ePublishing

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 52, No 2 (2001)

Treatment of canine leishmaniosis: An update.

M. N. SARIDOMICHELAKIS (M. N. ΣΑΡΙΔΟΜΙΧΕΛΑΚΗΣ), A. F. KOUTINAS (Α.Φ. ΚΟΥΤΙΝΑΣ), M. E. MYLONAKIS (Μ.Ε. ΜΥΛΩΝΑΚΗΣ)

doi: 10.12681/jhvms.15411

Copyright © 2018, MN SARIDOMICHELAKIS, AF KOUTINAS, ME MYLONAKIS

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0.

To cite this article:

SARIDOMICHELAKIS (M. N. ΣΑΡΙΔΟΜΙΧΕΛΑΚΗΣ) M. N., KOUTINAS (Α.Φ. ΚΟΥΤΙΝΑΣ) A. F., & MYLONAKIS (Μ.Ε. ΜΥΛΩΝΑΚΗΣ) M. E. (2018). Treatment of canine leishmaniosis: An update. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, *52*(2), 97–106. https://doi.org/10.12681/jhvms.15411

https://epublishing.ekt.gr | **e-Publisher:** EKT | **Downloaded at:** 08/02/2026 20:33:09

ΔΕΛΤΙΟΝ ΕΛΛ. ΚΤΗΝ. ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ 2001, 52(2): 97-106

Νεότερα δεδομένα πάνω στη θεραπεία της λεϊσμανίωσης του σκύλου

Μ.Ν. Σαριδομιχελάκης, Α.Φ. Κουτίνας, Μ.Ε. Μυλωνάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της λεϊσμανίωσης του σκύλου χρησιμοποιούνται η αντιμονιούχος μεγλουμίνη, η αλλοπουρινόλη, η παρομομυκίνη (αμινοσιδίνη) και η αμφοτερικίνη Β. Με μόνη εξαίρεση την αντιμονιούχο μεγλουμίνη όπου έγιναν φαρμακοκινητικές μελέτες (75 mg/Kg ΣΒ κάθε 12 ώρες, υποδόρια), τα δοσολογικά σχήματα για την αλλοπουρινόλη (10-20 mg/Kg ΣΒ κάθε 12 ώρες, από το στόμα), την παρομομυκίνη (5-10 mg/Kg ΣΒ κάθε 12 ώρες, ενδομυϊκά ή υποδόρια) και την αμφοτερικίνη Β (0,5-0,8 mg/Kg ΣΒ, 2-3 φορές την εβδομάδα, μέχρι την ολική δόση των 8-15 mg/Kg ΣΒ, ενδοφλέβια) βασίζονται στην κλινική εμπειρία. Οι παρενέργειες από τη χορήγηση των δύο πρώτων φαρμάκων είναι σχετικά σπάνιες και ήπιες. Αντίθετα, η θεραπεία με παρομομυκίνη (ωτοτοξική, νεφροτοξική) και με αμφοτερικίνη Β (νεφροτοξική) μπορεί να συνοδεύεται από βαριές και επικίνδυνες για τη ζωή του ζώου παρενέργειες. Αν και με τα παραπάνω φάρμακα επιτυγχάνεται η κλινική ίαση στα περισσότερα ζώα και μειώνεται, χωρίς όμως να εξαφανίζεται, ο κίνδυνος μετάδοσης της *Leishmania* spp. στους φλεβοτόμους, η εξουδετέρωση του παρασίτου τις περισσότερες φορές δεν επιτυγχάνεται. Η μακροχρόνια θεραπεία με αλλοπουρινόλη σε συνδυασμό με αντιμονιούχο μεγλουμίνη, σε κύκλους των 20-30 ημερών, θεωρείται το αποτελεσματικότερο και το λιγότερο τοξικό θεραπευτικό σχήμα. Η επανειλημμένη χρησιμοποίηση της αντιμονιούχου μεγλουμίνης συντελεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών του παρασίτου απέναντι στο φάρμακο αυτό. Η θεραπεία θεωρείται οριστική μόνο όταν το αποτέλεσμα της δοκιμής PCR στο μυελό των οστών είναι αρνητικό σε δυο διαδοχικές εξετάσεις, σε διάστημα 6 μηνών η μία από την άλλη. Η χρησιμοποίηση των κυτταροκινών INF-γ, IL-2, IL-12, που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα Th-1 λεμφοκύτταρα, ενδέχεται στο μέλλον να αυξήσει τις πιθανότητες για οριστική ίαση.

Λέξεις ευρετηρίασης: λεϊσμανίωση, σκύλος, θεραπεία.

ABSTRACT. M.N. Saridomichelakis, A.F. Koutinas, M.E. Mylonakis. Treatment of canine leishmaniosis: An update. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society 2001, 52(2):97-106.* **The drugs, currently recommended in the treatment of canine leishmaniosis, include meglumine antimonate, allopurinol, paromomycin (aminosidine) and amphotericin B. With the exception of meglumine antimonate, where an optimal dosage has been established (75 mg/Kg BW, every 12 hours, SC), that of allopurinol (10-20 mg/Kg, BW BID, per os), paromomycin (5-10 mg/Kg BW BID, SC or IM) and amphotericin B (0,5-0.8 mg/Kg BW, 2-3 times weekly, IV, up to a total dose of 8-15 mg/Kg BW), still remains empirical. Although the side effects are relatively few and harmless with the use of meglumine antimonate and allopurinol, they are often life-threatening with paromomycin (ototoxic, nephrotoxic) or amphotericin B (nephrotoxic). Although the current antileishmanial medications result in the clinical cure of the affected animals and may decrease the contamination potential of sandflies, a parasitological cure is not but occasionally achieved. Therefore, prolonged administration of allopurinol, with or without the intermittent use of meglumine antimonate, is recommended in an attempt to avoid clinical flare-ups. However, repeated cycles of treatment with meglumine antimonate may lead to the emergence of resistant *Leishmania* spp clones. Withdrawal of medication is justified only when two PCR tests, done on bone marrow samples, 6-months apart, are negative. In the future, the use of cytocines produced by activated Th-1 cells (INF-γ, IL-2, IL-12), may resolve the controversial issue of permanent cure in the dog.**

Η λεϊσμανίωση είναι ένα από τα συχνότερα νοσήματα του σκύλου, τόσο στην Ελλάδα όσο και στις υπόλοιπες μεσογειακές χώρες, στις οποίες το ποσοστό των ορολογικά θετικών σκύλων κυμαίνεται από 1 ως 42% στο σύνολο του πληθυσμού τους[1-6]. Στις χώρες αυτές το υπεύθυνο πρωτόζωο για τη νόσο, τόσο του σκύλου όσο και του ανθρώπου, είναι η *Leishmania infantum*[3].

Όσοι μολυσμένοι σκύλοι δεν αναπτύξουν προστατευτική ανοσία απέναντι στο πρωτόζωο εμφανίζουν τη νόσο,

Κλινική Παθολογίας Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ.
Clinic of Companion Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, A.U.T.

Ημερομηνία υποβολής: 14.06.2000
Ημερομηνία εγκρίσεως: 19.09.2000

ύστερα από περίοδο επώασης που μπορεί να διαρκέσει από λίγους μήνες μέχρι 7 χρόνια[7-9]. Εφόσον δεν αναληφθεί θεραπευτική προσπάθεια αυτή θα οδηγήσει στο θάνατο του ζώου, συνήθως λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Εξάλλου, οι μολυσμένοι σκύλοι θεωρούνται η κύρια δεξαμενή της *L. infantum* και συνεπώς βασική πηγή μόλυνσης για τον άνθρωπο[3]. Έτσι ο κλινικός κτηνίατρος βρίσκεται συχνά μπροστά στο δίλημμα της θεραπείας ή της ευθανασίας του μολυσμένου σκύλου, προσπαθώντας να στηριχθεί σε, αντιφατικά, πολλές φορές, επιστημονικά δεδομένα που έρχονται σε αντίθεση με τις αρχές της ορθής μεταχείρισης των ζώων και τους νόμους της πολιτείας.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ Ή ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ

Η "λύση" της ευθανασίας συνιστάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας[10], από ορισμένους ερευνητές[11] και από την ελληνική νομοθεσία, για όλους τους μολυσμένους σκύλους που ζουν εκεί όπου η νόσος ενδημεί, με το επιχείρημα ότι τα υπό θεραπεία ζώα αποτελούν πηγή μόλυνσης των υπόλοιπων σκύλων αλλά και του ανθρώπου. Προκειμένου όμως η θανάτωση των μολυσμένων σκύλων να μειώσει πράγματι τη συχνότητα της νόσου, θα πρέπει να συντρέχουν οι παρακάτω προϋποθέσεις: 1) ο σκύλος να αποτελεί τη μοναδική ή έστω την κύρια δεξαμενή της *L. infantum*, 2) ο έλεγχος για τη διαπίστωση των μολυσμένων ζώων να περιλαμβάνει το σύνολο των σκύλων που ζουν σε μία περιοχή και να στηρίζεται σε εργαστηριακές μεθόδους με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα· και 3) το ποσοστό των μολυσμένων σκύλων να είναι τόσο μικρό, ώστε η θανάτωσή τους να είναι ηθικά και κοινωνικά αποδεκτή. Μέχρι σήμερα, όμως, δεν φαίνεται ότι ισχύει κανένα από τα παραπάνω, τουλάχιστο στη χώρα μας. Είναι γνωστό ότι, εκτός από το σκύλο, τα άγρια σαρκοφάγα, τα πρόβατα και ορισμένα είδη τρωκτικών και πτηνών, όπως για παράδειγμα οι κότες, μπορούν να μολυνθούν από τη *L. infantum*, χωρίς όμως να είναι γνωστές οι συνέπειες στην επιδημιολογία της νόσου στο σκύλο και στον άνθρωπο[3,12-14]. Στην Ελλάδα, ο έλεγχος του συνόλου ή έστω των περισσότερων σκύλων είναι αδύνατος λόγω του τεράστιου αριθμού των αδέσποτων ζώων. Εξάλλου, σύμφωνα με δικές μας παρατηρήσεις, οι διάφορες ορολογικές μέθοδοι που συνήθως χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των μολυσμένων σκύλων δεν μπορούν σε καμία περίπτωση να θεωρηθούν ευαίσθητες, αφού το αποτέλεσμα είναι συνήθως ψευδώς αρνητικό στα περισσότερα ασυμπτωματικά ζώα. Η μόνη εξέταση που έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να εντοπίσει το σύνολο σχεδόν των μολυσμένων ζώων είναι η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) που πρέπει απαραίτητα να γίνεται σε δείγμα από το μυελό των οστών[15]. Όμως, η λήψη ενός τέτοιου δείγματος είναι τεχνικά δύσκολη και η δοκιμή PCR, πέρα από το υψηλό κόστος και το χρονοβόρο της διαδικασίας, είναι αξιόπιστη μόνο όταν γίνεται σε εξειδικευμένα εργαστήρια και από έμπειρο προσωπικό. Από τα παραπάνω εύκολα γίνεται αντιληπτό ότι η εφαρμογή της μεθόδου αυτής στα πλαίσια ενός προγράμματος εκρίζωσης της λεϊσμανίωσης είναι αρκετά δύσκολη. Επιπλέον, σε ορισμένες τουλάχιστο περιοχές της χώρας, το ποσοστό των μολυσμένων σκύλων είναι τόσο υψηλό, ώστε μία τέτοια μαζική θανάτωση να είναι πρακτικά αδύνατη και παράλληλα να έρχεται σε αντίθεση με τα φιλοζωικά αισθήματα του κοινού. Εξάλλου, το θετικό αποτέλεσμα ενός τέτοιου μέτρου πάνω στη συχνότητα της λεϊσμανίωσης του ανθρώπου αμφισβητείται, επειδή τα είδη των φλεβοτόμων που μεταδίδουν το πρωτόζωο ενδέχεται να παρουσιάζουν ειδικότητα ως προς τον ξενιστή[16]. Έτσι, γίνεται εύκολα αντιληπτό γιατί οι προσπάθειες περιορισμού της λεϊσμανίωσης του σκύλου και του ανθρώπου με τη μαζική θανάτωση των ορολογικά θετικών σκύλων έχουν αποτύχει, όχι μόνο στην Κεντρική και Νότια Αμερική[17,18], αλλά και στη χώρα μας.

Εκτός από την προοπτική μείωσης της συχνότητας της νόσου, ένας επιπλέον λόγος για τον οποίο αρκετοί κτηνίατροι συνιστούν και πολλοί ιδιοκτήτες δέχονται τη "λύση" της ευθανασίας είναι ο φόβος ότι η παρουσία των μολυσμένων ζώων αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης της νόσου στους υπόλοιπους σκύλους και στους ανθρώπους που ζουν στον ίδιο χώρο. Το επιχείρημα όμως αυτό καταρρέει εύκολα αν ληφθούν υπόψη τα επιδημιολογικά δεδομένα και το γεγονός ότι τα περισσότερα είδη φλεβοτόμων που μεταδίδουν τη *L. infantum* μπορούν να διανύσουν απόσταση μέχρι και δυο χιλιόμετρα[13,19].

Η χορήγηση των κατάλληλων αντιπρωτοζωικών φαρμάκων σε σκύλους με λεϊσμανίωση φαίνεται ότι μειώνει το ποσοστό μόλυνσης των φλεβοτόμων[20]. Όταν μάλιστα κατά τη διάρκεια της θεραπείας τα ζώα περιοριστούν σε κλουβιά με λεπτό δικτυωτό τις βραδινές ώρες και ταυτόχρονα χρησιμοποιηθούν διάφορα εντομοαπωθητικά[13,21,22] κατά τη θερμή περίοδο του χρόνου, η πιθανότητα αυτή περιορίζεται πολύ.

Για όλους τους παραπάνω λόγους οι συγγραφείς πιστεύουν ότι ο κτηνίατρος οφείλει να ενημερώνει αναλυτικά τον ιδιοκτήτη του ζώου αναφορικά με τη διάρκεια, τις πιθανότητες επιτυχίας, τους κινδύνους και το κόστος που συνεπάγεται η θεραπεία για να αποφασιστεί από κοινού η τύχη του ζώου. Επισημαίνεται ότι, σε κάθε περίπτωση και με βάση την ισχύουσα νομοθεσία, είναι υποχρεωτική η δήλωση κάθε περιστατικού στις αρμόδιες κτηνιατρικές υπηρεσίες και επιπλέον, αν πρόκειται να αναληφθεί θεραπευτική προσπάθεια, θα πρέπει να ζητείται η σχετική άδεια με βάση τις προϋποθέσεις που ορίζει ο νόμος.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μόλις διαγνωστεί η λεϊσμανίωση, ανεξάρτητα από το αν ο σκύλος εμφανίζει ή όχι συμπτώματα. Στα ασυμπτωματικά ζώα η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας αποτρέπει την εμφάνιση των συ-

μπτωμάτων στα ανοσολογικά "ναρκοθετημένα" ζώα[22] και, επιπλέον, μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του πρωτοζώου στους φλεβοτόμους. Ορισμένοι ερευνητές συνιστούν να μην αναλαμβάνεται θεραπευτική προσπάθεια στα κλινικά εκείνα περιστατικά που εμφανίζουν νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, λόγω της δυσμενούς πρόγνωσης[4]. Η εμπειρία μας έχει δείξει ότι κανένας σχεδόν σκύλος με λεϊσμανίωση και 3ου σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ουραιμικό σύνδρομο) δεν επέζησε, παρά την εντατική υποστηρικτική αγωγή και την κατάλληλα τροποποιημένη αντιλεϊσμανιακή θεραπεία. Όμως και στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να ξεκινήσει η θεραπεία, εφόσον ζητηθεί από τον ιδιοκτήτη του ζώου που προηγουμένως θα πρέπει να ενημερωθεί για τις μικρές πιθανότητες επιτυχίας. Στην ηπατική ανεπάρκεια, που είναι σχετικά σπάνια στη λεϊσμανίωση του σκύλου[23,24], ο μικρός αριθμός των περιστατικών που έχουν μελετηθεί δεν επιτρέπει την εξαγωγή τέτοιου είδους συμπερασμάτων.

Στόχοι της θεραπείας στη λεϊσμανίωση του σκύλου είναι η υποχώρηση των συμπτωμάτων, η αποκατάσταση στο φυσιολογικό των αιματολογικών και βιοχημικών διαταραχών και γενικά η κλινική ίαση. Στους ασυμπτωματικούς σκύλους η θεραπεία θα πρέπει να αποτρέψει την εκδήλωση των συμπτωμάτων[25]. Απώτερος όμως σκοπός και στις δύο περιπτώσεις είναι η πλήρης εξουδετέρωση του πρωτοζώου (παρασιτολογική ίαση), προκειμένου να αποτραπεί η υποτροπή της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επιπλέον η θεραπεία θα μπορούσε να διεγείρει τη, μέσω των βοηθητικών Τ- λεμφοκυττάρων (Th-1), προστατευτική κυτταρική ανοσία. Με τον τρόπο αυτό ενδέχεται να επέλθει η οριστική ίαση λόγω της καταστροφής των παρασίτων από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και να αποτραπεί η επανεμφάνιση της νόσου σε περίπτωση μελλοντικής επαναμόλυνσης[26-28]. Στις περιοχές όπου η νόσος ενδημεί η πιθανότητα μόλυνσης των φλεβοτόμων από τα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία θα πρέπει ουσιαστικά να μηδενιστεί[20]. Δυστυχώς, δεν είναι γνωστό μέχρι σήμερα κανένα θεραπευτικό πρωτόκολλο με το οποίο να επιτυγχάνονται όλοι οι παραπάνω στόχοι στη λεϊσμανίωση του σκύλου[13,29].

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λεϊσμανίωσης του σκύλου διακρίνονται σε παρασιτοκτόνες-παρασιτοστατικές και σε ανοσορρυθμιστικές. Από τις πρώτες, οι πεντασθενείς ενώσεις του αντιμονίου (αντιμονιούχος μεγλουμίνη, στιλβογλυκονικό νάτριο), η αλλοπουρινόλη, η παρομομυκίνη (αμινοσιδίνη) και η αμφοτερικίνη Β, φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικές και γι' αυτό εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται σε ευρεία κλίμακα[13,22,29].

Η **αντιμονιούχος μεγλουμίνη** είναι η αντιλεϊσμανιακή ουσία που έχει χρησιμοποιηθεί συχνότερα[30-32]. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της εξακολουθεί να παραμένει άγνωστος. Πιθανολογείται ότι, λόγω των δομικών και λειτουργικών μεταβολών που προκαλούνται στα γλυκοσωμάτια του πρωτοζώου, τελικά αναστέλλεται ο καταβολισμός της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων[13,22,33]. Η λεϊσμανιοκτόνος δράση της αντιμονιούχου μεγλουμίνης έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μολυσμένους σκύλους, στους οποίους ο αριθμός των παρασίτων στο ήπαρ μειώθηκε κατά 66-82%[34].

Η φαρμακοκινητική της αντιμονιούχου μεγλουμίνης στο σκύλο μελετήθηκε μόλις τα τελευταία χρόνια. Συγκεκριμένα, στους υγιείς σκύλους, η ημιπερίοδος ζωής στο αίμα έχει διάρκεια 20, 42 και 121 λεπτών ύστερα από ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και υποδόρια χορήγηση, αντίστοιχα[35], λόγω της ταχύτατης απέκκρισής της από τους νεφρούς[13,35]. Επισημαίνεται ότι μικρό μόνο μέρος του πεντασθενούς αντιμονίου μετατρέπεται σε τρισθενές, το οποίο είναι τοξικό και συσσωρεύεται στον οργανισμό[13]. Οι φαρμακοκινητικές αυτές ιδιότητες δε φαίνεται να διαφέρουν μεταξύ των υγιών σκύλων και εκείνων που βρίσκονται στο αρχικό, τουλάχιστο, στάδιο της λεϊσμανίωσης[36]. Τέλος έχει αποδειχθεί in vitro η συνέργεια της αντιμονιούχου μεγλουμίνης με την αλλοπουρινόλη[37] και η αύξηση της ημιπεριόδου ζωής της στο αίμα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με την παρομομυκίνη[38].

Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί, διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη δόση, τα μεταξύ των εγχύσεων χρονικά διαστήματα, την οδό χορήγησης και τον αριθμό των "κύκλων" θεραπείας. Συγκεκριμένα, η αντιμονιούχος μεγλουμίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε δόσεις που κυμαίνονται από 20 ως 200 mg / Kg ΣΒ, κάθε 12 ως 48 ώρες και για χρονικά διαστήματα 10 ως 40 ημερών, με πιθανή επανάληψη ύστερα από διακοπή 10 ως 20 ημερών[13,22,23,29,32,36,39-50]. Το αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα δεν μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια, αφού δεν είναι γνωστό αν η λεϊσμανιοκτόνος δράση της αντιμονιούχου μεγλουμίνης αυξάνει όταν επιτυγχάνονται υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα για σύντομο ή χαμηλές για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Εξάλλου η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του αντιμονίου στο πλάσμα και εκείνης στο κυτταρόπλασμα των μολυσμένων μακροφάγων εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη. Στον άνθρωπο οι περισσότεροι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η διατήρηση της συγκέντρωσης του αντιμονίου στο πλάσμα του αίματος για όσο το δυνατό μεγαλύτερο χρονικό διάστημα αυξάνει τη λεϊσμανιοκτόνο δράση του[51,52]. Εφόσον το ίδιο ισχύει και στο σκύλο, η δόση των 75 mg / Kg ΣΒ κάθε 12 ώρες προφανώς είναι η αποτελεσματικότερη, όπως προτείνουν οι Valladares et al[36] και την οποία έχουν υιοθετήσει οι συγγραφείς. Η αντιμονιούχος μεγλουμίνη μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια. Αν και ορισμένοι ερευνητές προτείνουν την ενδομυϊκή[42] ή την ενδοφλέβια οδό[13,43], η υποδόρια θεωρείται η καλύτερη, αφού συνοδεύεται από λιγότερες παρενέργειες στην περιοχή των εγχύ-

σεων, αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, επιμηκύνει το χρόνο ημίσειας ζωής και επιτρέπει την ανά 12ωρο χορήγησή του[13,22,40]. Η αντιμονιούχος μεγλουμίνη θα πρέπει να χορηγείται για 3-4 συνεχείς εβδομάδες[13,23,29,41,43]. Σε περίπτωση μη υποχώρησης των συμπτωμάτων η θεραπεία μπορεί να παραταθεί για άλλες 3 εβδομάδες[29]. Ανάλογα με την ανταπόκριση του συγκεκριμένου ζώου, η αγωγή αυτή μπορεί να επαναληφθεί μία ή περισσότερες φορές, αφού μεσολαβήσει περίοδος διακοπής 10 τουλάχιστο ημερών[29,41,42,45].

Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί, τόσο στο σκύλο όσο και στον άνθρωπο, η εμφάνιση ανθεκτικών στα αντιμονιούχα φάρμακα στελεχών του πρωτοζώου[29,53]. Η υποδοσία, η μικρή διάρκεια και οι επαναλαμβανόμενοι "κύκλοι" θεραπείας φαίνεται ότι ευνοούν την ανάπτυξη των στελεχών αυτών[54-57]. Η ανθεκτικότητα της *Leishmania* spp στα αντιμονιούχα φάρμακα μπορεί να ελεγχθεί με την ημιαυτοματοποιημένη τεχνική μικροδιάλυσης[58] καθώς και με ενοφθαλμισμό σε πειραματόζωα[56]. Επειδή όμως η εφαρμογή των μεθόδων αυτών στην κλινική πράξη είναι δύσκολη, η ανάπτυξη ανθεκτικότητας εκ μέρους του παρασίτου θα πρέπει να θεωρείται γεγονός όταν δεν παρατηρηθεί κλινική βελτίωση ύστερα από 40 ημέρες συνεχούς χορήγησης[22].

Οι κυριότερες παρενέργειες της αντιμονιούχου μεγλουμίνης είναι η κατάπτωση, η ανορεξία, η ελκώδης κερατοεπιπεφυκίτιδα, η ιριδοκυκλίτιδα, η πανοφθαλμίτιδα, η περιφερική πολυνευροπάθεια, η κοκκιωματώδης δερματίτιδα, η διάρροια, η αναφυλακτική αντίδραση και οι τοπικές αντιδράσεις στην περιοχή των εγχύσεων (πόνος, εξοίδηση, αποστηματοποίηση και εμφάνιση χωλότητας ύστερα από ενδομυϊκή και θρομβοφλεβίτιδα-περιφλεβίτιδα ύστερα από ενδοφλέβια ή τυχόν περιφλεβική έγχυση)[13,22,23,29,41,43,59,60]. Ορισμένες μάλιστα ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η ιριδοκυκλίτιδα και η κοκκιωματώδης δερματίτιδα, ενδέχεται να οφείλονται στη μεταβολή της ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού απέναντι στο πρωτόζωο[13]. Οι συστημικές παρενέργειες της αντιμονιούχου μεγλουμίνης εμφανίζονται αρκετά σπάνια, τουλάχιστο στους σκύλους εκείνους που δεν πάσχουν από χρόνια νεφρική, ηπατική ή καρδιακή ανεπάρκεια, και δεν παίρνουν το φάρμακο για περισσότερο από δύο μήνες[13,22,23,36,40].

Η αντιμονιούχος μεγλουμίνη θεωρείται ιδιαίτερα αποτελεσματική στους ασυμπτωματικούς σκύλους, όπου αποτρέπεται η εκδήλωση της νόσου σε ποσοστό μέχρι 94%[42,61]. Σ' αυτούς που νοσούν συνήθως παρατηρείται εντυπωσιακή βελτίωση της κλινικής εικόνας μέσα σε λίγες εβδομάδες, με εξαίρεση τα νεφροπαθή ζώα[23]. Το ποσοστό της κλινικής ίασης κυμαίνεται από 33 ως 78%, ενώ επιπλέον στο 7 ως 20% των περιστατικών τα συμπτώματα και οι αλλοιώσεις υποχωρούν, χωρίς όμως να εξαφανίζονται[41-43]. Όμως, η πλήρης εξόντωση του πρωτοζώου σπάνια επιτυγχάνεται[62-64], με αποτέλεσμα την υποτροπή της νόσου στο 74 ως 100% των περιστατικών μετά τη διακοπή της θεραπείας[23,43,45,65]. Η αντιμονιούχος μεγλουμίνη μειώνει σημαντικά την πιθανότητα μόλυνσης των φλεβοτόμων που νύσσουν τους σκύλους στους οποίους γίνεται θεραπεία. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι η δράση της αυτή αυξάνει σε ζώα που εμφανίζουν ήπια κλινική εικόνα και μειώνεται στους επαναλαμβανόμενους "θεραπευτικούς κύκλους"[20].

Η ενσωματωμένη σε λιποσωμάτια αντιμονιούχος μεγλουμίνη θεωρητικά υπερέχει της απλής μορφής, επειδή η συγκέντρωση στο πλάσμα του αίματος είναι μεγαλύτερη, ο ρυθμός απέκκρισης από τους νεφρούς και η τοξικότητα είναι μικρότερες και έχει κατά 700 φορές μεγαλύτερη δραστικότητα κατά της *Leishmania* spp[66,67]. Όμως, η χορήγησή της σε φυσικά περιστατικά δεν έδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα[68].

Το **στιλβογλυκονικό νάτριο**, που χρησιμοποιείται σπανιότερα σε σύγκριση με την αντιμονιούχο μεγλουμίνη, έχει τον ίδιο με αυτή τρόπο δράσης αλλά προκαλεί συχνότερα την εμφάνιση παρενεργειών[13,68]. Η αποτελεσματικότητά του αναφορικά με την κλινική ίαση κυμαίνεται από 30 ως 100%[69,70].

Η **αλλοπουρινόλη**, που είναι δομικό ανάλογο της υποξανθίνης, χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία της λεϊσμανίωσης του σκύλου. Μετά την είσοδο στο πρωτόζωο, η αλλοπουρινόλη ενσωματώνεται στο RNA με τη μορφή του νουκλεοτιδίου της 4-αμινο-πυραζολο-πυριμιδίνης και αναστέλλει τη σύνθεση των πρωτεϊνών[33,71,72]. Η δράση αυτή θεωρείται παρασιτοστατική και όχι παρασιτοκτόνος[22,29,41].

Η αλλοπουρινόλη χορηγείται από το στόμα στη δόση των 10-20 mg / Kg ΣΒ κάθε 12 ώρες, για μεγάλο χρονικό διάστημα, ίσως και δια βίου[39,46-49]. Στην πράξη, οι παρενέργειες λόγω της μακροχρόνιας χορήγησής της είναι αρκετά σπάνιες. Σ' αυτές περιλαμβάνονται η καταστολή του μυελού των οστών, η διάρροια και η ξανθινική ουρολιθίαση. Η τελευταία, που αποτελεί και τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να προληφθεί όταν τα ζώα διατρέφονται με σιτηρέσια χαμηλής σε πρωτεΐνες περιεκτικότητας[25,29,31,32,73-76]. Στον άνθρωπο έχει παρατηρηθεί ότι οι πιθανότητες εμφάνισης των παρενεργειών είναι μεγαλύτερες όταν η αλλοπουρινόλη χορηγείται σε νεφροπαθείς ασθενείς, λόγω σημαντικής επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας[74,77,78]. Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστό ότι κάτι τέτοιο συμβαίνει και στο σκύλο. Αυτό αποτελεί το αντικείμενο έρευνας που βρίσκεται σε εξέλιξη στην Κλινική μας. Προς το παρόν πάντως συνιστάται η θεραπεία με αλλοπουρινόλη να γίνεται με προσοχή και με συχνούς εργαστηριακούς ελέγχους σε ζώα με χρόνια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια[74]. Επιπλέον, έχουν διαπιστωθεί αρκετά περιστατικά υποκλινικής ουρολοίμωξης σε σκύλους με λεϊσμανίωση στους οποίους χορηγείται αλλοπουρινόλη και καταβάλλονται προσπάθειες για να εξακριβωθεί πράγματι αν η ουσία αυτή προδιαθέτει στην εμφάνιση ουρολοίμωξης ή

αν η τελευταία οφείλεται σε άλλα αίτια.

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της αλλοπουρινόλης στη λεϊσμανίωση του σκύλου φαίνεται ότι είναι υποδεέστερο σε σχέση με εκείνο της αντιμονιούχου μεγλουμίνης. Το ποσοστό κλινικής ίασης κυμαίνεται από 18 ως 100%, με βάση τα αποτελέσματα των σχετικά λίγων σε αριθμό μελετών που έχουν δημοσιευθεί[31,41,76]. Από έρευνα που έγινε στην Κλινική μας, σε μεγάλο αριθμό σκύλων με λεϊσμανίωση, διαπιστώθηκε ότι στα περισσότερα περιστατικά η υποχώρηση των συμπτωμάτων και η αποκατάσταση των μεταβολών των εργαστηριακών παραμέτρων ήταν σαφής ύστερα από χορήγηση αλλοπουρινόλης στη δόση των 10 mg/Kg ΣΒ, κάθε 12 ώρες, για 4 μήνες[79]. Όμως, το ποσοστό της πλήρους κλινικής ίασης ήταν μικρό. Με την ουσία αυτή, η παρασιτολογική ίαση επιτυγχάνεται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις[46,76], όπως άλλωστε διαπιστώθηκε και στη δική μας έρευνα, όπου στο σύνολό τους οι σκύλοι παρέμειναν μολυσμένοι μετά το τέλος της θεραπείας. Συνεπώς, σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας η νόσος κατά κανόνα υποτροπιάζει, αν και προοδευτικότερα απ' ό,τι στην περίπτωση της αντιμονιούχου μεγλουμίνης[13,76,80]. Ένα άλλο μειονέκτημα της αλλοπουρινόλης είναι ότι δεν εμποδίζει τη μόλυνση των φλεβοτόμων[76]. Για τους λόγους αυτούς, η αλλοπουρινόλη δεν πρέπει να χορηγείται μόνη της, αλλά σε συνδυασμό με άλλα λεισμανιοκτόνα φάρμακα και ιδιαίτερα την αντιμονιούχο μεγλουμίνη[22,41]. Σύμφωνα πάντως με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης η χορήγησή της, στη δόση των 20 mg / Kg ΣΒ, μια φορά την ημέρα, για μια εβδομάδα κάθε μήνα (θεραπεία συντήρησης) μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση των υποτροπών της νόσου, ύστερα από την κλινική ίαση με τη χρησιμοποίηση του συνδυασμού αντιμονιούχου μεγλουμίνης - αλλοπουρινόλης[32].

Η **παρομομυκίνη (αμινοσιδίνη)** είναι αμινογλυκοσιδικό αντιβιοτικό που παράγεται από το *Streptomyces chrestomyceticus*. Εκτός από την αντιβακτηριδιακή, η λεϊσμανιοκτόνος δράση της ουσίας αυτής οφείλεται στη διαταραχή της λειτουργίας των ριβοσωματίων και συνεπώς της σύνθεσης των πρωτεϊνών από τη *Leishmania* spp[22]. Η παρομομυκίνη χορηγείται στη δόση των 5-10 mg / Kg ΣΒ, κάθε 12 ώρες, ενδομυϊκά ή υποδόρια, για 2-4 εβδομάδες[22,29,70]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αρκετά συχνές και οφείλονται στη νεφροτοξικότητα και στην ωτοτοξικότητα του φαρμάκου. Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και η κώφωση συνήθως είναι αναστρέψιμες, αν και χρειάζονται αρκετούς μήνες μέχρι να αποκατασταθούν πλήρως[22,29,30,81]. Συνεπώς, η χορήγηση της παρομομυκίνης αντενδείκνυται σε σκύλους με νεφρική ανεπάρκεια[22], ενώ μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστό κατά πόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ζώα με υποκλινική σπειραματονεφρίτιδα (πρωτεϊνουρία).

Η χορήγηση της παρομομυκίνης έχει ως αποτέλεσμα την υποχώρηση των συμπτωμάτων και τη θεαματική κλινική βελτίωση, σε ποσοστό που φθάνει και το 61%[70,81]. Αν και δεν έχει αναφερθεί η συχνότητα παρασιτολογικής ίασης, είναι γνωστό ότι στο 78% των περιστατικών η νόσος υποτροπιάζει το αργότερο 4 χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας[82].

Το αντιβιοτικό **αμφοτερικίνη Β**, που ανήκει στην ομάδα των πολυενίων, προσκολλάται στην κυτταρική μεμβράνη της *Leishmania* spp προκαλώντας μεταβολές στη διαπερατότητά της και τελικά το θάνατο του πρωτοζώου[22,83,84]. Επιπλέον, η ουσία αυτή έχει ανοσοδιεγερτική δράση, όπως αποδείχτηκε στα ποντίκια και ευνοεί την ενεργοποίηση των μακροφάγων στον άνθρωπο[85,86]. Η συνιστώμενη δόση είναι 0,5-0,8 mg/Kg ΣΒ[25], αν και μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρότερες (0,15 mg/Kg ΣΒ)[22] ή μεγαλύτερες (1-2 mg/Kg ΣΒ) δόσεις[87]. Η αμφοτερικίνη Β διαλύεται σε φυσιολογικό ορό ή ορό γλυκόζης 5% (50 mg / 40 ml διαλύματος) και χορηγείται ενδοφλέβια με βραδύ ρυθμό[22,25,87]. Ορισμένοι ερευνητές συνιστούν την προηγούμενη χορήγηση φυσιολογικού ορού (50 ml/Kg ΣΒ, ενδοφλέβια) και διαλύματος μαννιτόλης 20 % (10 ml/Kg ΣΒ, ενδοφλέβια) πριν από την έγχυση της αμφοτερικίνης Β, σε συνδυασμό με 10 ml/Kg ΣΒ διαλύματος λιπιδίων (Intralipid® 10%)[87]. Οι εγχύσεις επαναλαμβάνονται 2-3 φορές την εβδομάδα, μέχρι τη συνολική δόση των 8-15 mg / Kg ΣΒ[22,25].

Οι παρενέργειες της αμφοτερικίνης Β είναι πολλές και προκαλούνται εξαιτίας της σύνδεσής της με τη χολοστερόλη της κυτταρικής μεμβράνης στα κύτταρα του οργανισμού[22,25]. Η συχνότερη από αυτές είναι η νεφρική ανεπάρκεια που οφείλεται στη μείωση της ροής του αίματος στους νεφρούς και στην άμεση τοξική της δράση πάνω στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων[22,25,84]. Είναι λοιπόν ευνόητο γιατί αντενδείκνυται η χορήγησή της σε ζώα με νεφρική ανεπάρκεια, ανεξάρτητα σταδίου. Στα άλλα περιστατικά πρέπει να μετριέται η συγκέντρωση της κρεατινίνης στον ορό του αίματος πριν από κάθε έγχυση. Σε περίπτωση που η τελευταία ξεπεράσει τα 2,5 mg / 100 ml επιβάλλεται η διακοπή της θεραπείας για διάστημα 2 περίπου εβδομάδων και μέχρι να αποκατασταθούν οι δείκτες της νεφρικής λειτουργίας[22,25,84]. Άλλες λιγότερο συχνές παρενέργειες είναι η φλεβίτιδα, η ιριδοκυκλίτιδα, ο πυρετός, οι έμετοι, οι μεταβολές του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και η αύξηση της δραστηριότητας των ηπατικών ενζύμων[25,84].

Η αμφοτερικίνη Β είναι ένα από τα αποτελεσματικότερα φάρμακα στη θεραπεία της λεϊσμανίωσης του σκύλου. Τα ποσοστά κλινικής ίασης κυμαίνονται από 69 ως 74%[84,88]. Το ενδεχόμενο παρασιτολογικής ίασης παραμένει άγνωστο επειδή έχει γίνει έλεγχος σε πολύ μικρό αριθμό περιστατικών, με όχι ιδιαίτερα αξιόπιστη μέθοδο[84]. Πάντως, έχει διαπιστωθεί ότι η νόσος υποτροπιάζει στο 18 και στο 24% των ασθενών σκύλων, ένα και δύο χρόνια, αντίστοιχα, από τη διακοπή της θεραπείας[84]. Παρά την αποτελεσματικότητα της αμφοτερικίνης Β, η πιθανότητα νεφροτοξίκωσης και οι τεχνικές δυσκολίες κατά τη χορήγη-

ση, περιορίζουν τη χρησιμοποίησή της μόνο στις περιπτώσεις που το συγκεκριμένο στέλεχος της *Leishmania* spp είναι ανθεκτικό στα αντιμονιούχα φάρμακα[22].

Τα τελευταία χρόνια έχει δοκιμαστεί η **ενσωματωμένη σε λιποσωμάτια αμφοτερικίνη Β**, που είναι εξίσου αποτελεσματική αλλά λιγότερο νεφροτοξική από την κοινή μορφή της. Όμως, το υψηλό κόστος του ιδιοσκευάσματος αποκλείει την ευρεία χρήση της[22,89].

Οι παραπάνω παρασιτοκτόνες-παρασιτοστατικές ουσίες χρησιμοποιούνται συχνά σε διάφορους μεταξύ τους συνδυασμούς, ο επικρατέστερος από τους οποίους είναι εκείνος της **αντιμονιούχου μεγλουμίνης με την αλλοπουρινόλη**. Με το σχήμα αυτό αυξάνει σημαντικά η πιθανότητα κλινικής (82-100%) και παρασιτολογικής (53-67%) ίασης και μειώνεται ο κίνδυνος των υποτροπών, σε σύγκριση με τις επιμέρους μονοθεραπείες[13,22,32,41,46,48,49]. Άλλοι συνδυασμοί φαρμάκων, που έχουν χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο όμως αριθμό περιστατικών, είναι η **αντιμονιούχος μεγλουμίνη με την παραμομυκίνη**[90] και η **αλλοπουρινόλη με την αμφοτερικίνη Β**[22].

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα, σε συνδυασμό με τις λεϊσμανιοκτόνες-λεϊσμανιοστατικές ουσίες (γλυκοκορτικοειδή, λεβαμιζόλη, LiF_2), ενώ υπάρχουν και άλλες (ιντερφερόνη-γ, ιντερλευκίνη-2, ιντερλευκίνη-12) που πρόκειται να δοκιμαστούν στο άμεσο μέλλον. Η έλλειψη κατάλληλα σχεδιασμένων ερευνών δυσκολεύει την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ουσιών αυτών.

Η χορήγηση **πρεδνιζολόνης** σε αντιφλεγμονώδη δόση συνιστάται από ορισμένους ερευνητές σε σκύλους με λεϊσμανίωση που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας[13,25,60,68]. Επειδή δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της και υπάρχει το ενδεχόμενο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται η αποφυγή χορήγησή της[39]. Η χρησιμοποίηση ενός τέτοιου σχήματος σε περιορισμένο αριθμό περιστατικών από τους συγγραφείς έχει δώσει αντιφατικά αποτελέσματα.

Η **λεβαμιζόλη** δρα στα υπολειτουργικά λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και κοκκιοκύτταρα, βελτιώνοντας τη χημειοτακτική, φαγοκυτταρική, πολλαπλασιαστική και εκκριτική τους ικανότητα. Επιπλέον, συντελεί στην αύξηση του αριθμού των Τ-λεμφοκυττάρων και την αναλογία των Τ-βοηθητικών προς τα Τ-κατασταλτικά λεμφοκύτταρα[91-93]. Μέχρι σήμερα όμως δεν έχει αποδειχθεί ότι με την προσθήκη της λεβαμιζόλης στα θεραπευτικά πρωτόκολλα της λεϊσμανίωσης του σκύλου αυξάνει η αποτελεσματικότητά τους, ούτε ότι αποκαθίσταται η διαταραχή της σχέσης των Th-1 προς τα Th-2 λεμφοκύτταρα, που αποτελεί τη βάση της αιτιοπαθογένειας της κλινικής νόσου[13,22]. Εξάλλου, ο αριθμός των παρενεργειών από τη χορήγηση της λεβαμιζόλης είναι μεγάλος και η εμφάνισή τους αρκετά συχνή στην πράξη. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ανοσοκαταστολή, η φαρμακευτική δερματίτιδα (πολύμορφο ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση), η νευροτοξίκωση (κατάπτωση, αλλαγή συμπεριφοράς, μυϊκός τρόμος, αταξία, πάρεση-παράλυση, επιληπτικές κρίσεις), οι γαστρεντερικές διαταραχές (ανορεξία, ναυτία, σιελόρροια, ουλίτιδα, έμετοι, διάρροια), τα συμπτώματα από το αναπνευστικό και το κυκλοφορικό σύστημα (ταχύπνοια, δύσπνοια, οξύ πνευμονικό οίδημα, καρδιακές αρρυθμίες), ο πυρετός, οι αρθραλγίες, οι μυαλγίες και οι αιματολογικές μεταβολές (κοκκιοκυτταροπενία, θρομβοκυτταροπενία)[93-95]. Για τους λόγους αυτούς η λεβαμιζόλη πρέπει να αποφεύγεται και να μην περιλαμβάνεται στα θεραπευτικά σχήματα κατά της λεϊσμανίωσης του σκύλου.

Το **αντιγόνο F_2 της *L. infantum* (LiF_2)** μπορεί να αυξήσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με την αντιμονιούχο μεγλουμίνη χωρίς από μόνο του να είναι ιδιαίτερα δραστικό[64]. Πάντως επισημαίνεται ότι αυτού του είδους η ανοσοθεραπεία βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο.

Ορισμένες κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα Th-1 λεμφοκύτταρα ή τα διεγείρουν, όπως η **ιντερφερόνη-γ (INF-γ)**, η **ιντερλευκίνη-2 (IL-2)** και η **ιντερλευκίνη-12 (IL-12)**, μπορούν στο μέλλον να αυξήσουν σημαντικά τις πιθανότητες για οριστική ίαση εφόσον χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τα κλασικά αντιλεϊσμανιακά φάρμακα ή ενδεχομένως και μόνες τους. Το μειονέκτημα στην περίπτωση αυτή είναι το υψηλό κόστος και η αναγκαστική χρησιμοποίηση ομόλογων και όχι ετερόλογων (ανθρώπινης προέλευσης) προϊόντων[91].

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ

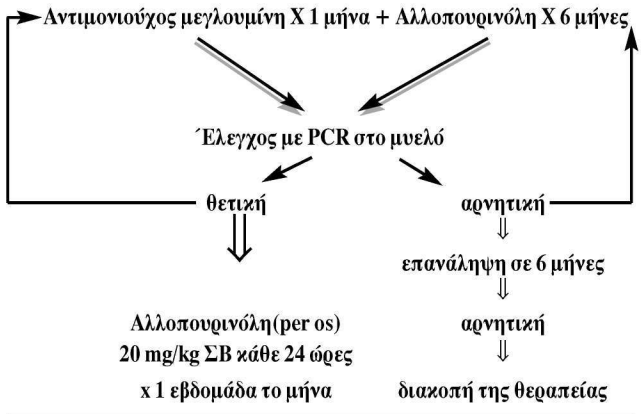
Στηριζόμενοι στα διεθνή δεδομένα[13,22,32,41,46,48,49], στα αποτελέσματα των ερευνών που έγιναν και γίνονται στην Κλινική Παθολογίας των Ζώων Συντροφιάς και στην προσωπική τους εμπειρία, οι συγγραφείς συνιστούν την ταυτόχρονη χορήγηση αντιμονιούχου μεγλουμίνης (75 mg/Kg ΣΒ, κάθε 12 ώρες, υποδόρια) για ένα μήνα και αλλοπουρινόλης (10-15 mg/Kg ΣΒ, κάθε 12 ώρες, από το στόμα) για 6 μήνες. Οι δόσεις των φαρμάκων αυτών θα πρέπει να μειώνονται στο μισό περίπου σε ζώα με νεφρική ανεπάρκεια (αζωθαιμία, ουραιμία) στα οποία επιπλέον θα πρέπει να γίνεται και η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή (χορήγηση ορών, ειδική διατροφή κλπ). Σε περιστατικά με έντονου βαθμού επίσταξη (ρινορραγία) επιβάλλεται η άμεση συμπτωματική θεραπεία με την ενδοφλέβια χορήγηση δεξαμεθαζόνης, τα ψυχρά επιθέματα στο επιρρίνιο, την υποδόρια χορήγηση αδρεναλίνης, τον επιπωματισμό των ρινικών κοιλοτήτων και τη συρραφή των μυκτήρων και τη μετάγγιση αίματος. Οι συγγραφείς, πιστεύοντας ότι το κύριο αίτιο της επίσταξης είναι η αγγειίτιδα, μαζί με τα αντιλεϊσμανιακά φάρμακα χορηγούν πρεδνιζολόνη (1 mg/Kg ΣΒ, ημερησίως, από το στόμα) για 5-10 ημέρες και πεντοξυφυλλίνη (15 mg / Kg ΣΒ, κάθε 8 ώρες, από το στό-

μα) για 3 μήνες. Με το σχήμα αυτό η πιθανότητα υποτροπής της επίσταξης είναι πολύ μικρή.

Όταν στο τέλος του κύκλου θεραπείας με αντιμονιούχο μεγλουμίνη δε διαπιστωθεί κλινική βελτίωση, ενδέχεται το συγκεκριμένο στέλεχος της *Leishmania* να είναι ανθεκτικό στα αντιμονιούχα. Έτσι θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας με αμφοτερικίνη Β και αλλοπουρινόλη, με την προϋπόθεση ότι το ζώο δεν πάσχει από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Επισημαίνεται ότι οι περιπτώσεις αυτές δεν είναι, προς το παρόν τουλάχιστο, συχνές στη χώρα μας, πιθανότατα λόγω της σχετικά περιορισμένης χρήσης της αντιμονιούχου μεγλουμίνης στο παρελθόν. Εφόσον μετά το τέλος του πρώτου κύκλου θεραπείας με αντιμονιούχο μεγλουμίνη υπάρξει κλινική βελτίωση αλλά όχι κλινική ίαση, θα πρέπει ύστερα από διακοπή 10 περίπου ημερών, να αρχίσει δεύτερος κύκλος θεραπείας.

Πριν από την έναρξη και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας επιβάλλεται να γίνεται κλινική και εργαστηριακή (αιματολογική, βιοχημική εξέταση, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού, ανάλυση και ενδεχομένως καλλιέργεια ούρων, λόγος πρωτεϊνών /κρεατινίνης στο ούρο) εξέταση, στην αρχή μία φορά το μήνα και στη συνέχεια 3-4 φορές το χρόνο[22,29,39]. Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται τόσο η αποτελεσματικότητα της θεραπείας όσο και η πιθανή εμφάνιση παρενεργειών.

Ύστερα από τη συμπλήρωση 6 μηνών συνεχούς θεραπείας με αλλοπουρινόλη θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για το ενδεχόμενο παρασιτολογικής ίασης. Οι ορολογικές εξετάσεις θεωρούνται ακατάλληλες για το σκοπό αυτό, αφού σε αρκετά περιστατικά ο τίτλος παραμένει θετικός, για αρκετό πολλές φορές χρονικό διάστημα, μετά την πλήρη εξαφάνιση του πρωτοζώου. Σε άλλες πάλι περιπτώσεις η νόσος υποτροπίασε σε σκύλους με αρνητικό τίτλο λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας[13,22,25,29,32,96-99]. Η παρασιτολογική εξέταση των λεμφογαγγλίων ή / και του μυελού των οστών έχει αξία μόνο σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, επειδή, μετά τη θεραπεία, ο αριθμός των πρωτοζώων είναι πολύ μικρός για να εντοπιστούν[23,49]. Οι συγγραφείς εξετάζοντας 1000 οπτικά πεδία σε επιχρίσματα οπού λεμφογαγγλίων και μυελού των οστών μπόρεσαν να βρουν τις αμαστίγωτες μορφές της *Leishmania infantum* στους περισσότερους, όχι όμως σε όλους τους σκύλους που εξακολουθούν να είναι μολυσμένοι μετά το τέλος της θεραπείας με αλλοπουρινόλη. Δυστυχώς, η εξέταση ενός τόσο μεγάλου αριθμού οπτικών πεδίων είναι τεχνικά δύσκολη και χρονοβόρα και επιπλέον ενδέχεται να παραπλανήσει τον κτηνίατρο όταν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό. Η καλλιέργεια μυελού των οστών ή οπού λεμφογαγγλιών σε ειδικά υποστρώματα δε φαίνεται να είναι αξιόπιστη μέθοδος για τον έλεγχο των σκύλων στους οποίους γίνεται θεραπεία[25]. Αντίθετα, η δοκιμή PCR στο μυελό των οστών είναι πάρα πολύ ευαίσθητη και ειδική και μπορεί να διαφοροποιήσει με ασφάλεια τα ζώα που εξακολουθούν να είναι μολυσμένα από εκείνα που απαλλάχθηκαν από το πρωτόζωο[23,48,49]. Κατά την επανεξέταση μετά το τέλος της θεραπείας οι συγγραφείς συνιστούν στην αρχή να γίνεται παρασιτολογική εξέταση στα λεμφογάγγλια και όταν αυτή είναι αρνητική να λαμβάνεται δείγμα μυελού των οστών που θα εξετάζεται πρώτα παρασιτολογικά και στη συνέχεια, εφόσον δε βρεθούν τα πρωτόζωα, με τη μέθοδο PCR.



Σχήμα 1. Προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα στη λεϊσμανίωση του σκύλου (*L. infantum*)

Σε περίπτωση που το αποτέλεσμα των παραπάνω εξετάσεων είναι αρνητικό συνιστάται η χορήγηση της αλλοπουρινόλης για 6 επιπλέον μήνες. Αν μετά το διάστημα αυτό οι παρασιτολογικές εξετάσεις και η δοκιμή PCR εξακολουθούν να είναι αρνητικές η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί[22,29]. Σε αντίθετη περίπτωση, οι κύκλοι θεραπείας με αλλοπουρινόλη (για 6 μήνες) και αντιμονιούχο μεγλουμίνη (για ένα μήνα) θα πρέπει να συνεχιστούν. Όμως, είναι γεγονός ότι αρκετοί σκύλοι εξακολουθούν να παραμένουν μολυσμένοι, αν και είναι κλινικά υγιείς, ακόμα και ύστερα από χρόνια συνεχούς θεραπείας. Η μόνη λύση στην περίπτωση αυτή είναι η εφ' όρου ζωής θεραπεία συντήρησης με αλλοπουρινόλη (20 mg/Kg ΣΒ, ημερησίως, για μία εβδομάδα κάθε μήνα)[32] (Σχήμα 1). Σε περίπτωση άρνησης του ιδιοκτήτη του ζώου, η θεραπεία διακόπτεται και το μόνο που μπορεί να γίνει είναι ο κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος σε τακτά χρονικά διαστήματα, προκειμένου να διαγνωστούν έγκαιρα και να αντιμετωπιστούν ανάλογα τυχόν μελλοντικές υποτροπές. Ιδιαίτερα συνιστάται ο τακτικός ορολογικός έλεγχος, αφού ο τίτλος των αντισωμάτων συνήθως αυξάνει πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων[31,76]. Την ίδια προγνωστική σημασία φαίνεται ότι έχει και η αύξηση της συγκέντρωσης των σφαιρινών στον ορό του αίματος[25].

Εφόσον η θεραπεία συμπίπτει με την περίοδο της δραστηριότητας των φλεβοτόμων, επιβάλλεται η προστασία των ζώων από τα νύγματα των εντόμων αυτών, για την αποφυγή επαναμόλυνσης των πρώτων και μόλυνσης των δεύτερων. Η χρησιμοποίηση εντομοαπωθητικών ουσιών

(DETE) καθημερινά ή κάθε δεύτερη ημέρα και η τοποθέτηση αντιπαρασιτικών περιλαιμίων που περιέχουν πυρεθρινοειδή (π.χ. Kiltix®) βοηθούν προς το σκοπό αυτό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bettini S, Gradoni L. Canine leishmaniasis in the Mediterranean area and its implications for human leishmaniasis. Insect Sci Appl, 1986, 7: 241-245.
2. Ashford RW, Bettini S. Ecology and epidemiology: Old World. In: W Peters, R Killick-Kendrich (Editors), The Leishmaniasis in Biology and Medicine. Vol I. Biology and Epidemiology. Academic Press, London, 1987, pp. 365-424.
3. World Health Organization. Control of Leishmaniases. Technical Report Series No 793. WHO, Geneva, 1990.
4. Ferrer L. Leishmaniasis. In: RW Kirk, JD Bonagura (Editors), Current Veterinary Therapy XI - Small Animal Practice. WB Saunders, Philadelphia, 1992, pp. 266-270.
5. Martinez-Cruz MS, Martinez-Moreno A, Martinez-Moreno FJ, Hernadez-Rodriguez S. Epidemiologia de leishmaniasis canina en la provincia de Cordoba. Rev Iber Parasitol, 1993, 51: 49-59.
6. Zaffaroni E, Rubaudo L, Lanfranchi P, Migrone W. Epidemiological patterns of canine leishmaniasis in Western Liguria (Italy). Vet Parasitol, 1999, 81: 11-19.
7. Berrahal f, Mary G, Roze M, Berenger A, Escoffier K, Lamouroux D, Dunan S. Canine leishmaniasis: identification of asymptomatic carriers by polymerase chain reaction and immunobloting. Am J Trop Med Hyg, 1996, 55: 273-277.
8. Cabral M, O' Grady G, Alexander G. Demonstration of Leishmania specific cell mediated and humoral immunity in asymptomatic dogs. Parasit Immunol, 14: 531-539.
9. Martinez-Moreno A, Moreno T, Martinez-Moreno FJ, Acosta I, Hernadez S. Humoral and cell-mediated immunity in natural and experimental canine leishmaniasis. Vet Immunol Immunopathol, 1995, 48: 209-220.
10. World Health Organization. The Leishmaniases. Technical Report Series No 701. WHO, Geneva, 1984.
11. Jaffe CL. Prospectives for a vaccine against canine leishmaniasis. Summaries of Presentations at the International Canine Leishmaniasis Forum, 1999, pp. 9.
12. Baneth G, Dark G, Keren-kornblatt E, Sekeles E, Adini I, Eisenberger CL, Schnur LF, King R, Jaffe CL. Emergence of visceral leishmaniasis in central Israel. Am J Trop Med Hyg, 1998, 59: 722-725.
13. Slappendel RJ, Ferrer L. Leishmaniasis. In: CE Greene (Editor), Infectious Diseases of the Dog and the Cat, 2nd edition. WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp. 450-458.
14. Kontos VI, Koptopoulos GS, Haralabidis STh, Spais AG. Studies on the role of the ground squirrel (Citellus citellus) in the epidemiology of leishmaniasis. In: DT Hart (Editor), Leishmaniasis. The Current Status and New Strategies for Control. Plenum Press, New York, 1989, pp. 83-87.
15. Ashford DA, Bozza M, Freire M, Miranda JC, Sherlock I, Eutalio C, Lopes U, Fernandes O, Degrave W, Barker RHJr, Badarq R, David JR. Comparison of the polymerase chain reaction and serology for the detection of canine visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg, 1995, 53: 251-255.
16. Χαραλαμπίδης Σ. Λεϊσμανίωση, τοξοπλάσμωση, υδατίδωση-εχινοκόκκωση. Προκατάληψη και πραγματικότητα. Ι. Σπλαγχνική λεϊσμανίωση. Anima, 1997, 5: 24-31.
17. Miles MA, Vexenat JA, Furtado Campos JH, Fonseca de Castro JA. Canine leishmaniasis in Latin America: Control strategies for visceral leishmaniasis. Summaries of Presentations at the International Canine Leishmaniasis Forum, 1999, pp. 6-7.
18. Dietze R, Barros GB, Teixeira L. Effect of elimination of seropositive canines on the transmission of visceral leishmaniasis in Brazil. Clin Infect Dis, 1997, 25: 1240-1242.
19. Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M. The biology of the sandfly vectors of the Mediterranean canine leishmaniasis. Summaries of Presentations at the International Canine Leishmaniasis Forum, 1999, pp. 10.
20. Gradoni L, Maroli M, Gramiccia M, Mancianti F. Leishmania infantum infection rates in Phlebotomus perniciosus fed on naturally infected dogs under antimonial treatment. Med Vet Entomol, 1987, 1: 339-342.
21. Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M, Focheux C. Protection of dogs from bites of phlebotominae sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. Med Vet Entomol, 1977, 11: 105-111.
22. Noli C. Canine leishmaniasis. Waltham Focus, 1999, 9: 16-24.
23. Slappendel RJ. Canine leishmaniasis. A review based on 95 cases in the Netherlands. Vet Quart, 1988, 10: 1-16.
24. Koutinas AF, Polizopoulou ZS, Saridomichelakis MN, Argyriadis D, Fytianou A, Pleuraki K. Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis (CVL) in Greece: a retrospective study of 158 spontaneous cases. J Am Anim Hosp Assoc, 1999, 35: 375-383.
25. Lamothe J, Ribot X. Leishmaniose canine: du diagnostic au traitement. Bull Soc Vet Prat France, 1996, 80: 197-222.
26. Pinelli E, Gonzalo RM, Boog CJP, Rutten VPMG, Gebhard D, Del Real G, Ruitenberg EJ. Leishmania infantum-specific T-cell lines that lyse infected macrophages in a major histocompatibility complex-restricted manner. Europ J Immunol, 1995, 25: 1594-1600.
27. Pinelli E, van der Kaaij SV, Rutten VPMG, Ruitenberg EJ. Cytokines in a canine model of visceral leishmaniasis. Strategies for the induction of protective immunity. Immunol Letters, 1997, 56: 144.
28. Vouldoukis I, Drapier JC, Nussler AK, Tselentis Y, Da Silva OA, Gentilli M, Mossalayi DM, Monjour L, Dugas B. Canine visceral leishmaniasis: successful chemotherapy induces macrophage antileishmanial activity via the L-arginine nitric oxide pathway. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40: 253-256.
29. Ferrer L. Leishmaniasis: update in diagnosis and therapy. Proc 14th Ann Congr ESVD-ECVD, 1997, pp. 33-36.
30. Liste F, Gascon M. Allopurinol in the treatment of canine visceral leishmaniasis. Vet Rec, 1995, 137: 23-24.
31. Vercammen F, De Deken R, Kageruka P. First evaluation of the use of allopurinol for the treatment of canine leishmaniasis. Vlaams Diergen Tijdschr, 1995, 64: 208-214.
32. Ginel PJ, Lucena R, Lopez R, Molleda JM. Use of allopurinol for maintenance of remission in dogs with leishmaniasis. J Small Anim Pract, 1998, 39: 271-274.
33. Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies. Rev Infect Dis, 1988, 10: 560-586.
34. Chapman WLJr, Hanson WL, Waits VB, Kinnamon KE.

Antileishmanial activity of selected compounds in dogs experimentally infected with Leishmania donovani. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 1979, 21: 189-193.

35. Tassi P, Ormas P, Madonna M, Carli S, Belloli C, De Natale G, Marcotrigiano GO. Pharmacokinetics of N-methyl-glucamine antimonate after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in the dog. Res Vet Sci, 1994, 56: 144-150.
36. Valladares JE, Riera C, Alberola J, Gallego M, Portus M, Cristofol C, Franquelo C, Arboix M. Pharmacokinetics of meglumine antimonate after administration of a multiple dose in dogs experimentally infected with Leishmania infantum. Vet Parasitol, 1998, 75: 33-40.
37. Martinez S, Looker DL, Berens RL, Marr JJ. The synergistic action of pyrazolopyrimidines and pentavalent antimony against Leishmania donovani and L. braziliensis. Am J Trop Med Hyg, 1988, 39: 250-255.
38. Belloli C, Ceci L, Carli S, Tassi P, Montesissa C, de Natale G, Marcotrigiano G, Ormas P. Disposition of antimony and aminosidine in dogs after administration separately and together: implications for therapy of leishmaniasis. Res Vet Sci, 1995, 58: 123-127.
39. Ferrer L, Kramer L. Workshop report 7.13-Leishmaniasis. In: KW Kwochka, T. Willemse, C von Tscharner (Editors), Advances in Veterinary Dermatology Vol 3. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1998, pp. 414-416.
40. Valladares JE, Alberola J, Esteban M, Arboix N. Disposition of antimony after the administration of N-methylglucamine antimonate to dogs. Vet Rec, 1996, 138: 181-183.
41. Denerolle P, Bourdoiseau C. Combination allopurinol and antimony treatment versus antimony alone and allopurinol alone in the treatment of canine leishmaniasis (96 cases). J Vet Intern Med, 1999, 13: 413-415.
42. Mancianti F, Gramiccia M, Gradoni L, Pieri S. Studies on canine leishmaniasis control. 1. Evolution of infection of different clinical forms of canine leishmaniasis following antimonial treatment. Trans Royal Soc Trop Med Hyg, 1988, 82: 566-567.
43. Slappendel RJ, Teske E. The effect of intravenous or subcutaneous administration of meglumine antimonate (Glucantime(r)) in dogs with leishmaniasis. A randomized clinical trial. Vet Quart, 1997, 19: 10-13.
44. Berenger A. A proposed schedule of treatment promising long term cure for canine leishmaniasis. Prat Med Chir Anim Comp, 1988, 23: 111-119.
45. Ferrer LM. Leishmaniasis. Proc XVI World Congr WSAVA, 1991, pp. 52-54.
46. Alvar J, Molina R, San Andres M, Tesouro M, Nieto J, Vitutia M, Gonzales F, San Andres MD, Boggio J, Rodriguez F, Sainz A, Escacena C. Canine leishmaniasis: clinical, parasitological and entomological follow-up after chemotherapy. Ann Trop Med Parasitol, 1994, 88: 371-378.
47. Von Lindner T. Kombinationstherapie der hunde-leishmaniose (HL) mit megluminantimoniat und allopurinol ambeispiel einer tecklhundin. Tierarztl Umschau, 1995, 50: 797-798.
48. Roura X, Sanchez A, Ferrer L. Diagnosis of canine leishmaniasis by a polymerase chain reaction technique. Vet Rec, 1999, 144: 262-264.
49. Roura X, Sanchez A, Ferrer L Follow-up of Leishmania infected dogs after treatment using a PCR technique. Proc 14th Ann Congr ESVD-ECVD, 1997, pp.171..
50. Mendez CL. Results of a triple treatment in dogs with leishmaniasis. Proc 16th Ann Congr ESVD-ECVD, 1999, pp. 124
51. Chylay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of canine visceral leishmaniasiswith sodium stibogluconate or meglumine antimonate. Trans Royal Soc Trop Med Hyg, 1988, 82: 69-72.
52. Al-Jaser M, El-Vazigi A, Croft SL. Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. Pharm Res, 1995, 12: 113-116.
53. Olliaro PL, Bryceson ADM. Practical progress and new drugs for changing patterns of leishmaniasis. Parasitol Today, 1999, 9: 323-328.
54. Croft SL, Urbina JA, Brun R. Chemotherapy of human leishmaniasis and trypanosomiasis. In: G Hide, JC Mottram, GH Coombs, PH Holmes (Editors), Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Biology and Control. Cab International, Wallingford, 1997, pp. 245-257.
55. Grogl M, Oduola AM, Cordero LD, Kyle DE. Leishmania spp: development of pentostam-resistant clones in vitro by discontinuous drug exposure. Exp Parasitol, 1989, 69: 78-90.
56. Gramiccia M, Gradoni L, Orsini S. Decreased sensitivity to meglumine antimonate (Glucantime) of Leishmania infantum isolated from dogs after several courses of drug treatment. Ann Trop Med Parasitol, 1992, 86: 613-620.
57. Faraut-Garambelli F. Chimioresistance des leishmanies. Etude de la sensibilite de Leishmania infantum a la N-methyl-glucamine. Med Armees, 1994, 22: 69-71.
58. Grogl M, Thomason T, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implications in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. Am J Trop Med Hyg, 1992, 47: 117-126.
59. Huss BT, Ettinger SJ. Visceral leishmaniasis, Rocky Mountain spotted fever and von Willebrand's disease in a giant Schnauzer. J Am Anim Hosp Assoc, 1992, 29: 221-225.
60. Denerolle P. Leishmaniose canine: difficulte du diagnostic et du traitement. Prat Med Chirurg Anim Comp, 1996, 31: 137-145.
61. Giauffret A, Sanchis R, Vitu C. Les examines de laboratoire dans la leishmaniose canine. I. Application au diagnostic, au prognostic et au controle dans la maladie naturelle. Rev Med Vet, 1976, 127: 913-930.
62. Bergeaud P. L' apport de la corticotherapie dans le traitement de certaines formes de leishmaniose canine: resultats sur une serie de quarante-trois cas. Prat Med Chirurg Anim Comp, 1988, Suppl, 5: 121-127
63. Deplazes P, Arnold P, Skaggs J, Gessler M. Parasitologische und immunologische verlaufskontrollen wahrend und nach chemotherapie der leishmaniose des hundes. Schweiz Arch Tierheilk, 1992, 134: 85-93.
64. Neogy AB, Vouldoukis I, da Costa JM, Monjour L. Exploitation of parasite derived antigen in therapeutic success against canine visceral leishmaniosis. Veterinary Group of Lupino. Vet Parasitol, 1994, 54: 367-373.
65. Oliva G, Cortese L, Ciaramella P, DeLuna R. Trattamento terapeutico della leishmaniosi del cane. Veterinaria, 1996, 10: 115-127.
66. Chapman WL, Hanson WL, Alving CR, Hendricks LD.

Antileishmanial activity of liposome-encapsulated meglumine antimonate in the dog. Am J Vet Res, 1984, 45: 1028-1030.

67. Valladares JE, Freixas J, Alberola J, Franquelo C, Cristofol C, Arboix M. Pharmacokinetics of liposome - encapsulated meglumine antimonate after intramuscular and subcutaneous administration in dogs. Am J Trop Med Hyg, 1997, 57: 403-406.
68. Slappendel RG, Greene CE. Leishmaniasis. In: CE Green (Editor) Infectious diseases of the dog and the cat. WB Saunders, Philadelphia, 1990, pp. 760-777.
69. Reusch C, Reiter I. Imported leishmaniosis in dogs: trials using Na-stilbogluconate (Pentostam) with regard to treatment, diagnosis and clinical signs. Vet Practice, 1987, 15: 305-310.
70. Poli A, Sozzi S, Guidi G, Bandinelli P, Mancianti F. Comparison of aminosidine (paromomycin) and sodium stilbogluconate for treatment of canine leishmaniasis. Vet Parasitol, 1997, 71: 263-271.
71. Nelson DJ, Bugge CJL, Elion GB, Berens RL, Marr JJ. Metabolism of pyrazolo (3,4-d) pyrimidines in Leishmania braziliensis and Leishmania donovani. J Biol Chem, 1979, 254: 3959-3964.
72. Marr JJ, Berens RL. Pyrazolopyrimidine metabolism in the pathogenic trypanosomatidae. Mol Biochem Parasitol, 1983, 7: 339-356.
73. Ling GV, Ruby AL, Harrold DR, Johnson DL. Xanthine-containing urinary calculi in dogs given allopurinol. J Am Vet Med Assoc, 1991, 198: 1935-1940.
74. Plumb DC. Veterinary Drug Handbook, 2nd edition, Iowa State University Press, Ames, 1996.
75. Bartges JW, Osborne CA, Felice LJ, Unger LK, Chen M. Influence of allopurinol and two diets on 24 - hour urinary excretions of uric acid, xanthine, and ammonia by healthy dogs. Am J Vet Res, 1995, 56: 595-599.
76. Cavaliero T, Arnold P, Mathis A, Glaus T, Hofmann-Lehmann R, Deplazes P. Clinical, serologic and parasitologic follow-up after long-term allopurinol therapy of dogs naturally infected with Leishmania infantum. J Vet Intern Med, 1999, 13: 330-334.
77. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. Ann Pharmacother, 1993, 27: 337-343.
78. Drayer DE. Pharmacologically active drug metabolites: therapeutic and toxic activities, plasma and urine data in man, accumulation in renal failure. Clin Pharmacokinet, 1976, 1: 426-443.
79. Koutinas A, Saridomichelakis M, Polizopoulou Z, Mylonakis M, Leontides L, Bilinis C, Argyriadis D, Diakou N, Papadopoulos O. Improvement of skin lesions in canine leishmaniosis with allopurinol treatment: a randomized, double-blinded, placebo controlled study. Proc 16th Ann cong ESVD-ECVD, 1999, pp. 118.
80. Slappendel RJ. Visceral leishmaniasis in dogs in Europe. Proc 8th Ann Cong ESVIM, 1998, pp. 95-97.
81. Persechino A, Oliva G, Ciaramella P, De Luna R, Cortese L. The use of aminosidine in the therapy of leishmaniotic dogs. Riv Zoot Vet, 1994, 22: 11-16.
82. Vexenat JA, Olliaro PL, Fonseca de Castro JA, Cavalcante R, Furtado Campos JH, Tavares JP, Miles MA. Clinical recovery and limited cure in canine visceral leishmaniasis treated with aminosidine (paromomycin). Am J Trop Med Hyg, 1998, 58: 448-453.
83. Berman JD. Experimental chemotherapy of leishmaniasis-a critical review. In: KP Chang, R Bray (Editors) Leishmaniasis. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1985, pp. 111-138.
84. Lamothe J. Essai de traitement de la leishmaniose canine par l' amphotericine B (39 cas). Prat Med ChirurgAnim Comp, 1997, 32: 133-141.
85. Lin SH, Medo G, Kobayaski GS, Effects of amphotericin B on macrophages and their precursor cells. Antimicrob Agents Chemotherapy ,1977, 11: 154-160.
86. Bernard E, Quaranta JF, Durant J, Le Fichoux Y, Dellamonica P. Visceral leishmaniasis resistant to conventional treatments: value of amphotericine B. Pathol Biol, 1993, 41: 817-819.
87. Lamothe J. Treatment of canine leishmaniasis from A (Amphotericin B) to Z (Zyloric). Summaries of Presentations at the International Canine Leishmaniasis Forum, 1999, pp. 4
88. Lamothe J. A new prospect on canine leishmaniasis: treatment with amphotericine B (Fungizone). Proc 12th Ann Congr ESVD-ECVD, 1995, pp. 227.
89. Oliva G, Gradoni L, Ciaramella P, De Luna R, Cortese L, Orsini S, Davidson RN, Persechino A. Activity of liposomal amphotericin B (AmBisome) in dogs naturally infected with Leishmania infantum. J Antimicrob Chemother, 1995, 36: 1013-1019.
90. Oliva G, Gradoni L, Cortese L, Orsini S, Ciaramella P, Scalone A, De Luna R, Persechino A. Comparative efficacy of meglumine antimonate and aminosidine sulfate, alone or in combination, in canine leishmaniasis. Ann Trop Med Parasitol, 1998, 92: 165-171.
91. Desiderio JV, Rankin BM. Immunomodulators. In: RW Kirk (Editor) Current Veterinary Therapy IX-Small Animal Practice. WB Saunders, Philadelphia, 1986, pp. 1091-1096.
92. Grant CK, Shelton GH. Biological response modifiers. In: RW Kirk (Editor) Current Veterinary Therapy X-Small Animal Practice. WB Saunders, Philadelphia, 1989, pp. 507-513.
93. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Dermatologic therapy. In: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 5th edition. WB Saunders, Philadelphia, 1995, pp. 174-277.
94. Helton Rhodes K. Feline immunomodulators. In: JD Bonagura (Editor) Current Veterinary Therapy XII-Small Animal Practice. WB Saunders, Philadelphia, 1995, pp. 581-584.
95. Dorman DC. Neurotoxic drugs in dogs and cats. In: JD Bonagura (Editor) Current Veterinary Therapy XII-Small Animal Practice. WB Saunders, Philadelphia, 1995, pp. 1140-1145.
96. Ferrer L, Aisa MJ, Roura X, Portus M. Serological diagnosis and treatment of canine leishmaniasis. Vet Rec, 1995, 136: 514-516.
97. Bernardina WE, De Luna R, Oliva G, Ciaramella P. An immunodiffusion assay for the detection of canine leishmaniasis due to infection with Leishmania infantum. Vet Parasitol, 1997, 73: 207-213.
98. Vercammen F, De Deken R. Antibody kinetics during allopurinol treatment in canine leishmaniasis. Vet Rec, 1996, 139: 264.
99. Vercammen F. Evaluating treatment for visceral leishmaniasis. J Am Vet Med Assoc, 1996, 209: 1379.