 1960. Izuchenie antgelmintnoj aktivnosti otechestvennogo i zarubezhnogo ditiazanina (3-3'-dietiltiadikarboicianinjodida) pri gelmintozach laboratornykh zhivotnykh. *Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnyje Bolezni* 29: 647.

- Krotov A.I., Bajandina D.G., Chernjaeva A.I. 1978. Mebendazol (Vermox) – novyj antigelmintik širokogo spectra dejstvija. *Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnyje Bolezni* 2: 48–54.
- Krubwa F., Gatti F., Lontie M., Ngute K., Vandepitte J., Thienpont D. 1974. Administration trimestrielle de mebendazole en milieu scolaire suburbaine. *Médecine Tropicale* 34: 679–687.
- Kudiche R. 1925. Neue Verfahren zu Untersuchung und Prüfung von Wurmmitteln. Versuch an Finnen und Strongyloideslarven. *Archiv für Schiffs und Tropen Hygiene* 29: 189–197.
- Leapman S.B., Rosenberg J.B., Filo R.S., Smith E.J. 1980. *Strongyloides stercoralis* in chronic renal failure: safe therapy with thiabendazole. *Southern Medical Journal* 73: 1400–1402.
- Liepmann M. 1975. Disseminated *Strongyloides stercoralis*. A complication of immunosuppression. *Journal of the American Medical Association* 231: 387–388.
- Loria Cortez R., Lizano C., Chavarria A.O., VillaVicencio N., Calzada Castro L.D. 1974. Experience with mebendazole in children with multiple intestinal helminthiasis. *Janssen Pharmaceutica Clinical Research Report N 7327*.
- Lyagoubi M., Detry A., Mayorga R., Brucker G., Hilmarsdottir I., Gaxotte P., Neu D., Danis M., Gentilini M. 1992. Chronic persistent strongyloidiasis cured by ivermectin. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 86: 541.
- Main D.C., Vass D.E. 1980. Cambendazole toxicity in calves. *Australian Veterinary Journal* 56: 237–238.
- Maisonneuve H., Piens M.A., Mojon M., Garin J.P. 1981. L'albendazole. Evaluation de la tolérance de l'efficacité dans l'oxyurose, la trichocéphalose, l'ankylostomose, l'ascaridiose et l'anguillulose. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 74: 443–444.
- Mansfield L.S., Schad G.A. 1992. Ivermectin treatment of naturally acquired and experimentally induced *Strongyloides stercoralis* infection in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201: 726–730.
- Marti H., Haji H.J., Savioli L., Chwaya H.M., Mgeni A.F., Ameir J.S., Hatz C. 1996. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil transmitted helminth infections in children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 55: 477–481.
- Martirani I., Rodrigues L.D. 1976. Ensaio clinico com o cambendazole, uma nova droga na terapeutica anti-helmintica (nota previa). *Revista do Instituto Medicina Tropical de São Paulo* 18: 71–75.
- McCracken R.O., Stillwell W.H., Hudson H.M. 1982. A possible biochemical mode of action of benzimidazole anthelmintics. *Molecular and Biochemical Parasitology Supplement* 726.
- Melashenko V. 1963. Izuchenie dejstva nekotorych vneshnich faktorov na lichinki *Strongyloides stercoralis*. *Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnyje Bolezni* 32: 163–168.
- Meltzer R.S., Singer C., Armstrong D., Mayer K., Knapper W.H. 1979. Antemortem diagnosis of central nervous system strongyloidiasis. *American Journal of the Medical Sciences* 277: 91–98.
- Mikulski R. 1954. Choroba węgorzykowa na terenie województwa krakowskiego i własne spostrzeżenia dotyczące biologii węgorzyka. *Polski Tygodnik Lekarski* 9: 469–472.
- Mojon M., Melet V., Durand-Peyre F., Jacquet F. 1981. Anguillulose et albendazole. Mise au point des contrôles post thérapeutiques. *Lyon Medicale Supplement* 245: 99–104.
- Mojon M., Piens M.A. 1982. L'albendazole et anguillulose. *Medicine d'Afrique Noire* 29: 9–14.
- Morgan J.S., Schaffner W., Stone W.J. 1986. Opportunistic strongyloidiasis in renal transplant recipients. *Transplantation* 42: 518–524.
- Moskalenko J.K. 1959. Lechenie strongiloidoza gencjanvioletom v sochetanii s diatermoj. *Avtoreferat Dissertacija Kandidatskaja*, Charkov.
- Most H., Yoeli M., Campbell W.C., Cuckler A.C. 1965. The treatment of *Strongyloides* and *Enterobius* infections with thiabendazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 14: 379–382.
- Mravak S., Schopp W., Bienzle U. 1983. Treatment of strongyloidiasis with mebendazole. *Acta Tropica* 40: 93–94.

- Munst G.J., Kalaganis G., Bircher J. 1980. Plasma concentrations of mebendazole during treatment of echinococcosis. Preliminary results. *European Journal of Clinical Pharmacology* 17: 375-378.
- Musgrave I.A., Hawes R.B., Jameson J.L., Sloane R.A., Quayle P.A. 1979. Mebendazole. Evaluation of a new anthelmintic for trichuriasis, hookworm and strongyloidiasis. *Medical Journal of Australia* 1: 403-405.
- Narasimhan N., Piering W.F., Kauffman H.M., Lemann J. 1983. Letter to the editor. *Transplantation* 36: 472.
- Nauenberg W., Edelman M.H., Spingarn C.L. 1970. Observations of treatment of strongyloidiasis with thiabendazole in New York City. *Mount Sinai Journal of Medicine* 37: 607-611.
- Normand L. 1876. Sur la maladie dite diarrhie de Cochinchine. (Extrait d'une lettre adressée à M. le President par M. le viceamiral Jurien de la Gravière). *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences* 83: 316-318.
- Nwokolo C., Imohiosen E.A. 1973. Strongyloidiasis of respiratory tract presenting as "asthma". *British Medical Journal* 11: 153-154.
- Ozereckovskaja N., Linevich O., Karnaukhov V. 1971. Effektivnost i perenosimost tiabendazola pri strongiloidoze i linejnom dermatite. *Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnyje Bolezni* 40: 346-350.
- Panyantha R., Sriumpa S., Tantranod R. 1983. Fatal strongyloidiasis in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 14: 294-297.
- Pelletier L.L., Baker C.B. 1987. Treatment failures following mebendazole therapy for chronic strongyloidiasis. *Journal of Infectious Diseases* 156: 532-533.
- Peña Chavarria A., Swartzwelder J.C., Villarejos V.M., Zeledon R. 1973. Mebendazole, an effective broad-spectrum anthelmintic. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 22: 592-593.
- Pene P., Mojon M., Garin J.P., Couland J., Rossignol J.F. 1982. Albendazole: a new broad spectrum anthelmintic. Double-blind multicenter clinical trial. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 31: 263-266.
- Pene P., Vicentelli J.M., Soula G., Bourderieux C.H., Rossignol J.F. 1981. Le zentel (albendazole) dans le traitement des nimatodiasés intestinales. Étude multicentrique en Afrique de l'Ouest. À propos de 390 observations. *Médecine d'Afrique Noir* 28: 483-485.
- Penicaut B., Maugein P., Maisonneuve H., Rossignol J.F. 1983. Pharmacocinétique et métabolisme urinaire de l'albendazole chez l'homme. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 76: 698-708.
- Perroncito E. 1880. Osservazioni elmintologiche relative alla malattia sviluppatasi endemica negli operai del Gothardo. *Attico Revista dell'Accademia Scienze Fisico-Matematico-Natural*, Roma 7: 381-433.
- Persaud C.R., Grant L.S. 1972. *In vitro* comparison of the activity of Mintezol and Ketrax against *Strongyloides stercoralis*. *Transactions of the of Tropical Medicine and Hygiene* 66: 368-369.
- Prichard R.K. 1970. Mode of action of the anthelmintic thiabendazole in *Haemonchus contortus*. *Nature* 228: 684-685.
- Prokhorov A.F., Isupov J. 1978. Sluchaj smerti ot strongiloidoza na fone naznachenija kortikosteroidov. *Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnyje Bolezni* 47: 103-104.
- Pungpak S., Bunnag D., Chindanon D., Radmovos B. 1987. Albendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 18: 207-209.
- Ramalingam S., Sinniah B., Krishnan U. 1983. Albendazole, an effective single dose, broad spectrum anthelmintic drug. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 32: 984-989.
- Rivera E., Maldonado N., Velez-Garcia E., Grillo A.J., Malaret G. 1970. Hyperinfection syndrome with *Strongyloides stercoralis*. *Annals of Internal Medicine* 72: 199-204.
- Robinson R.D., Williams L.A., Lindo J.F., Terry S.I., Mansingh A. 1990. Inactivation of *Strongyloides stercoralis* filariform larvae *in vitro* by Jamaican plant extracts and three commercial anthelmintics. *West Indies Medicine Journal* 39: 213-217.

- Rodrigues L.D., Martirani I., Cabeça M., Soares W., Brandao J.A. 1977. Cambendazol: novo anti-helmintico na terapeutica da estrogiloidase. Experimentação clinica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 19: 57-57.
- Rodriguez Da Silva J., Camillo-Coura L., Tinoco De Carvalho H., Almeida-Lopes P.F. 1968. Tratamento da estrogiloidase. Resultados preliminares de ensaio com um novo antihelmintico o thiabendazole. *O Hospital* 63: 247-264.
- Rossignol J.F. 1981. Albendazol: estudios clinicos realizados en Francia y Africa Occidental. Informe sobre 1.034 casos. Ist Simposium Latino-Americano de Geohelminthiasis y Albendazole. *Compendium de Investigaciones Clinicos Latino-Americanos*, Cancun, Mexico 114-125.
- Rossignol J.F., Maisonneuve H. 1983. Albendazole: placebo-controlled study in 870 patients with intestinal helminthiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77: 707-711.
- Royle G., Fraser-Moodie A., Wansbrough Jones M. 1974. Hyperinfection with *Strongyloides stercoralis* in Great Britain. *British Journal of Surgery* 61: 498-500.
- Shablovskaja E. A. 1986. Strongiloidoz. Medicina, Moskva.
- Saimot A.G., Meulemans A., Cremieux A.C., Giovanangeli M.D., Hay K.M., Delaitre B., Coulaud J.P. 1983. Albendazole as potential treatment for human hydatidosis. *Lancet* 11: 652-656.
- Schad G.A. 1986. Cyclosporine may eliminate the threat of overwhelming strongyloidiasis in immunosuppressed patients. *Journal of Infectious Diseases* 153: 1768.
- Schumaker J.D., Band J.D., Lensmeyer G.L., Craig W.A. 1978. Thiabendazole treatment of severe strongyloidiasis in a haemodialyzed patient. *Annals of Internal Medicine* 89: 644-645.
- Scoggin C.H., Call N.B. 1977. Acute respiratory failure due to disseminated strongyloidiasis in a renal transplant recipient. *Annals of Internal Medicine* 87: 456-458.
- Scowden E.B., Schaffner W., Stone W.J. 1978. Overwhelming strongyloidiasis; an unappreciated opportunistic infection. *Medicine (Baltimore)* 57: 527-544.
- Seabury J.H., Abadie S., Savoy F. 1971. Pulmonary strongyloidiasis with lung abscess. Ineffectiveness of thiabendazole therapy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 20: 209-211.
- Shafei A.Z. 1974. Clinical trials of mebendazole in the treatment of intestinal nematodes. *Janssen Pharmaceutica Clinical Research Report N* 8165.
- Shafei A.Z. 1976. Clinical trials of mebendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Janssen Pharmaceutica Clinical Research Report M* 10494.
- Shelhamer J.H., Neva F.A., Finn D.R. 1982. Persistent strongyloidiasis in an immunodeficient patient. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 31: 746-751.
- Smith B., Verghese A., Gutterrez C., Dralle W., Berk S.L. 1985. Pulmonary strongyloidiasis: diagnosis by sputum Gram stain. *American Journal of Medicine* 79: 633-666.
- Soroczan W. 1977. Działanie wybranych chemioterapeutyków, środków dezynfekcyjnych i nawozów sztucznych na przeżywalność larw *Strongyloides stercoralis* (Nematoda, Strongyloidea). *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, Sectio D* 32: 215-220.
- Stemmermann G.N., Nakasone N. 1960. *Strongyloides stercoralis* infestation: malabsorption defect with reaction to dithiazanine iodide. *Journal of the American Medical Association* 174: 1250-1253.
- Stone O.J., Newell G.B., Mullins J.F. 1972. Cutaneous strongyloidiasis: larva currens. *Archives Dermatology* 106: 734-736.
- Stone W.J., Schaffner W. 1990. *Strongyloides* infections in transplant recipients. *Seminars in Respiratory Infections* 5: 58-64.
- Swartzwelder J.C., Frye W.W., Muhleisen J.P., Miller J.H., Pena-Chavarria A.A., Abadie S.H., Anthony S.O., Sappanfield R.W. 1957. Dithiazanine, an effective broad spectrum anthelmintic. *Journal of the American Medical Association* 165: 2063-2067.
- Theodorides V.J., Gyurik R.J., Kingsbury W.D., Parisk R.C. 1976. Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworms, lung and gastrointestinal roundworms. *Experientia* 32: 702.

- Thomson A.W., Smith S.W., Chappell L.H. 1986. Cyclosporin A: immune suppressant and anti-parasitic agent. *Parasitology Today* 2: 288-290.
- Tikhomirova E.P., Prokhorov A.F. 1978. Opyt primeneniya vermoksa (mebendazola) dla lechenija bolnyh strongiloidozom. *Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnyje Bolezni* 47: 26-28.
- Tikhomirova E.P., Prokhorov A.F. 1983. Osobennosti kliniki i lechenija strongiloidoza v zavisimosti ot gruppovoj prinadlezhnosti krovi bolnyh po sisteme ABO (H). *Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnyje Bolezni* 52: 22-26.
- Tocco D.J., Egerton J.R., Bowerrs W., Christensen V.W., Rosenblum C. 1965. Absorption, metabolism and elimination of thiabendazole in farm animals and a method for its estimation in biological materials. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 149: 263-270.
- Tocco D.J., Rosenblum C., Martin C., Robinson H.J. 1966. Absorption, metabolism and excretion of thiabendazole in man and laboratory animals. *Toxicology and Applied Pharmacology* 9: 31-39.
- Torres J.R., Isturiz R., Murillo J., Guzman M., Contreras R. 1993. Efficacy of ivermectin in the treatment of strongyloidiasis complicating AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 17: 900-902.
- Vandnen Bossche H., De Nollin S. 1973. Effects of mebendazole on the absorption of low molecular weight nutrients by *Ascaris suum*. *International Journal for Parasitology* 3: 401-407.
- Vandnen Bossche H., Rochette F., Horing C. 1982. Mebendazole and related anthelmintics. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy* 19: 67-128.
- Venezelos P.C., Lopata M., Bardawil W.A., Sharp J.T. 1980. Respiratory failure due to *Strongyloides stercoralis* in a patient with a renal transplant. *Chest* 78: 104-106.
- Vilela M.P., Rodrigues L.D., Capell J.I., Brandao J.A., Martirani I., Zacato M. 1962. O emprego de tiabendazol no tratamento da strongiloidiase de outras parasitosis humanas. *O Hospital* 62: 691-710.
- Vishwanath S., Baker R.A., Mansheim B.J. 1982. *Strongyloides* infection and meningitis in an immunocompromised host. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 31: 857-858.
- Wachter R.M., Burke A.M., McGregor R.R. 1984. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection masquerading as cerebral vasculitis. *Archives of Neurology* 41: 1213-1216.
- Walker-Smith J.A., McMillan B., Middleton A.W., Robertson S., Hopcroft A. 1969. *Strongyloidiasis* causing small-bowel obstruction in an aboriginal infant. *Medical Journal of Australia* 11: 1263-1265.
- Waller P.J., Prichard R.K. 1986. Drug resistance in nematodes. In: *Chemotherapy of Parasitic Diseases* (Eds. C. Cambell and R.S. Rew). *New York Plenum Press*, 339-362.
- Weller I.V., Copland P., Gabriel R. 1981. *Strongyloides stercoralis* in renal transplant recipients. *British Medical Journal* 1: 524.
- West B.C., Wilson J.P. 1980. Subconjunctival corticosteroid therapy complicated by hyperinfective strongyloidiasis. *American Journal of Ophthalmology* 89: 854-857.
- Wędrychowicz H. 1996a. Występowanie, mechanizmy i metody wykrywania lekooporności nicieni żołądkowo-jelitowych owiec i kóz. *Lek w Polsce (Weterynaria)* 13: 2-13.
- Wędrychowicz H. 1996b. Występowanie oraz mechanizmy lekooporności przywr i nicieni pasożytniczych u zwierząt roślinożernych. *Medycyna Weterynaryjna* 52: 494-497.
- Willis A.J., Nwokolo C. 1966. Steroid therapy and strongyloidiasis. *Lancet* 1: 1396-1398.
- Wilson K.H., Kauffman C.A. 1983. Persistent *Strongyloides stercoralis* in a blind loop of bowel. Successful treatment with mebendazole. *Archives of Internal Medicine* 143: 357-358.
- Zyngier F., Lemme A.C., Pereira E.G., Leal B.B., Liberal M.H. 1983. Surgical perpetuation of serious infection with *Strongyloides stercoralis*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77: 425.