

## مقایسه ایورمکتین خوراکی و محلول ۱ درصد گامابنزن هگزاکلراید در درمان گال

دکتر مریم دانش پژوه<sup>۱</sup>، دکتر فاطمه جعفری<sup>۲</sup>، دکتر محمد فریور صدری<sup>۳</sup>، دکتر مهین ولیخانی<sup>۴</sup>

۱ - استادیار پوست، ۲ - متخصص پوست، ۳ - استادیار قارچ شناسی، ۴ - استاد پوست؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران

**مقدمه:** ایورمکتین خوراکی روش درمان

جدیدی در درمان گال می باشد.

**هدف:** هدف از این کار آزمایی بالینی مقایسه

اثربخشی ایورمکتین خوراکی با محلول ۱٪

گامابنزن هگزاکلراید (GBH) در درمان گال

معمولی است.

**بیماران و روش ها:** ۵۸ بیمار مبتلا به گال به

صورت تصادفی در یکی از دو گروه ایورمکتین و

GBH قرار گرفتند. در گروه ایورمکتین دارو به

صورت دوز واحد ۲۰۰ میکروگرم بازای هر

کیلوگرم تجویز شد و بیماران گروه GBH از محلول

۱٪ در دو نوبت به فاصله یک هفته استفاده کردند.

بیماران ۴۸ ساعت، ۱، ۲ و ۴ هفته پس از درمان

معاینه شدند. در گروه ایورمکتین در صورت وجود

شواهد بیماری فعال یا اسمیر مثبت، درمان پس از

یک هفته تکرار گردید.

**یافته ها:** در گروه ۳۷ نفره ایورمکتین، ۲۷ بیمار

(۷۳٪) با یک دوز و ۱۰ بیمار (۲۷٪) با دوز دوم

دارو به فاصله یک هفته از دوز اول، کاملاً بهبود

یافتند. در گروه ۲۱ نفره GBH، ۱۸ بیمار

(۸۵/۷٪) با دو نوبت مصرف GBH و ۳ بیمار

(۱۴/۳٪) با تجویز اضافی یک دوره سولفور ۶٪ در

وازلین بهبود یافتند. عارضه قابل توجهی در

هیچیک از بیماران دیده نشد. میانگین زمان افت

خارش، احساس بهبودی و بهبود ضایعات پوستی

در گروه ایورمکتین به صورت معنی داری کمتر از

گروه GBH بود.

**نتیجه گیری:** هر چند فراوانی بهبودی در هر دو

گروه ایورمکتین و داروی موضعی ۱۰۰٪ بود،

ایورمکتین در مقایسه با GBH با سرعت بیشتری

سبب بهبود بیماران گردید.

**واژه های کلیدی:** گال، ایورمکتین، گامابنزن

هگزاکلراید

### مقدمه

گال بیماری مسری و خارش دار است که در اثر عفونت

با هیبره *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* ایجاد

می شود. داروهای موضعی درمان استاندارد این بیماری

می باشند، لکن مصرف صحیح آنها ظرفیت بالایی را از

جانب بیمار می طلبد. این مشکل خصوصاً در آسایشگاهها

و زندانها، مانع مهمی در برابر حصول به نتیجه درمانی

مطلوب است. لذا نیاز به دارویی خوراکی در درمان این

بیماری احساس می شد.

مشاهده موارد بهبود گال هنگام تجویز ایورمکتین

خوراکی به منظور پیشگیری از انکوسرکیاز (۱) و همچنین

استفاده وسیع از این دارو در درمان اکتوپارازیتها منجمله

مؤلف مسئول: دکتر مریم دانش پژوه - تهران، میدان وحدت اسلامی،

بیمارستان رازی، کدپستی ۱۱۹۹۶

گال در دامپزشکی (۳-۱)، محققین را متوجه اثر احتمالی این دارو در درمان گال در انسان کرد.

ایورمکتین یکی از مشتقات نیمه صناعی

ivermectin ها است. این دارو یک لاکتون

ماکروسیکلیک است که از نظر ساختمانی شبیه آنتی

بیوتیکهای ماکرولیدی است اما اثر آنتی باکتریال ندارد. این

دارو بر طیف وسیعی از حشرات، نماتودها و

اکتوپارازیتها مؤثر است (۳). ایورمکتین به صورت

انتخابی به کانالهای کلریا دریچه گلو تانات در سلولهای

عصبی و عضلانی بی مهرگان متصل می شود. این اتصال با

تغییر نفوذپذیری غشای سلول و افزایش یون کلر داخل

سلولی سبب هیپرپلاریزاسیون این سلولها و فلج و مرگ

انگل می گردد. در اکثر پستانداران کانالهای فوق وجود

ندارد. ضمناً در انسان دارو از سد خونی مغز نمی‌گذرد (۴،۵). از سال ۱۹۸۷ ایورمکتین به صورت گسترده‌ای در درمان انکوسرکیاز مورد استفاده قرار گرفته است و بیش از ۶ میلیون نفر در سی کشور این دارو را مصرف کرده‌اند (۱-۳). در سالهای اخیر، گزارشات چندی در مورد مصرف ایورمکتین در درمان گال معمولی و دلمه‌دار منتشر شده و همگی بر جایگاه ویژه این دارو تأکید کرده‌اند (۱۲-۶، ۱-۳).

ما در این مطالعه بر آن شدیم اثربخشی این دارو را با گامابنزن هگزاکلراید (GBH) که یکی از درمان‌های موضعی رایج گال در کشورمان می‌باشد مقایسه نماییم.

### بیماران و روشها

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی کنترل شده بود و در درمانگاه‌های پوست بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، در نیمه اول سال ۱۳۷۶ با نمونه‌گیری به روش آسان انجام شد. شرایط ورود بیماران در مطالعه شواهد بالینی ابتلا به گال، مثبت بودن نمونه خراش پوست (وجود مایت، تخم یا فضولات دفعی آن در بررسی میکروسکوپی)، عدم مصرف هرگونه داروی ضد گال از یک ماه قبل، سلامت کامل از سایر جهات و رضایت آگاهانه بیمار بود. زنان باردار یا شیرده، کودکان زیر ۵ سال، افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای یا سابقه حساسیت به دارو و بیمارانی که توانایی مراجعه مجدد را نداشتند. وارد مطالعه نشدند. پس از اخذ تاریخچه، معاینات کامل جسمی و پوستی از بیماران به عمل می‌آمد و در پرسشنامه‌ای ثبت می‌شد. توزیع ضایعات بر روی نمودار ترسیم می‌گردید. شدت بیماری براساس تعداد ضایعات اختصاصی به چهار درجه: خفیف (مساوی یا کمتر از ده ضایعه)، متوسط (۴۹-۱۰ ضایعه)، شدید (مساوی یا بیشتر از ۵۰ ضایعه) و گال دلمه‌دار تقسیم می‌شد.

۵۸ بیمار وارد این مطالعه شدند که به صورت تصادفی در یکی از دو گروه درمانی ایورمکتین و GBH قرار گرفتند. گروه ایورمکتین شامل ۳۷ بیمار و گروه GBH ۲۱ بیمار بود. در گروه ایورمکتین، قرص‌های ۶ میلی‌گرمی دارو در یک دوز منفرد، ۲۰۰ میکروگرم به ازای هر

کیلوگرم وزن، در حضور مجری طرح توسط بیمار به همراه آب بلعیده می‌شد. بیماران در گروه GBH، محلول یک درصد دارو را از چانه به پایین مالیده و بعد از ۱۲-۸ ساعت می‌شستند. در تمامی بیماران گروه GBH درمان هفته بعد تکرار می‌شد.

بیماران هر دو گروه ۴۸ ساعت، یک هفته، دو هفته و چهار هفته بعد از تجویز دارو مورد مصاحبه و معاینه مجدد قرار می‌گرفتند. در هفته اول در صورت وجود ضایعه در گروه ایورمکتین و در هفته‌های دوم و چهارم در همه بیماران آزمایش خراش پوست انجام می‌شد. در گروه ایورمکتین در صورتی که بعد از یک هفته بیمار دارای شواهد بالینی گال فعال، ضایعه پوستی جدید یا اسمیر مثبت بود، درمان با ایورمکتین تکرار می‌شد.

در ارزیابی نهایی رفع کامل خارش، عدم وجود هرگونه علامت پوستی به نفع گال و منفی بودن اسمیر، معیارهای بهبود را تشکیل می‌دادند. تمامی ۵۸ بیمار مورد مطالعه دوره پیگیری را تا انتها ادامه دادند. افراد خانواده و افرادی که در تماس فیزیکی نزدیک با بیمار بودند، در صورت ابتلا به گال و دارا بودن شرایط وارد مطالعه شدند و در صورت بدون علامت بودن، برحسب سن تحت درمان پیشگیری‌کننده با سولفور یا GBH قرار گرفتند. شست‌وشوی ملحفه و البسه به بیماران توصیه گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS 7.5 for Windows انجام گرفت. برای مقایسه داده‌های کیفی در دو گروه، از آزمون  $\chi^2$  و در صورت لزوم Fisher's Exact Test و جهت مقایسه داده‌های کمی، از آزمون  $t$  یا آزمون‌های غیر پارامتریک نظیر Mann-Whitney استفاده شد و  $p$ -value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

### یافته‌ها

از ۵۸ بیماری که وارد مطالعه شدند، ۳۷ نفر (۶۳/۸٪) مرد و ۲۱ نفر (۳۶/۲٪) زن بودند. متوسط سن بیماران ۲۸/۸۵ سال و دامنه سنی آنان ۷-۷۷ سال بود. دو گروه بیماران از نظر سن، جنس، مدت ابتلا، شدت خارش و شدت بیماری اختلاف معنی‌دار نداشتند.

( $p\text{-value} > 0.05$ ). هیچیک از بیماران مبتلا به گال دلمه‌دار نبودند.

در مقایسه کلی تغییر شدت خارش ۷۲-۴۸ ساعت بعد از شروع درمان در دو گروه ایورمکتین و GBH به کمک آزمون Mann-Whitney، تفاوت کاملاً معنی‌داری مشاهده شد ( $p\text{-value} < 0.05$ ). خارش در ۱۴ بیمار گروه ایورمکتین (۳۷/۸٪)، کاملاً بر طرف شد. این رقم در مورد گروه GBH تنها یک نفر (۴/۸٪) بود که اختلاف معنی‌دار با آزمون chi-square با  $p\text{-value} < 0.005$  دست آمد. در این زمان افت خارش (کامل یا نسبی) در گروه ایورمکتین در ۸۳/۷٪ بیماران و در گروه GBH تنها در ۴۷/۷٪ آن‌ها دیده شد که این اختلاف معنی‌دار می‌باشد ( $p\text{-value} < 0.003$ ). پاسخ درمانی در دو گروه یک هفته بعد از دوز اول دارو در جدول ۱ آمده است.

مقایسه دو گروه از نظر ادامه خارش و ضایعه پوستی جدید یا مقاوم، با آزمون chi-square معنی‌دار نبود ( $p\text{-value} > 0.05$ ). کلیه بیماران گروه GBH و ۱۰ نفر از بیماران گروه ایورمکتین (که در این زمان اسمیر مثبت داشتند) تحت درمان نوبت دوم قرار گرفتند.

پاسخ درمانی بیماران دو هفته بعد از تجویز اولین دوز دارو در جدول ۲ آمده است. مقایسه دو گروه با آزمون Fisher exact از نظر ادامه خارش و وجود ضایعه جدید یا مقاوم تفاوت معنی‌داری را با  $p\text{-value}$  به ترتیب ۰/۰۲ و ۰/۰۴ نشان داد. تراش پوستی از تمامی بیماران به عمل آمد و نتیجه همگی منفی بود. لکن ۳ بیمار گروه GBH که بعد از دریافت دو نوبت دارو، همچنان شواهد بالینی بیماری فعال و ضایعات پوستی مقاوم داشتند. تحت درمان با سولفور ۶٪ در وازلین قرار گرفتند.

چهار هفته پس از شروع درمان در هیچیک از بیماران دو گروه خارش یا ضایعه پوستی مشاهده نشد و آزمایش خراش پوستی در تمام بیماران منفی بود.

عوارض مشاهده شده در دو گروه در جدول ۳ آمده است. با آزمون chi-square اختلاف معنی‌داری بین دو گروه موجود نبود ( $p\text{-value} > 0.05$ ). در گروه ایورمکتین موردی از عوارض گوارشی یا عارضه جانبی جدی دیگر مشاهده نشد.

میانگین زمان کاهش قابل ملاحظه خارش، زمان احساس بهبود توسط بیمار و زمان بهبود ضایعات پوستی در دو گروه، در جدول ۴ آمده است. این سه زمان در گروه ایورمکتین کمتر از گروه GBH بود و t-test اختلاف معنی‌داری را در هر سه مورد نشان داد.

در گروه ایورمکتین، ۷۳٪ بیماران با یک دوز و ۲۷٪ با دو دوز دارو بهبود یافتند. اختلاف دو گروه اخیر از نظر سن، مدت بیماری، جنس، شدت خارش، و شدت بیماری اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. لکن مقایسه وضعیت خارش ۴۸ ساعت بعد از دوز اول ایورمکتین در دو گروه به کمک آزمون Mann-Whitney معنی‌دار بود ( $p\text{-value} < 0.001$ ).

### بحث

از سال ۱۹۹۱ مطالعات چندی بر روی اثربخشی ایورمکتین در درمان گال معمولی و دلمه‌دار صورت گرفته که تقریباً همگی مؤید تأثیر خوب این دارو بوده‌اند (۱۲-۶ و ۳-۱). هر چند پروتکل واحدی در این مطالعات از نظر دوز و دفعات مصرف دارو وجود ندارد، در اشکال معمولی این بیماری ایورمکتین خوراکی، با دوز ۲۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت دوز واحد یا با تکرار آن بعد از یک یا دو هفته، تجویز شده است (۶ و ۳-۱). تأثیر ایورمکتین با دوز واحد فوق‌الذکر در گزارشات مختلف بین ۷۰-۱۰۰٪ بوده است. Meinking و همکارانش به ۱۱ بیمار مبتلا به گال بدون بیماری زمینه‌ای و ۱۱ بیمار آلوده به HIV دوز واحد ایورمکتین  $200 \mu\text{gr/kg}$  را تجویز کردند. در گروه اول بعد از ۴ هفته بهبود در همه بیماران دیده شد (۱۰۰٪). لکن در گروه HIV مثبت که ۴ نفر آنان مبتلا به گال شدید و ۲ نفر مبتلا به گال دلمه‌دار بودند. ۸ بیمار با دوز واحد (۷۳٪) و دو بیمار با دو دوز به فاصله دو هفته بهبود یافتند (۳). در مطالعه Chouela و همکارانش ۲۶ بیمار ایورمکتین  $200-150 \mu\text{gr/kg}$  و ۲۷ بیمار GBH دریافت کرده بودند. میزان بهبودی در گروه ایورمکتین بعد از دو هفته ۷۴٪ در برابر ۵۴٪ در گروه GBH بود (۱). در مطالعه ما نیز ۷۳٪ بیماران با دوز واحد ایورمکتین بهبود یافتند.

نتیجه درمانی با ایورمکتین در گال معمولی با دو دوز  $150-200 \mu\text{gr/kg}$  به فاصله یک تا دو هفته در مطالعات مختلف بیش از ۹۰٪ بوده است. Marty و همکارانش دو دوز  $12 \text{ mg}$  به فاصله یک هفته به بیماران ساکن خانه‌های سالمندان تجویز کردند که میزان تأثیر ۱۰۰٪ بود (۶). در مطالعه Chouela نیز در بیمارانی که بعد از دو هفته بهبود نیافته بودند دوز دوم ایورمکتین و GBH تجویز شد. نتیجه درمانی در گروه ایورمکتین ۹۵٪ و در گروه GBH ۹۶٪ بود این دو دارو از نظر اثربخشی تفاوت معنی داری نداشتند (۱). در مطالعه ما نیز میزان بهبودی در گروه ایورمکتین ۱۰۰٪ بود و با توجه به کامل شدن پیگیری ۴ هفته‌ای در تمام بیماران، این نتیجه قابل توجه است. از آنجا که به بیمارانی که با دو دوز GBH از نظر بالینی بهبود نیافته بودند علیرغم اسیر منفی سولفور تجویز شد، مقایسه اثربخشی ایورمکتین و GBH در پایان مطالعه ممکن نبود. لکن شاید بتوان چنین نتیجه گرفت که درمان‌های موضعی متداول و ایورمکتین با دو دوز، اثربخشی یکسان (۱۰۰٪) داشته‌اند.

نکته دیگری که شایان توجه است مقایسه وضعیت دو گروه درمانی بعد از دو هفته بود: گروه ایورمکتین به صورت معنی داری از نظر بهبودی خارش و علائم بالینی بهتر از گروه GBH بود. از طرف دیگر زمان لازم برای افت خارش، بهبود خارش و علائم بالینی بهتر از گروه GBH بود. از طرف دیگر زمان لازم برای افت خارش، بهبود ضایعات و احساس بهبود بیماران، هر سه در گروه ایورمکتین کمتر از گروه GBH بود. بنابراین از مطالعه ما نیز مانند بعضی مطالعات قبلی (۳ و ۱) چنین بر می‌آید که ایورمکتین از سرعت اثربخشی بالاتری نسبت به GBH برخوردار است، نکته‌ای که برای بیماران بسیار باارزش می‌باشد. از طرف دیگر، عدم لزوم ظرفیت پذیرش بالا هنگام مصرف دارو، برارزش عملی آن در درمان گال به خصوص در جوامع بسته مانند خوابگاه‌ها، آسایشگاه‌ها، زندانها و در افراد بدون علامت می‌افزاید.

ایورمکتین دارویی بی‌خطر است. گرچه در درمان موارد شدید فیلاریاز احتمال بروز واکنش‌های عمومی

نظیر ائوزینوفیلی و واکنش Mazzotti (ضعف، تب، لرز، بثورات پوستی، سردرد، تهوع، استفراغ، درد شکمی، هیپوتانسیون، تائیکاردی، میالژی و آرتراالژی) ناشی از مرگ ناگهانی میکروفیلرها و رهایی مواد سمی آنها وجود دارد. این واکنش‌ها ملایم و گذرا هستند (۵ و ۴ و ۲ و ۱). تاکنون واکنش‌های مشابهی در درمان گال گزارش نشده است. افزایش مرگ سالمندان که در مطالعه Barkwell و Shields به ایورمکتین منسوب شده بود (۱۳)، به دلیل اشکالات فراوان موجود در مطالعه آنان و عدم وجود چنین یافته‌ای در مطالعات گروه‌های تحقیقاتی دیگر در خانه‌های سالمندان، مورد تردید است (۱۶-۱۴ و ۲). با اینحال توصیه می‌شود تجویز ایورمکتین در افراد مسن با احتیاط صورت پذیرد. در مطالعه ما تشدید خارش در یک مورد و گر گرفتگی نیز در یکی از بیماران دیده شد. Marty و همکاران نیز به تشدید موقت خارش در بعضی بیماران خود اشاره کرده‌اند (۶).

در مطالعه Chouela در بیمارانی که نیاز به دوز دوم دارو داشتند علائم بالینی و خارش اولیه شدیدتر بود (۱). لکن در مطالعه ما اختلاف معنی داری بین گروهی که با دوز واحد ایورمکتین بهبود یافتند با گروهی که نیاز به دوز دوم دارو داشتند، به جز در مورد شدت خارش دیده نشد.

ایورمکتین هر چند به اندازه درمانهای موضعی شناخته شده گال مؤثر است. لکن مصرف ساده‌تر و اثربخشی سریعتر آن ظرفیت پذیرش بیمار را افزایش می‌دهد و می‌تواند در آینده نقش مهمی در کنترل همه‌گیری این بیماری داشته باشد. از نتایج مطالعه ما چنین به نظر می‌رسد بهترین شیوه تجویز ایورمکتین که متضمن بهبود تمام بیماران مبتلا به گال معمولی می‌باشد، مصرف دو دوز  $200 \mu\text{gr/kg}$  به فاصله یک هفته است.

### قدردانی

از جمعیت هلال احمر جمهوری اسلامی ایران و آقای دکتر فرج‌اللهی که در تهیه ایورمکتین ما را یاری نمودند، و از اعضاء هیأت علمی و دستیاران پوست بیمارستان رازی تشکر می‌نماییم.

جدول ۱ - مقایسه پاسخ درمانی در دو گروه ایورمکتین و GBH یک هفته بعد از اولین دوز دارو

| GBH  |       | ایورمکتین |       | گروه  |       |
|------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| درصد | تعداد | درصد      | تعداد | متغیر |       |
| ۳۳,۳ | ۷     | ۵۴,۱      | ۲۰    | منفی  | خارش  |
| ۶۶,۷ | ۱۴    | ۴۵,۹      | ۱۷    | مثبت  |       |
| ۷۶,۲ | ۱۶    | ۶۴,۹      | ۲۴    | منفی  | ضایعه |
| ۲۳,۸ | ۵     | ۳۵,۱      | ۱۳    | مثبت  | جلدی  |
| —    | —     | ۷۳        | ۲۷    | منفی  | اسمیر |
| —    | —     | ۲۷        | ۱۰    | مثبت  |       |
| —    | —     | ۷۳        | ۲۷    | منفی  | تکرار |
| ۱۰۰  | ۲۱    | ۲۷        | ۱۰    | مثبت  | درمان |
| ۱۰۰  | ۲۱    | ۱۰۰       | ۳۷    | جمع   |       |

جدول ۲ - مقایسه پاسخ درمانی در دو گروه ایورمکتین و GBH دو هفته بعد از شروع درمان

| p-value | GBH  |       | ایورمکتین |       | گروه  |                     |
|---------|------|-------|-----------|-------|-------|---------------------|
|         | درصد | تعداد | درصد      | تعداد | متغیر |                     |
| ۰/۰۲    | ۷۶,۲ | ۱۶    | ۹۷,۳      | ۳۶    | منفی  | خارش                |
|         | ۲۳,۸ | ۵     |           | ۱     | مثبت  |                     |
| ۰/۰۴۳   | ۸۵,۷ | ۱۸    | ۱۰۰       | ۳۷    | منفی  | ضایعه جدید یا مقاوم |
|         | ۱۴,۳ | ۳     | ۰         | ۰     | مثبت  |                     |
|         | ۱۰۰  | ۲۱    | ۱۰۰       | ۳۷    | جمع   |                     |

جدول ۳ - مقایسه توزیع نسبی عوارض دارویی در دو گروه درمانی

| GBH  |       | ایورمکتین |       | گروه                        |  |
|------|-------|-----------|-------|-----------------------------|--|
| درصد | تعداد | درصد      | تعداد | عوارض دارویی                |  |
| ۷۱,۴ | ۱۵    | ۷۸,۴      | ۲۹    | منفی                        |  |
| ۱۹   | ۴     | ۱۶,۲      | ۶     | خشکی یا اگزما تیره شدن پوست |  |
| ۹,۵  | ۲     | ۲,۷       | ۱     | تشدید خارش                  |  |
| ۰    | ۰     | ۲,۷       | ۱     | احساس گرگرفتگی              |  |
| ۱۰۰  | ۲۱    | ۱۰۰       | ۳۷    | جمع                         |  |

جدول ۴ - مقایسه میانگین متغیرهای کمی تأثیر دارو در دو گروه و تعیین سطح معنی دار بودن به کمک آزمون t

| زمان بهبود ضایعات پوستی بر حسب روز |                | زمان احساس بهبودی توسط بیمار بر حسب روز |                | زمان کاهش خارش بر حسب ساعت |                 | متغیر     |
|------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|----------------|----------------------------|-----------------|-----------|
| pv                                 | $\mu \pm SD$   | pv                                      | $\mu \pm SD$   | pv                         | $\mu \pm SD$    |           |
| ۰/۰۰۱                              | ۹/۱ $\pm$ ۳/۶  | ۰/۰۰۱                                   | ۵/۶ $\pm$ ۳/۳  | ۰/۰۰۲                      | ۲۸/۸ $\pm$ ۱۷/۱ | ایورمکتین |
|                                    | ۱۵/۳ $\pm$ ۵/۹ |                                         | ۱۰/۹ $\pm$ ۵/۳ |                            | ۸۷/۳ $\pm$ ۴۵/۹ | GBH       |

## منابع

- 1 - Chouela E N, Abeldaneo A M, Pellerano G, et al. Equivalent therapeutic efficacy and safety of ivermectin and lindane in the treatment of human scabies. *Arch Dermatol* 1999; 135:651-5.
- 2 - Del Giudice P, Marty P. Ivermectin: A new therapeutic weapon in dermatology? *Arch Dermatol* 1999; 135:705-706.
- 3 - Meinking T L, Taplin D, Hermida J L, et al. The treatment of scabies with ivermectin. *N Engl J Med*. 1995; 333:26-30.
- 4 - In : Physicians' Desk Reference. Medical Economics Company. 1999: 1889-91.
- 5 - Tracy JW, Webster L. Drugs used in the chemotherapy of helminthiasis. In: Hardman JG, Limbird LE (eds). Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New york: Mc Graw-Hill Companies. 1996: 1017-8.
- 6 - Marty P, Gari-Toussaint M, Le Fichoux Y, Gaxotte P. Efficacy of ivermectin in the treatment of an epidemic of sarcoptic scabies. *Ann Trop Med Parasitol* 1994; 88:453.
- 7 - Larralde M, Mijelshon LM, Gonzalez A, et al. Ivermectin - responsive crusted scabies in four patients. *Pediatr Dermatol* 1999; 16:69-70.
- 8 - Burkhart KN, Burkhart CN, Burkhart CG. Our scabies treatment is archaic, but ivermectin has arrived. *Int J Dermatol* 1998; 37:76-79.
- 9 - Aubin F, Humbert P. Ivermectin for crusted (Norwegian) scabies. *N Engl J Med* 1995; 332:612.
- 10 - Dourmishev A L, Serafimova D K, Dourmishev L A, Crusted scabies of the scalp in dermatomyositis patients: three cases treated with oral ivermectin. In *J Dermatol* 1998; 37:231-4.
- 11 - Burkhart KM, Burkhart CN, Burkhart CG. Comparing topical scabietic treatments will soon become extinct. *Arch Dermatol* 1997; 133:1314.
- 12 - Currie B, Huffam S, O'Brien D, Walton S. Ivermectin for scabies. *Lancet* 1997; 350:1551.
- 13 - Barkwell R, Shields S. Deaths associated with ivermectin treatment of scabies. *Lancet* 1997; 349:1144-45.
- 14 - Diazgranados J A, Costa J L, Deaths after ivermectin treatment. *Lancet* 1997; 349:1698.
- 15 - Reitjes R, Hoek C. Deaths associated with ivermectin for scabies. *Lancet* 1997; 350:215.
- 16 - Coyne PE, Addiss DG. Deaths associated with ivermectin for scabies, *Lancet* 1997; 350:216.