

Charakterystyka klindamycyny stosowanej w farmakoterapii psów i kotów

TOMASZ MAŚLANKA, JERZY JAROSZEWSKI, BEATA BARSZCZEWSKA

Katedra Farmakologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM, ul. Oczapowskiego 13, 10-718 Olsztyn

Maślanka T., Jaroszewski J., Barszczewska B.

Characteristics of clindamycin used in pharmacotherapy of dogs and cats

Summary

Clindamycin is a semisynthetic lincosamide antimicrobial agent. The mode of action of this antibiotic is based on the inhibition of protein synthesis in susceptible organisms, due to the binding to 50S ribosomal subunits. Clindamycin is active against most aerobic Gram-positive cocci, many anaerobic as well as microaerophilic Gram-negative and Gram-positive organisms. Moreover, it is active against select protozoal organisms. In dogs and cats, clindamycin is almost completely absorbed after oral administration. Peak serum concentrations of this antibiotic are attained within 1-1.5 hours after dosing. It is widely distributed in many body fluids and tissues, and penetrates well into soft tissues, bones, joints, and the prostate gland. In dogs and cats clindamycin has been used in treatment of pyoderma, prostatitis, periodontal diseases, wounds and osteomyelitis caused by Gram-positive cocci or anaerobic bacteria.

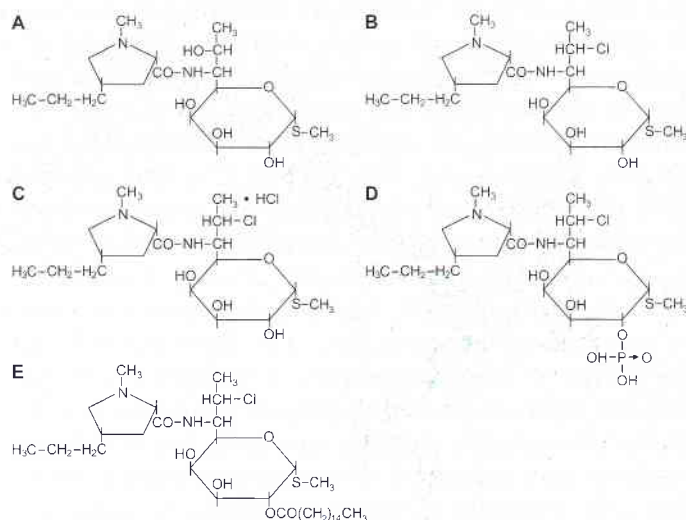
Keywords: clindamycin, pharmacotherapy, dog, cat

Klindamycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem z grupy linkozamidów. Jest ona pochodną linkomycyny produkowanej przez *Streptomyces lincolnensis*. Linkomycyna to monoglikozyd, w którego budowie można wyróżnić dwie komponenty: kwas trans-1-propylohygrynowy połączony wiązaniem amidowym z 8-węglowym aminosacharydem z grupą tiometylową, zwanym metyliolinkozaminą (31). Klindamycynę uzyskano przez podstawienie grupy OH linkomycyny atomem chloru (ryc. 1). Dzięki tej modyfikacji szereg właściwości farmakologicznych tego chlorowanego analogu

linkomycyny uległo poprawie. Dotyczy to m.in. zwiększenia charakteru lipofilnego cząsteczki, co wpłynęło na wzmoczenie wchłaniania leku z przewodu pokarmowego oraz polepszyło penetrację błon biologicznych (31). Klindamycyna posiada również mniejszy stopień toksyczności oraz większą aktywność wobec tlenowych bakterii Gram-dodatnich w porównaniu z linkomycyną (8). Spektrum działania przeciwbakteryjnego obejmuje większość tlenowych ziarenkowców Gram-dodatnich, takich jak: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, oraz liczne beztlenowe i mikroaerofilne bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie, m.in.: *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium perfringens*, *Actinomyces spp.*, *Porphyromonas spp.* (14, 18, 28). Klindamycyna wydaje się również skuteczna w terapii wybranych schorzeń wywołanych przez pierwotniaki m.in. z gatunku *Toxoplasma gondii* (13, 21), *Neospora caninum* (1) i *Hepatozoon americanum* (24).

Mechanizm działania klindamycyny polega na hamowaniu syntezy białka w komórce bakteryjnej poprzez łączenie się z podjednostką 50S rybosomów (8). Jej działanie może wywierać efekt bakteriobójczy lub bakteriostatyczny, co jest uzależnione od wrażliwości mikroorganizmów wywołujących zakażenie oraz od stężenia, jakie lek osiąga w miejscu infekcji (8, 28).

Oporność na klindamycynę rozwija się stopniowo i prawdopodobnie jest wynikiem mutacji chromosomalnych. Między linkomycyną a omawianym lekiem występuje całkowita oporność krzyżowa (28). Stwierdzono także, że u *Bacteroides fragilis* może wystąpić opor-



Ryc. 1. Wzór strukturalny linkomycyny (A), klindamycyny (B) oraz klindamycyny w postaci chlorowodorku (C), fosforanu (D) i palmitynianu (E)

ność przekazywana przez plazmidy, która jest prawdopodobnie spowodowana metylacją miejsca wiązania antybiotyku w podjednostce rybosomalnej 50S (14).

Klindamycyna wchłania się prawie całkowicie z przewodu pokarmowego psów i kotów (14), a obecność pokarmu nie wpływa na jej biodostępność (14, 15, 28). Tą drogą stosowana jest zwykle jako chlorowoderek lub palmitynian. Po podaniu klindamycyny chlorowodoru *per os* u kotów w formie kapsułek lub wodnego roztworu nie stwierdzano istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych po zastosowaniu obu postaci leku (2). Klindamycyna podana *per os* kotom w pojedynczej dawce 11 mg/kg m.c. osiągała średnie stężenie maksymalne (C_{max}) wynoszące 7,37 $\mu\text{g/ml}$ (po zastosowaniu leku w postaci kapsułek) i 6,59 $\mu\text{g/ml}$ (po zastosowaniu leku w postaci wodnego roztworu), a u psów po podaniu tą samą drogą w dawce 5,5 mg/kg m.c. co 12 godz. C_{max} osiągało wartość 2,5 $\mu\text{g/ml}$ (2). Po zastosowaniu klindamycyny fosforanu w iniekcji i.m. u psów w dawce 11 mg/kg m.c. biodostępność (F) wynosiła 87% a średnie C_{max} 5,3 $\mu\text{g/ml}$ (8). Wartości wybranych parametrów farmakokinetycznych uzyskane po podaniu klindamycyny chlorowodoru drogą iniekcji i.m. i s.c. u psów w dawce 10 mg/kg oraz u kotów po jego aplikacji drogą *per os* w dawce 11 mg/kg przedstawione zostały w tab. 1. Uwagę zwraca zaskakująco wysokie średnie C_{max} , które uzyskano stosując lek s.c. Przewyższa ono przeszło czterokrotnie wartość tego parametru stwierdzaną po podaniu klindamycyny drogą iniekcji i.m. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że klindamycyna jest skuteczna (w ponad 85%) w stosunku do *Staphylococcus spp.* i *Streptococcus spp.* (beta hemolityczne) w stężeniach wynoszących odpowiednio 1-2 $\mu\text{g/ml}$ i 0,1-0,5 $\mu\text{g/ml}$ (2). Minimalne stężenie hamujące (MIC) wobec większości beztlenowców mieści się w zakresie od 0,1 do 3,1 $\mu\text{g/ml}$, przy czym dla ponad 90% tych bakterii wartość MIC jest mniejsza niż 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (8). Przy wyżej wymienionych drogach podania leku, C_{max} były osiągane szybko, tj. po ok. 1,0-1,5 godz. (2, 8, 14, 22). Również dystrybucja klindamycyny z kompartmentu centralnego do obwodowego przebiegała szybko (22). Przy podaniu klindamycyny fosforanu w formie iniekcji i.m. stwierdzano u wszystkich psów silnie zaznaczoną reakcję bólową (8). Reakcja ta była słabiej wyrażona i dotyczyła tylko części psów po zastosowaniu klindamycyny chlorowodoru, jakkolwiek również w tych badaniach aktywność kinazy kreatyninowej (CPK) w surowicy była ok. 25-krotnie wyższa (w porównaniu z aktywnością przed podaniem leku) jeszcze w 12 godz. po podaniu, co wskazywało na uszkodzenie tkanki mięśniowej (22). Dlatego nie zaleca się stosowania klindamycyny i.m. do momentu przeprowadzenia dalszych badań potwierdzających celowość i bezpieczeństwo stosowania leku tą drogą (8, 22). Reakcji bólowych nie obserwowano po podaniu klindamycyny chlorowodoru w iniekcji s.c., a aktywność CPK w surowicy była podwyższona w minimalnym stopniu (22). Okres półtrwania ($t_{1/2}$) klinda-

Tab. 1. Wybrane parametry farmakokinetyczne klindamycyny chlorowodoru zastosowanego w dawce 11 mg/kg u kotów i 10 mg/kg u psów (2, 22)

Parametry farmakokinetyczne	Gatunki zwierząt i drogi podania leku		
	koty	psy	
		p.o.	i.m.
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	6,5	4,4	20,8
T_{max} (min.)	90,0	73,0	46,7
MAT (min.)	-	546,0	224,5
$t_{1/2}$ (min.)	469,0	247,0	310,2
MRT (min.)	422,0	700,0	364,2

mycyny po podaniu *per os* w dawce 5,5 mg/kg m.c. wynosił ok. 5-6 godz. (14, 22), natomiast po zastosowaniu tego leku u psów w formie iniekcji i.v. w dawce 10 mg/kg obserwowano wyraźnie szybszą eliminację klindamycyny z krwi, gdyż wartość tego parametru została określona na ok. 2 godz. (22).

Cechą charakterystyczną klindamycyny jest jej doskonałe rozmieszczenie w obrębie większości tkanek i płynów ustrojowych, co odzwierciedla wysoka wartość objętości dystrybucji (V_d), którą u psów i kotów określano na poziomie ok. 1,5 l/kg (4, 8). Stężenie leku w większości tkanek jest zwykle wyższe niż w surowicy, nie dotyczy to jednak płynu mózgowo-rdzeniowego (w którym w ogóle nie osiąga stężeń terapeutycznych), mięśni szkieletowych i kości (5, 28). W tym ostatnim przypadku klindamycyna po zastosowaniu parenteralnym osiągała ok. 30% stężenia stwierdzanego w surowicy (8); w porównaniu z większością antybiotyków była to wartość stosunkowo duża, dlatego powszechnie określa się ją jako antybiotyk dobrze penetrujący kości oraz stawy (3, 14, 18, 19). W badaniach polegających na podawaniu klindamycyny bezpośrednio do kości stwierdzono, że osiągała ona w tej tkance o wiele wyższe stężenia w porównaniu z tymi, które występowały po podaniu leku w iniekcji i.v. w dawce 10-krotnie wyższej (7). W podobnych badaniach wykazano, że stężenia klindamycyny były wyższe w dalszym końcu kości, co sugeruje wpływ sił ciążenia na dyfuzję tego leku w obrębie kości, gdy podawany jest w ciągłej infuzji miejscowej (6). Antybiotyk ten dobrze penetruje gruczoł krokowy (14, 25), ożębną (27) oraz trzustkę (30) u psów. Ponadto klindamycyna osiąga również wysokie stężenia w skórze, a obecność wysięku ropnego nie obniża jej aktywności (15, 23, 28). Cechuje się też dobrą dystrybucją w obrębie surowicznych jam ciała, w tym jamy opłucnowej (14), a u kotów stwierdzono jej bardzo wysoką koncentrację w płucach (5). W badaniach prowadzonych na królikach wykazano, że klindamycyna osiągała stężenia terapeutyczne w wysięku ropnym doświadczalnie wywołanego ropniaka opłucnej (29). Podobne rezultaty otrzymano w badaniach określających zdolności penetracyjne antybiotyków w przypadku ropni zlokalizowanych w obrębie jamy brzusznej u myszy (12). Mimo istnienia różnic gatun-

kowych między psami, kotami a wymienionymi zwierzętami doświadczalnymi, przy rozważaniu wyboru antybiotyku do terapii zapaleń jam surowiczych o charakterze ropnym warto uwzględnić wyniki powyższych badań. Klindamycyna przechodzi również łatwo przez łożysko (14). Ponadto antybiotyk ten jest wychwytywany przez granulocyty obojętnochłonne i gromadzony w ich lizosomach w ilości przekraczającej nawet 40-krotnie stężenie leku w przestrzeni pozakomórkowej, a jego aktywność przeciwbakteryjna jest zachowana w obrębie leukocytów (14, 15). Zjawisko to zapewnia działanie względem niektórych bakterii bytujących wewnątrzkomórkowo oraz umożliwia transport leku do miejsc infekcji (28). Biotransformacja klindamycyny u zwierząt jest słabo poznana i zachodzi przede wszystkim (w 80-90%) w wątrobie, a jej główne metabolity to demetylklindamycyna i sulfotlenek klindamycyny, które również wykazują aktywność przeciwbakteryjną (8). Wydalanie odbywa się głównie z żółcią i w mniejszym stopniu z moczem (8). Wyniki badań farmakokinetyki chlorowodoru klindamycyny stosowanego *per os* u psów sugerują istnienie recyrkulacji jelitowo-wątrobowej leku (22).

Klindamycyna może być stosowana w leczeniu różnych infekcji u psów i kotów. Szczególnym wskazaniem jest terapia zapaleń kości i szpiku na tle zakażenia *Staphylococcus intermedius* i *Staphylococcus aureus*, w której skuteczność klindamycyny została wielokrotnie potwierdzona (3, 6, 19). Gronkowce są najczęściej izolowanymi drobnoustrojami przy tej jednostce chorobowej u psów (3, 19), a zalecane dawkowanie w tych wypadkach wynosi 11 mg/kg m.c. co 12 h (3). Beztlenowce odgrywają również ważną rolę w etiologii mieszanych zakażeń kości i szpiku u psów i kotów, często niedocenianą ze względu na trudności w wyizolowaniu tych bakterii (19). Przy podejrzeniu lub stwierdzeniu tego typu infekcji klindamycyna wydaje się szczególnie skutecznym antybiotykiem (18, 19). Stwierdzono również istotną rolę bakterii beztlenowych (*Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* i in.) w wywoływaniu zakażeń dolnych dróg oddechowych, opłucnej i jamy brzusznej u psów i kotów, oraz wykazano wysoką wrażliwość tych bakterii na klindamycynę (18). Trzeba jednak pamiętać, że część tego typu infekcji to zakażenia mieszane wywoływane przez beztlenowce i równocześnie bakterie tlenowe, w tym Gram-ujemne (*Enterobacteriaceae*) (18, 19). W tym ostatnim przypadku terapia klindamycyną wymaga skojarzenia z chemioterapeutykami aktywnymi wobec tlenowców Gram-ujemnych, np. z aminoglikozydami (18, 19). Właściwości farmakokinetyczne oraz zakres działania klindamycyny wskazują, iż może ona być przydatna w stomatologii małych zwierząt, m.in. w terapii zapalenia ozębnej i zapalenia dziąseł (14, 27). Ponadto w badaniach prowadzonych na psach, u których doświadczalnie wywoływano krwotoczne zapalenie trzustki, celem określenia skuteczności antybiotyków w profilaktyce posocznicy trzustkowej (jako jej

najgroźniejszego powikłania) stwierdzono, że klindamycyna była jednym z nielicznych antybiotyków, które osiągały stężenia terapeutyczne w normalnej i zapalnie zmienionej tkance trzustki (30). Ze względu na swój lipofilny charakter antybiotyk ten łatwo przechodzi barierę krew-gruczoł krokowy, dlatego może być stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia stercza u psów (25). Aktywność klindamycyny w stosunku do beztlenowców czyni ją skuteczną w terapii ran gryzionych z uwagi na fakt, że bakterie te są powszechnymi rezydentami jamy ustnej psów i kotów (14, 19). Wielokrotnie potwierdzono wysoką skuteczność klindamycyny w leczeniu powierzchownych ropnych zapaleń skóry u psów (15, 23), która znacznie przewyższała efektywność amoksycyliny potencjalizowanej kwasem klawulanowym (23). Najczęstszym czynnikiem etiologicznym tej jednostki chorobowej jest *Staphylococcus intermedius*, który, jak wspomniano, wykazuje dużą wrażliwość na ten antybiotyk (28). U psów, u których zdiagnozowano głębokie ropne zapalenie skóry na tle infekcji *Staphylococcus intermedius*, użycie klindamycyny dawało w 100% wyleczenie, co sugeruje, że może być ona również użyteczna w terapii tego typu dermatoz (28). W ropnych zapaleniach skóry zalecane dawkowanie wynosi 11 mg/kg m.c. co 24 h (15, 28) lub 5,5 mg/kg m.c. co 12 h (23, 28). W badaniach przeprowadzonych na psach, w których oceniano skuteczność antybiotyków stosowanych profilaktycznie w chirurgii okrężnicy, stwierdzono, że parametry farmakokinetyczne klindamycyny pozwalają na jej użycie w tego typu zabiegach (9). Ponadto antybiotyk ten często znajduje zastosowanie w leczeniu przyczynowym chorób pasożytniczych psów i kotów, wywoływanych przez pierwotniaki. Klindamycyna może być stosowana w terapii toksoplazmozy u kotów w dawce 25 mg/kg *per os* przez 7-14 dni (21). Opisano również przypadek wyleczenia zapalenia wielomięśniowego, wywołanego przez *Toxoplasma gondii* u psa, któremu podawano klindamycynę (13). W leczeniu neosporozy u psów antybiotyk ten stosowany samodzielnie lub w kombinacji z potencjalizowanymi sulfonamidami i/lub pirymetaminą w większości przypadków prowadził do wyleczenia (1). W tych samych kombinacjach klindamycyna była również stosowana w inwazji *Hepatozoon americanum* u psów. Chociaż terapia taka zmniejszała natężenie objawów choroby oraz ograniczała jej postęp, wydłużając czas życia pacjentów, to jednak nie prowadziła do wyleczenia (24). Aktualnie w Polsce klindamycyna jest dopuszczona do stosowania w preparatach Antirobe 25 mg dla psów i kotów oraz Antirobe 75 mg i Antirobe 150 mg dla psów.

Typowym działaniem niepożądanym po stosowaniu klindamycyny u koni i królików są zaburzenia czynności przewodu pokarmowego. W przypadku królików, klindamycyna jest zaliczana do antybiotyków o największym prawdopodobieństwie wywołania zaburzeń w obrębie flory przewodu pokarmowego. Prowadzić to może do zapalenia jelit, a produkcja toksyn przez m.in.

Clostridium spiroforme i *Clostridium difficile* wywoływać może enterotoksemię (26). Sugeruje się również, że antybiotyk ten może indukować uwalnianie endotoksyn *Escherichia coli*, jeżeli byłby zastosowany w przebiegu infekcji wywołanej przez tę bakterię (16). W dostępnej literaturze brak jest informacji na temat takich działań niepożądanych u psów i kotów. Co prawda, u psa chorego na toksoplazmozę, którego leczono klindamycyną, zaobserwowano częstą defekację oraz obecność krwi w kale, jednak nie wiadomo, czy łączyło to z antybiotykoterapią, czy też z inwazją *Toxoplasma gondii* (13). W badaniach, w których kotom podawano klindamycynę *per os* w dawce 25 lub 50 mg/kg m.c. przez 6 tygodni, mimo wysokiej dawki antybiotyku oraz długiego okresu stosowania leku, nie stwierdzono rzekomobłoniastego zapalenia jelit; ponadto nie obserwowano zmian aktywności czynnika VII krzepnięcia krwi, którego wytwarzanie jest zależne od witaminy K (17). Jakkolwiek, dostępne są wyniki badań, w których podanie klindamycyny u kotów w 7. dniu po doświadczenie wywołanej ostrej toksoplazmozie, paradoksalnie powodowało pogorszenie stanu zdrowia zwierząt i większą śmiertelność w porównaniu z grupą kontrolną. Zdaniem autorów badań, takie działanie mogło być wynikiem spadku aktywności komórek fagocytarnych po zastosowaniu antybiotyku (10).

Klindamycyna posiada właściwości kuraropodobne, co jest wynikiem jej oddziaływania na otwarty kanał jonowy związany z receptorem dla acetylocholino w płytce nerwowo-mięśniowej (11). Po podawaniu dużych dawek antybiotyku może dojść u wszystkich gatunków zwierząt do porażenia mięśni szkieletowych (20). Ponadto klindamycyna wzmacnia działanie niedepolaryzujących leków miorelaksacyjnych (14, 20). Lek ten wykazuje antagonizm z chloramfenikolem oraz makrolidami, natomiast może być kojarzony z aminoglikozydami lub metronidazolem (20). W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat bezpieczeństwa stosowania klindamycyny u ciężarnych psów i kotów.

W powyższym przeglądzie przedstawiono właściwości farmakodynamiczne, farmakokinetykę oraz przydatność klindamycyny w leczeniu infekcji występujących u psów i kotów. Praca przeglądowa charakteryzująca wyżej wymienioną problematykę wydaje się interesująca z uwagi na bardzo skąpe informacje, dotyczące tego tematu, w dostępnym piśmiennictwie. Klindamycyna, ze względu na swój wyjątkowy zakres działania oraz korzystne parametry farmakokinetyczne powinna zajmować ważne miejsce w farmakoterapii weterynaryjnej.

Piśmiennictwo

1. Barber J. S., Trees A. J.: Clinical aspects of 27 cases of neosporosis in dog. Vet. Rec. 1996, 139, 439-443.
2. Boothe D. M., Brown S. A., Fate G. D., Pierce P. A., Hanson B. J., Al-Adham M., Boothe H. W., Howe L. B., Nguyen J.: Plasma disposition of clindamycin microbiological activity in cats after single oral doses of clindamycin hydrochloride as either capsules or aqueous solution. J. Vet. Pharmacol. Therap. 1996, 19, 491-494.
3. Braden T. D., Johnson C. A., Wakenell P., Tvedten H. W., Mostosky U. V.: Efficacy of clindamycin in treatment of Staphylococcus aureus osteomyelitis in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1988, 192, 1721-1725.
4. Brown S. A., Dieringer T. M., Hunter R. P., Zaya M. J.: Oral clindamycin disposition after single and multiple doses in normal cats. J. Vet. Pharmacol. Therap. 1989, 12, 209-216.
5. Brown S. A., Zaya M. J., Dieringer T. M., Hunter R. P., Nappier J. L., Hoffman G. A., Hornish R. E., Yein F. S.: Tissue concentrations of clindamycin after multiple oral doses in normal cats. J. Vet. Pharmacol. Therap. 1990, 13, 270-277.
6. Budsberg S. C., Brown J.: Disposition of clindamycin in cortical bone during local infusion of the canine tibia. J. Orthop. Trauma. 1994, 8, 383-389.
7. Budsberg S. C., Gallo J. M., Starlipper C. E., Shotts E. B., Brown J.: Comparison of cortical bone and serum concentrations of clindamycin achievable by direct local infusion and intravenous administration. J. Orthop. Res. 1991, 9, 594-599.
8. Budsberg S. C., Kemp D. T., Wolski N.: Pharmacokinetics of clindamycin phosphate in dogs after single intravenous and intramuscular administrations. Am. J. Vet. Res. 1992, 53, 2333-2336.
9. Chou S., Richards G. K., Brown R. A.: A new approach to antibiotic therapy in colon surgery based on bioassay tissue concentrations. Can. J. Surg. 1982, 25, 527-31.
10. Davidson M. G., Lappin M. R., Rottman J. R., Tompkins M. B., English M. B., Bruce A. T., Jayawickrama J.: Paradoxical effect of clindamycin in experimental, acute toxoplasmosis in cats. Antimicrob. Agents Chemother. 1996, 40, 1352-1359.
11. Fiekers J. F.: Sites and mechanisms of antibiotic-induced neuromuscular block: a pharmacological analysis using quantal content, voltage clamped end-plate currents and single channel analysis. Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam. 1999, 49, 242-250.
12. Galandiuk S., Lamos J., Montgomery W., Young S., Polk H. C.: Antibiotic penetration of experimental intra-abdominal abscesses. Am. Surg. 1995, 61, 521-525.
13. Greene C. E., Cook J. R., Mahaffey E. A.: Clindamycin for treatment of Toxoplasma polymyositis in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1985, 187, 631-634.
14. Harari J., Lincoln J.: Pharmacologic features of clindamycin in dogs and cats. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1989, 195, 124-125.
15. Harvey R. G., Noble W. C., Ferguson E. A.: A comparison of lincomycin hydrochloride and clindamycin hydrochloride in treatment of superficial pyoderma in dogs. Vet. Rec. 1993, 132, 351-353.
16. Horii T., Kimura T., Nadai M., Kobayashi M.: Lincomycin-induced endotoxin release in Escherichia coli sepsis: evidence for release in vitro and in vivo. Int. Infect. Dis. 2000, 4, 118-122.
17. Jacobs G., Lappin M., Marks A., Greene C. E.: Effect of clindamycin on factor-VII activity in healthy cats. Am. J. Vet. Res. 1989, 50, 393-395.
18. Jang S. S., Breher J. E., Dabaco L. A., Hirsh D. C.: Organisms isolated from dogs and cats with anaerobic infections and susceptibility to selected antimicrobial agents. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1997, 210, 1610-1614.
19. Johnson K. A.: Osteomyelitis in dogs and cats. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1994, 205, 1882-1887.
20. Kania B. F.: Chemioterapia Weterynaryjna. Fundacja „Rozwój SGGW”, Warszawa 1997, 186-187.
21. Kotowski G.: Przegląd chorób pasożytniczych kotów wywołanych przez pierwotniaki. Magazyn wet. 2000, Suplement – Koty, 12-13.
22. Lavy E., Ziv, Shem-Tov M., Glickman A., Dey A.: Pharmacokinetics of clindamycin HCL administered intravenously, intramuscularly and subcutaneously to dogs. J. Vet. Pharmacol. Therap. 1999, 22, 261-265.
23. Littlewood J. D., Lakhani K. H., Paterson S., Wood J. L. N., Chanter N.: Clindamycin hydrochloride and clavulanate-amoxicillin in treatment of canine superficial pyoderma. Vet. Rec. 1999, 144, 662-665.
24. Macintire D. K., Vincent-Johnson N. A., Kane C. W., Lindsay D. S., Blagburn B. L., Dillon: Treatment of dogs infected with Hepatozoon americanum: 53 cases (1989-1998). J. Am. Vet. Med. Assoc. 2001, 218, 77-82.
25. Purswell B. J., Parker N. A., Forrester S. D.: Choroby gruczołu krokowego u psów. Weterynaria po dyplomie 2001, 2, 53-58.
26. Rosenthal K. L.: Zakażenia bakteryjne i ich terapia antybiotykowa u małych ssaków. Magazyn wet. 1999, 42, 277-283.
27. Sarkiala E., Harvey C.: Systemic antimicrobials in the treatment of periodontitis in dog. Semin. Vet. Med. Surg. 1993, 8, 197-203.
28. Scott D. W., Beningo K. E., Miller W. H., Rothstein E.: Efficacy of clindamycin hydrochloride capsules for the treatment of deep pyoderma due to Staphylococcus intermedius infection in dogs. Can. Vet. J. 1998, 39, 753-756.
29. Teixeira L. R., Sasse S. A., Villarino M. A., Nguyen T., Mulligan M. E., Light R. W.: Antibiotic levels in empyemic pleural fluid. Chest 2000, 117, 1734-1739.
30. Trudel J. L., Wittnich C., Brown R. A.: Antibiotics bioavailability in acute experimental pancreatitis. J. Am. Coll. Surg. 1994, 178, 475-479.
31. Zejca A., Gorczyca M.: Chemia leków. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 1999, 656-657.