

# Działanie, stosowanie i dawkowanie antybiotyków polipeptydowych u zwierząt

BOGDAN FELIKS KANIA

Katedra Fizjologii Biochemii Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW,  
ul. Nowoursynowska 166, 02-787 Warszawa

Kania B. F.

## Peptide antibiotics: action, use and dosage in animals

Summary

In this paper the following aspects of peptide, polipeptide and peptolide antibiotics are presented: the current state of knowledge regarding the classification, the action, the recommended usage and dosage for different animal species.

Keywords: polymyxins, bacitracins, thyrothrycin, vlrgrimamycin, pristinamycin

Antybiotyki polipeptydowe stanowią grupę związków bardzo zróżnicowaną pod względem budowy chemicznej i właściwości fizykochemicznych. Zbudowane są przeważnie z kilku aminokwasów połączonych wiązaniami peptydowymi (4, 12). Są to związki heterocykliczne wielkocząsteczkowe, które ze względu na swoją wielkość niedostatecznie penetrują do tkanek i narządów (9). Tę grupę antybiotyków cechuje różny mechanizm działania i zakres działania przeciwbakteryjnego oraz odmienne wskazania do stosowania klinicznego. Wspólną cechą antybiotyków polipeptydowych jest ich działanie bakteriobójcze. W terapii weterynaryjnej szersze zastosowanie znalazły bacytracyna, polimyksyny, wankomycyna, wirginiamicyna oraz pristinamicyna.

W klasyfikacji grupy antybiotyków polipeptydowych panuje pełne pomieszanie. Jedni dzielą je na peptydy, glikopeptydy i depsypeptydy (21), inni na lipi- i glikopeptydy (8, 9), a jeszcze inni umieszczają je wśród antybiotyków tak zwanych innych, obok rifampin, nitrofurantoiny oraz karbadoksu (24) lub też nie wymieniają wśród nich polimyksyn (9, 13), albo zamieszczają antybiotyki polipeptydowe wśród innych antybiotyków (14). Lambert i O'Grady (15) dzielą tę grupę antybiotyków na peptydy cykliczne, depsypeptydy (peptolidy), glikopeptydy i lipopeptydy. Z klinicznego punktu widzenia antybiotyki polipeptydowe powinno się dzielić na: polimyksyny (polimyksyna B, kolistyna); polipeptydy stosowane miejscowo (amfomicyna, bacytracyna, tyrotrycyna); polipeptydy o działaniu przeciwgruźliczym (kapreomicyna, wiomycyna, ryfampicyny); depsypeptydy (pristinamicyna, wirginiamicyna); antybiotyki glikopeptydowe (teikoplanina, wankomycyna); antybiotyki lipopeptydowe (daptomycyna, ramoplanina).

### Polimyksyny

Polimyksyny (Polymyxin, Colistin) jako grupę N-monoacetylowanych dekapeptydów wyizolowano w 1947 r. ze szczepów zarodnikujących *Bacillus poly-*

*myxa*. Kolistynę wyizolowano z *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Zawierają one w swej budowie 7 aminokwasów w układzie cyklicznym o masie cząsteczkowej około 1000 kDa. Znane są polimyksyny A, B, C, D, E oraz M. Zastosowanie kliniczne znalazły: polimyksyna B (Polymyxin B sulfate, Aerosporin) identyczna z M i polimyksyna E (Colistin sulfate). Polimyksyny B siarczan jest mieszaniną Polimyksyny B<sub>1</sub> (C<sub>50</sub>H<sub>98</sub>N<sub>16</sub>O<sub>3</sub>) oraz polimyksyny B<sub>2</sub> (C<sub>55</sub>H<sub>96</sub>N<sub>16</sub>O<sub>13</sub>). Polimyksyna B<sub>1</sub> ma pKa wynoszące od 8 do 9 (11). Stosowane są *per os* jak również miejscowo. Kolistyny metanosulfonian jest postacią polimyksyny E do stosowania parenteralnego (dożylnie). Polimyksyny są traktowane jako aktywne powierzchniowo detergenty kationowe. Powodują bezpośrednie uszkodzenie błony cytoplazmatycznej komórki bakteryjnej. Działają bakteriobójczo także na bakterie będące w stanie spoczynku. Mechanizm ich działania polega na bezpośrednim uszkodzeniu fosfolipidów błony cytoplazmatycznej bakterii. Łącząc się z fosfolipidami błony cytoplazmatycznej bakterii dezorganizują czynność struktur odpowiedzialnych za utrzymanie wewnątrzkomórkowej równowagi osmotycznej. Następstwem tego działania jest zmiana przepuszczalności błony komórki, a składniki komórkowe, zwłaszcza takie jak puryny i pirymidyny przemieszczają się z cytoplazmy komórki do środowiska zewnętrznego. Utrata rozpuszczalnych składników przez komórkę bakteryjną jest istotnie podobna do działania czwartorzędowych amoniowych detergentów kationowych. Jest również możliwe, że polimyksyna B może wiązać się z ugrupowaniami polifosforanowymi na i (lub) wewnątrz powierzchni błony komórki bakteryjnej.

Znany jest kompetencyjny antagonizm pomiędzy polimyksyną B a kationami czwartorzędowych detergentów kationowych w wiązaniu się z komórką bakteryjną. Polimyksyny zaliczane są do antybiotyków polipeptydowych o raczej wąskim zakresie przeciwbakteryjnego działania. Przeznaczone są głównie do



leczenia zakażeń powodowanych przez bakterie Gram-ujemne: *Aerobacter*, *Bordetella*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* oraz *Shigella spp.* Większość gatunków *Proteus spp.*, *Serratia spp.* oraz *Brucella abortus* i wszystkie bakterie Gram-dodatnie są odporne na działanie polimyksyny albo dla wykazania efektu terapeutycznego muszą być one stosowane w wysokich dawkach. Chociaż oporność własna (wewnętrzna pochodzenia) bakterii na polimyksyny jest znana, to oporność ta występuje rzadko i ma wyłącznie charakter chromosomalny. Polimyksyny działają synergicznie stosowane razem z potencjalizowanymi sulfonamidami, tetracyklinami, erytromycyną oraz z penicylinami. Zmniejszając działanie endotoksyn wytwarzanych przez bakterie Gram-ujemne w płynach organicznych, polimyksyny wykazują działania ochronne oraz mogą być skuteczne w unieszkodliwianiu endotoksyn znajdujących się już we krwi (endotoksemia). Kationowy fragment polimyksyny B wiąże anionową część lipidu A endotoksyny. Przeciwbakteryjne działanie polimyksyn hamują jony dwuwartościowe, nienasycone kwasy tłuszczowe oraz czwartorzędowe związki amoniowe. Zmniejsza je też obecność ropy, kwasów fosfolipidowych w tkankach, detergentów anionowych lub innych związków chemicznych, które są antagonistami detergentów kationowych (11).

Polimyksyny nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego, a także z błon śluzowych po zastosowaniu miejscowym. Dlatego polimyksyna B jest stosowana do sterylizacji jelita przed operacjami na jamie brzusznej, a także jako roztwór do przemywania jamy otrzewnej podczas wykonywania tych zabiegów. Po domięśniowym wstrzyknięciu wchłaniają się szybko i wiążą z białkami krwi w 70-90%, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 2 godz. Biologiczny okres półtrwania osoczowego polimyksyn u cieląt, jagniąt, królików i psów wynosi od 3-6 godz. (1, 2, 7, 26). Stężenia antybiotyku we krwi są zazwyczaj niskie (ale wykrywalne przez 12 godz. po iniekcji), gdyż polimyksyny wiążą się z białkami bakteryjnych błon komórkowych w tkankach uszkodzonych, znajdujących się np. w wysięku ropnym. Polimyksyna B po podaniu zwierzęciu ulega natychmiastowemu rozdzielaniu do serca, płuc, wątroby, nerek oraz mięśni szkieletowych. Polimyksyna B stosowana dożylnie w dawce 5 mg. kg<sup>-1</sup> m.c. u owiec wykazuje następujące parametry farmakokinetyczne:  $t_{1/2}$  – 2,7-4,3 godz.,  $V_d$  = 1,29 l. kg<sup>-1</sup> m.c. (27). Polimyksyny praktycznie nie przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego, jamy opłucnej i jamy otrzewnej. Wydalane są głównie przez nerki przy stosowaniu parenteralnym oraz z kałem po podaniu doustnym (23). Zwraca się uwagę na nefrotoksyczne i neurotoksyczne (parestezja, ataksja) działanie polimyksyn. Nefrotoksyczność wynika z uszkodzenia nabłonka kłębków i kanalików nerkowych. W stanach niewydolności nerek kumulują się w organizmie i wywierają działanie toksyczne. Stosowane w wysokich dawkach mogą powodować porażenie ośrodkowego oddechowego, blok nerwowo-mięśniowej płytki mo-

torycznej (działanie kuraropodobne), zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego. W miejscu iniekcji polimyksyny mogą spowodować silny ból, jak również reakcje nadwrażliwości. Polimyksyna B jest potencjalnym histaminoliberatorem. W grupie polimyksyn występuje całkowita oporność krzyżowa.

Polimyksyny zalecane są do stosowania doustnego w infekcjach przewodu pokarmowego powodowanych przez odporne na inne antybiotyki szczepy *Escherichia coli*, pałeczki *Salmonella* czy *Shigella*. Główne wskazania do stosowania parenteralnego polimyksyn stanowią niebezpieczne dla życia, ciężkie zakażenia dróg moczowych pałeczkami Gram-ujemnymi, a zwłaszcza *Pseudomonas spp.* jak też zapalenia płuc oraz wsierdzia, które są często odporne na działanie innych antybiotyków (aminoglikozydy,  $\beta$ -laktamy). Miejscowe stosowanie polimyksyn jest powszechne i obejmuje np. zapalenie ucha zewnętrznego, infekcje skóry, błon śluzowych oraz oczu (24).

Polimyksyny mianowane są w jednostkach międzynarodowych (j.m. = U.I.). Jednostka polimyksyny jest oparta na teoretycznej sile działania sproszkowanej substancji: 1  $\mu$ g = 10 j.m., 1 mg = 10 000 j.m. 1 j.m. polimyksyny B równa się sile działania zawartej w 1,19  $\times$  10<sup>-4</sup> mg tejże polimyksyny B. Wielkość i zakres zalecanych do stosowania dawek polimyksyn różni się istotnie. W dawkowaniu ogólnym zaleca się 20 000 j.m. kg<sup>-1</sup> m.c., *per os*, 2  $\times$  dz.; 500 j.m. kg<sup>-1</sup> m.c., i.m., 2  $\times$  dz.; oraz 50 000-100 000 j.m./infuzję dowymieniową; 100 000 j.m. domacicznie dla bydła. Dożylnie stosowanie polimyksyn może być niebezpieczne dla życia zwierząt.

Doustne dawki polimyksyny E – kolistyny siarczanu wynoszą 6 mg.kg<sup>-1</sup> m.c. 24 godz. (dawkę podaje się w 3 porcjach jako *refracta dosis*). Nie należy się spodziewać skutecznego wchłaniania antybiotyku. Orientacyjne, domięśniowe dawki kolistyny wynoszą 2 mg.kg<sup>-1</sup> m.c. 24 h, a szczegółowe dawkowanie domięśniowe na zwierzę (*in toto*) przedstawia się jak następuje: konie, bydło 5-10 mln j.m.; świnie, cielęta, źrebięta 1-3 mln j.m.; prosięta, psy 10 000-500 000 j.m. Do domięśniowego wstrzykiwania przeznaczony jest kolistyny metanosulfonian stosowany w dawkach 2,5-5,0 mg kg<sup>-1</sup> m.c. (1 j.m. = 4,878  $\times$  10<sup>-5</sup> mg), 3  $\times$  dziennie.

Do podawania doustnego (a także miejscowego) w proszku, maści i w płynie jest przeznaczona polimyksyna B (Aerosporin). Jest to rodzaj polimyksyny nie wchłaniającej się z przewodu pokarmowego. Maść z polimyksyną B (0,5-1,0 mg polimyksyny/g podłoża), często w połączeniu z neomycyną i bacytracyną, zalecana jest zwłaszcza w leczeniu przewlekłego zapalenia ucha zewnętrznego. Kolistyny metanosulfonian jest pochodną metanosulfonianową polimyksyny E o mniej licznych działaniach niepożądanych i szybciej wydalaną drogą nerek. Stosowany jest domięśniowo lub dożylnie w infekcjach układowych spowodowanych przez bakterie Gram-ujemne.

### Polipeptydy stosowane głównie miejscowo

Bacytrycyny (Bacitracin) są rozgałęzionymi labilnymi od pentado deka-peptydami cyklicznymi izolo-



wanymi po raz pierwszy w 1943 r. z *Bacillus subtilis* oraz *Bacillus licheniformis* zakażających rany (25).

Bacytracyna A (Bacitracin A –  $C_{66}H_{103}N_{17}O_{16}S$ ) jest najsilniej działającym przedstawicielem grupy bacytracyny. Stanowi ona też podstawowy składnik preparatów bacytracyny do stosowania miejscowego albo podawania doustnego. Tworzy bardzo stabilne sole cynku oraz magnezu. Działa bakteriobójczo, głównie na drobnoustroje Gram-dodatnie. Zakres przeciwbakteryjnego działania bacytracyny jest podobny penicylinie G (przy czym działa na bakterie Gram-dodatnie odporne na penicylinę). Hamuje rozwój *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* oraz *Clostridium spp.*, niektórych bakterii Gram-ujemnych i krętków. Większość gatunków bakterii Gram-ujemnych jest niewrażliwa na bacytracynę prawdopodobnie dlatego, że bacytracyna nie przenika przez zewnętrzną błonę komórkową tych bakterii. Działanie bakteriobójcze bacytracyny wymaga obecności kationów dwuwartościowych (np.  $Zn^{2+}$ ). Mechanizm przeciwbakteryjnego działania bacytracyny polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej. Bacytracyna zapobiega tworzeniu nici peptydoglikanu przez niespecyficzne blokowanie reakcji fosforylacji, z których niektóre zachodzą podczas syntezy ściany komórkowej. Następnym działaniem procesu poprzednio wymienionego jest hamowanie syntezy białka. Oporność bakterii na bacytracynę występuje rzadko. Pojawia się szybko, ale również szybko znika podczas pasażu bakterii w środowisku pozbawionym bacytracyny. W celu zwiększenia zakresu przeciwbakteryjnego działania bacytracyny często są stosowane razem z nią takie antybiotyki, jak dihydrostreptomycyna, penicylina czy polimyksyny, które działają niszcząco na bakterie Gram-ujemne.

Bacytracyna praktycznie nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Dobrze jest tolerowana po podaniu miejscowym (maści oraz roztwory). Podana miejscowo nie wykazuje działania drażniącego i rzadko powoduje reakcje alergiczne. W preparatach tych stosuje się bacytracynę w stężeniach od 100 do 1000 j.m./g lub ml. Nie stosuje się bacytracyny parenteralnie ze względu na jej dużą nefrotoksyczność (albuminuria, cylindruria, azotaemia). Ponadto przy stosowaniu domięśniowym należy się liczyć z jej działaniem drażniącym (ból, obrzęk, wybroczyny). Stosowana jest głównie w postaci soli (metylenodisalicylan, Mn-bacytracyna, Zn-bacytracyna), jako bacytracyna-premiksy, dodatek paszowy stosowany w ilości od 1 do 100 g/900 kg paszy. Tak podawana ma pobudzać wzrost zwierząt, zwłaszcza świń i drobiu. Skuteczność bacytracyny jako stymulatora wzrostu ma wynosić kilka procent – w postaci zwiększonych dziennych przyrostów masy ciała zwierząt.

Zn-bacytracyna (Zinc-Bacitracin) stosowana jest u ptaków profilaktycznie w stężeniu 100 mg/3,8 l wody do picia lub leczniczo w ilości 200-400 mg/3,8 l wody; w martwiczym zapaleniu jelit powodowanym przez *Clostridium perfringens* typu A.

W leczeniu wywołanego po stosowaniu linkozamidów rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy powo-

dowanego przez cytotoksynę wytwarzaną przez *Clostridium difficile* doustnie stosowana bacytracyna stanowi alternatywę dla wankomycyny. Nadwrażliwość na bacytracynę jest przypadkowa. Bacytracyna jest często stosowana miejscowo w leczeniu wrażliwych na nią infekcji ucha (*otitis externa*), oczu oraz skóry (hemolityczne i niehemolityczne *Streptococcus spp.*, koagulazododatnie *Staphylococcus spp.*, niektóre *Clostridium spp.*; 11).

Tyrotrycyna (Thyrothrycine) wytwarzana jest przez ziemne, termofilne przetrwalnikujące drobnoustroje *Bacillus brevis*. Wyciąg tyrotrycyny zawiera dwa różne składniki: gramicydynę (20%) oraz tyrocydynę (80%). Ta ostatnia może być toksyczna nie tylko dla bakterii, ale również dla komórek zwierzęcych (3). Gramicydyna i tyrocydyna mają właściwości bakteriostatyczne oraz bakteriobójcze.

Tyrotrycyna pod postacią białoszarego proszku, wstrzykiwana parenteralnie w roztworze mogłaby być zbyt toksyczna. Podawana jest zewnętrznie w zakażeniach powodowanych przez bakterie Gram-dodatnie. Stosowana w proszku 0,25-1% o podłożu bizmutowego tlenku, płynie do przemywania jamy ustnej lub roztworze alkoholowym (Soluthricine), pod postacią maści 0,5-1 promila, w postaci gałek dopochwowych w leczeniu zakażeń miejscowych i ropnych (ropnie oraz zapalenie stawów, zatok, wymienia, macicy, itp.).

### Depsyptydy

Do antybiotyków depsyptydowych zwanych peptolidowymi należą pseudopeptydy, gdyż w ich pierścieniu niektóre z aminokwasów podstawiono hydroksykwasami. Są to wirginiamycyna oraz pristinamycyna (24).

Wirginiamycyna (Virginiamicin, Virgimycin, Stafac) składa się z połączenia dwóch związków chemicznych wytwarzanych przez *Streptomyces virginiae*. Izolowana była z próbek ziemi w Belgii we wczesnych latach sześćdziesiątych. Składa się w większości z frakcji M ( $C_{28}H_{35}N_3O_7$ ) oraz frakcji S ( $C_{43}H_{49}NO_{10}$ ) będącej w mniejszości (5). Optymalny stosunek frakcji M:S w antybiotyku określono na 4:1 (10). Stosowane oddzielnie frakcje M i S wykazują odwracalne działanie bakteriostatyczne. Zastosowane razem wykazują spotęgowane działanie synergiczne, zmieniające działanie obu frakcji z bakteriostatycznego na bakteriobójcze i zwiększające prawie 100-krotnie siłę działania w porównaniu do siły działania poszczególnych frakcji stosowanych oddzielnie.

Wirginiamycyna działa przede wszystkim przeciwko drobnoustrojom Gram-dodatnim, takim jak *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* oraz Gram-ujemnym: *Haemophilus spp.* i *Neisseria spp.* Wykazuje średnią aktywność przeciwko pierwotniakom *Toxoplasma spp.* Oporny na jej działanie jest *Mycobacterium spp.* Mechanizm działania przeciwbakteryjnego wirginiamycyny polega na blokowaniu translacji, a nie transkrypcji bakterii wrażliwych w następstwie hamowania syntezy białka bakteryjnego po związaniu się leku z podjednostką rybosomu 23S. Zastosowana doustnie



wchłania się szybko. Wydzielana jest z żółcią, ale nie podlega recyrkulacji jelitowo-wątrobowej. Wykazuje powinowactwo do tkanek nabłonkowych (6, 25).  $^{14}\text{C}$ -wirginiamycyna M ulega silnej przemianie w żwacu (10), a jej metabolity mają stosunkowo słabe działanie przeciwbakteryjne w porównaniu z substancją macierzystą. Nie stwierdzono metabolizmu frakcji S wirginiamycyny w żwacu.

Podobne wirginiamycynie antybiotyki należą do jednej z dwu grup: A – zawierającej wielonienasycone cykliczne peptolidy o masie około 500 kDa i zawierające podstawiony kwas aminodekanowy oraz układ oksanzolu. Grupa B cechuje się obecnością cyklicznych heksadepsypeptydów o masie około 800 kDa i większość z nich zawiera jedną cząsteczkę kwasu pipokolowego lub jego pochodną. Obie grupy antybiotyków są słabo rozpuszczalne w roztworach wodnych. Silniej rozpuszczalne są w rozpuszczalnikach organicznych. Wszystkie silnie pochłaniają promienie ultrafioletowe, przez co łatwo się rozkładają pod ich wpływem. Wszystkie antybiotyki podobne wirginiamycynie działają silniej na bakterie Gram-dodatnie niż na Gram-ujemne. Różnice w działaniu przeciwbakteryjnym są uzależnione od właściwości samego antybiotyku oraz jego właściwości przenikania przez ścianę komórki bakteryjnej, a przez to i dostępu do rybosomu (5).

Wirginiamycyna hamuje rozwój bakterii *Lactobacillus*, zwłaszcza w przedniej części jelita cienkiego, przy czym nieznacznie zwiększa się populacja bakterii grupy pałeczek okrężnicy i enterokoków. Tym niemniej pod jej wpływem nasila się rozwój innych bakterii beztlenowych, które zajmują miejsce *Lactobacillus* w jelicie cienkim, a *Clostridium* jest praktycznie eliminowany z przewodu pokarmowego.

Wirginiamycyna oraz antybiotyki jej podobne znalazły głównie zastosowanie w leczeniu i zapobieganiu (19) dyzenterii u świń (*Serpulina hyodysenteriae*), ale inne antybiotyki są bardziej skuteczne. W leczeniu dyzenterii świń nierozpłodowych ważących około 55 kg stosuje się 100 g leku/900 kg paszy przez 2 tygodnie; u mniej ważących stosować należy 1/2 tej ilości. W leczeniu i zapobieganiu dyzenterii u świń ważących powyżej 55 kg podaje się 100 g/900 kg paszy przez 2 tygodnie, a 50 g/900 kg paszy po tym czasie jako wspomaganie w zapobieganiu dyzenterii. U świń ważących powyżej 55 kg i dla zwierząt, u których wystąpiły objawy dyzenterii, ale się nie rozwinęły, stosuje się 25 g/900 kg paszy. Jednorazowo bądź krótkotrwale można podawać wyższe ilości wirginiamycyny.

Wirginiamycynę dodawano głównie do paszy dla świń w celu zwiększenia przyrostów wagowych u zwierząt hodowanych dla celów konsumpcyjnych (18, 20), dla których została zatwierdzona już w 1975 r. Stosowano ją również u indyków (22), brojlerów (16) i kur niosek (17) jako promotor wzrostu i produktywności. Wszystkie doświadczenia wykazały albo zwiększenie przyrostów wagowych, albo zwiększenie produkcji jaj.

Pristinamycyna (Pristinamycin, Pyostacine) jest wytwarzana przez szczepy *Streptomyces pristina spiralis*. Budowa chemiczna nie jest znana. Pristinamycy-

na podobnie jak wirginiamycyna jest skuteczna przeciwko paciorkowcom, gronkowcom, *Haemophilus influenzae* oraz *Neisseria spp.* Działa bakteriostatycznie oraz bakteriobójczo. Szybko jest wydalana z organizmu – w ciągu około 6 godz. Stosowana głównie doustnie w leczeniu infekcji gronkowcowych. Do stosowania *per os* w postaci tabletek a 250 mg. Dawkowanie wynosi 50 mg kg<sup>-1</sup> mc./24 godz., w 3 lub 4 dawkach.

## Piśmiennictwo

1. Al-Khayyat A. A., Aronson A. L.: Pharmacologic and toxicologic studies with the polymyxins. II. Comparative pharmacologic studies of the sulfate and methanesulfonate salts of polymyxin B and colistin in dogs. *Chemotherapy* 1973a, 19, 82-97.
2. Al-Khayyat A. A., Aronson A. L.: Pharmacologic and toxicologic studies with the polymyxins. III. Consideration regarding clinical use in dogs. *Chemotherapy* 1973b, 19, 98-107.
3. Brion A., Fontaine M.: *Vedemecum du vétérinaire*. Vigot, Paris 1978, s. 118.
4. Chodera A., Herman Z. S.: *Farmakologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 1993, s. 185.
5. Cocito C.: Antibiotics of the virginiamicin family, inhibitors which contain synergistic components. *Microbiol. Rev.* 1979, 43, 145-198.
6. Crawford L. M.: Virginiamicin. W: *Handbook Series in Zoonoses Section D: Antibiotics, Sulfonamides, and Public Health*. T. 1, J. H. Steele, G. W. Beran (red.). CRC Press, Boca Raton, Fl 1984, 345-349.
7. Craig W. A., Kunin C. M.: Dynamics of binding and release of the polymyxin antibiotics by tissues. *J. Pharm. Exp. Therap.* 1973, 184, 757-765.
8. Danysz A., Kleinrok Z.: *Podstawy farmakologii*. Wyd. Wolumed, Wrocław 1996, s. 774-777.
9. Dzierżanowska D.: *Antybiotykoterapia praktyczna*.  $\alpha$ -medica press, Bielsko Biala 1994, s. 91.
10. Gottschall D. W., Wang R., Kingston G. I.: Virginiamicin metabolism in cattle rumen fluid. *Drug Metabol. Dispos.* 1988, 16, 804-812.
11. Harvey S.: *Antimicrobial drugs*. W: Remington Pharmac. Sci., A. R. Genarro (red.), Mack, Publ. Corp., Easton, PA 1985, s. 1158-1233.
12. Janiec W., Krupińska J.: *Farmakodynamika*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1995, s. 715.
13. Kędzia W.: *Antybiotyki w praktyce lekarskiej*. Wyd. Medix Plus, Poznań 1994, s. 186-187, 207.
14. Kostowski W., Kubikowski P.: *Farmakologia, podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1994, s. 794-795.
15. Lambert H. P., O'Grady F. W.: *Antybiotyki i chemioterapia*. Wyd. Med., Warszawa 1994, s. 239-253.
16. Miles R. D., Janky D. M., Harms R. H.: Virginiamicin and broiler performance. *Poultry Sci.* 1984, 63, 1218-1221.
17. Miles R. D., Janky D. M., Harms R. H.: Virginiamicin and laying hen performance. *Poultry Sci.* 1995, 64, 139-143.
18. Moser R. L., Cornelius S. G., Pettigrew J. E. Jr., Hanke H. E., Hagen C. D.: Response of growing-finishing pigs decreasing floor space allowance and (or) virginiamicin in diet. *J. Anim. Sci.* 1985, 61, 337-342.
19. Olsen D., Rodabaugh D. E.: Evaluation of virginiamicin in feed for treatment and retreatment of swine dysentery. *Am. J. Vet. Res.* 1977, 38, 1485-1490.
20. Ravindran V., Kornegay E. T., Weeb K. E. Jr.: Effects of fiber and virginiamicin on nutrient absorption, nutrient retention and rate of passage in growing swine. *J. Anim. Sci.* 1984, 59, 400-408.
21. Roliński Z.: *Zarys farmakologii weterynaryjnej*. PWRiL, Warszawa 1990, s. 103.
22. Salman R. E., Stevens V. I.: Response of large white turkeys to virginiamicin from day-old to slaughter. *Poultry Sci.* 1990, 69, 1383-1387.
23. Sande M. A., Mandell G. L.: *Antimicrobial agents*. W: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapy*. A. G. Goodman Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies, P. Taylor (red.). Pergamon Press, New York 1990, s. 1117.
24. Spoo J. W., Riviere J. E.: Chloramphenicol, macrolides, linkosamides, fluoroquinolones, and miscellaneous antibiotics. W: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. H. R. Adams (red.). Iowa State University Press/AMES, Iowa 1995, s. 842-847.
25. Teske R. H.: The polypeptide antibiotics. W: *Handbook Series in Zoonoses Section D: Antibiotics, Sulfonamides and Public Health* T. 1, J. H. Steele, G. W. Beran (red.). CRC Press, Boca Raton, Fl 1984, s. 333-345.
26. Ziv G., Nouws J. F. M., Ginneken C. A. M.: The pharmacokinetic and tissue levels of polymyxin B, colistin and gentamicin in calves. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1982, 5, 45-58.
27. Ziv G., Sulman F. G.: Passage of polymyxins from serum into milk in ewes. *Am. J. Vet. Res.* 1973, 34, 317-322.