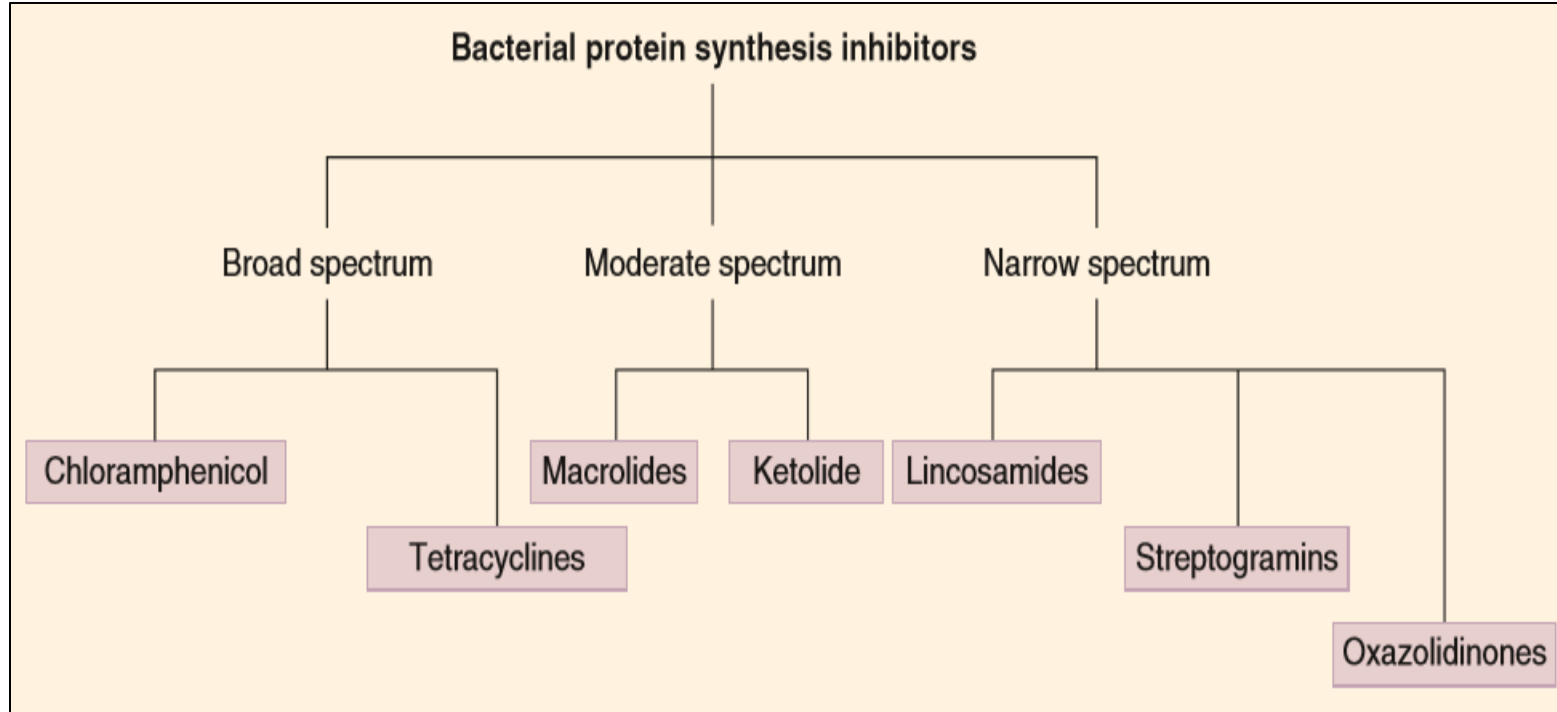


Protein Synthesis Inhibitors



بسم الله نبدأ الـ proteins synthesis inhibitors .. 

هائي الـ agents أو الـ drugs يعتبروا عائلة ثانية تماماً مُختلفة عن عائلة البنسلين والسيفالوسبورين، يستهدفوا الـ proteins synthesis in the bacteria والتي مُمكن تكون فيها الأدوية مُتفاوتة بين الـ

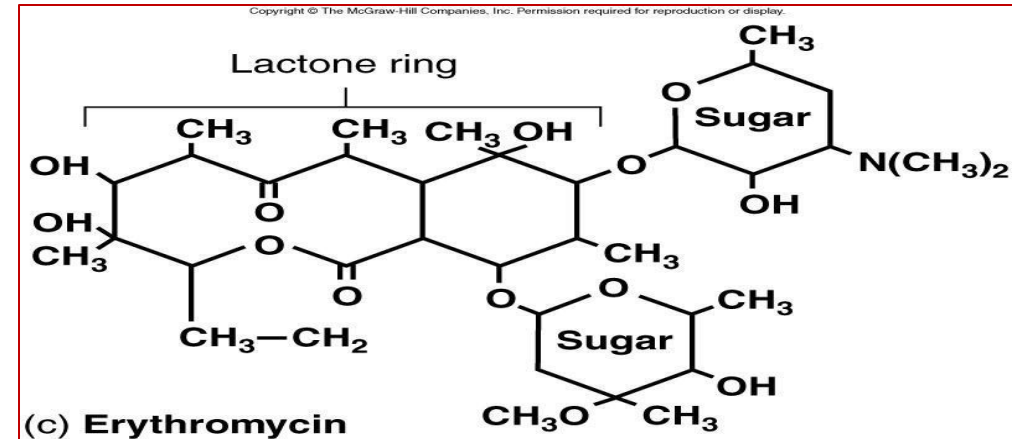
☑ Bacteriastatic والـ Bacteriacidal

I. Macrolides

- Generally bacteriostatic
- Their names end in “**romycin**” and mostly in “**thromycin**”

- طبعاً صغاري عشان خاطري تنتبهوا بقصة الـ **Mycin**؛ لأنه كمان هاد المقطع موجود بالـ **Aminoglycosides** وتخيل يا زميل إنه الشنين عائلات دوائية مختلفة تماماً (قصدي عن الـ **Aminoglycosides and Macrolides**). (👁️)

- هاي أول مجموعة من مُثَبِّطات بناء البروتين، مُمكن الـ Mechanism of action تتفاوت بين استهداف الـ OR prevent translocation 50 or 30 prologation of proteins OR bind in Subunit الـ (تماماً زي ما شُفنا بالميديسنال) (✓)



- بَتميَّز الـ Macrolides بأنها تحتوي على large lactone rings in their structure (وكانت السبب بالتسمية)

Macrolides

- بنعطى ٤ مرات في اليوم.

- **Erythromycin**—problems with acid liability, narrow spectrum, GI intolerance, short elimination half-life



Alternative to penicillin G in individual who has يُعتبر، The first and oldest drug in Macrolides -
the same spectrum of Action لأنه عنده sensitivity to penicillin

- Structural derivatives include

- بنعطوا مرة باليوم. **clarithromycin** and **azithromycin**:

- في اختلاف ملحوظ بين ال Erythromycin and Clarithromycin and azithromycin :

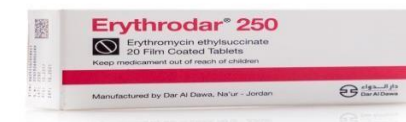
- إنه ال Clarithromycin and azithromycin have a better pharmacokinetic profile, and

.broad spectrum of Action



١٢٤ Drug interaction –drug، وبممتلكوا أطول من ال Erythromycin. ☒

- Broader spectrum of activity
- Improved PK properties – better bioavailability, better tissue penetration, prolonged half-lives
- Improved tolerability



Macrolides Spectrum of Activity

✓ Effect Against Atypical bacteria - التي بميز الـ Macrolides بشكل رئيسي إنها

Anaerobes –activity against upper airway anaerobes

Atypical Bacteria –all macrolides have **excellent** activity against atypical bacteria including:

- *Legionella pneumophila*
- *Chlamydia sp.*
- *Mycoplasma sp.*

drug of Choice are Erythromycin and *Mycoplasma pneumoniae* والي بتعملي Atypical pneumonia -
✓ Azithromycin

Gram-Positive Aerobes –erythromycin and clarithromycin display the best activity

(Clarithro>Erythro>Azithro)

Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

Streptococcus pneumoniae (PSSP yln)

- لاحظوا صفاري كيف فعاليتهم ضد الـ Negative and Positive بتختلف.

Gram-Negative Aerobes

(Azithro>Clarithro>Erythro)

H. influenzae , (orhtyre ton) .ps airessieN

CORYNEBACTERIUM DIPHThERIAE

- Erythromycin or penicillin is used to eliminate the carrier state.

Gram (+) cocci

Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae

Gram (+) bacilli

Corynebacterium diphtheriae

Gram (-) cocci

Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae

Gram (-) rods

Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
Haemophilus influenzae
Legionella pneumophila

Anaerobic organisms**Spirochetes**

Treponema pallidum

Mycoplasma

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

Chlamydia

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Chlamydia trachomatis

Other

Mycobacterium avium
complex

LEGIONNAIRES DISEASE (LEGIONELLOSIS)

- Undiagnosed and asymptomatic infections are common.
- Fluoroquinolones or azithromycin are preferred therapeutic options.

MYCOPLASMA PNEUMONIA

- Called "atypical" pneumonia because causative mycoplasma escape isolation by standard bacteriologic techniques.
- Azithromycin or doxycycline are preferred therapeutic options.

MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX

- Azithromycin in combination with rifampin and ethambutol is preferred treatment of MAC infections.
- Once-weekly azithromycin is used as MAC prophylaxis in patients with AIDS.

CHLAMYDIAL INFECTIONS

- Azithromycin or doxycycline are preferred therapeutic options.

هاي السلايدة حفظ كاملة ✓

Macrolides Spectrum of Activity

- Erythromycin: This drug is effective against many of the same organisms as *penicillin G*, it may be used in patients with *penicillin* allergy.
- حتى اللي عندهم حساسية من السيفالو يعطيهم كمان الـ ☒ Erythromycin.
- Clarithromycin: Its activity against intracellular pathogens, such as Chlamydia
- Have a high Activity against positive Anaerobes bacteria ، طبعا صغاري الأعزاء هو كمان دواء مهم في triple therapy of H-pylori ☒ (وهاد اللي بميز الـ Clarithromycin عن الـ Erythromycin and Azithromycin).
species and Helicobacter pylori, is higher than that of *erythromycin*.
- Azithromycin is more active against respiratory infections due to H. influenzae and Moraxella catarrhalis, it is the preferred therapy for urethritis caused by Chlamydia trachomatis.
- الـ Azithromycin يُعتبر The highest drug in Negative anaerobes الـ Chlamydia بتسبب urethritis and vaginal infection.
- Telithromycin-(KETOLIDES): This drug has an antimicrobial spectrum similar to that of *azithromycin*. Moreover, the structural modification neutralizes the most common resistance mechanisms
- الـ Telithromycin يشبه الـ Macrolides بس في اختلاف بسيط بالستركشر (التفاصيل عند د. رند كتاكيتي)، بس هاد الدوا جاي نوصي KETOLIDES ونوصي Macrolides (مش حارمينكم من حاجة) بس هو بسبب الستركشر الغريب تبعه هاد ساعد إنه الـ resistance عليه تكون أقل من الـ Erythromycin والـ Macrolides بشكل عام.

Macrolides-Adverse Effects

- **Gastric distress and motility:** Gastric upset is the most

- Most common with erythro; less with new agents

- أكثر شيء بشكوا من قصة ال GI upset هُمة اللي بوخدوا Erythromycin (طبعاً زي ما شُفنا بالميديسنال هو عبارة عن Coated يعني مغطى عشان يمنعوا ال Adverse effects تبعته).

- في حاجة كده خفيفة لازم نحكيك إيّاها عشان تكون صيدلاني كده ئد الدنيا إنّه مُمكن دكتور يوصف Erythromycin للأطفال اللي عندهم Emesis؛ عشان هو عنده prokinetic Effect ☒.

- ال Erythromycin and Azithromycin بتأثروا بالfood، لكن ال Clarithromycin can take any time.

- بالنسبة لل Pharmacokinatic :

- ال Clarithromycin can metabolism to an active metabolite (وحتى هاد الأكتيف ميتابولايت لسة عنده Antibacterial Action).

- وبالشكل العام هُمة كلهم Metabolism by the liver ☒.

- **Cholestatic hepatitis** – rare (hypersensitivity)

- > 1 to 2 weeks of erythromycin estolate

- مُمكن عادي الشخص يصير عنده ارتفاع بالبيليروبين بسبب ال Erythromycin estolate ☒ (طبعاً اد عبارة عن Salt).

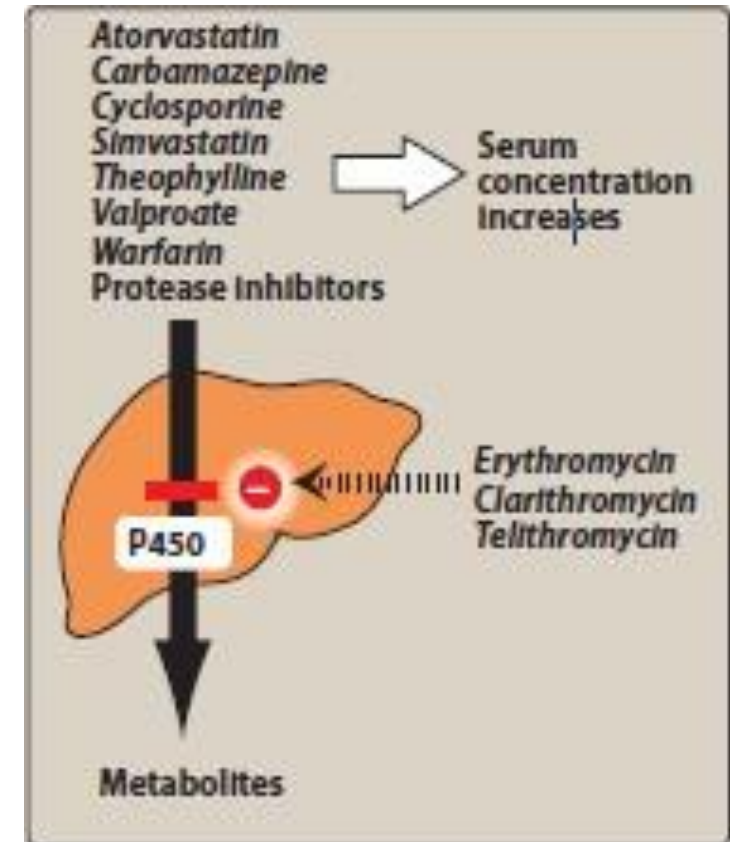
- **Other:** ototoxicity (transient), (high dose erythro); QTc prolongation

- Transient = reversible، رح يعمل مشاكل مع الأشخاص اللي عندهم عدم انتظام ضربات القلب

Macrolides- Drug Interactions

Erythromycin, Clarithromycin & Telithromycin— are **inhibitors** of cytochrome p450 system in the liver; may increase concentrations of:

- هذول الأدوية يُعتبروا خطيرين جداً لَمَّا أعمل
بينهم وبين الـ Narrow therapeutic index زي الـ
Warfarin and theophylline
- حتّى هُمة مع الـ statin drugs كمان بعملولي مشكلة عشان
بعملوا Increase in myolysis (Myopathy)



II. Tetracyclines

Their names end in “**cycline**”

Examples: *Demeclocycline* , *Doxycycline* , *Minocycline*, *Tetracycline*, *Tigecycline* Are

broad-spectrum bacteriostatic antibiotics that inhibit protein synthesis.

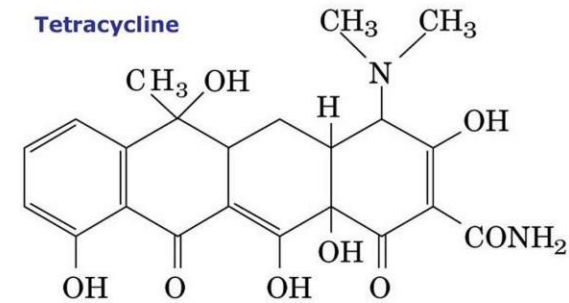
- تُعتبر broad وزني ما أخذنا بالميديسنال هي **The potent protein synthesis inhibitors** (و هو broad ؛ عشان

بغطي الجرام + والجرام - والـ **Atypical Bacteria**.

Tetracyclines are active against many gram-positive and gram-negative bacteria, including certain anaerobes, rickettsiae, chlamydiae, and mycoplasmas.

They are used in combination regimens to treat gastric and duodenal ulcer disease caused by *Helicobacter pylori*.

- هو كمان موجود بشكل رئيسي بالـ **quartapile therapy of H pylori** (و كمان هو يشتغل ضد الـ **Intracellular** Bacteria).



Activity of tigecycline includes Gram-positive cocci resistant to methicillin (MRSA strains) and vancomycin (VRE strains), beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria

- بنلف وبندور وبندورك يا شطور إنه الـ **tigecycline** هو من السكند جينيريشن للتيتراسايكلين وبشتغل ضد الـ **Highly Resestance Bacteria**، زي الـ **MRSA and VRE strains**.

Indications:

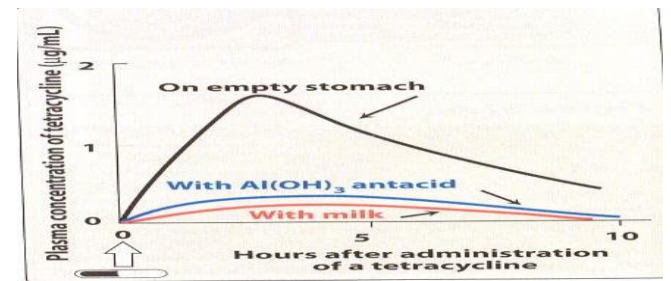
- **Mycoplasma pneumonia (atypical).**
- **Chlamydial infections.**
- **Acne vulgaris (doxycycline cap).**

- الـ doxycycline يعتبر drug of Choice for acne.

- **V.Cholera and brucella**
- **Eradication of H.pylori (Tetracycline).**

Tetracyclines-Pharmacokinetics

- Oral absorption is impaired by multivalent cations (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Al^{3+}); by dairy products and antacids, which contain multivalent cations.
 - Chelation نفس مبدأ الميديسنال تماماً.
 - بس في شيء بسيط إنه ال bioavailability of Tetracyclines increase in empty stomach لكن لو أخذت aluminium hydroxide antacids رح يصير عندي decrease in bioavailability، أو لو أخذته مع حليب
- Must be taken with a full glass of water, either two hours after or before eating. (except doxycycline, minocycline).
 - هي هون قصدها عن ال Tetracycline it self (بقصة وضعهم مع الطعام، التيتراسايكلين ما لازم يكون مُتزامن مع الأكل، بينما ال doxycycline and minocycline وضعهم عادي).
- **Distributed** through the body and can cross the placenta, CSF(**minocycline**)
 - الوحيد اللي بعبو ال BBB هو ال minocycline
- Most TCs are reabsorbed from the bile, **metabolized** to glucuronides and **excreted** in urine. **Excreted in the kidney** -
 - بصرلها metabolism by liver
- **Pts with renal failure** give doxycycline (excreted via bile into feces).



Tetracyclines-Adverse effects

- **Gastric discomfort:** it results from irritation of the gastric mucosa and is often responsible for noncompliance in patients treated with these drugs. This discomfort can be controlled if the drug is taken with foods other than dairy products.

- عشان أعالجك الـ Gastric discomfort المفروض أعمل Gap (ولو بده يوكل المفروض ما يكون بالأكل أي شي بحتوي على كالسيوم أو الـ mineral

- **Deposition in the bone and primary dentition:** occurs during calcification in growing children. This causes discoloration and hypoplasia of the teeth resulting in brownish or yellowish discoloration.

- بغير لون الأسنان، عشان هيك ما بعطيه للحامل أو الطفل



- Phototoxicity.

- هو يعتبر من الأدوية التي بسرعة بتأثر بالضوء، عشان هيك لازم يستخدموا sunblock.

- Vestibular problems: These side effects (for example, dizziness, nausea, and vomiting) occur particularly with minocycline.

- Superinfections: Overgrowths of Candida and overgrowth of Clostridium difficile

- رح يآثر بشكل رئيسي على ال growth of flora

Contraindications: The tetracyclines should not be used in pregnant or breast-feeding women or in children less than 8 years of age.

- لأنه ال Tetracyclines in general can cross the placenta
and excret in breast milk

III. Clindamycin

- Has similar spectrum as erythromycin+ B.fragilis and anaerobs in GIT associated sepsis.
 - يشبه تماماً الأكتيفتي لل Erythromycin، لكن مع تأثير أكبر ضد B.fragilis التي بتسبب ال GI anaerobes infection. ☒
- Used in :
 1. Bone and joint infection
 2. Intra abdominal sepsis
 3. Anaerobic infection

- كثير بصرفوه دكاترة الأسنان؛ لأنه ال main cause of oral infection is anaerobic bacteria.

Adverse reaction: **Diarrhea** - Pseudomembranous colitis due to C.difficile, TT: metronidazole or vancomycin.

- السبب بهاي ال superinfections إنه بصير عندي kill of normal flora؛ فبصير المريض يشكي من diarrhea and vomiting, abdominal pain.

STOP IT IF ANY DIARRHEA OCCURS

- سؤال للامتحان : How to treat diarrhea induced by clindamycin ?
- أول شي stop the drug if possible.
- ما بنفع أبداً أبداً أبداً أستخدم ال loperamide عشان أمنع ال Diarrhea؛ لأنه هو ما بستخدم لعلاج ال Diarrhea caused by infection.
- في عندي infection المفروض أعالجها؛ فيا إما metronidazole أو vancomycin (لأنه هو بستخدم لعلاج ال GI infection).

IV. Aminoglycosides

- هو فقط فعال ضد البكتيريا الهوائية عشان يدخل عليها من خلال oxygen pores ، بينما اللاهوائية ما بقدر أستخدم لها. Aminoglycosides.

- Have “**mycin**” suffixes

Ex. Neomycin, Gentamicin, Streptomycin.

- They are **bactericidal**.
- The only group of Proteins synthesis inhibitors that has a Bacteriacidal Effect .
- **Parenteral** administration is required for systemic effect, **except neomycin**.
- بسبب ال **highly toxicity of neomycin** ☒
- These are poorly lipid soluble (water soluble), so **not absorbed orally**.
- To achieve an additive or **synergistic effect**, **aminoglycosides** are often combined with a **B-lactam** antibiotic, or **vancomycin**, or a **drug active against anaerobic bacteria**.as in endocarditis.

- The severe nephrotoxicity associated with **neomycin** precludes parenteral administration, and its current use is limited to
 - ✓ **topical** application for skin infections like in burns, ED.
 - ✓ **oral** administration to prepare the bowel prior to surgery
 - ❑ gentamicin also available as: ED
-
- Poor transfer to CSF ,even in inflammed meninges
 - Eliminated unchanged in the urine ,mainly by GF, may acumulate at renal cortex, dose reduction in renal impairment
 - TDM is indicated for good therapeutic control.
 - TDM =Therapeutic Drug Montinrating
- كثير مُهم هاد الشي عشان يتجنبوا ال**SIDE effects Like renal toxicity**.