

Penisilliinin utareensisäisen annoksen määrittäminen Gram-positiivisten bakteerien kasvun estämiseksi

Determination of the intramammary dose of benzylpenicillin required to inhibit growth of Gram-positive bacteria

YHTEENVETO

Tutkimuksen tavoitteena oli määrittää tarvittava bentsyylipenisilliiniannos, jolla pystytään ylläpitämään maidossa utaretulehdusta aiheuttavien, Gram-positiivisten bakteerien MIC (minimum inhibitory concentration) arvon ylittävä pitoisuus. Tutkimuksessa käytettiin kaupallisesti saatavana olevaa valmistetta, jossa prokaiinibentsyylipenisilliini on öljymäisessä, pienipartikkelisessa suspensiossa. Tutkittiin kolmea annostasoa: 200 000, 300 000 ja 600 000 IU, kukin annosteltuna yhteen utareneljännekseen viidelle lehmälle. Bentsyylipenisilliinipitoisuudet maidossa ja plasmassa määritettiin tutkimuksen yhteydessä validoidulla HPLC-MS/MS-menetelmällä. Penisilliinin pitoisuudet maidossa olivat kaikilla testatuilla annoksilla selvästi kohdepatogeenien MIC-arvon yläpuolella. Maidon ja plasman penisilliinipitoisuuksien keskimääräiset AUC (area under the curve) -arvot nousivat lineaarisesti annoksen kasvaessa. Ensimmäisessä lypsyssä 12 tunnin kuluttua penisilliinin annostelusta maidon keskimääräinen lääkeainepitoisuus oli merkittävästi korkeampi 600 000 IU:n annoksella kuin 200 000 tai 300 000 IU:n annoksella. Tutkimus osoittaa, että bentsyylipenisilliiniannoksen ja maidon penisilliinipitoisuuden välillä on terveessä utareessa lineaarinen suhde. Olisi kuitenkin hyödyllistä tutkia myös utaretulehdusta sairastavia lehmiä utareensisäisen bentsyylipenisilliinihoidon optimaalisen annostelun ja keston määrittämiseksi.

YDINKOHDAT

- Bentsyylipenisilliini on ensisijainen mikrobilääke Gram-positiivisten, penisilliiniherkkien bakteerien aiheuttaman utaretulehduksen hoidossa.
- Penisilliini on aikariippuvainen mikrobilääke, jonka teho perustuu pitoisuuden ylläpitämiseen kohdepatogeenien MIC-arvojen yläpuolella. Pitoisuuden huomattava nostaminen ei lisää penisilliinin tehoa.
- Tässä tutkimuksessa määritettiin intramammaarisessa hoidossa tarvittava bentsyylipenisilliiniannos, jolla pystytään ylläpitämään maidossa utaretulehdusta aiheuttavien, Gram-positiivisten bakteerien MIC-arvon ylittävä pitoisuus.
- Penisilliinin pitoisuudet maidossa nousivat annoksen kasvaessa lineaarisesti ja olivat kaikilla annoksilla (200 000, 300 000 ja 600 000 IU) selvästi kohdepatogeenien MIC-arvon yläpuolella.
- Plasmassa havaittiin annoksen mukaan lineaarisesti kasvavia, mutta hyvin alhaisia penisilliinipitoisuuksia.
- Vaikka MIC-taso saavutettiin kaikilla tutkituilla annoksilla, valmisteen ohjeannoksena käytetään suurinta annosta, koska penisilliini ei välttämättä jakaudu tasaisesti tulehduksessa utareessa ja jotkut patogeenit voivat levitä syvemmälle utarekudokseen.

Käsikirjoitus tuli toimitukseen
5.2.2020.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the intramammary dose of benzylpenicillin required to maintain a concentration in the milk above the MIC for the Gram-positive bacteria that cause mastitis. The product used in this study was a commercially available procaine benzylpenicillin in an oily suspension with micronized particles. Three dose levels were used: 200,000, 300,000, and 600,000 IU. Concentrations of benzylpenicillin in milk and plasma were determined after a single intramammary dose was administered into one quarter of each of the five cows in each treatment group. Samples were analyzed using an HPLC-MS/MS method, which was validated during the study. Concentrations in the milk were well above the MIC for the target pathogens for all doses tested. There was a linear dose-dependent increase in the mean AUCs of benzylpenicillin concentrations in plasma and milk. At the first milking, 12 hr after dosing, there was a significant difference between the mean milk benzylpenicillin concentrations in cows treated with a dose of 600,000 IU, and those treated with 200,000 or 300,000 IU. Although this study shows a linear relationship between the dose of procaine benzylpenicillin administered and the concentration in the milk in the healthy udder, it would be useful to conduct studies on cows with mastitis to define the optimum dose and duration of intramammary treatment with benzylpenicillin.