

## ПРЕНЕБРЕГНАТИ ТРОПИЧЕСКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. МЯСТОТО НА ИВЕРМЕКТИН В ПРОГРАМИТЕ ЗА ЕЛИМИНАЦИЯ

*Н. Калфова, Хр. Нешев, Д. Казакова*

*Катедра по офталмология, Университетска болница „Лозенец“, Софийски университет „Св. Климент Охридски“ – София*

**Резюме.** Световната здравна организация определя като пренебрегнати тропически болести 19 заболявания с бактериална, вирусна и паразитологична етиология, 2 от които – офталмологични. Те засягат над 1 милиард души в световен мащаб, от които основно общности в развиващите се страни с ограничен достъп до здравни грижи, чиста вода и канализация. Към тях спадат: трахома, онхоцеркоза, проказа, лайшманиоза, шистозомиаза, фасциолоза, дракункулоза, болест на Chagas, африканска трипанозомоза, лимфна филариоза, цистоцеркоза, ехинококоза, геохелминтози, денга, бяс, ендемична трепонематоза, краста, язва на Бурули, мицетома, хромобластомикоза и други дълбоки микози. Глобалното усилие за борба и премахване на пренебрегваните тропически заболявания е една от най-големите инициативи в областта на общественото здраве. На 28 януари 2021 г. Световната здравна организация официално стартира нов десетгодишен план, чиято цел е елиминиране на пренебрегвани тропически заболявания и намаляване по този начин смъртността, инвалидизацията и страданията на над 1 милиард души.

**Ключови думи:** *пренебрегнати тропически заболявания, трахома, онхоцеркоза*

## NEGLECTED TROPICAL DISEASES. THE PLACE OF IVERMECTIN IN THE ELIMINATION PROGRAMS

*N. Kalfova, Hr. Neshev, D. Kazakova*

*Department of Ophthalmology, University Hospital „Lozenets“, Sofia University „Sv. Kliment Ohridski“ – Sofia*

**Abstract.** The World Health Organization identifies as neglected nineteen tropical diseases with bacterial, viral and parasitic etiology, of which two are ophthalmological. These diseases affect over one billion people worldwide, especially communities in developing countries, with limited access to healthcare, clean water, and sewerage. These include: trachoma, onchocerciasis (river blindness), leprosy, leishmaniasis, schistosomiasis, foodborne trematode infections, dracunculiasis, Chagas disease, Human African trypanosomiasis, lymphatic filariasis (elephantiasis), cysticercosis, echinococcosis, soil-transmitted helminthiasis, Dengue, rabies, yaws, scabies, Buruli ulcer, mycetoma, chromoblastomycosis and other deep mycoses. The global effort in fighting neglected tropical diseases is one of the biggest initiatives in the field of public health. On the 28th of January 2021 the World Health Organization initiated a new ten-year plan for the eradication of neglected tropical diseases. It aims to lower the mortality, new disability cases and suffering of more than one billion people.

**Key words:** *neglected tropical diseases, trachoma, onchocerciasis*

### ВЪВЕДЕНИЕ

Към определените от Световната здравна организация като пренебрегнати тропически заболявания се отнасят и две офталмологични. Трахомата и онхоцеркозата са двете най-чести инфекциозни причини за загуба на

зрението. Засягат милиони хора предимно в развиващите се страни, които имат лоши битови условия, недобро водоснабдяване, ниска здравна и санитарна култура, незадоволителна лична и обществена хигиена. Най-засегнатият континент от двете инфекциозни заболя-

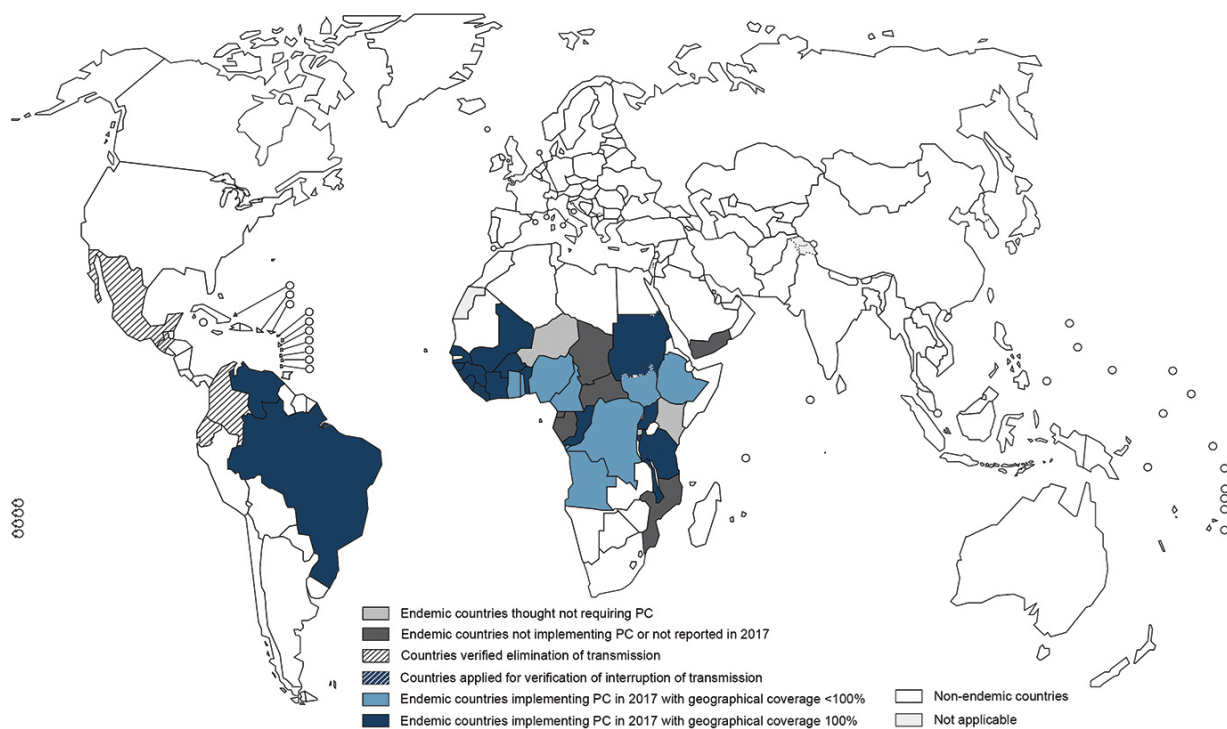
вания е Африка. Повече от 99% от инфектираните с онхоцеркоза живеят в 31 държава в Субсахарска Африка [1]. Изготвената от СЗО стратегия за ерадикация води до значително намаляване на честотата на случаите през годините. Към днешна дата 10 страни са обявени за постигнали елиминационните си цели и елиминирали трахомата като социалнозначим здравен проблем [2]. По отношение на онхоцеркозата 4 държави са валидирани от СЗО за елиминирали заболяването [1]. Ключова роля в постигането на тази цел има дългогодишното приложение на ивермектин.

### ЦЕЛ

Запознаване на читателя със заболявания, които са малко известни в развитите страни, включително и у нас, но представляват значителен здравен проблем в развиващите се държави. Описание на основното приложение на небезизвестния напоследък лекарствен продукт ивермектин и значимата му роля в стратегията за елиминиране на една от пренебрегнатите тропически болести.

### ОНХОЦЕРКОЗА

Онхоцеркозата, още позната като африканска речна слепота (African River Blindness), е инфекциозно заболяване, която се причинява от нематода *Onchocerca volvulus*. Манифестацията е системна, но най-честа е патологията от страна на кожата и очите. Очните увреди могат да бъдат разнообразни – хориоретинит, увеит, склерозиращ кератит. Онхоцеркозата е втората по честота причина за слепота, дължаща се на инфекциозни причинители, след трахомата. По данни на СЗО от 2017 г. 20,9 млн. души в световен мащаб са заразени с *O. volvulus*, като 14,6 млн. от инфектираните са с кожна форма на заболяването, а 1,15 млн. имат засягане на зрението в различна степен [1, 3]. Ендемични за заболяването са 31 страни в Субсахарска Африка, където живеят близо 99% от инфектираните. Други ендемични райони са Йемен и някои страни в Латинска Америка [1, 3, 4]. Благодарение на огромните усилия, положени от службите по обществено здраве, е постигнат голям прогрес по отношение на елиминацията на онхо-



Фиг. 1. Карта, показваща разпространението на онхоцеркозата [1]

церкозата, особено в страните в Южна Америка. Към днешна дата 4 държави са обявени за елиминирали заболяването – Колумбия, Еквадор, Мексико и Гватемала. В африканските държави рискът от зараза продължава да е висок, особено в държави като Нигерия и Конго. В някои ендемични райони нивата на зараза достигат до 80-100% при 20-годишните, като клиничната картина се проявява на възраст 40-50 години. Социалноикономическите последици са големи, тъй като най-сериозно засегнати обикновено са хора в активна работническа възраст [4].

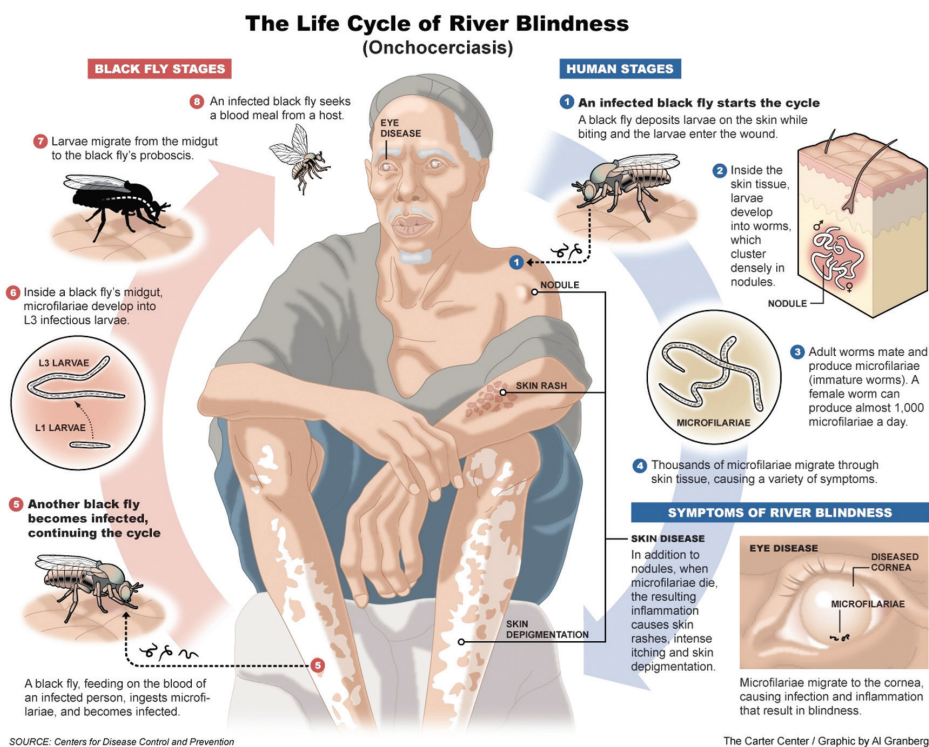
### Етиология

Човекът е краен гостоприемник на *Onchocerca volvulus*. Възрастните нематоди се намират в субкутанни нодули, като могат да живеят в тях в продължение на 10-15 години. Някои от възлите съдържат голям брой женски и мъжки паразити. Женските могат да продуцират микрофилярии в продължение на години. Микрофиляриите са ранен стадий в развитието на причинителя на онхоцеркозата. Обикновено пребивават в подкожната съединителната тъкан и очите, но се намират и в кръвообращението. Трансмисията на *Onchocerca volvulus* от

човек на човек се осъществява посредством вид черна муха от род *Simulium* – *Simulium yahnesse* black fly, която се среща единствено покрай бързотечащи реки и потоци в ендемичните за онхоцеркоза райони. Когато тя ухапе заразен човек, в нея попадат микрофиляриите, намиращи се в кръвообращението. Те мигрират от червата до гръдните мускули, където от тях се развива ларва от първи стадий (L1). В рамките на една седмица се развива ларва от трети стадий (L3), която мигрира до слюнчените жлези. При последващо ухапване на здрав човек от инфектираната черна муха от род *Simulium* L3 ларвите попадат в кожата и от тях в рамките на 6-12 месеца се развиват възрастните нематоди. По-големият женски нематод мигрира към подкожната съединителна тъкан и се капсулира във фиброзна обвивка. Мъжките мигрират към тези капсули, за да фертилизират женските. След фертилизацията женските продуцират милиони микрофилярии, които причиняват системните и очните прояви на болестта [3, 4].

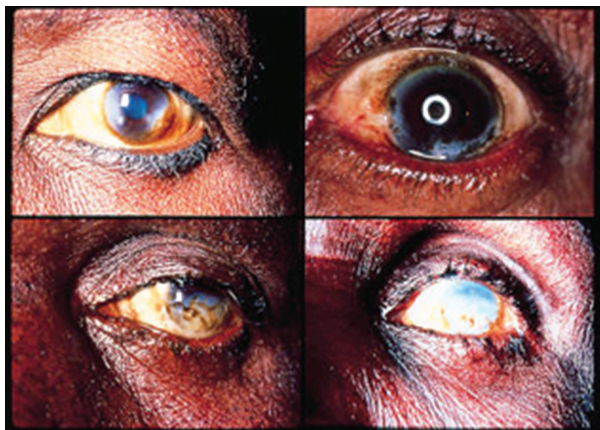
### Патофизиология и клинична картина

Докато нематодът е жив, не се наблюдава особена патология. Заболяването се проявява след смъртта на микрофиляриите, в резултат



Фиг. 2. Жизнен цикъл на *Onchocerca volvulus* [3]

на възникналия имунен отговор спрямо освободените антигени. Първоначалната симптоматика обикновено е от страна на кожата. Може да се наблюдават подкожни нодули, генерализиран пруритус, онходерматит, както и загуба на еластичността на кожата, атрофия и депигментации, дължащи се на хронично възпаление. Очните прояви се появяват няколко години по-късно, като тяхната тежест зависи основно от продължителността на инфекциозния процес. Началните симптоми могат да включват сърбеж, зачервяване, фотофобия, а при напреднал процес – загуба на зрението в различна степен. Засегнати са всички очни структури. Първоначално това са клепачите и конюнктивата, което води до палпебрален оток, хроничен конюнктивит, химоза, кератоконюнктивални лезии. Последва директна инвазия на роговицата и склерата, както и на ириса и стъкловидното тяло, съпътствана от тежък иридоциклит. Инвазията в задната очна камера е свързана с развитието на хориоретинит, както и с последваща дисфункция на оптичния нерв, което може да причини неврит и атрофия на нерва.



Фиг. 3. Снимки на прогресивен склерозиращ кератит при човек, инфектиран с онхоцеркоза [4]

#### Физикални изследвания

Биомикроскопията може да се използва за откриването на очните изменения. В част от случаите могат да се видят микрофиларии в предната очна камера или роговицата. Тези находки са съпроводени от кожни прояви. При физикалното изследване на кожата могат да се видят подкожни възли с големина

от 0.5 до 3 cm, дифузен папуларен дерматит, лихенификация, атрофия, депигментация, лимфаденопатия.

#### Диагноза

Диагнозата се поставя чрез кожна биопсия. Въведени са и PCR тестове за доказване на причинителя на заболяването и серологични методи за определяне наличието на специфични антитела.



Фиг. 4. Снимка на вземане на материал за кожна биопсия [3]

#### Лечение

Стандартното лечение на онхоцеркозата включва приложението на антипаразитното лекарство ивермектин. Въвежда се в единична доза, която се повтаря на всеки 6-12 месеца за период от 10-15 години. Ивермектинът води до парализа на микрофилариите и намалява паразитния товар. Действие върху зрелия нематод обаче не се наблюдава. Съществуват данни, че рано започналата терапия с ивермектин в дози от 150 µg/kg намалява тежестта на кератита и предотвратява развитието на атрофични изменения на зрителния нерв [4].

#### Превенция, контрол и елиминационни програми

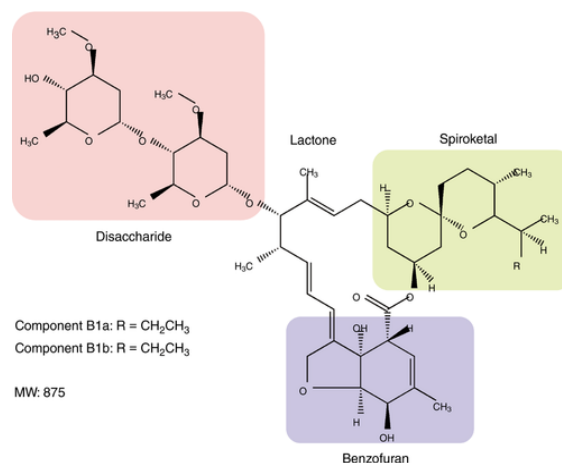
Не съществуват ваксина или медикаменти, които да предотвратят заразяването с *O. volvulus*. Най-добрата възможна превенция срещу заразяване с причинителя на онхоцеркозата са личните мерки за защита срещу ухапване от насекоми, например носенето на подходящо облекло, използването на репеленти. В периода 1974-2002 г. благодарение на Програ-

мата за контрол на онхоцеркозата заболяването в Западна Африка е поставено под контрол чрез пръскане на инсектициди срещу ларвите на черната муха (вектор-контрол) и широкото разпространение на ивермектина след 1989 г. Африканската програма за контрол на онхоцеркозата стартира през 1995 г. и има за цел поставянето под контрол на заболяването в останалите ендемични държави в Африка.

Програмата за елиминиране на онхоцеркозата в Америка започва през 1992 г. На 5 април 2013 г. Колумбия е обявена за първата страна в света, елиминирала онхоцеркозата. След това СЗО валидира за ерадикирали заболяването Еквадор (2014), Мексико (2015) и Гватемала (2016). Повече от 500 000 души в Латинска Америка вече не се нуждаят от прилагането на ивермектин [1, 3].

### ИВЕРМЕКТИН

Ивермектин е антипаразитно лекарство средство с широк спектър на действие и висока ефективност. Представява полусинтетично производно на макроцикличните лактони, наречени авермектини, които са получени от актиномицета *Streptomyces avermitilis*. Ивермектинът има структура, подобна на макролидите, но не притежава антибиотична активност. Открит е през 80-те години на миналия век. Използва се предимно във ветеринарната медицина за лечение на паразитни заболявания, причинени от нематоди. В хуманната медицина влиза в съображение при терапията на онхоцеркоза, филариаза, стронгилоидоза, аскаридоза, трихоцефалоза, ентеробиоза, проказа. През 1987 г. е одобрено приложението му при онхоцеркоза, известна още като river blindness, която засяга близо 21 милиона души в световен мащаб, предимно в Африка и Южна Америка [5, 8]. В резултат на лечението с ивермектин четири страни (Колумбия, Гватемала, Мексико, Еквадор) са обявени от СЗО за свободни от онхоцеркоза [1]. През 2015 г. William C. Campbell и Satoshi Ōmura получават Нобелова награда за медицина за своето откритие на авермектин и неговите производни, с които се постига радикално понижение на случаите на онхоцеркоза и лимфна филариаза [6, 7].



Фиг. 5. Химична структура на ивермектин [27]

### Фармакокинетика

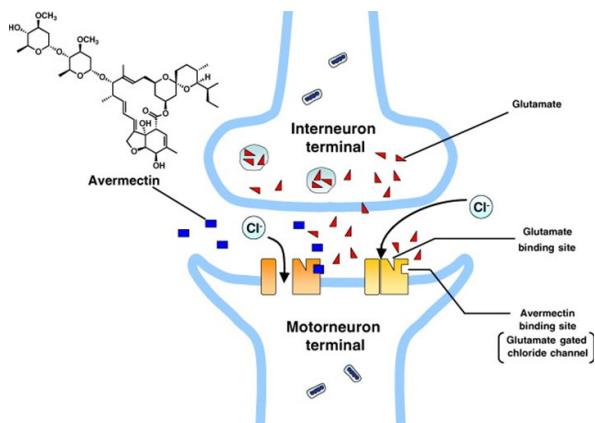
Прилага се перорално в таблетки от 3 mg, като дозата се определя на базата на телесното тегло. Има добра резорбция. Свързването му с плазмените протеини е 93%. Не преминава през кръвно-мозъчната бариера. Метаболизира се в черния дроб чрез ензимите CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1. Екскрецията на лекарството и неговите метаболити е чрез фецес. Времето му на полуживот е 18 h [8, 10].

### Фармакодинамика

Ивермектинът причинява парализа на нематоди и членестоноги, потискайки провеждането на нервните импулси. Действието му се дължи на селективното свързване с рецептори за невротрансмитерите глутамат и ГАМК на ниво невромускулен синапс. Свързването му с тези рецептори води до интензифициране на глутаматната и ГАМК-медираната невротрансмисия. Каналите остават отворени по-продължително, увеличава се инфлуксът на хлоридни йони през постсинаптичната мембрана, настъпва хиперполяризация и парализа. Разположението на рецепторите за глутамат и ГАМК при бозайниците единствено в ЦНС и непреминаването на ивермектин през кръвно-мозъчната бариера обуславят селективното му действие към безгръбначните [5, 9].

### Нежелани лекарствени реакции

Умора, замайване, главоболие, гадене, повръщане, коремни болки, обриви.



Фиг. 6. Механизъм на действие на ивермектин [28]

### Лекарствени взаимодействия

Не трябва да се приема едновременно с барбитурати, бензодиазепини и валпроева киселина.

### Контраиндикации

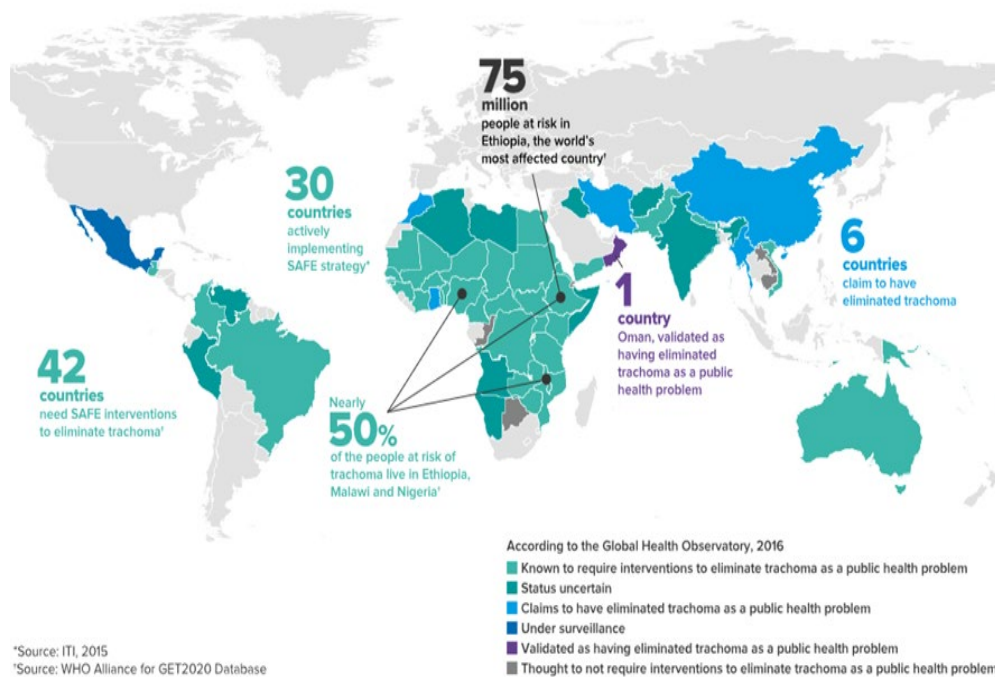
Бременни, кърмачки, деца под 5 г., при алергични реакции към медикамента.

## ТРАХОМА – ВОДЕЩА ПРИЧИНА ЗА ПРЕДОТВРАТИМА СЛЕПОТА В СВЕТА

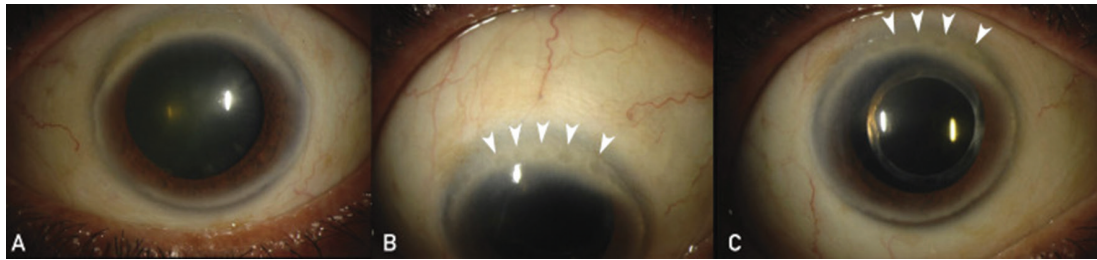
Трахомата е най-честата инфекциозна причина за слепота в света. Представява инфекциозно заболяване с бактериална етиоло-

гия, което засяга и двете очи. Причинява се от *Chlamydia trachomatis* – грам-отрицателна, неподвижна и неспорообразуваща интрацелуларна бактерия, принадлежаща към род *Chlamydia*. Тя може да причини няколко разстройства, включително хламидия, трахома, паратрахома, lymphogranuloma venereum, пневмония. Трахомата се причинява от серотипове А, В и С на *Chlamydia trachomatis*. Те се разпространяват чрез директен контакт със секрети от очите, носа и гърлото от засегнатите индивиди или контакт с контаминирани предмети (кърпи, спално бельо, дрехи, съдове). Роля в разпространението на причинителя имат и мухите като механични преносители.

Трахомата е социалнозначимо заболяване в 44 страни [2]. Среща се най-често в страните в Африка, Централна и Южна Америка, Азия, Близкия изток, Австралия. По данни на СЗО от март 2020 г. 137 млн. души живеят в ендемични райони на трахома и са изложени на риск от слепота [2]. Ослепяваща ендемична трахома се среща в райони с лоша лична и обществена хигиена. Много фактори като бедност, липса на водоснабдяване и канализация, висока гъстота на населението, наличие на механични преносители са непряко свързани с наличието на трахома. Смята се, че 40-80 милиона души по света са заразени. Трахомата



Фиг. 7. Карта, показваща разпространението на трахомата [29]



Фиг. 8. Снимка на биомикроскоп на ляво (А) и дясно (В,С) око. Виждат се билатерално задебеляване, опацификации, васкуларизация в горната част на лимба и заоблени депресии в областта на роговицата, репрезентирани, получени в резултат на хроничното възпаление цикатрикси – т.нар. Herbert pits [28]

е отговорна за зрителното увреждане на 2,2 милиона души, от които 1,2 милиона са необратимо слепи.

В ендемичните райони активната трахома е често срещана сред децата в предучилищна възраст, като честотата на разпространение може да достигне до 60-90%. С нарастване на възрастта инфекцията намалява по честота и продължителност [2].

Водещата до слепота трахома е резултат от множество реинфекции, поддържащи интензивното възпаление в конюнктивата. Входна врата на инфекцията е конюнктивата. След инкубационен период от 5 до 12 дни започва клиничната изява със симптоми на конюнктивит. Стадият на конюнктивално възпаление се означава като „активна трахома“. Впоследствие по долната повърхност на горните клепачи се появяват бели разраствания, които представляват сиво-бели фоликули с размери около 1 mm. Характерна е и папиларната хипертрофия. В активния стадий може да има изтичане на секрет от окото. При наслагване на бактериална инфекция секретът става гноен. Засягането на роговицата от инфламаторния процес води до развитието на инфламаторен панус, при който се наблюдава процес на неоваскуларизация с разрастване на кръвоносни съдове в периферията на корнеята. В областта на лимба може да се формират фоликули, подобни на конюнктивалните. Наричат се фоликули на Herbert. При тяхното зарастване се формират заоблени плоски или депресивни белези – Herbert pits.

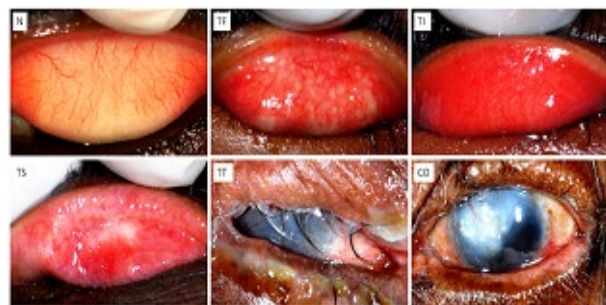
По-напредналият стадий на трахомата, който се дължи на повтарящи се реинфекции, се нарича „цикатриална трахома“. Тя се характеризира с наличие на цикатрикси, водещи

до ентропион и трихиаза. Ненормалното положение на миглите е свързано с непрекъснато дразнене на роговицата и може да доведе до нейното помътняване и разязвяване с последваща загуба на зрението.

**Симптомите** при трахома включват: сърбеж, дразнене, секречия, болки, фоточувствителност, загуба на зрение.

#### Класификация на трахомата по СЗО

Type	Impression	Diagnostic feature	
TF	Follicles	Active disease – needs treatment	5 or more follicles of at least 0.5mm diameter on the upper tarsal plate
TI	Intense	Severe Disease– Urgent treatment	Pronounced inflammatory thickening which obscures more than half of the normal deep tarsal vessels
TS	Scarring	Old, inactive infection	Tarsal conjunctival scarring seen as white fibrous bands
TT	Trichiasis	Needs corrective surgery	Presence of at least one trichiatric eye lash
CO	Opacities	Corneal opacities from previous trachoma cause visual loss	Presence of corneal opacity over the pupil



Фиг. 9. Клинични признаци при отделните стадии на трахома [31]

#### Профилактика и лечение

Прилаганите в ендемичните страни програми за елиминиране на трахомата се осно-

вават на разработената през 1996 г. от СЗО стратегия, известна под абривиатурата „SAFE“ [12, 13]. Тя се състои от:

– Surgery – хирургичното лечение се прилага при трихиаза, която поставя пациента в риск за загуба на зрението. Съществуват различни хирургични методи за корекция на трахоматозната трихиаза. СЗО препоръчва прилагането на биламерна тарзална ротация (BLTR) [12, 13].

– Antibiotics – антибиотиците са ефективни в ранните стадии на заболяването. Могат да се прилагат индивидуално за лечение на инфекциозното заболяване или масово с цел намаляване на неговото разпространение. Антибиотик на избор е азитромицин, който се прилага *per os* еднократно в дози 20 mg/kg при деца и 1 g при възрастни [13, 14]. Друг използван антибиотик е тетрациклин. Той се прилага локално под формата на мехлем 1% 2 пъти дневно в продължение на 6 седмици [14].

– Facial cleanliness – чистотата на лицето и нивото на разпространение на трахомата са тясно свързани. Прилагат се програми за осигуряване на достатъчно количества вода и тоалетни принадлежности, както и образователни програми за повишаване на здравната култура и насърчаване на хигиената.

– Environmental improvement – към подобряване условията на средата спадат осигуряването на достъп до вода, подобряване на санитарните условия, намаляване популацията на механичните преносители.

Към 10-и септември 2020 г. 13 държави са докладвали за постигане на елиминационните цели. Тези страни са Камбоджа, Китай, Гамбия, Гана, Иран, Ирак, Лаоска народнодемократична република, Мексико, Мароко, Мианмар, Непал, Оман, Того. СЗО валидира за 10 от тях (с изключение на Ирак, Гамбия и Того) елиминиране на трахомата като социално-значим проблем за здравето на хората [2].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постигнат е огромен прогрес по отношение на контрола и ерадикацията на пренебрегнатите тропически заболявания. Прилаганите в продължение на години програми за тяхното елиминиране в ендемичните страни

дават своя резултат. Отчита се значително намаление на случаите на някои от тези болести. Постиженията се базират на голямата подкрепа от страна на правителствата, фармацевтичната индустрия и частни дарители. Независимо от това, предстои да бъдат положени още много усилия и преодолени доста трудности за постигането на поставените цели за елиминация в ендемичните райони.

## КНИГОПИС

1. World Health Organization website: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis> (Website accessed on 20.02.2020)
2. World Health Organization website: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trachoma> (Website accessed on 20.02.2020)
3. Centers of Disease Control and Prevention website: <https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis> (Website accessed on 21.02.2020).
4. Palestine A, Feldman Br, Pham H et al. Onchocerciasis (African River Blindness). *Am Acad Ophthalmol*, 2020, Dec.
5. Juarez M, Schcolnik-Cabrera Al, Dueñas-Gonzalez Al. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *Am J Cancer Research*, 2018, 8(2): 317-331.
6. World Health Organization website: [https://www.who.int/neglected\\_diseases/news/nobel\\_prize\\_2015/en/](https://www.who.int/neglected_diseases/news/nobel_prize_2015/en/) (Website accessed on 23.02.2020).
7. The Nobel Prize website: <https://www.nobel-prize.org/prizes/medicine/2015/press-release/> (Website accessed on 23.02.2020).
8. González Canga AM, Sahagún Prieto AM, Diez Liébana MJ et al. The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin in Humans – A Mini-review. *AAPS J*, 2008, 10(1): 42-46.
9. Chhaiya S, Mehta D, Kataria B. Ivermectin: pharmacology and therapeutic applications. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 2012;1:132-9.
10. Medscape website: <https://reference.medscape.com/drug/stromectol-ivermectin-342657> (Website accessed on 23.02.2020).
11. Bodimeade Chr, Marks M, Mabey D. Neglected tropical diseases: elimination and eradication. *Clin Med (Lond)*. 2019 Mar, 19(2): 157-160.
12. Bailey R, Lietman T. The SAFE strategy for the elimination of trachoma by 2020: will it work? *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79: 233-236.
13. Tian L, Wang N. Trachoma control: the SAFE strategy. *Int J Ophthalmol*, 2018; 11(12): 1887-1888.
14. Medscape website: <https://emedicine.medscape.com/article/1202088-treatment> (Website accessed on 26.02.2020).



15. Gloeckner C, Garner AL, Mersha F et al. Repositioning of an existing drug for the neglected tropical disease Onchocerciasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010;107:3424-9.
16. Gardon J, Boussinesq M, Kamgno J et al. Effects of standard and high doses of ivermectin on adult worms of *Onchocerca volvulus*: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002;360:203-10.
17. Lindley D. Merck's new drug free to WHO for river blindness programme. *Nature*, 1987;329:752.
18. Winnen M, Plaisier A, Alley E et al. Can ivermectin mass treatments eliminate onchocerciasis in Africa. *Bull World Health Organ*, 2002; 80(5): 384-391.
19. Wright H, Turner A, Taylor H. Trachoma. *Lancet*, 2008;371:1945-1954.
20. Mariotti S, Pascolini D, Rose-Nussbaumer J. Trachoma: global magnitude of a preventable cause of blindness. *Br J Ophthalmol*, 2009;93:563-568.
21. Kumaresan J, Mecaskey J. The global elimination of blinding trachoma: Progress and promise. *Am J Tropical Med Hygiene*, 2003:24-28.
22. Solomon An, Kello A, Bangert M et al. The simplified trachoma grading system, amended. *Bulletin of the World Health Organization*, 2020;98:698-705.
23. Bhosai S, Bailey R, Gaynor Br et al. Trachoma: An Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Curr Opin Ophthalmol*, 2012; 23(4): 288-295.
24. West S. Trachoma and antibiotic use: the "A" in SAFE. *Expert Rev Anti Infectv Ther*, 2012;10:75-83.
25. World Health Organization website: <https://www.who.int/bulletin/volumes/82/8/editorial30804html/en/> (Website accessed on 23.02.2020).
26. Community Eye Health Journal website: <https://www.cehjournal.org/resources/trachoma-teaching-set-full-text/> (Website accessed on 26.02.2020).
27. Chen I-S, Kubo Y. Ivermectin and its target molecules: shared and unique modulation mechanisms of ion channels and receptors by ivermectin. *J Physiology*, 2018,596(10): 1833-1845.
28. Ōmura S. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int J Antimicrobial Agent*, 2008,31(2), 91-98.
29. Neglected tropical diseases website: <http://neglectedtropicaldiseases1004g15.blogspot.com/2017/09/trachoma.html> (Website accessed on 27.02.2020).
30. Mustafa Os, Daoud Y. Herbert Pits in Trachoma Infection. *Mayo Clinic Proceedings*, 2020, 95(1): 135-136.
31. Hu V, Holland M, Burton M. Trachoma: Protective and Pathogenic Ocular Immune Responses to *Chlamydia trachomatis*. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(2):e2020.