

STRATEGII PENTRU CONTROLUL ANTIHELMINTIC AL STRONGILIDOZEI ECVINE

ANTHELMINTIC CONTROL STRATEGIES FOR EQUINES STRONGYLIDOSIS

Mihai Cernea

Facultatea de Medicină Veterinară Cluj-Napoca

Cuvinte cheie: *chimiorezistență, antihelmintice, tratament*

Key words: *resistance, anthelmintic, treatment*

Abstract

Equine strongylidosis study is a world - wide highly important topic due to the serious consequences this disease can induce both by symptomatology and by decreasing physical capacity of animals. Strongyls presence may modify behavior, fertility, physical condition, organism development through maturity, decreases resistance to other pathogen agents and may even become the cause of death. Due to extension and prejudices these diseases can inflict, diagnosis of parasite invasions has to be made even for those with sub-clinical evolution. This diagnosis must be followed by exact identification of the etiological agent involved as well as its genetical, biological and ecological characteristic, and also the possible resistance to specific medication, taking in to account the selection of certain antiparasitary medicine with enhanced efficacy. Regardless of the medicine or dehelminthization programme used, systematic investigation of resistant helminthes populations must constitute a *sine qua non* condition in modern parasitology.

Ecvinele, această specie atât de importantă, în plină epocă a automatizării și cibernetizării, a evoluției economiei de piață, nu și-a pierdut locul în multe domenii ale agriculturii, transporturilor, sportului, artei, etc, prin capacitatea de tracțiune, aptitudine și comportament. Este recunoscut faptul că ecvinele ocupă și vor deține în viitor un rol important în istoria omenirii în cadrul ecosistemelor, a echilibrului acestora, prin calitățile biologice, morfofuncționale atât de utile societății (Șuteu, 1994).

Pe plan internațional, studiul strongilidozelor la ecvine este un subiect de actualitate datorită faptului că aceste afecțiuni pot avea repercusiuni grave cauzate atât de simptomatologia, dar mai ales de scăderea capacității fizice a animalelor. Astfel, prezența strongililor poate altera comportamentul, fertilitatea, condiția fizică, dezvoltarea organismului până la maturitate, scade rezistența la alți agenți patogeni și poate deveni chiar cauza mortalității. Deși una dintre primele descrieri mai exacte a strongilidozei la cabaline datează de la sfârșitul secolului 19 (Mehlis, 1831 citat de Lichtenfels, 1975; Schoenleber, 1909), iar datele referitoare la această boală s-au acumulat în mod considerabil până în prezent, totuși controlul acestei boli ridică încă mari probleme specialiștilor. Numărul mare de specii, ontogeneza variabilă și problemele legate de diagnostic, fac ca această parazitoză să reprezinte o

permanentă provocare atât pentru parazitologi cât și pentru proprietarii de cabaline. În plus, problemele legate de apariția rezistenței la antihelmintice și costurile ridicate pentru descoperirea de noi molecule antiparazitare (inclusiv costurile adiacente necesare pentru controlul reziduurilor medicamentoase în produse ce intră în consumul uman - în țările în care carnea de cal este consumată), determină găsirea unor noi modalități de abordare a acestei boli în ceea ce privește diagnosticarea, tratamentul și profilaxia.

Pentru crescătorul de cabaline prețul acestei boli include costul direct al produsului antihelmintic precum și cel al asistenței medicale necesară pentru elaborarea și monitorizarea unui program de dehelmințizare, dar și costuri suplimentare datorate pășunatului restrictiv pe pășunile contaminate sau depozitării și sterilizării corespunzătoare a bălegarului provenit de la cabalinele infestate.

Rolul medicului veterinar este de a diagnostica corect boala și apoi de a recomanda crescătorului de cabaline ce produs să folosească și mai ales cum și când trebuie utilizat.

Trecerea de la administrarea medicamentelor antiparazitare la cabaline cu sonda nasoesofagiană, la medicamentele sub formă de pastă (electuare) în seringi a constituit o schimbare importantă pentru medicul veterinar practicant. În prezent orice

proprietar de cai poate să procure și să administreze produsele antihelmintice.

În această etapă rolul medicului veterinar este să conceapă pentru fiecare fermier o strategie de control a strongilidozelor, apoi să implementeze și să monitorizeze efectele acesteia. Pentru a realiza acest deziderat medicul veterinar trebuie să cunoască biologia parazitului, precum și farmacodinamia produselor folosite. Indiferent de substanța medicamentoasă sau de programul de dehelmintizare utilizat, investigarea sistematică a populațiilor de helminți chimiorezistenți trebuie să constituie o condiție *sine qua non* a parazitologiei moderne. În prezent, tendința mondială în ceea ce privește strongilidozele ecvinelor, o constituie găsirea de noi metode de control a nivelului de infestație și în nici un caz de eliminare totală a acestora, acest din urmă scop fiind considerat de foarte mulți cercetători ca fiind total nerealist (Monahan, 2000).

Protecția sanitară a mediului exterior se poate realiza printr-un complex de măsuri generale care vizează întreruperea căilor de dispersare a elementelor invazionale, igiena din adăposturi, biosterilizarea materiilor fecale. Este recomandată dezinfecția săptămânală a adăposturilor pentru cabaline. În cazul preparatelor folosite la dezinfecția adăposturilor este recomandat ca acestea să fie aplicate la temperaturi ridicate pentru a accentua efectul ovocid și larvicid. Văruirea adăposturilor are ca efect și distrugerea larvelor, influențând favorabil starea de sanitație (Suteu, 1994).

Asigurarea la pășunat a unor bazine cu apă potabilă, cu o lungime suficient de mare care să permită adăparea în condiții optime a efectivului, asanarea bălților și funcționalitatea adăpătorilor automate, concură la diminuarea riscului de contaminare. Furajele provenite de pe suprafețele infestate se vor folosi doar uscate, tineretul cabalin va fi hrănit doar cu furaje de calitate provenite de pe pășuni necontaminate sau cu un grad redus de contaminare, cu un aport suplimentar de vitamine și minerale. Trebuie evitat pășunatul animalelor tinere pe pășuni care au fost folosite anterior de cabalinele adulte.

Fertilizarea pășunilor naturale sau cultivate cu îngrășăminte organice să se facă

doar după biosterilizarea acestora. Aplicarea sistemului de pășunat rotativ cu revenirea animalelor după 2-3 luni sau folosirea alternativă a pășunilor de către alte specii (bovine și ovine), reduc substanțial riscul contaminării. Un rol important în asanarea suprafețelor de pășunat revine aplicării îngrășămintelor chimice.

Metoda aplicării a două dehelmintizări cu ivermectine, în lunile mai și iunie, la cabalinele aflate la pășunat, a fost urmată în toamnă de reducerea de aproximativ șapte ori a poluării pășunii față de a grupului martor, această strategie ducând la diminuarea riscului contaminării (Herd, 1995).

Dehelmintizările de necesitate sau profilactice vor fi efectuate în spații delimitate, care vor fi curățate și deparazitate după 4-6 zile de la efectuarea tratamentului. Un element important este reprezentat de obținerea de date cât mai precise despre ecologia și biologia acestor paraziți. Perioadele de eliminare masivă a ouălor sunt dependente de ciclul anual al dinamicii populațiilor de strongili, în particular de cyathostome.

Formele hipobiotice de cyathostome care au infestat organismele în perioada precedentă de pășunat și care își inhibă creșterea și evoluția în timpul iernii (octombrie-februarie), devin active la începutul primăverii (Ferte, 1987).

Același autor arată că variația sezonieră a eliminării ouălor de tip strongil, se traduce direct asupra incidenței larvelor infestante (L3), a căror eliminare este mai crescută primăvara și toamna.

Situația epidemiologică a strongilidozelor, pe plan mondial relevă faptul că strategiile de control adaptate urmăresc reducerea patogenității, a consecințelor economice și limitarea infestațiilor, nefiind încă posibilă eradicarea lor (Bussieras și Chermette, 1995).

În zonele contaminate, pentru neutralizarea surselor de poluare este necesară luarea de măsuri care trebuie să țină cont de controlul efectivelor de cabaline, depistarea și dehelmintizarea periodică în sezonul de primăvară și toamnă, urmărindu-se distrugerea elementelor infestaționale din materiile fecale, purin și așternut. Controlul și carantinizarea ecvinelor nou introduse în

efectiv conferă posibilitatea depistării și tratării subiecților infestați.

Rezultate bune se pot obține printr-un tratament profilactic succesiv a tuturor ecvinelor, în special în perioada de pășunat, prin trei intervenții terapeutice la un interval de 21 de zile și apoi tratamente la intervale de 1-2 luni. O altă schemă terapeutică profilactică constă în dehelmintizarea bianuală a întregului efectiv începând cu mânjii în vârstă de 3-4 luni, tineretul și adulții, cu 10-14 zile înainte de scoaterea pe pășune și toamna la 14 zile de la reintroducerea în adăposturi (Suteu și Cozma, 2004a, 2004b).

Protecția sanitară a mediului exterior se poate realiza printr-un complex de măsuri generale care vizează întreruperea căilor de dispersare a elementelor invazionale, igiena din adăposturi, biosterilizarea materiilor fecale. Este recomandată dezinfecția săptămânală a adăposturilor pentru cabaline.

Referitor la preparatele folosite pentru dezinfecția adăposturilor se recomandă ca acestea să fie aplicate la temperaturi ridicate pentru a accentua efectul ovocid și larvicid.

Văruirea adăposturilor are ca efect și distrugerea larvelor de pe suprafețe, influențând favorabil starea de sanitație.

Asigurarea la pășunat a unor bazine cu apă potabilă, cu o lungime suficient de mare încât să permită adăparea în condiții optime a efectivului, asanarea bălților și funcționalitatea adăpărilor automate, concură la diminuarea riscului de contaminare. În urma analizei datelor prezentate obiectivele unui program cuprinzător de combatere în strongilidoze la cabaline trebuie să aibă în vedere următoarele aspecte:

- reducerea numărului de larve infestante de cythostoma de pe pășune prin reducerea numărului de ouă eliminate prin fecale de către caii purtători;
- reducerea numărului de tratamente antihelmintice destinate scăderii numărului de ouă eliminate, astfel încât să se întârzie sau să se evite instalarea rezistenței în cadrul populațiilor de cyathostome;
- combaterea infestațiilor parazitare secundare, prin schimbarea antihelminticului utilizat în prima fază și lărgirea spectrului de activitate al noului compus antiparazitar, atunci când este necesar.

Costurile unui program de combatere parazitara includ costul direct al antihelminticelor, costurile activității veterinare de proiectare și monitorizare a eficienței combaterii, precum și cele legate atât de administrarea antihelminticului cât și de activitatea auxiliară privind rotația pășunilor, împrejmuirea cu gard a unor zone sau folosirea gunoierului de grajd ca îngrășământ.

Oricum, beneficiile nu sunt prea evidente pentru proprietarul de cai sau fermier, însă acestea includ îmbunătățirea performanței cailor, utilizarea mai bună a hranei precum și scăderea incidenței unor afecțiuni, cum ar fi colica. Evidențierea unor semnale sezoniere recepționate de către larvele din mucoasă, sugerează păstrarea în evoluție a unei funcții care întârzie dezvoltarea larvelor în adulți fertili, până în momentul în care condițiile de mediu pot să favorizeze dezvoltarea din ouă a larvelor infestante pe pășune.

Această situație se manifestă toamna și iarna printr-o creștere relativă a procentului stadiilor hipobiotice și închistate însoțită de o scădere a procentajului stadiilor intralumenale. Spre sfârșitul iernii și primăvara devreme, crește proporția stadiilor intralumenale, însă niciodată atât încât să atingă o majoritate din totalul populației de cyathostome; există întotdeauna o populație mai semnificativă de cyathostome care așteaptă să se dezvolte în mucoasă și apoi în adulți prezenți în lumen (Monahan, 2000).

Există, de asemenea, dovezi ale unor semnale fizice sau biologice primite de către larvele din mucoasă, care pot fi demonstrate prin îndepărtarea stadiilor intralumenale în urma tratamentelor cu antihelmintice.

Gibson (1953) a realizat un studiu pe ponei care au pășunat, după care au fost introduși într-o bază liberă de paraziți unde reinfestarea nu era posibilă.

Acești ponei au fost infestați cu cyathostome în mod natural, în timpul pășunatului, apoi tratați cu fenotiazină, un antihelmintic capabil să îndepărteze stadiile intralumenale fără însă a avea efect asupra larvelor din mucoasă.

Îndepărtarea adulților a semnalat unei părți a stadiilor din mucoasă să-și încheie dezvoltarea și să ocupe nișa vacantă din lumen. Gibson a aplicat tratamente repetate

și a descoperit că populația de la nivelul mucoasei era suficientă, astfel încât să reumple lumenul intestinal pentru cel puțin 30 de luni de captivitate, în condiții libere de paraziți. Acest studiu are importanță pentru medicii veterinari din două motive:

1. larve viabile vor fi prezente în mucoasă ani de zile după ingestie;
2. izbucnirea cyathostomozei larvare clasice a fost asociată cu tratamente antihelmintice recente, eficiente pentru îndepărtarea stadiilor intralumenale.

Aplicarea unor astfel de tratamente cailor tineri la sfârșitul iernii sau primăvara devreme poate provoca izbucnirea bolii datorită generării unor semnale inadvertente de reluare a dezvoltării populației închistate de cyathostome.

Într-o astfel de situație se poate suspiciiona că semnalul sezonier pentru emergența larvelor închistate se asociază cu semnalul biologic al prezenței unei nișe vacante, ducând la potențarea unei condiții deja precare.

Un cal nu este în primejdie atâta vreme cât nu a acumulat o populație substanțială de larve în mucoasă, datorită expunerii la pășune. Cu toate acestea, medicul veterinar trebuie să fie conștient de acest potențial de inducere a urgenței al stadiilor de la nivelul mucoasei.

Combaterea și limitarea expunerii cailor la larvele infestante de pe pășune este posibilă și realizabilă printr-un program de combatere parazitara.

Este nevoie de un program de combatere cuprinzător și eficient pentru a preveni contaminarea masivă a pășunilor, prin tratamente antihelmintice strategice care să vizeze toate categoriile de vârstă, și nu țintite preferențial în direcția animalelor tinere și susceptibile.

Mulți proprietari de cai nu sunt conștienți de faptul că un animal mai bătrân în stare foarte bună de întreținere, poate fi sursă importantă ca eliminator de ouă care determină contaminarea pășunii, astfel încât decid în mod nejustificat reducerea cheltuielilor de dehelmintizare prin excluderea din program a unor cai, pe baza unei stări de sănătate aparent foarte bune.

Medicului îi revine sarcina de a-și educa clienții astfel încât să perceapă programul dintr-o perspectivă mai largă, care cuprinde

managementul pășunilor în beneficiul sănătății întregului efectiv, aspect mai important decât tratamentul individual.

Tratamentele direcționate doar spre animalele tinere, controlează nivelurile adulților din lumen, însă nu pot să asigure o protecție corespunzătoare față de acumularea unui mare număr de larve închistate.

Această încărcătură de larve poate afecta absorbția nutrienților de-a lungul sezonului de pășunat, să ducă la încetinirea creșterii sau să determine cyathostomoza larvară acută, înaintea următorului sezon de pășunat.

Medicii veterinari pot reduce numărul tratamentelor și costurile totale ale unui program antihelmintic prin sincronizarea tratamentelor cu perioadele de coproeliminare maximă. Ținând cont de aceasta, medicii pot lua în considerare modul în care climatul local și condițiile meteorologice vor afecta procesul dezvoltării ouălor sau supraviețuirea larvelor pe pășune. Acestea vor indica cele mai benefice perioade pentru instituirea măsurilor intensive de combatere antihelmintică.

Pentru orice cal de pe pășune, există două surse de larve infestante de cyathostome: cele L₃ din sezonul anterior care au supraviețuit pe pășune și cele care se dezvoltă *de novo* din ouă ajunse pe pășune o dată cu fecalele.

Aceste ouă sunt produse de adulți dezvoltați recent în lumen, derivați din larvele din mucoasă. Medicii ar trebui să presupună că toți caii vor disemina ouă o dată cu fecalele în fiecare primăvară și să anticipeze că cei sub 6 ani pot să prezinte, în această perioadă, niveluri crescute ale OPG.

Caii mai bătrâni, chiar dacă vor avea o încărcătură larvară mai scăzută și în consecință niveluri mai scăzute ale OPG, constituie de asemenea o sursă de contaminare a pășunii. În aceeași ordine de idei, medicii pot să presupună că vor surveni anumite grade de reinfestare cu larve care au supraviețuit peste iarnă pe pășune, iar caii mai tineri vor fi cei mai expuși la această sursă de reinfestare.

Aceste larve însă, nu vor fi abundente până când temperatura nu va fi optimă

desfășurării activității lor metabolice (Cohen și colab., 1999).

Așa cum s-a mai menționat, larvele de cyathostome se dezvoltă din ouăle de tip strongil eliminate o dată cu fecalele, până la stadiul infestant L_3 .

Oul și stadiile L_1 și L_2 sunt mai sensibile la condițiile neprielnice de mediu decât larvele L_3 . Ouăle eliminate în perioadele cu temperaturi scăzute se dezvoltă foarte încet însă, o parte însemnată a acestora vor supraviețui și se vor dezvolta, în timp ce ouăle eliminate în condiții de căldură și uscăciune, au puține șanse să se dezvolte până la stadiul infestant L_3 .

Ambele stadii L_1 și L_2 sunt mai susceptibile la uscăciune decât L_3 , acesta fiind protejat de cuticula rămasă de la L_2 .

Temperaturile mai scăzute, din sezonul de iarnă și primăvară, se asociază de obicei cu umiditatea crescută favorabilă supraviețuirii și dezvoltării stadiilor L_1 și L_2 . Importanța acestui aspect constă în faptul că reducerea OPG, datorită tratamentelor antihelmintice, este cea mai primejdioasă în timpul perioadelor care favorizează dezvoltarea ouălor în larve infestante L_3 , și mai puțin critică în perioada în care căldura și uscăciunea vor deshidrata ouăle și larvele.

Efectuarea tratamentelor antihelmintice în perioada timpurie a sezonului de pășunat este esențială pentru a preveni contaminarea masivă a pășunii (Hutchens și colab. 1999).

Aceste aspecte relevă importanța coordonării tratamentelor antihelmintice cu practicile de management al pășunii. Tratamentele menite să reducă eliminările de ouă în timpul primăverii și la începutul verii (de exemplu în zonele cu climă temperată) sunt esențiale, deoarece condițiile de mediu favorizează dezvoltarea larvară până la L_3 .

Tratamentele din timpul perioadelor foarte calde și uscate sunt mai convenabile, în termeni de eficacitate antihelmintică sau în privința eliminărilor de ouă, deoarece:

1. un procent mai redus din orice categorie de ouă eliminate vor ajunge în stadiul de larve protejate L_3 ;
2. larvele infestante L_3 care se vor dezvolta vor avea o durată de viață mai scurtă în timpul perioadei călduroase datorită epuizării rezervelor limitate de energie (Johnstone, 1998).

Reținerea cuticulei larvelor de stadiul L_2 protejează larvele L_3 împotriva deshidratării, însă în același timp împiedică hrănirea lor suplimentară. Larvele infestante L_3 care se găsesc pe pășune, în timpul iernii și primăvara devreme când temperaturile sunt scăzute, supraviețuiesc perioade relativ lungi datorită ratei metabolice scăzute, dependente de temperatură.

Păstrarea liberă a unei pășuni în timpul toamnei și folosirea ei primăvara este o metodă de prelungire a acestui timp și de reducere a numărului de larve L_3 care supraviețuiesc.

Un alt obiectiv al programului strategic de combatere trebuie să vizeze reducerea numărului total de tratamente antihelmintice efectuate pe perioada unui sezon de pășunat. Medicii pot să-și planifice tratamentele antihelmintice în funcție de sezoanele care implică cele mai multe motive sau beneficii, luând în considerare condițiile climaterice locale sau practicile de gospodărire a pășunilor (irigațiile, grăpatul sau împrăștierea bălegarului), care pot fi în legătură cu dezvoltarea sau supraviețuirea larvelor infestante.

Evident, cu cât prin fecale se elimină mai puține ouă, cu atât se vor dezvolta mai puține larve, tot astfel, medicii pot să profite de eventualitatea unui nivel scăzut al eliminărilor în cazul câtorva subiecți, în timpul perioadelor nefaste pentru larve, cu scopul de a reduce numărul total de tratamente antihelmintice.

Este recomandat ca medicii să determine momentul în care se instalează în regiunea respectivă cele mai dezavantajoase condiții pentru dezvoltarea larvară, astfel încât acesta să constituie momentul de referință pentru implementarea unei astfel de strategii.

În terapia strongilidozelor se pot folosi diverse preparate ale căror eficacitate se referă la stadiile larvare și/sau imaginale. Terapia actuală se bazează în principal pe folosirea derivaților pro-benzimidazoli (P-BZ) și benzimidazoli (BZ), a tetrahidropirimidinelor (ex. pamoatul de pyrantel) și a lactonelor macrociclice (ex. ivermectina și moxidectina)(Tabelul 1.).

Derivații benzimidazoli (BZ) și pro-benzimidazoli au fost introduși la începutul anilor 60, fiind folosiți pe scară largă.

Indicația producătorilor era de a se repeta tratamentul la fiecare 4-6 săptămâni, ținând cont de perioada prepatentă și de faptul că numărul de ouă din fecale creștea după 4-8 săptămâni de la tratament (Johnstone, 1998).

Tabelul 1.

Specificitatea antihelminticelor în strongilidoze la ecvine

(Șuteu și Cozma, 1998)

Efficacy of anti-helminthic drugs on equine strongylosis

(Șuteu and Cozma, 1998)

Substanța	Doza mg/kg	Eficacitate			
		Strongili mari		Strongili mici	
		larve	aduți	larve	aduți
Febantel	6		+++	+++	
Thiabendazol	50	+++ ^[1]	+++	+++	
Oxibendazol	10		+++	+++	+++
Mebendazol	10		+++	+++	
Fenbendazol	7,5	+++ ^[2]	+++	+++	
Cambendazol	20		+++	+++	
Pyrantel-pamoat	19		+++	+++	+++
Avermectine	0,2	+++	+++	+++	+++

+++ = eficacitate foarte bună;

^[1] = 440 mg/kg per os, 2 zile;

^[2] = 7,5 – 10 mg/kg per os, 5 zile

În prezent, pe plan mondial, terapia antihelmintică și în special a strongilidozelor se confruntă cu apariția tot mai accentuată a populațiilor chimiorezistente la fenotiazină, thiabendazol precum și alți derivați probendimidazoli și benzimidazoli (Moore, 2000). Insuccesul terapeutic a determinat utilizarea unor combinații medicamentoase (piperazina și fenotiazină; triclorfon și fenotiazină; diclorfos și morantel) sau a impulsioniat descoperirea de noi molecule medicamentoase față de care strongili rezistenți prezintă sensibilitate (Lyons și Drudge, 1999).

În urma studiilor de eficacitate și chimiorezistență, a diferitelor substanțe medicamentoase, în special asupra populațiilor de *Cyathostominae*, Food and Drug Administration (FDA), a inventariat și analizat diversele produse antihelmintice existente pe piața mondială.

Rezultatul acestor studii este redat în tabelul 2. Indiferent de substanța medicamentoasă sau de programul de dehelmintizare utilizat, investigarea sistematică a populațiilor de helminți chimiorezistenți trebuie să constituie o condiție *sine qua non* a parazitologiei moderne.

Tabelul 2.

Antihelmintice cu eficacitate asupra strongiliilor mici - *Cyathostominae*

(Johnstone, 1998)

Anti-helminthic drugs recommended to be used in infestation with small strongyls - *Cyathostominae*

(Johnstone, 1998)

Medicament	Doza mg/kgcorp	L3	L3	L4	L4	Adulți
		în hipobioză		în mucoasă	în lumen	
Oxibendazol	10	-	-	-	-	+++
Fenbendazol	10 timp de 5 zile	+++	+++	+++	+++	+ *
Oxifendazol	10	-	-	-	-	+ *
Febantel	6	-	-	-	-	+ *
Pyrantel pamoat	6,6	-	-	-	+++	+++
Pyrantel tartrat	14,4 continuu în furaj	-	-	+++	+++	+++
Ivermectin	0,2	-	-	-	+++	+++
Moxidectin	0,3	-	+++	+++	+++	+++

* = rezistență, + = eficiență parțială, +++ = eficiență ridicată
- = eficiență minimă

Analiza globală a structurii populației de strongili de la ecvinele din România a relevat preponderența substanțială a speciilor de strongili mici (subfamilia *Cyathostominae*), aceasta reprezentând 94,15%. Diferența a fost reprezentată de strongili mari aparținând subfamiliei *Strongylinae*, specia cea mai des întâlnită fiind *Strongylus vulgaris* cu 4,17% (Cernea, 2007).

Acest fenomen de reducere a ponderii infestației cu strongili mari a fost evidențiat de numeroși cercetători din întreaga lume. Deși din punct de vedere clinic, infestația cu strongili mari este mai bine cunoscută, totuși, prin studiul întreprins s-a evidențiat epidemiologia și rolul patogenetic al infestației cu strongililor mici. În prezent fenomenele clinice (colică, cahexie și diaree) asociate cu strongilidoza la cabaline sunt datorate, în mare măsură, infestațiilor cu strongili mici (Gawor, (2000); Tarigo-Martinie și colab., (2001); Velazquez și colab., (2001). Monahan (2000) sublinează faptul că scăderea infestației cu strongili mari se datorează medicației antihelmintice, la care aceștia sunt mult mai sensibili decât speciile aparținând genului *Cyathostomum*.

Intr-un studiu publicat de către Johnstone (1998) în SUA se evidențiază patogenitatea mărită a cyathostomelor, paraziți care de fapt contribuie în măsură foarte mare la simptomatologia strongilidozei

la cabaline, ponderea strongililor mari fiind din ce în ce mai mică, aproape insignifiantă.

Într-un studiu referitor la sensibilitatea strongililor mici la medicația antihelmintică, Johnstone, (1998) arată că doar FBZ are acțiune asupra formelor larvare (L_3) aflate în hipobioză. Asupra formelor larvare L_3 și L_4 din mucoasă și lumenul intestinal, eficacitatea este ridicată și în cazul utilizării moxidectinului. În schimb, oxiabendazolul, oxfendazolul, febantelul, pirantelul (pamoat sau tartrat) și ivermectina nu au nici o acțiune asupra larvelor de stadiul trei aflate în hipobioză sau libere în lumenul intestinal.

Toate substanțele active amintite anterior, au în schimb, eficacitate ridicată asupra formelor adulte. Această sensibilitate redusă la medicația antihelmintică asupra strongililor mici, generează o problemă deosebit de gravă din punct de vedere al stării de sănătate a cabalinelor și a impactului economic. Lipsa unei medicații cu adevărat eficiente asupra strongililor mici, combinată cu folosirea nejustificată și fără discernământ a produselor anthelmintice existente, are ca efect direct selectarea unor sușe de strongili deosebit de rezistente la majoritatea substanțelor utilizate. Acest fenomen, combinat cu circulația obișnuită (uneori la nivel mondial) a cabalinelor, determină contaminarea unui areal extrem de extins, imposibil de controlat și de decontaminat.

Tinând cont de tendința actuală de cercetare și respectiv, de apariție de noi molecule medicamentoase antihelmintice, situația este cu atât mai gravă, deoarece posibilitățile de contracarare a răspândirii populațiilor de strongili chimiorezistenți sunt destul de limitate.

Dintr-un studiu realizat în 22 de localități din România s-a remarcat că majoritatea efectivelor de cabaline, sunt dehelmintizate cu produse pe bază de ABZ sau combinații ale acestuia cu triclorfon și relativ sporadic cu FBZ sau MBZ. Frecvent este utilizat triclorfonul în tratamentul strongilidozei la cabaline, cu toate că acest medicament nu are acțiune farmacologică asupra strongililor. Doar în 18,18% din efectivele studiate este folosită în tratarea strongilidozei ivermectina, dar și aceasta sporadic, doar o mică proporție din cabalinele beneficiind de această medicație (Cernea, 2007).

Oricum, ivermectina acționează doar asupra formelor L_4 din lumen și asupra adulților care aparțin genului *Cyathostomum*, astfel încât, în condițiile în care cyathostomele sunt prezente în proporție de 94,15%, eficacitatea este destul de diminuată. Totuși utilizarea rațională a ivermectinei în tratamentul strongilidozei la cabaline, ar putea diminua substanțial numărul de strongili rezistenți la derivații BZ (Davies și Schwalbach, (2000); Klei și colab., (2001).

Opiniile cercetătorilor, referitoare la alternanța substanțelor medicamentoase cu scopul de a preveni instalarea fenomenului de chimiorezistență, nu sunt unanime.

Unii autori, ca de exemplu Le Jambre și colab. (1976), recomandau folosirea unui singur grup de antihelmintice până la primele semne de rezistență și doar după acest moment intervenția cu o altă familie medicamentoasă. Alții, cum ar fi Prichard (1990), consideră că a aștepta primele semne de eșec terapeutic înseamnă să nu se reacționeze decât atunci când genele alele de rezistență au atins deja o frecvență importantă.

Din acest motiv se recomandă rotația anuală a produselor antihelmintice utilizate în tratamentul helmintozelor, în plus realizându-se distrugerea sușelor rezistente.

Există o relație directă bine cunoscută, între frecvența tratamentelor și dezvoltarea rezistenței. Numeroase exemple de rezistență medicamentoasă la organismele protozoare sau metazoare atestă faptul că inducerea fenomenului de rezistență este o consecință evolutivă naturală - și deci inevitabilă - a utilizării medicamentelor și că intensitatea presiunii de selecție determină rapiditatea cu care apare și se dezvoltă (Lloyd și Soulsby, 1998).

Primele cazuri de rezistență medicamentoasă au fost semnalate în cazul efectivelor de animale de pe lângă centrele de cercetare parazitologică. La aceste animale de experiență, se administrau doze repetate de substanțe antihelmintice, eficacitatea tratamentului fiind ulterior controlată de o manieră sistematică prin examene coproscopice și prin bilanțuri parazitare după sacrificare.

Astfel de studii au permis detectarea foarte precoce a chimiorezistenței (Waller,

1985). Ulterior aceste observații au fost rapid urmate de cazuri de eșec terapeutic pe teren, în crescătoriile care utilizează un antihelmintic unic de manieră intensivă și continuă cu scopul de a menține un nivel de productivitate ridicat.

De exemplu, Barton (1983) compară eficacitatea levamisolului la ovinele care au beneficiat în ultimii doi ani de tratamente cu această substanță, cu frecvențe care merg de la 1 la 49 administrări pe an. Rezultatele examenelor coproscopice, efectuate anteterapeutic și posterapeutic la 8 zile de tratament, arată că loturile de animale cele mai frecvent tratate sunt cele care adăpostesc cei mai mulți paraziti, cu factori de rezistență foarte mari.

Kettle și colab. (1983) tratează problema în adevăratul sens al corelației pozitive care există între frecvența tratamentelor și prezența rezistenței. Într-adevăr, o presiune puternică de selecție poate mări rata rezistenței, dar în această situație crescătorul, sensibil la scăderea eficacității terapeutice, va avea tendința de a administra animalelor tratamente suplimentare pentru a remedia situația. În acest context se ridică întrebarea dacă rezistența este consecința și nu cauza acestor tratamente repetate!

De fapt, deși nu se poate disocia total cauza de efect, se pare că rezistența este mai degrabă o consecință decât o cauză a frecvenței mari a tratamentelor.

Dacă se studiază calendarele de dehelmintizare practicate în diferite țări sau diferite regiuni, se remarcă faptul că acolo unde intervalele dintre tratamente sunt foarte scurte se întâlnesc cazurile de rezistență cele mai acute (Papadopoulos și col., 2000).

În anumite regiuni din Australia, crescătorii aplică medicație antihelmintică turmelor de oi la intervale de trei săptămâni, uneori și mai des în cazul în care condițiile climatice de temperatură și mai ales de umiditate sunt favorabile ciclului paraziților, ajungându-se astfel la cel puțin 17 tratamente pe an. Comparativ, în Franța, în regiunile de creștere intensivă (Limousin, Vienne) unde au fost detectate unele cazuri de rezistență, oile sunt deparazitate numai de 2-4 ori pe an, primăvara și toamna, fiind deci puțin expuse riscului de rezistență. De fapt, problemele apar când tratamentele sunt administrate la intervale superioare perioadei prepatente,

astfel încât stadiile libere ajunse pe pășune reinfestează animalele și ating maturitatea sexuală înainte de tratamentul următor, întreținând astfel în populație o anumită proporție de indivizi sensibili. În schimb, acest lucru este imposibil când intervalul dintre tratamente este egal sau inferior perioadei prepatente. Dacă se aplică un astfel de program de deparazitare pe o perioadă suficient de lungă, totalitatea populației parazitare va fi puțin câte puțin selecționată în ceea ce privește rezistența.

În selectarea sușelor rezistente de helminți un rol important îl are interacțiunea dintre fixarea derivaților BZ pe tubulină, aceasta putând fi reversibilă sau ireversibilă.

De exemplu, la sușele rezistente de *Trichostrongylus colubriformis* și *Haemonchus contortus* asistăm la o diminuare a procesului ireversibil în favoarea procesului reversibil, această afinitate foarte scăzută rezultând în urma schimbărilor structurale din molecula de β -tubulină.

Roos (1990) a comparat genomurile și mai ales genele care codifică β -tubulina, din populațiile sensibile și rezistente de *Haemonchus contortus*. După clivajul AND-ului prin diferite enzime de restricție, apoi separarea prin electroforeză, au fost revelate printr-o sondă radiomarcată (constituită dintr-un fragment de genă care codifică β -tubulina) fragmentele unice.

În populația sensibilă sonda a revelat, în funcție de indivizii și enzimele de restricție utilizate, între două și șase fragmente cu greutate moleculară diferite. Variațiile între indivizi sunt ilustrative pentru polimorfismul genotipic în cadrul populației sensibile. În schimb, în populația rezistentă se constată o mai mare omogenitate a genotipurilor, fiind identificate doar două fragmente. Unul dintre aceste fragmente, de mărime de 9 kb, a fost prezent la toți indivizii rezistenți. Se constată astfel, restricția variabilității genetice în populația rezistentă în raport cu populația sensibilă.

Distribuția populației sensibile este mult mai heterogenă și o recuperează pe cea a populației rezistente, confirmând ideea că indivizii rezistenți există, chiar dacă frecvența este mai slabă, într-o populație normală. Același autor (Roos, 1990), a vrut să testeze ipoteza preexistenței genotipului rezistent, verificând dacă fragmentul de 9

kb, care pare să fie în relație directă cu fenotipul rezistent, exista înainte de apariția derivaților benzimidazoli pe piață. Astfel, el a reușit să identifice acest fragment în genomul unei populații conservate în laborator, care fusese izolată înainte de orice utilizare a produselor antihelmintice pe bază de derivați BZ. În plus au fost identificate șase puncte de mutație, care corespund aminoacizilor 56, 218, 231, 278, 328 și 331. Nu se știe care dintre aceste șase mutații este esențială pentru rezistență, deoarece locul de fixare al benzimidazolilor pe tubulină este necunoscut.

Dimpotrivă, se știe că regiunea situată în jurul zonei de clivaj prin chemotripsină facilitează asamblarea tubulinei și creșterea microtubulului (Roos, 1990).

Mutațiile identificate nu se situează în nici unul din locurile funcționale cunoscute, de aceea se presupune că locul de fixare al benzimidazolilor este probabil, alcătuit din mai multe domenii ale β -tubulinei, a căror apropiere în momentul retragerii moleculei formează o conformație specifică. În acest caz este foarte probabil ca mutațiile observate să antreneze modificări allostereice ale moleculei de β -tubulină, modificând astfel conformația în spațiul locului de fixare. Orice intervenție care vizează prevenirea selecției rezistenței va trebui să se concentreze în primul rând asupra factorilor operaționali, în măsura în care factorii genetici, biologici și ecologici sunt inerenți unei specii parazitare sau unei situații epidemiologice, neputând fi influențați decât cu mare greutate. Anchetele epidemiologice, precum și diversele studii efectuate în laborator permit enunțarea unor principii al căror efect ar trebui, pe termen mai lung sau mediu, să permită un control riguros al sușelor de strongili rezistenți.

Aceste recomandări vizează, nu numai modalitățile de tratament antihelmintic în sine, dar și măsurile care le însoțesc, cum ar fi modul de creștere și supravegherea epidemiologică. În acest sens, în alegerea unui produs antihelmintic pentru tratamentul strongilidozei la cabaline, trebuie acordată atenție deosebită tipului de substanță utilizată, dozelor administrate și frecvenței tratamentelor. În general, înainte de orice tratament antihelmintic, trebuie consultat medicul veterinar care este în măsură să stabilească diagnosticul de certitudine și să recomande medicația corespunzătoare.

Atunci când este posibil, se recomandă antihelmintice cu spectru îngust, axate pe specia parazită dominantă, cu scopul de a păstra eficacitatea produselor cu spectru larg. În acest fel, nu numai că aceste substanțe exercită, asupra populației parazitare, o presiune mică de selecție, dar în plus, costul tratamentului este substanțial diminuat. Când se constată infestații masive cu specii diferite de paraziți se recomandă utilizarea produselor antihelmintice cu spectru larg sau chiar combinații de antihelmintice cu moduri de acțiune diferite.

În plus, Donald (1982) remarcă faptul că aceste combinații reduc variabilitatea genetică a paraziților care supraviețuiesc tratamentului, iar prin acest fapt limitează considerabil capacitatea lor de a selecționa genele de rezistență și în special de rezistență multiplă.

În anchetele epidemiologice desfășurate în cele 22 de localități din România, a fost sesizat faptul că majoritatea cailor sunt dehelmintizați de către crescători, fără cântărirea prealabilă a animalului, astfel încât sunt foarte frecvente cazurile de subdozaj, și în special de supradozaj medicamentos. Utilizarea altor doze decât cele recomandate de producător constituie un factor determinant în apariția fenomenului de rezistență. Utilizarea unor doze neadecvate poate rezulta și atunci când în tratamentul strongilidozei la cabaline sunt utilizate produse medicamentoase indicate de producători pentru alte specii (bovine, ovine). O altă problemă importantă în lupta împotriva fenomenului de chimiorezistență îl constituie programul dehelmintizărilor la cabaline. În contracararea fenomenului de chimiorezistență al strongililor de la cabaline, atât tratamentele preventive cât și cele curative prezintă avantaje și dezavantaje.

Dehelmintizările curative nu exercită presiune de selecție asupra strongililor, frecvența tratamentelor fiind redusă, dar posibilitatea diseminării strongililor rezistenți este destul de ridicată și importantă. În schimb, dehelmintizările preventive reduc impactul negativ economic și medical, dar exercită o presiune adaptativă ridicată a strongililor, rezultând sușele rezistente.

Tratamentele supresive, realizate prin dehelmintizări repetate la un interval scurt de timp, pot fi benefice dacă sunt aplicate pe

o perioadă limitată. Acest tip de dehelmintizare se poate aplica cabalinelor izolate în centre de carantină, înaintea transporturilor în alte zone. În toate celelalte cazuri se recomandă dehelmintizări tactice.

Așa cum subliniază Dorchies (1991), medicii veterinari sunt cei care trebuie să aibă suficiente cunoștințe de epidemiologie în legătură cu strongiliile de la cabaline, astfel încât să poată determina cea mai bună perioadă de tratament. Numărul acestora trebuie să se limiteze la maximum 3-4 pe an (Mercier și colab., 2001).

Eventuala alternanță a familiilor de substanțe antelmintice utilizate rămâne un subiect destul de controversat. Este demonstrat faptul că alternanța rapidă, adică în cadrul aceleiași generații de paraziți, a doi compuși cu mod de acțiune diferit, favorizează dezvoltarea rezistenței *vis-à-vis* de două familii de produse (Coles și Roush, 1992). În fața acestei evidențe, sunt recomandate diferite strategii.

Astfel, Le Jambre și colab., (1978) sugera utilizarea unui grup unic de antihelmintice, până la apariția primelor semne de eficacitate redusă. Doar în acel moment acest grup este abandonat și înlocuit de un altul, această manieră de a proceda fiind ulterior criticată de mulți autori.

Mai judicioasă pare metoda rotației lente preconizată de Prichard și colab., (1980), întrucât transmiterea rezistenței la parazit se face de manieră genetică, ar fi preferabil să se utilizeze același produs pentru aceeași generație și să se utilizeze un altul pentru generația următoare. Spre exemplu, în măsura în care longevitatea unei generații de *Trichostrongilidae* nu depășește un an, acești autori recomandă alternanța, într-un ritm anual, a antihelminticelor care aparțin familiei benzimidazolilor cu levamisol sau un compus înrudit. În mod sigur, întrucât valorile generațiilor se suprapun mai mult sau mai puțin, s-ar putea să existe întotdeauna paraziți expuși la două familii de compuși. Dar spre deosebire de ceea ce se produce în cazul alternanței rapide, marea majoritate a indivizilor nu va fi supusă decât presiunii de selecție exersată de un singur produs din cei doi. Deci riscul de a selecționa indivizi purtători de gene alele cu rezistență multiplă este redus (Kaplan, 2002).

În cazul în care apare o problemă de ineficacitate terapeutică, nu se recomandă administrarea unor tratamente suplimentare sau doze mărite, ci trebuie consultat un specialist care va putea, după un diagnostic precis, să consilieze crescătorul asupra măsurilor care trebuie luate (Proudman și Matthews, 2000). Aici intervine rolul esențial al testelor de chimiorezistență *in vivo* și în special al celor *in vitro* de depistare a fenomenelor de chimiorezistență a strongiliilor de la cabaline.

Utilizarea oricărei substanțe antihelmintice în tratamentul sau prevenția strongilidozei la cabaline, va fi supusă întotdeauna riscului de inducere a fenomenului de chimiorezistență, atâta timp cât nu se verifică periodic eficacitatea tratamentelor efectuate.

Rolul primordial al testelor de chimiorezistență *in vitro* este de a diagnostica în timp util apariția fenomenului de rezistență, iar utilizarea modelelor matematice de interpretare permite chiar predicția riscului de instalare a acestor fenomene. În fața amenințării reprezentate de fenomenul de rezistență al strongiliilor de la cabaline, se delimitează clar faptul că lupta împotriva acestor paraziți, nu trebuie să se bazeze doar pe măsuri terapeutice.

Tratamentele antihelmintice rămân indispensabile, dar un anumit număr de măsuri paralele permit păstrarea sau mărirea eficacității lor, evitând astfel instalarea timpurie a rezistenței strongiliilor (Cosoroabă, 2002). În cadrul acestor măsuri, un rol esențial îl are distrugerea stadiilor libere ale strongiliilor. Acest lucru se poate realiza prin folosirea substanțelor larvicide sau a fungilor (*Duddingtonia flagrans*) pe pășunile contaminate, în combinație cu prelucrarea solului prin arătură (Madeira de Carvalho și colab., 2000). În același timp, aratul poate elibera larvele infestante și să le facă mai accesibile animalelor, de aceea fiind preferat ca acesta să se efectueze toamna după sezonul pășunat (Lloyd și colab., 2000). Rotația pășunilor, în special cu strategia "tratament + deplasare" ("*drench and move*"), deși prezintă anumite pericole în teorie, pare benefică.

Modelul informatic dezvoltat de Barnes și Dobson (1990) sugerează că această practică poate fi pusă în aplicare mai mulți

ani consecutiv fără expunere la un risc sporit de rezistență.

Coles și Roush (1992) recomandă folosirea gestiunii pășunilor pentru controlul strongilozelor, având grijă ca eventualii paraziți rezistenți să se regăsească într-un impas epidemiologic. Teoretic, timpul pentru pășcut trebuie să fie suficient de scurt pentru ca ouăle să nu aibă timp să evolueze până la stadiul infestant, iar intervalul dintre două treceri să fie suficient de lung pentru ca formele libere să fie distruse. Însă în practică, rezultatele sunt variabile și adesea decepționante, deoarece ciclul paraziților depinde de condițiile meteorologice.

Alternanța pășunatului cu alte specii permite diminuarea sarcinii parazitare, deoarece speciile de strongili sunt destul de specifice. Deparazitarea oricărui animal nou introdus în efectiv, de preferință cu o substanță care nu aparține derivaților BZ (datorită frecvenței rezistenței la această grupă) și ținerea sa în carantină cel puțin 14 zile, timp în care se vor efectua examene coproscopice repetate, sunt modalități prin care se evită introducerea sușelor rezistente de strongili în crescătorie (Lyons și colab., 2001). În țările în care problema rezistenței este deosebit de acută, au fost constituite veritabile rețele de supraveghere epidemiologică. Această vigență este necesară la toate nivelurile, mai întâi cel de exploatare, dar și la scară regională sau națională (Little și colab., 2003). Când rezistența la un antihelmintic este confirmată, trebuie oprită imediat utilizarea, nu numai a acestei substanțe, ci în egală măsură a tuturor care au un mod de acțiune similar. La început rezistența de familie nu există decât într-un grad foarte scăzut, dar ea se amplifică rapid, în decursul câtorva generații, pentru a atinge un grad foarte ridicat, acest fenomen fiind remarcat chiar de la sfârșitul anilor '70 de către Hall și colab., (1978). În cadrul studiului efectuat în cele 22 de efective de cabaline din România, această situație s-a remarcat în 22,72% din cazuri, la probele care au indicat susceptibilitatea existenței fenomenului de rezistență (Cernea, 2007). La aceste probe s-a identificat rezistența strongililor la una sau mai multe dintre substanțele testate, dar nu la toate. Antihelminticul devenit ineficient trebuie, deci, abandonat obligatoriu în favoarea unei

substanțe care aparține unei alte familii chimice. Doar utilizarea unui compus cu mod de acțiune diferit va putea autoriza o eventuală revenire la sensibilitate, revenire a cărei rapiditate va depinde de "aptitudinea" relativă a paraziților sensibili și rezistenți, precum și de măsurile ce trebuie instituite la întreg efectivul de cabaline, fără de care nu este justificată din punct de vedere medical și economic, nici o măsură (Albonico, 2003). Dacă testele arată că s-a produs o revenire la sensibilitate, se poate reintroduce familia antihelminticelor într-o rotație lentă, eficiența sa fiind controlată periodic (Adams, 2001).

Atât timp cât ecvinele pășunează și coabitează împreună, aplicarea tratamentelor doar la o parte din efectiv, va avea ca rezultat direct selectarea unor sușe de strongili deosebit de rezistente la toate substanțele antihelmintice.

BIBLIOGRAFIE

1. Adams R., [2001]. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 8th edition, Iowa state University Press.
2. Albonico M., [2003]. *Methods to sustain drug efficacy in helminths control programmes*. Acta. Trop., 86 (Suppl. 1-2), 233-242.
3. Barnes E.H., Dobson r.j., [1990]. *Population dynamics of trichostrongylus colubriformis in sheep: Computer model to stimulate grazing systems and the evolution of anthelmintics resistance*. Int. J. Parasitol., 20; 823-831.
4. Barton N.J., [1983]. *Development of anthelmintic resistance in Nematodes from sheep in Australia subjected to different treatment frequencies*. Int. J. Parasitol., 13; 125-132.
5. Bussi ras J., Chermette R. [1995]. *Parasitologie v t rinaire – helmintologie – Ed. Service de Parasitologie, Ecole Nationale V t rinaire, d'Alfort, France.*
6. Cernea M, [2007]. *Chimiorezistența  n strongilidoze la ecvine* Ed. Risoprint, Cluj-Napoca, (227 p), ISBN: 978-973-751-497-4.
7. Cohen N.D., Gibbs P.G., Woods A.M., [1999]. *Dietary and other management factors associated with colic in horses*. J. Amer. Vet. Med. Assoc., 215 (1); 53-60.
8. Coles G.C., Roush R.T., [1992]. *Slowing the spread of anthelmintic resistant nematodes of sheep and goats in the United Kingdom*. Vet. Rec., 130; 505-510.
9. Cosoroabă I., [2002] *Managementul rezistenței la antiparazitare*. Rev. Sc. Parasitol., Vol. 3, (1); 28-35.
10. Davies J.A., Schwabach L.M.J., [2000]. *A study to evaluate the field efficacy of ivermectin, fenbendazole and pyrantel pamoate, with preliminary observations on the efficacy of doramectin, as anthelmintics in horses*. J.S.Afr.Vet.Ass., 71 (3); 144-147.
11. Donald A.D., [1982]. *The development of anthelmintic resistance in nematodes of grazing animals*. In "Resistance of parasites to anthelmintics"

Facts and reflections IV, Workshop in the CEC animal pathology, Central Vet. Institute, Lelystad, Netherlands, 9-10 December 1982, 187-200.

12. Dorchies PH., [1991]. *Les resistances aux anthelminthiques: Position du probleme.* Revue Med.Vet., 142; 615-621.

13. Ferte H., [1987]. *Les nematodes parasites du tube digestifs du chevreuil.* These doctorat. Acad. D'Orleans-Tours.

14. Gawor J.J., [2000]. *Ocurrence of Strongylidae (Nematoda:Strongyloidea) in polish horses "Tarpans" from Popielne Reserve.* Wiadomości Parazytologiczne, 46 (1); 87-92.

15. Gipson T.E., [1953]. *The effect of repeated anthelmintic treatment with phenothiazine on the faecal egg counts of housed horses with some observation on the life cycle of Trichostrongylus spp. in the horse - J. Helminthol.* 27; 29-40.

16. Hall C.A., Campbell N.J., Richardson N.J., [1978]. *Level of benzimidazole resistance in Haemonchus contortus and Trichostrongylus colubriformis recomanded from an egg hatch test procedure.* Rev.Vet.Sci., 25; 360-363.

17. Hutchens D.E., Paul A.J., Dipietro J.A., [1999]. *Treatment and control of gastrointestinal parasites.* Ed. Whittam T. Vet. Clin. North Amer., Clinical Pharmacology and Therapeutics, 15 (3); 523-782

18. Johnstone C., [1998]. *Parasites and parasitic diseases of domestic animals.* University of Pennsylvania, USA.

19. Kaplan R.M., [2002]. *Anthelmintic resistance in nematodes of horses.* Vet.Res., 33; 491-507.

20. Kettle P.R., Vlassoff A., Reid T.C., Horton C.T., [1983]. *A survey of nematode control measure used by milking goat farmers and of anthelmintic resistance on their farms.* N.Z. Vet. J. 31; 139-143.

21. Klei T.R., Rehbein S., Visser M., Langhoff W.K., Chapman M.R., French D.D., Hanson P., [2001]. *Reevaluation of ivermectin efficacy against equine gastrointestinal parasites.* Vet. Parasitol., 98 (4); 315-320.

22. Le Jambre L.F., [1976]. *Egg hatch as an in vitro assay of thiabendazole resistance in nematodes.* Vet. Parasitol. 2; 385-391.

23. Le Jambre L.F., Southcott W.H., Dash K.M., [1978]. *Effectiveness of broad spectrum anthelmintics against selected lines of Trichostrongylus colubriformis.* Aust. Vet. J., 54; 570-574.

24. Lichtenfels, J.R. [1975]. *Helminths of Domestic Equids.* Illustrated Keys to genera and species with emphasis on North American Forms. Proc. Helm. Soc. Wash. Special Issue, 1-92.

25. Little D., Flowers J.R., Hammerberg B.h., Gardner S.Y., [2003]. *Management of drug resistant cyathostomiasis on a breeding farm in central North Carolina.* Equine Vet. J., 35; 246-251.

26. Lloyd S., Soulsby E.J.L., [1998]. *Is anthelmintic resistance inevitable: back to basics?* Equine Vet. J., 30 (4), 280-283.

27. Lloyd S., Smith J., Connan R.M., Hatcher M.A., Hedges T.R., Humphrey D.J., Jones A.C., [2000]. *Parasite control methods used by horse owners: factors predisposing to the development of anthelmintic resistance in nematodes.* Vet. Rec., 146; 487-492.

28. Lyons e.s., Drudge T.J., [1999]. *Historical perspective of cyathostomes: prevalence, treatment and control programs.* Vet. Parasitol., 85 (2/3); 95-225.

29. Lyons E.T., Tolliver S.C., Collins S.S., Drudge J.H., [2001]. *Transmission of endoparasites in horse foals born on a farm in central Kentucky (1996-1999).* Vet. Parasitol., 97, 113-121.

30. Madeira de Carvalho, L.M., [2000]. *Intestinal parasitism in feral and domestic horses of garrana breed (Equus caballus, L., 1758) in the Peneda-Gerês National Park. Preliminary results.* 209-217. Lucrari Stiintifice, Medicina Veterinara, Volumul XXXIII, USAMVB Timisoara.

31. Mercier P., Chick B., Alves-Branco F., White C.R., [2001]. *Comparative efficacy, persistent effect, and treatment intervals of anthelmintic pastes in naturally infected horses.* Vet. Parasitol., 99 (1); 29-39.

32. Monahan C., [2000]. *Anthelmintic Control Strategies for Horses.* Ed. Bowman D.D., Department of Veterinary Preventive Medicine, College of Veterinary Medicine, Ohio State University, Columbus, Ohio, USA.

33. Moore, J.N., [2000]. *Controlling Equine Cyathostomes.* Equine Forum, 391-393.

34. Papadopoulos E., Hamhoughias K., Himonas C., Dorchies P., [2000]. *Strongyle anthelmintic resistance in horses and cattle from Greece.* Revue Med. Vet., 151 (12); 1139-1142.

35. Prichard R.K., Hall C.A. Kelly J.D., Martin I.C.A., Donald A.D., [1980]. *The problem of anthelmintic resistance in Nematodes.* Aust. Vet. J., 56; 239-251.

36. Prichard R.K., [1990]. *Anthelmintic resistance in Nematodes: extent, recent understanding and future detection for control and research.* Int. J. Parasitol. 20; 515-523.

37. Proudman, C., Matthews J., [2000]. *Control of intestinal parasites in horses.* In Practice, 22 (2); 90-97.

38. Roos M.H., [1990]. *The molecular nature of benzimidazole resistance in helminths.* Parasitology today, 6; 777-778.

39. Schoenleber F.S., [1909]. *A troublesome parasite of the horse.* Press bulletin no. 174, Manhattan, Kansas,.

40. Şuteu I., [1994]. *Boli parazitare la ecvine.* Ed. Ceres, Bucureşti.

41. Şuteu I., Cozma V., [1998]. *Boli parazitare la animalele domestice.* Ed. Ceres, Bucureşti.

42. Şuteu I., Cozma V., [2004a]. *Parazitologie clinică veterinară.* Vol. I-II, Ed. Risoprint, Cluj-Napoca.

43. Şuteu, I., Cozma V., [2004b]. *Practicum parazitologic veterinar.* Ed. Risoprint, Cluj-Napoca.

44. Tarigo-Martinie J.L., Wyatt A.R., Kaplan R.M., [2001]. *Prevalence and clinical implications of anthelmintic resistance in cyathostomes of horses.* J. Am. Vet. Med. Assoc., 218 (12), 1957-1960.

45. Velazquez S.M., Rey M.C., Maure P.F., Raffo F., Braun M., [2001]. *Pathological and parasitological studies of Cyathostominae infections.* 18th Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Workshop, "Systematics of the Cyathostominae of Horses". 25-31 August 2001, Stresa, Milan, Italy, Abstract.

46. Waller P.J., [1985]. *Resistance to anthelmintics and the implication for the animal production.* In: "Resistance in Nematodes to Anthelmintic Drugs". Ed. By N. Anderson & P.J. Waller, Australia, 1-11.