

مقایسه آلبندازول با مترونیدازول در بیماران مبتلا به ژیاوردیا

دکتر امیر هوشنگ محمد علیزاده*، دکتر میترا رنجبر**، خسرو مانی کاشانی**، دکتر محمد طاهری**،

دکتر معصومه بدافی**، دکتر نسترن نوروزی*، دکتر نگین شهید*

* مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
** دانشگاه علوم پزشکی همدان

چکیده

سابقه و هدف: ژیاوردیا لامبلیا یک عامل مهم بیماری‌های اسهالی در کودکان و بالغین سراسر دنیاست. داروهای گوناگونی از جمله ایمیدازول‌ها در درمان آن به کار گرفته شده‌اند. با توجه به مصرف بالای مترونیدازول برای عفونت‌های مختلف و خطر مقاومت دارویی و نیز عوارض مترونیدازول، بررسی درمان‌های جدید برای این بیماری ضروری به نظر می‌رسد. بر این اساس در این کارآزمایی تاثیر آلبندازول و مترونیدازول در درمان افراد مبتلا به ژیاوردیا مقایسه شده است.

مواد و روشها: پس از گرفتن رضایت کتبی، ۱۲۰ بیمار مبتلا به ژیاوردیا ساکن همدان به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول آلبندازول (۴۰۰ میلی گرم روزانه به صورت تک دوز برای ۵ روز) و گروه دوم مترونیدازول (۲۵۰ میلی گرم سه بار در روز برای ۵ روز) دریافت کردند. شناسایی پروتوزوا در مدفوع به عهده یک انگل شناس بود. او بدون آگاهی، قبل و بعد از درمان، تمام نمونه‌های تر مدفوع که رنگ آمیزی شده بودند را بررسی می‌کرد. برای آنالیز اطلاعات از آزمونهای آماری *independent student t tests* و *Mann-Whitney U test* و *Fisher's exact test* استفاده شد. خطای آلفا مساوی ۰/۰۵ و بتا مساوی ۰/۲ محاسبه شد.

یافته‌ها: پس از اتمام درمان در ۶ بیمار از گروه اول و ۱۴ بیمار از گروه دوم شکست درمان دیده شد (۰/۰۵ < p). در ۵۴ نفر (۹۰٪) از بیماران گروه اول و ۴۶ نفر (۷۶/۷٪) از بیماران گروه دوم پاسخ به درمان دیده شد که از نظر آماری معنی دار بود (۰/۰۵ < p). عوارض جانبی دارویی در گروه مترونیدازول بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: آلبندازول داروی موثر و بی‌خطری در درمان ژیاوردیا می‌باشد که به آسانی قابل استفاده است.

واژگان کلیدی: ژیاوردیا، آلبندازول، مترونیدازول.

مقدمه

ژیاوردیا لامبلیا به دو صورت اسپورادیک و اپیدمیک ایجاد بیماری می‌کند و عامل مهمی در اسهال‌های ناشی از غذا و آب، اسهال مسافری و اپیدمی‌های مراکز نگهداری است (۱). غذا، آب و انتقال فرد به فرد، سه راه مهم انتقال بیماری است (۱۰). عفونت می‌تواند بدون علامت بوده یا با علائم گوناگونی چون اسهال، کاهش وزن، کرامپ‌های شکمی و عدم رشد ظاهر کند (۵، ۱). بدنبال خوردن پاتوزن دوره کمون ۱ تا ۲ هفته‌ای سپری شده و دوره حاد بیماری ۳ تا ۴ روز طول می‌کشد اما گاهی می‌تواند بسیار طولانی‌تر باشد (۱۲). با وجودی که علائم بیماری نظیر اسهال در اکثر بیماران خود

ژیاوردیا لامبلیا که ژیاوردیا دئودنالیس یا ژیاوردیا اینتستینالیس نیز خوانده می‌شود، جزو شایعترین انگلهای روده ای است. ژیاوردیا از علت‌های شایع بیماری‌های روده کوچک به شمار می‌رود (۸-۱). هرساله حدود ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان به این انگل مبتلا می‌شوند (۴). ژیاوردیا یکی از علت‌های مهم بیماری‌زایی در کشورهای در حال توسعه است (۹، ۱۰). سازمان بهداشت جهانی این عفونت را بیماری مشترک انسان و دام می‌داند (۵). با این حال منشأ دقیق عفونت‌های انسانی در میزبان حیوانی هنوز به درستی روشن نشده است (۱۱).

سه نوبت در تمام بیماران انجام شد. نبودن تروفوزوئیت و کیست در هر سه نوبت مدفوع به عنوان پاسخ به درمان در نظر گرفته شد. آنهایی که علیرغم یک دوره درمان هنوز در مدفوع تروفوزوئیت و/یا کیست در حداقل یکی از نمونه های مدفوع داشتند، به عنوان عدم پاسخ به درمان در نظر گرفته شدند. تمام بیماران پیش از شروع درمان رضایتنامه امضا کردند. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه همدان تایید شد.

در آنالیز نتایج ما به جای intention-to-treat analysis از protocol-based analysis استفاده کردیم. از آنجایی که مطابق طراحی اولیه طرح، هر بیماری که از ادامه همکاری ممانعت می کرد با بیمار دیگری جایگزین می شد تا تعداد نمونه ها به مقدار مطلوب برسد، این نوع آنالیز انتخاب شد. با وجودی که با استفاده از این آنالیز احتمال تورش در تفسیر نتایج خصوصا در مورد علت خروج از طرح می رود، احتمال به دست آوردن نتایج مشابه با هر نوع آنالیز دیگری هم وجود دارد. آنالیز اطلاعات به کمک نرم افزار SPSS (ver 9.01) و با آزمونهای آماری کای دو و independent student t tests انجام شد.

یافته‌ها

میانگین \pm انحراف معیار سن بیماران در گروه دریافت کننده آلبندازول 21.3 ± 8.9 و در گروه دریافت کننده مترونیدازول 22.9 ± 12.1 سال بود. افراد مورد مطالعه بین ۲ تا ۵۳ سال بودند. تعداد مرد و زن در گروه دریافت کننده آلبندازول هر کدام ۳۰ نفر و در گروه دریافت کننده مترونیدازول به ترتیب ۳۱ و ۲۹ نفر بود. میانگین مدت بیماری در گروه اول 3.4 ± 0.6 و در گروه دوم 4.2 ± 0.7 بود ($p < 0.1$). از بین ۱۲۰ بیمار، ۸۲ بیمار مربوط به بیمارستانهای آموزشی و ۳۸ بیمار از مطبهای خصوصی انتخاب شده بودند. به طور کلی ۱۵ نفر از گروه اول و ۹ نفر از گروه دوم در پیگیری شرکت نکردند که در بررسی مشخص شد که عمدتا به دلیل مشکلات در مراجعه مجدد بوده است، البته افرادی جایگزین آنها شدند.

پس از اتمام درمان، ۶ بیمار (۱۰٪) از گروه اول از نظر تروفوزوئیت در مدفوع منفی گزارش شدند، در حالی که در ۱۴ (۲۳٪) بیمار گروه دوم، پاتوژن در مدفوع نشان داده شد ($p < 0.05$). ۵۴ نفر (۹۰٪) از گروه اول و ۴۶ نفر (۷۶٪) از گروه دوم پاسخ دادند که از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.05$). در هیچ یک از گروه ها عوارض جانبی دارویی جدی و قابل توجه دیده نشد. در کل بیماران شایع ترین

محدود هستند، اما ممکن است در افراد دارای نقص ایمنی، شیرخواران و سالمندان دائمی شده و حتی حیات بیمار را به خطر اندازند (۴). تشخیص بیماری به کمک آزمایش مدفوع است که در عین حال سایر علل عفونی احتمالی را نیز رد می کند (۳). با وجودی که درمانهای استاندارد معمولا شفا بخشند، بعضی بیماران دچار ضعف ایمنی مثل سندرم نقص ایمنی اکتسابی و نیز بعضی از بیماران سالم، ژیا‌ردیازیس مقاوم به درمانهای متداول دارند (۸). داروهای زیادی از جمله مترونیدازول و آلبندازول برای درمان بیماری به کار می روند (۱۳). مترونیدازول درمان انتخابی ژیا‌ردیازیس به شمار می رود اما در موارد مقاوم به درمان، آلبندازول موثر دانسته شده است (۱۵، ۱۴، ۵، ۱). مطالعات مختلف نشان می دهد تعداد کمی کارآزمایی بالینی موثر بودن داروهای مختلف ضد ژیا‌ردیا را با هم مقایسه کرده اند. از آنجایی که آلبندازول داروی ضد انگل موثر و قابل دسترسی در ایران و بسیاری از نقاط جهان به شمار می رود، این کارآزمایی بالینی به منظور مقایسه آلبندازول با مترونیدازول طراحی شده است.

مواد و روشها

بر اساس محاسبات (آلفا مساوی ۰/۰۵ و بتا مساوی ۰/۲) تعداد نمونه مورد نیاز برای مطالعه ۱۲۰ مورد محاسبه شد. قبل از شروع مطالعه به هر بیمار یک کد عددی داده شد. این اعداد به طور تصادفی به دو گروه مساوی (۶۰ مورد در هر گروه) تقسیم شدند. بیماران مورد مطالعه شامل بیماران مراجعه کننده به بیمارستانهای آموزشی و چند مطب خصوصی در شهر همدان در طی یکسال بود. پزشک موظف بود بیماران را پیگیری کند. وجود علائم حاد ژیا‌ردیازیس و گزارش مثبت پروتوزوا در مدفوع معیارهای ورود بیماران به مطالعه به شمار می رفتند. شناسایی پروتوزوا در مدفوع به عهده یک انگل شناس بود و او بدون آگاهی باید قبل و بعد از درمان تمام نمونه های تر مدفوع که با ید رنگ آمیزی شده بودند را بررسی می کرد. اولین گروه، درمان استاندارد آلبندازول (۴۰۰ میلی گرم روزانه به صورت تک دوز و به مدت ۵ روز) و گروه دوم درمان استاندارد مترونیدازول (۲۵۰ میلی گرم، ۳ بار در روز، به مدت ۵ روز) دریافت کردند. داروها توسط پزشک در اختیار بیماران قرار می گرفت. اطلاعات دموگرافی، وجود پروتوزوا در مدفوع قبل و بعد از درمان و عوارض دارویی ثبت شدند. یک هفته پس از درمان، آزمایش مدفوع از نظر وجود تروفوزوئیت و کیست ژیا‌ردیا لامبلیا برای

عارضه مشاهده شده وجود طعم فلزی در دهان (۲۶ نفر) بود که در تمام موارد در بیماران مصرف کننده مترونیدازول بود (۴۳/۳٪). در جدول شماره ۱ عوارض جانبی دارویی در هر دو گروه نشان داده شده است.

جدول ۱- فراوانی عوارض جانبی دارویی در گروه دریافت کننده آلبندازول و مترونیدازول

عوارض جانبی دارویی	مترونیدازول	آلبندازول
طعم فلزی	۲۶ (۴۳/۳)*	۰
سرگیجه	۱۴ (۲۳/۳)	۴ (۶/۶)
تهوع و استفراغ	۱۱ (۱۸/۳)	۱۲ (۲۰)
بی اشتها	۲۱ (۳۵)	۰
کهیر	۲ (۳/۳)	۰
درد شکمی گذرا	۰	۱۱ (۱۸/۳)

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند

بحث

عدم موفقیت در درمان ژیاودیازیس انسانی پدیده رو به افزایشی است که علت آن عدم همکاری در درمان، عفونت مجدد با انگل، و مقاومت انگل به مترونیدازول یا سایر داروهای گروه نیترو-ایمیدازول مثل تینیدازول می باشد (۱۶). با مطالعه متون متوجه تناقض در مورد موثر بودن آلبندازول در مقایسه با مترونیدازول می شویم. لذا بررسی درمانهای جدید نظیر آلبندازول و بررسی تاثیر آنها بر ژیاودیا کار ارزشمندی است که در این مطالعه به آن پرداخته شد. البته محدودیت هایی در این مطالعه وجود داشت که بیشترین آن عدم همکاری بیماران در دوره پیگیری بود که معلوم شد عمدتا به دلیل بهبود وضعیت بالینی بوده است. حساس نبودن تست تشخیصی به کاررفته (۱۷) در مطالعه را نمی توان محدودیت مهمی دانست چرا که احتمال به دست آمدن نتیجه منفی کاذب برای هر دو گروه یکسان بوده است. این مطالعه نشان داد آلبندازول به اندازه مترونیدازول (و حتی بهتر از آن) در درمان ژیاودیازیس حاد موثر است. از آنجایی که همه بیماران برای مدت کافی پیگیری شدند و هیچ عارضه جانبی قابل توجهی گزارش نشد، آلبندازول نه تنها به عنوان داروی موثر در موارد مقاوم به درمان، بلکه به عنوان داروی خط اول در درمان قابل تجویز است. Chan Del Pino و همکارانش متوجه شدند که آلبندازول به اندازه فورازولیدون، تینیدازول و سکیندازول موثر است اما در مقایسه با مترونیدازول بهتر

تحمل می شود و در کودکان سریعتر ژیاودیا را حذف می کند (۱۸). Brasseur و همکارانش (۱۹) و Kollaritsch و همکارانش (۲۰) اظهار داشتند که آلبندازول نسبت به سایر داروهای ضد ژیاودیا رتبه پایینتری دارد ولی دو مطالعه دیگر که در سال ۱۹۹۶ منتشر شدند آلبندازول را درمان جایگزین در ژیاودیازیس معرفی کردند (۲۱، ۲۲). در مطالعه ای که در فرانسه انجام شد معلوم شد که آلبندازول در بعضی موارد مقاوم به مترونیدازول موثر بوده است (۲۳). Penggabean و همکارانش بیش از ۹۵٪ بهبودی در مبتلایان به ژیاودیازیس که ۳ روز با آلبندازول درمان شده بودند، مشاهده کردند (۲۴). Pengsaa و همکارانش در یک کارآزمایی بالینی تصادفی و پس از درمان ۳ روزه عفونت با آلبندازول متوجه شدند که داروی بی خطری بوده و عفونت ژیاودیا اینتستینالیس را در حد متوسط درمان می کند (۲۵). Reynoldson و همکارانش کارایی درمان ۵ روزه با ۴۰۰ میلی گرم آلبندازول را در حذف عفونتهای ژیاودیا و کرمهای قلابدار بررسی کردند و نتیجه گرفتند که آلبندازول در کاهش تعداد تخمهای کرم های قلابدار و نیز کیست و آنتی ژن ژیاودیا بسیار موثر است (۲۶). در دو مطالعه حیوانی متفاوت معلوم شد که آلبندازول در رفع عفونت ژیاودیا در گاوها و سگها بسیار کارا می باشد (۲۷، ۲۸). Cacopardo و همکارانش پس از یک مطالعه در سال ۱۹۹۵ متوجه اثر سینرژیک آلبندازول و مترونیدازول در موارد مقاوم به مترونیدازول شدند (۲۹). در یک کارآزمایی تصادفی نشان داده شد آلبندازول و مترونیدازول در یک دوره درمانی ۵ روزه کارایی مشابهی دارند اما ممکن است اثرات نامطلوبی با مترونیدازول دیده شود (۳۰). دو مطالعه که در هند انجام شد، نشان داد که آلبندازول به اندازه مترونیدازول در درمان عفونت ژیاودیازیس کودکان موثر است با این مزیت که بی اشتهاهی ندارد (۳۱، ۳۲). تعداد زیادی بیمار (۲۳۰ مورد) که در بنگلادش تحت درمان با آلبندازول با دوز موردنظر ما در همین مطالعه قرار گرفته بودند، به خوبی درمان شدند و ۹۷٪ میزان بهبودی کامل به دست آمد. محققین اظهار داشتند که آلبندازول می تواند به عنوان درمان جایگزین مترونیدازول در نظر گرفته شود و اثر بخشی متوسط تک دوز آن به اثرات ضد کرم آن می افزاید (۳۳). آلبندازول موثرترین داروی ضد کرم از گروه بنزایمیدازول ها در شرایط *in vivo* است (۱۵، ۲۱). با وجودی که به تازگی گزارشی از نقش کلیدی داروی ضد پروتوزوا جدید به نام nitazoxanide در ژیاودیا مقاوم به درمان ارائه شده است (۳۸-۳۶)، یک مطالعه بسیار جدید سمیت بالاتر این داروها را گزارش کرده است (۳۹). Zaat و

نشان می دهد چنانچه ما به دنبال درمان های جدید باشیم و اثرات ضد ژیاوردیای داروهای مختلف را در کارآزمایی های بالینی خوب طراحی شده بررسی کنیم، می توانیم داروهای موثر و بی خطری پیدا کنیم و استراتژی درمانی را بر اساس هر بیمار تغییر دهیم.

نتایج مطالعه فعلی نشان می دهد که آلبندازول داروی موثر و بی خطری در درمان ژیاوردیاست ولی این قبیل مطالعات نمی توانند بر تناقضات پیرامون این موضوع نقطه پایان بگذارند. لذا نویسندگان تمایل دارند شاهد انتشار مطالعات دیگری درباره کارایی داروهای جدید باشند.

همکارانش مروری جامع بر روی کارآزمایی های بالینی درمان دارویی ژیاوردیا انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که همه آنها خطاهای متدولوژیک دارند. بر اساس این بازنگری، تک دوز تینیدازول بالاترین میزان بهبودی کامل را می دهد و کمترین عارضه جانبی را دارد (۴۰). به تازگی سجادی و همکارانش از ایران نشان دادند که مبندازول یک داروی بسیار موثر و مطلوب در درمان ژیاوردیا می باشد (۳۵).

به نظر می رسد مکانیسم اثر آلبندازول بر ژیاوردیا، از دست رفتن قدرت چسبندگی، تغییر شکل های قابل ملاحظه در انگل، جدا شدن دیسک شکمی و از دست دادن قدرت حیات پس از درمان طولانی مدت با این دارو باشد (۳۴). این امر

REFERENCES

1. Lundgren RG Jr, Juranek DD, Roberts JM, Spencer HC. Intestinal parasitism in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50(6): 705-13.
2. D'Anchino M, Orlando D, De Feudis L. Giardia lamblia infections become clinically evident by eliciting symptoms of irritable bowel syndrome. *J Infect* 2002; 45(3): 169-72.
3. Vesly CJ, Peterson WL. Review article: the management of Giardiasis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(7): 843-50.
4. Lane S, Lloyd D. Current trends in research into the waterborne parasite Giardia. *Crit Rev Microbiol* 2002; 28(2): 123-47.
5. Upcroft P, Upcroft JA. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(1): 150-64.
6. Harris JC, Plummer S, Lloyd D. Antigiardial drugs. *App Microbiol Biotech* 2001; 57(5-6): 614-9.
7. Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(1): 114-28.
8. Nash TE, Ohl CA, Thomas E, Subramanian G, Keiser P, Moore TA. Treatment of patients with refractory giardiasis. *Clin Infect Dis* 2001; 33(1): 22-8.
9. Buret A. Pathogenesis; How does Giardia cause disease? In: Thompson RCA, Reynoldson JA, Lymbery AJ, eds. *Giardia: from molecules to disease*. Cambridge, CAB International, U.K, 1999; p: 293-315.
10. Curtale F, Nabil M, Wakee A, Shamy MY. Anemia and intestinal parasitic infections among school age children in Behera Governate. Egypt Behera Survey Team. *J Rap Pediatr* 1998; 44: 323-29.
11. Isaac-Renton JL, Cordeiro C, Sarafis K, Shahriari H. Characterization of Giardia duodenalis isolates from a waterborne outbreak. *J Infect Dis* 1993; 167: 431-40.
12. Ad RD. The biology of Giardia spp. *Microbiol Rev* 1991; 55: 706-32.
13. Hill DR. Giardia lamblia. In: Mandell GL, Bennett IE, eds. *Principle and practice of infectious diseases*. 5th edition. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000.
14. Lemee VI, Zaharia G, Nevez M, Rabodonirina P, Brasseur JJ, Favennec L. Metronidazole and albendazole susceptibility of 11 clinical isolates of Giardia duodenalis from France. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 819-21.
15. Edlind TD, Hang TL, Chakraborty PRI. Activity of the antihelminthic benzimidazoles against Giardia lamblia in vitro. *J Infect Dis* 1990; 162: 1408-11.
16. Hill DR, Nash TE. Intestinal flagellate and ciliate infections. In: Guerrant RL, Walke DA, Weller PF, eds. *Tropical infectious disease: pathogens and practice*. WB Saunders, Philadelphia, 1999.
17. Christopher D, Huston CD, Guerrant RL. Intestinal protozoa. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease; Pathophysiology, diagnosis, management*. 7th edition. Philadelphia, WB Saunders, 2002.

18. Chan Del Pino M, Cueva Cornejo L, Troyes Rivera L. Comparative study of albendazole versus nitrofurazones and nitroimidazoles in the treatment of giardiasis in children. *Rev Gastroenterol Peru* 1999; 19(2): 95-108.
19. Brasseur P, Favennec L. Two cases of giardiasis unsuccessfully treated by albendazole. *Parasite* 1995; 2: 422-4.
20. Kollaritsch R, Jeschko E, Wiedermann G. Albendazole is highly effective against cutaneous larva migrans but not against *Giardia* infection: results of an open pilot trial in travelers returning from the tropics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 689.
21. Lindquist H D. Induction of albendazole resistance in *Giardia lamblia*. *Microb Drug Resist* 1996; 2: 433-34.
22. Upcroft JA, Mitchell R, Chen N, Upcroft PI. Albendazole resistance in *Giardia* is correlated with cytoskeletal changes but not with a mutation at amino acid 200 in P-tubulin. *Microb Drug Resist* 1996; 2: 303-8.
23. Lemee V, Zaharia I, Nevez G, Rabodonirina M, Brasseur P, et al. Metronidazole and albendazole susceptibility of 11 clinical isolates of *Giardia duodenalis* from France. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 819-21.
24. Penggabean M, Norhayati I, Oothuman P, Fatmah MS. Efficacy of albendazole in the treatment of *Trichuris trichuria* and *Giardia intestinalis* infection in rural Malay communities. *Med J Malaysia* 1998; 53(4): 408-12.
25. Pengsaa K, Sirivichayakul C, Pojjaroen-anant C, Nimnual S, Wisetsin P. Albendazole treatment for *Giardia intestinalis* infections in school children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30(1): 78-83.
26. Reynoldson JA, Behnke JM, Gracey M, Horton RJ, Spargo R, Hopkins RM, et al. Efficacy of albendazole against *Giardia* and hookworm in a remote Aboriginal community in the north of Western Australia. *Acta Trop* 1998; 71(1): 27-44.
27. Xiao L, Saeed K, Herd RP. Efficacy of albendazole and fenbendazole against giardia infection in cattle. *Vet Parasitol* 1996; 61 (1-2): 165-70.
28. Barr SC, Bowman DD, Heller RL, Erb HN. Efficacy of albendazole against giardiasis in dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54(6): 926-8.
29. Cacopardo B, Patamia I, Bonaccorso V, Di Paola O, Bonforte S, Brancati G. Synergic effect of albendazole plus metronidazole association in the treatment of metronidazole-resistant giardiasis. *Clin Ther* 1995; 146(12): 761-7.
30. Romero-Cabello R, Robert L, Munoz-Garcia R, Tanaka J. Randomized study comparing the safety and efficacy of albendazole and metronidazole in the treatment of giardiasis in children. *Rev Latinoam Microbiol* 1995; 37(4): 315-23.
31. Misra PK, Kumar A, Agarwal V, Jagota SC. A comparative clinical trial of albendazole versus metronidazole in children with giardiasis. *Indian Pediatr* 1995; 32(7): 779-82.
32. Dutta AK, Phadke MA, Bagade AC, Joshi V, Gazder A, et al. A randomized multi centre study to compare the safety and efficacy of albendazole and metronidazole in the treatment of giardiasis in children. *Indian J Pediatr* 1994; 61(6): 689-93.
33. Hall A, Nahar Q. Albendazole as a treatment for infections with *Giardia duodenalis* in children in Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87(1): 84-6.
34. Chavez B, Espinosa-Cantellano M, Cedillo Rivera R, Ramirez A, Martinez- Palomo A. Effects of albendazole on *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* trophozoites. *Arch Med Res* 1992; 23(2): 63-7.
35. Sadjjadi SM, Alborzi AW, Mostovfi H. Comparative clinical trial of mebendazole and metronidazole in giardiasis of children. *J Trop Pediatr* 2001; 47(3): 176-8.
36. Upcroft JA, Campbell RW, Benakli K, Upcroft P, Vanelle P. Efficacy of new 5-Nitroimidazoles against metronidazole-susceptible and -resistant giardia, trichomonas, and *Entamoeba* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(1): 73-76.
37. Abboud P, Lemee V, Gargala G, Brasseur P, Ballet JJ, Borsa-Lebas F, et al. Successful treatment of metronidazole- and albendazole-resistant giardiasis with nitazoxanide in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2001; 32(12): 1792-4.
38. Ortiz JJ, Ayoub A, Gargala G, Chegne NL, Favennec L. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(9): 1409-15.
39. Cedillo-Rivera R, Chavez B, Gonzalez-Robles A, Tapia A, Yopez-Mulia L. In vitro effect of nitazoxanide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *Eukaryot Microbiol* 2002; 49(3): 201-8.
40. Zaat LO, Mank T, Assendelft WI. Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): 217-20.