

**EFFICACIA E TOLLERABILITA' DEL PYRANTEL
PAMOATO GRANULATO AL 20% (STRIKE[®], Acme)
NELLE STRONGILOSIS INTESTINALI DEL CAVALLO**

*Field efficacy and safety of a 20% pyrantel pamoate granule
formulation (STRIKE[®], Acme) in the treatment of equine
strongyle infections*

A. Scala ¹, G. Garippa ¹, P. Mula¹, G. Santoru ², M.P. Fois ², V. Grelloni ³, G.
Filippini ³, G. Capelli ⁴, C. Genchi ⁵

¹Dip. Biologia Animale, Sassari

²Veterinario libero professionista, Sassari

³IZS dell'Umbria e delle Marche, Perugia

⁴Dip. di Scienze sperimentali Veterinarie, Padova

⁵Dip. Patologia Animale Igiene e Sanità Pubblica, Milano

ABSTRACT - L'efficacia e la tollerabilità di una formulazione granulata di pyrantel pamoato al 20% sono state valutate nel corso d'infestazioni naturali da strongili intestinali (SI) nel cavallo. Sono stati selezionati 40 cavalli. A 28 di questi sono stati somministrati per via orale, in dose unica, 20 mg di pyrantel pamoato /kg p.v. (6.94 mg di pyranrel base/kg, pari a una busta da 25 g di granulato/250 kg p.v.- STRIKE[®], Acme). I rimanenti 12 soggetti sono stati tenuti non trattati, quale controllo. L'efficacia è stata valutata attraverso esami copromicroscopici individuali quali-quantitativi ai Giorni 0, 7, 14 e 30. Dopo il trattamento (Giorno 0) i livelli di efficacia (riduzione della emissione media di UPG) sono stati al Giorno 7: 99,16%; al Giorno 14: 99,42% e al Giorno 30: 99,30%. I risultati dimostrano che la somministrazione in un'unica dose di pyrantel granulato è in grado di ridurre di oltre al 99% l'emissione delle uova di SI. Nei soggetti controllo le medie di UPG si sono mantenute costanti durante tutta la prova. Gli esami clinici condotti durante la prova non hanno evidenziato reazioni indesiderate imputabili al farmaco.

KEY WORDS: pyrantel, strongyle, equine

INTRODUZIONE - Le infestazioni elmintiche nel cavallo rappresentano uno stato morboso sempre più frequente nel nostro paese probabilmente anche a causa del recente diffondersi dell'interesse per il cavallo sportivo da compagnia e il conseguente proliferare di piccole concentrazioni di animali (pensioni o maneggi) dove i contatti interspiti facilitano la trasmissione dei parassiti e dove, non di rado anche in Italia, la prevalenza raggiunge valori prossimi al 100% (Genchi C. et al., 1992).

Le endoparitosi nel cavallo, diffuse in soggetti di tutte le età e di ogni distretto geografico, sono sostenute principalmente da nematodi appartenenti alla famiglia Strongylidae (*Strongylus vulgaris*, *Strongylus equinus* e *Strongylus edentatus*), Strongylidae (*Strongyloides westeri*), Trichostrongylidae (*Trichostrongylus axei*), Ascarididae (*Parascaris equorum*) e Oxyuridae (*Oxiuris equi*), oltre a un vastissimo gruppo di generi di classificazione ancora incerte ai quali viene comunemente attribuito il nome di cyathostomine; tra i cestodi quello a maggiore diffusione nelle zone temperate è l'*Anoplocephala perfoliata* (Casarosa L., 1985).

I farmaci ad attività antielmintica rappresentano indubbiamente gli strumenti più validi, anche se non necessariamente gli unici, per il controllo di queste parassitosi.

Obiettivo dello studio è di confermare o meno, in condizioni di campo, l'efficacia e la tollerabilità di pyrantel pamoato 20% (granulato per uso orale - STRIKE[®], Acme) nei confronti di naturali infestazioni elmintiche da Strongili Intestinali (SI) nel cavallo, in accordo ai requisiti specificati nelle Linea Guida CVMP/VICH/832/99 "Efficacy requirements for anthelmintics: overall guidelines" e CVMP/VICH/833/99 "Efficacy of anthelmintics: specific recommendation for equines", che richiedono una riduzione di almeno il 90% delle uova dei parassiti a seguito del trattamento.

Il pyrantel è un derivato imidazotiazolico che viene commercialmente preparato come sale tartrato o pamoato; le sue caratteristiche di scarsa idrosolubilità ne limitano l'assorbimento a livello intestinale favorendone l'efficacia lungo tutto il decorso del tubo gastroenterico. Sia nei nematodi che nei vertebrati il pyrantel si comporta da agente di blocco neuromuscolare di tipo depolarizzante. La paralisi dell'elminta si ritiene dovuta ad una contrazione della sua muscolatura proprio come avviene per azione dell' ACh. Il pyrantel sebbene più lento dell' ACh nel produrre la contrattura, è 100 volte più potente del neurotrasmettitore, il cui effetto è facilmente reversibile, mentre l'azione di questa tetraidropirimidina appare molto duratura (Adams H.R., 1999).

MATERIALE E METODI - Lo studio per valutare l'efficacia è stato condotto su soggetti che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione: cavalli di entrambi i sessi, peso pari o superiore a 200 kg ed età superiore a 3 mesi; esame copromicroscopico positivo per la presenza di parassiti trattabili; intervallo intercorso dall'ultimo eventuale trattamento con farmaci antielmintici di almeno tre mesi.

In base a tali requisiti sono stati quindi complessivamente selezionati 40 cavalli dei 56 monitorati nei quali è stata diagnosticata 5 giorni prima del trattamento la presenza di almeno 200 uova per grammo di feci (upg) di SGI, tramite esami copromicroscopici quantitativi (McMaster). In particolare sono stati trattati 28 cavalli con pyrantel pamoato 20% (granulato per uso orale in un'unica dose giornaliera di 20 mg di pyrantel pamoato, pari a 6,94 mg di pyrantel base/kg p.v., pari a una busta da 25 g di granulato/250 kg p.v.) (Strike[®], ACME), mentre ad altri 12 è stato somministrato sempre per via orale del placebo. L'assegnazione ai gruppi di trattamento è stata operata a random.

Tutti i cavalli selezionati per l'intera durata della prova hanno continuato ad avere a disposizione le aree pascolative di cui usufruivano in precedenza.

Ai giorni 7, 14, 30 venivano quindi riprelevate direttamente dall'ampolla rettale di ogni soggetto in prova le feci per le analisi quali-quantitative secondo le modalità precedentemente descritte e verificato lo stato di salute dei cavalli e l'eventuale insorgenza di eventi avversi.

Variabile di efficacia presa in considerazione è stata la riduzione delle uova di SI presenti a tempo G 0 in corrispondenza di almeno uno dei prelievi di feci nel corso della prova; la percentuale di riduzione è stata calcolata confrontando gli esiti degli esami copromicroscopici quantitativi ai tempi previsti dal protocollo.

Per il calcolo dell'efficacia, è stata utilizzata la seguente formula per valutare riduzione della emissione media di upg (RUPG), secondo le linee guida fornite dalla World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (Duncan et al., 2002), per valutare l'efficacia degli antelmintici negli equini:

$$\% \text{ di efficacia} = \frac{MG(G 0) - MG(Gx)}{MG(G 0)} \times 100\%$$

dove:

MG = media geometrica delle upg

G 0 = giorno della somministrazione del farmaco

x= giorno post trattamento (7, 14, 30)

La persistenza dell'efficacia è stata valutata attraverso il controllo dei due gruppi ai diversi tempi (G 0, G 7, G 14, G 30) della prova mediante il confronto dei ranghi medi di upg con il test non parametrico per ranghi U di Mann-Whitney.

La tollerabilità a questi trattamenti è stata valutata mediante: analisi dei sintomi di malessere rilevati durante lo studio; analisi degli eventi avversi occorsi durante lo studio.

Al tal fine il granulato è stato somministrato alla dose giornaliera di 120 mg di pyrantel pamoato/kg di peso, pari a 41,64 mg di pyrantel base/kg di peso, in unica somministrazione insieme a dell'avena, pari ad una dose sei volte superiore a quella preconizzata nelle infestazioni da vermi tondi (20 mg/kg di pyrantel pamoato pari a 6,4 mg di pyrantel base per kg di peso). Tale somministrazione ha avuto cadenza giornaliera ed è stata ripetuta per 3 giorni consecutivi a 6 cavalle di razza Anglo Arabo Sarda di età variabile dagli 8 ai 20 anni, di cui 2 gravide. Le cavalle sono state ricoverate in box per l'intera durata della sperimentazione.

Su ogni animale è stata valutata la tollerabilità generale e locale del farmaco mediante esame obiettivo generale e particolare effettuato mediante visita clinica 4 ore dopo ogni somministrazione secondo il seguente calendario:

- giorno 1°: prima somministrazione, visita dopo 4 ore;
- giorno 2°: seconda somministrazione, visita dopo 4 ore;
- giorno 3°: terza somministrazione, visita dopo 4 ore;
- giorno 8°: visita dopo 5 giorni dalla terza somministrazione;
- giorno 10°: visita dopo 7 giorni dalla terza somministrazione.

Le visite comprendevano l'esame obiettivo generale delle condizioni cliniche dei cavalli e l'esame obiettivo particolare dell'apparato gastroenterico, rilevando qualsiasi eventuale alterazione delle grandi funzioni organiche o l'instaurarsi di patologie a carico dell'intestino (enteriti, dolori colici, diarrea, tenesmo), e la comparsa di eventi avversi.

Particolare attenzione è stata posta al rilievo dell'eventuale comparsa dei classici sintomi da intossicazione acuta da pyrantel riportati nella letteratura scientifica internazionale, quali tachipnea, sudorazione profusa e atassia (Adams H.R., 1999).

RISULTATI E DISCUSSIONE – Tutti i soggetti trattati hanno sempre ingerito l'intero dosaggio del granulato a base di pyrantel somministrato. Nella Tabella n. 1 e nel Grafico 1 sono riassunti i risultati dell'elaborazione dei dati ottenuti con gli esami copromicroscopici effettuati sui cavalli inclusi per la prova di valutazione di efficacia del gruppo trattati con pyrantel granulato al 20% e del gruppo controlli ai giorni -5, 0, 7, 14 e 30.

Dopo il trattamento (giorno 0) il gruppo trattati ha presentato il seguente livello di efficacia indicato con la RUPG:

giorno 7 - RUPG=99,16%; giorno 14 - RUPG=99,42%; giorno 30 - RUPG=99,30%.

L'efficacia del farmaco si mantiene costante fino a 30 giorni dopo il trattamento, mentre nel gruppo controlli non si hanno variazioni di emissione media di upg nel periodo dello studio (Grafico 1).

Tutti i soggetti, ad eccezione di un unico cavallo, hanno presentato RUPG > 95% in almeno uno dei giorni di controllo coprologico.

Nella Tabella 2 sono riportati i risultati del confronto statistico delle medie di emissione di upg fra trattati e controlli nei vari giorni, effettuato tramite il test non parametrico per ranghi U di Mann-Whitney. Si può notare come prima del trattamento (giorni -5 e 0) l'emissione media di upg da parte dei due gruppi non è significativamente diversa ($p > 0.05$),

mentre nei giorni post trattamento (7, 14 e 30) la media di emissione upg del gruppo trattato è significativamente minore del gruppo di controllo ($p < 0.001$).

Durante questa fase dello studio non si sono mai riscontrati eventi avversi, o reazioni avverse al farmaco.

La prova di tollerabilità, sia generale che locale, effettuata per tre giorni consecutivi con 120 mg di pyrantel pamoato / kg di peso, pari a 41,64 mg di pyrantel base/kg di peso non ha permesso di rilevare alcun sintomo di intossicazione acuta da pyrantel, quali fenomeni di tachipnea, tachicardia, sudorazione profusa ed atassia, così come nessuna alterazione delle grandi funzioni organiche o l'instaurarsi di patologie a carico dell'intestino (enteriti, dolori colici, diarrea, tenesmo) o la comparsa di qualsiasi altra reazione avversa alla somministrazione del farmaco.

Tutti i cavalli durante e dopo il trattamento hanno presentato buone condizioni di salute.

I risultati ottenuti evidenziano che la somministrazione del farmaco testato in un'unica dose giornaliera per via orale al dosaggio di una busta da 25 g di granulato/250 kg p.v./die (20 mg di pyrantel pamoato, pari a 6,94 mg di pyrantel base/kg p.v./die) è risultata in grado di ridurre di oltre il 99% l'emissione delle uova degli SGI nei cavalli durante tutte le fasi dei controlli successivi al trattamento (Giorno 7, 14 e 30), mentre nei soggetti controllo tale parametro non ha subito alcuna variazione significativa.

Inoltre il trattamento sia alle dosi terapeutiche, quanto a quelle pari a sei volte quella preconizzata nelle infestazioni da vermi tondi per tre giorni consecutivi (120 mg di pyrantel pamoato / kg di peso, pari a 41,64 mg di pyrantel base/kg di peso) è risultato ben tollerato e sicuro in tutti i cavalli trattati e non si sono verificati eventi avversi o sintomi di malessere in alcun soggetto incluso nello studio.

CONCLUSIONI - I valori di efficacia del farmaco testato dimostrano un'assenza di fenomeni di farmacoresistenza, per cui il Pyrantel granulato al 20% costituisce ancora un valido presidio terapeutico per il controllo delle SI dei cavalli, così come evidenziato recentemente anche in altre nazioni (Várady et al., 2000), in considerazione anche della facilità di somministrazione che non prevede alcuna azione di contenzione dei cavalli trattati e della sicurezza del prodotto anche nelle fattrici gravide.

In considerazione dei parametri di efficacia e tollerabilità ottenuti, quindi il pyrantel granulato al 20% (Strike[®], ACME) può essere inserito validamente nei piani terapeutici annuali di scuderia alternando questo farmaco con altri quali ad esempio i lattoni macrociclici indispensabili nel periodo autunno invernale per il controllo anche delle gasterofilosi (Garippa G. et al., 1991).

Tale rotazione potrebbe trovare una giusta collocazione ad esempio somministrando il pyrantel granulato al 20% a dosaggio doppio in primavera, fruttando così anche l'azione di questa molecola nei confronti degli Anoplocefalidi (EMSI, 1999, a; Imrie H e Jacobs D.E., 1987), che proprio in questa stagione si segnalano con prevalenze maggiori (Scala A. et al., 2001).

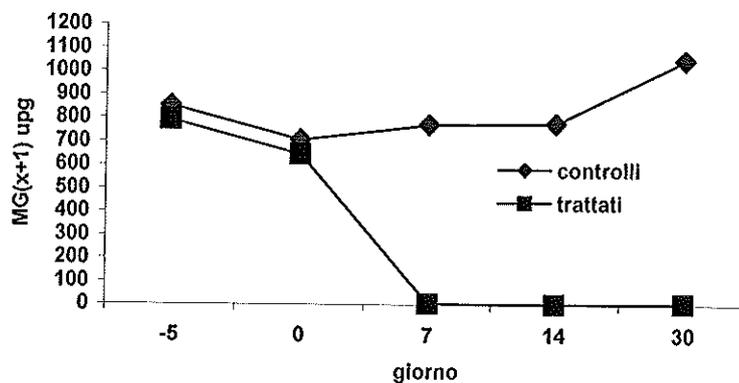
Tabella 1 – Statistica descrittiva: upg nei cavalli dei gruppi trattati e controlli.
 Table 1 -

Gruppo	Giorno	UPG					
		minimo	massimo	media aritmetica	dev.stand.	Media geometrica (x+1)	mediana
Controlli n=12	-5	240	3690	1195	1067	852	915
	0	120	2790	958	720	706	825
	7	150	3600	1093	991	773	750
	14	300	3150	998	806	778	810
	30	510	1800	1155	497	1048	1155
Trattati n=28	-5	150	3300	1016	680	792	870
	0	120	3030	924	763	645	645
	7	0	120	19	27	5.4	0
	14	0	120	23	39	3.7	0
	30	0	150	29	49	4.5	0

Tabella 2 – Confronto fra emissione media di upg nei gruppi trattati e controlli
 Table 2 -

Giorno	gruppo	Rango medio	significatività
-5	controlli	20,67	p=0.965
	trattati	20,43	
0	controlli	21,42	p=0.760
	trattati	20,11	
7	controlli	34,50	p=0.000
	trattati	14,50	
14	controlli	34,50	p=0.000
	trattati	14,50	
30	controlli	34,50	p=0.000
	trattati	14,50	

Grafico 1 - Media geometrica (x+1) delle upg nei due gruppi
 Graphic 1 -



RINGRAZIAMENTI – Si ringrazia il Sig. Mario Salvatore Nieddu per la preziosa collaborazione tecnica prestata.

BIBLIOGRAFIA - Adams H.R., 1999. Farmacologia e terapeutica veterinaria. Ed., EMSI, Roma, 1009 pp.. Adams H.R., 1999, a. Farmacologia e terapeutica veterinaria. H.R. Adams Ed., EMSI, Roma, 1010 pp.. Casarosa L., 1985. Parassitologia degli animali domestici. Ed. Ambrosiana, Milano, 193 pp., 199 pp.. Duncan J. L., Abbott E. M., Arundel J. H., Eysker M., Klei T. R., Krecek R. C., Lyons E. T., Reinemeyer C., Slocombe J. O. D., 2002. World association for the advancement of veterinary parasitology (WAAVP): second edition of guidelines for evaluating the efficacy of equine anthelmintics. *Veterinary Parasitology*, 103(1-2, 3), 1-18. Garippa G., Arru E., Puddu P., 1991. Vantaggi del trattamento antiparassitario autunno-invernale degli equini. *Atti 45° Congr. S.I.S.Vet.*, 45, 1339-1341, Altavilla Milicia (PA), 25-28 settembre. Genchi C., Di Sacco B., Traldi G., Bogara B., Quintavalla F., 1992. Prime osservazioni in Italia sulla resistenza dei piccoli strongili del cavallo (*Cyathostominae*) ai benzimidazolici ed efficacia del pyrantel pamoato. *Ippologia*, 3(2), 77-88. Imrie H e Jacobs D.E., 1987. Prevalence of horse tapeworm in North London and Hertfordshire. *Veterinary Record*, 120, 304. Scala A., Montinaro S., Pintori A., 2001, Epidemiologia delle infestioni da anoplocefalidi negli equini in Sardegna. *Atti 55° Congr. S.I.S.Vet.*, 55, 197-198, 2001, Rimini, 20-22 settembre. Várady M., Konigová A., Corba J., 2000. Benzimidazole resistance in equine cyathostomes. *Veterinary Parasitology*, 94, 67-74.