Antimicrobial drugs

PHARMACOLOGY 3

DR. HEBA KHADER

Principles of Antimicrobial Therapy

Antimicrobial drugs are intended to eliminate foreign organisms from healthy tissues of the patient without comparable effects on the normal tissue cells of the host.

This essential property of these drugs is called selective toxicity.

Classification of Antimicrobial Agents

1. According to chemical structure (beta-lactams, aminoglycosides…)
2. According to mechanism of action

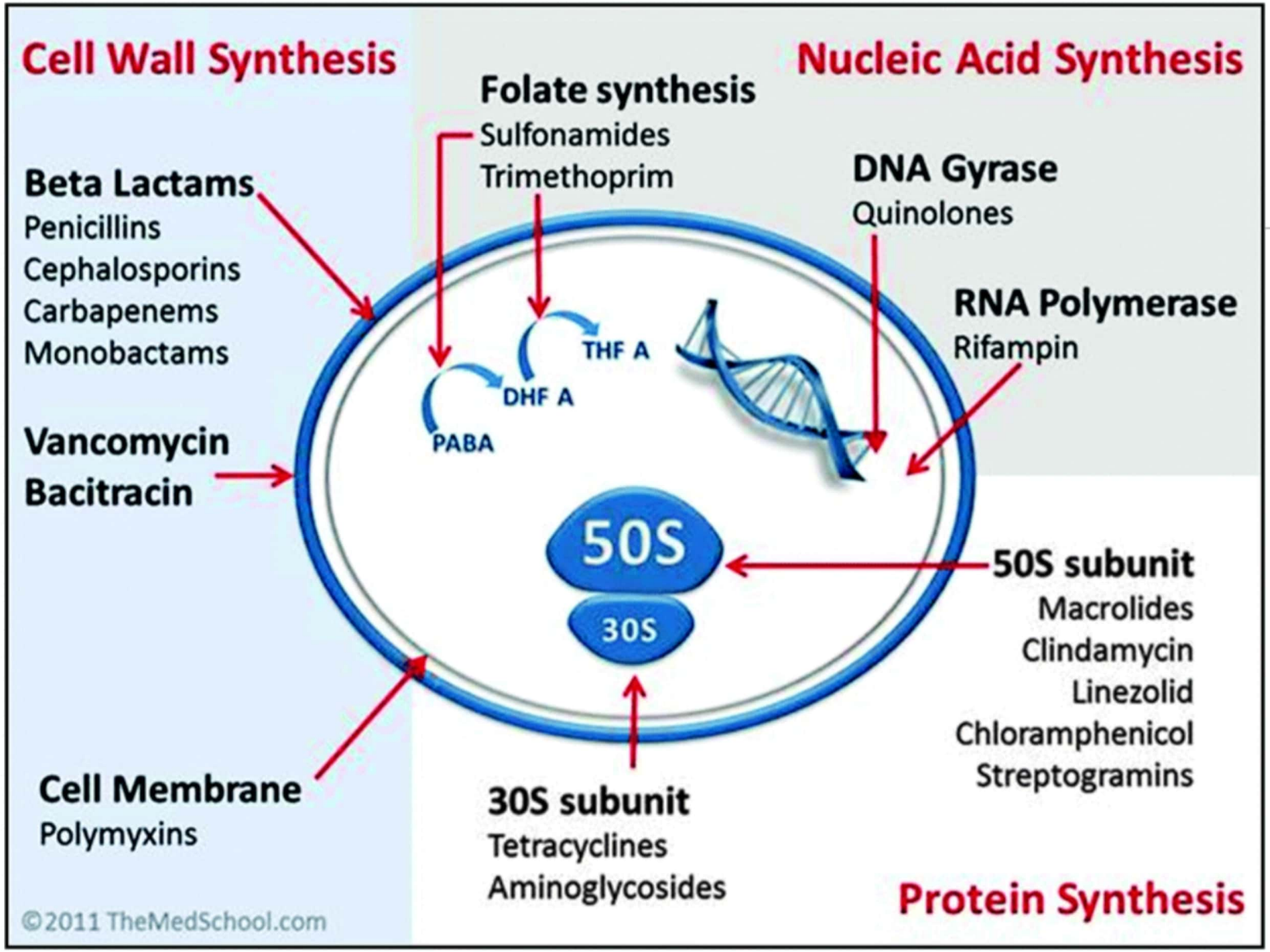
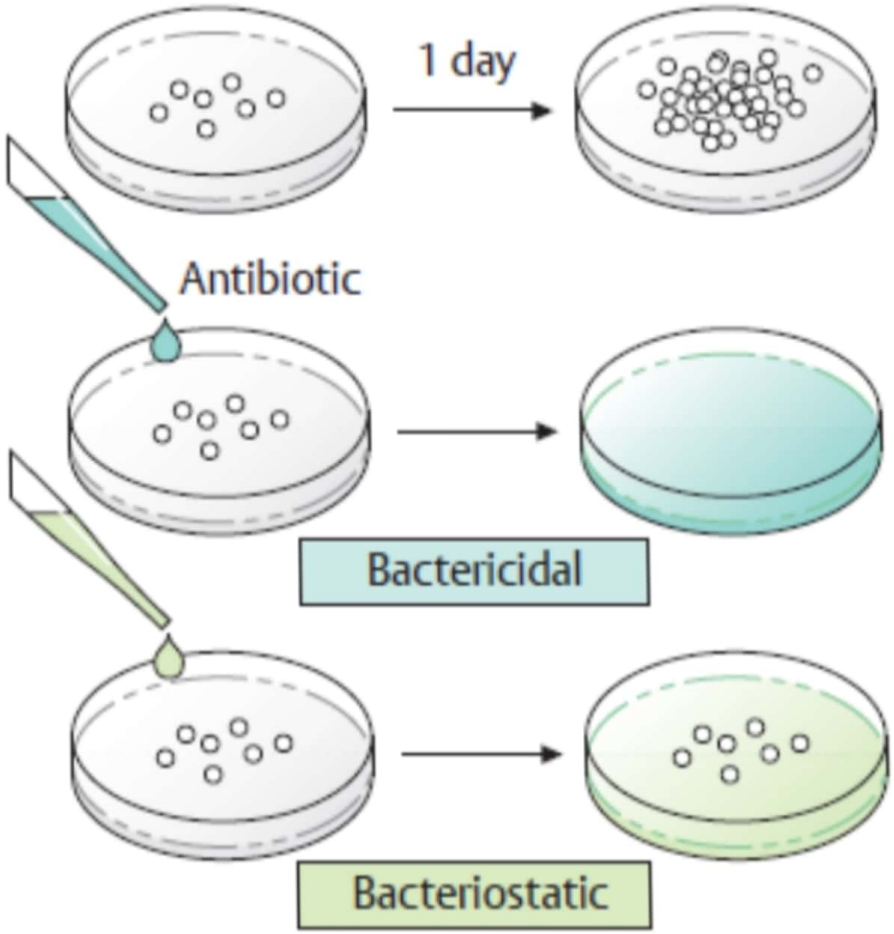

Cell Wall Synthesis
Nucleic Acid Synthesis
Folate synthesis
Sulfonamides
Trimethoprim
Beta Lactams
Penicillins
Cephalosporins
Carbapenems
Monobactams
DNA Gyrase
Quinolones
RNA Polymerase
Rifampin
THF A
DHF A
PABA
Vancomycin
Bacitracin
50S
30S
50S subunit
Macrolides
Clindamycin
Linezolid
Chloramphenicol
Streptogramins
Cell Membrane
Polymyxins
30S subunit
Tetracyclines
Aminoglycosides
Protein Synthesis
©2011 TheMedSchool.com

Table 28.1 ▶ **Mechanism of Action of Antimicrobial Agents**

Mechanism of Action	Drugs
Inhibition of bacterial cell wall synthesis	β-lactams: penicillins, cephalosporins, and carbapenems Others: cycloserine, vancomycin, and bacitracin
Reversible inhibition of protein synthesis by disrupting the function of 30S or 50S ribosomal subunits	Bacteriostatic: chloramphenicol, tetracyclines, erythromycin, clindamycin, streptogramins, and linezolid Bactericidal: aminoglycosides
Inhibition of nucleic acid metabolism by inhibiting RNA polymerase	Rifampin and rifabutin
Inhibition of nucleic acid metabolism by inhibiting DNA gyrase or topoisomerase	The quinolones
Inhibition of essential enzymes of folate metabolism (antimetabolites)	Trimethoprim and sulfonamides

Classification of Antimicrobial Agents

3. According to whether they are **bacteriostatic** or **bactericidal**



Classification of Antimicrobial Agents

3. According to whether they are bacteriostatic or bactericidal

— ***Bacteriostatic agents*** primarily inhibit bacterial growth. Killing of the organism is then dependent upon host defense mechanisms.

The disadvantage of these agents is that in the setting of inadequate host defense mechanisms, any partially inhibited organisms may survive, replicate, and produce recurrent disease when the antibiotic is discontinued.

— ***Bactericidal agents*** are capable of killing the bacteria and are preferable if the patient has neutropenia or immunosuppression.

* Antimicrobial agents *

مرحبًا بك يا حبيبي في تفاريغ بهاما، حيث بصعوبة وبكتاب وبضغط بنفضي وبجسدي، مبدئيًا، أهم شيء أذكر الله وصلي على النبي، صلوا صلاة قصيرة كبير لأنه بموضوع هذا دسم جدًا. يلا نقول بسم الله ←

* اليوم راح نبلش بشابتر الـ Anti microbial agent أدوية عبارة عن مبدئيًا تصنع عشان تكون toxic لـ Microorganism، وما تكون بقدر الإمكان toxic لـ Host (الشخص المصاب بهاي الـ Microbs)... هاي بخاصية إنه يقدر يهجم فقط على الـ Microb اسمها "selective toxicity".

* بصنف بكل بساطة من هاي الـ Antibiotics (Ab) هي ← 1. Remove 2. Inhibition 3. Killing The Microorganism (MO)

* هاي الـ Antibiotic لقوا "Three targets"، لعلماء بحثوا عن أشياء بتميز هاي الـ MO عن الـ Human cell عشان يقدروا يستهدفوه وما يصير side effect، صح يكون هيك من هاي الخاصية بين هيك من الـ A.b؟ 3 targets الـ inhibition بتعمل drugs لها؟ 1. cell wall synthesis 2. protein synthesis 3. Nucleic acid Synthesis

وهاي أول مجموعة راح نبلش فيها إن شاء الله

* معلومة سريعة جدًا عشان لا نكررها ذكرت لكلمة هاي أكثر من مرة، Eukaryotic هي نوع خلايا الإنسان، أما الـ prokaryotic هي للبكتيريا وكذا الي ما عندهم membrane bound nucleus.

* The classification of Antimicrobial Agents * ⟸ بشكل عام

1. According to chemical structure, وهاي بتقيدني أكثر هاديك (beta-lactam, aminoglycosides)

2) According to mechanism of action, اي عم بيشتغل على cell wall, protein, nucleic acid وعن الـ

3) According whether they are bacterostatic or bactericidal

4) According to spectrum of antimicrobial action ⇒ Narrow, Extended, Broad.

(1)

* الـ A.b cell wall synthesis inhibitor هي من أكبر مجموعات الـ AB وتشمل:
(bactiracin, vancomycin) ← Non-b.lactam & B.lactam
(Monobactam, carbapenems, cephalosporin, penicillins)
⇐ في عندهم بتشتغل على الـ cell membrane بس هي selective زي الـ cell wall
و، اح نتكلم عنها لقدام إن شاء الله

(2)

* protein synthesis inhibitor ، protein synthesis inhibition هتعمل بتعمل
، وطبعًا زي ما بتعرف الـ prokaryotic بتختلف عن Human cell اللي عندهم
تختلف في الـ A.b هنا اي بيشتغل على 50S هنا بيشتغل على 30S
⇐ مثل (Macrolides, clindamycin, linezolid, chloramphenicol, streptogramins, tetracyclines, Aminoglycosides)

(3)

* Nucleic acid synthesis inhibitor ، طبعًا في steps & Enzymes ضروري
DNA ← عشان يحصل في البكتيريا ومش موجودة
بالـ Human cell ، عشان كده بيعملوا targeting
⇐ في اللي بتشتغل على certain enzymes هنا على Folate synthesis، DNA gyrase, RNA-Polymerase)

* classification Anti microbial agent

1- Bacteriostatic 2- Bacteriocidal ، يقتل بكتيريا

، هذا ما يثبط النمو والتكاثر
البكتيريا

* هل يشتغل استخدم الـ Bacteriostatic as drugs ؟ نعم ، جسمنا الله
to treat infection.

دور فالتخلص من الـ infection ، إذا جهازنا المناعي كويس ، مش دلعي استخدم
دواء الا في حالة تعرضت "simple bacterial infection".

* طال Therapy أو الـ practice ما بعض كتير عالدواء هو Bacteriostatic أو Bactericidal إذا كان جسم مناعته كويسه، لأنه جزء كبير بال control للـ infection مسؤول عنه جسم أساساً، الـ immune system بعمل killing للـ infection، وكمان في باختلاف لـ M.O ممكن يكون الـ A.B Bacteriostatic ويكون bactericidal لـ other M.O

* وبين بيجي أهمية الـ static & cidal ؟ ومتى يكون مناعته ضعيفة ومتى بدهم دواء يقتل البكتيريا، لأنه جسم متى قادر يقتلها

* أيضا الـ classification الرابعة ← اسمه لفرقه بينهم مسا بنوقف على تأثير عنده limited range of MO يا (+g) أو (-g) وهكذا ومتى منى كلهم كمان

2. Extended = = : +g- = = بشتغل على الـ (+g) وشوي على الـ (-g)

3. Broad = = ، وهكذا anaerobic g-, g+ هو بشتغل على كلشي

← Isoniazide 1) هو دواء تصنيفه Narrow يستخدم لـ Tuberculosis اي هو مرض السل

2) Tetracycline هو دواء عبارة عن Broad spectrum A.B ويستخدم لكثير Microbs.

3) Ampicillin بشتغل على (+G) و(-G) وهو عبارة عن ("specific g- " + g+) Extended spectrum Ab

Classification of Antimicrobial Agents

4. According to spectrum of antimicrobial action

— ***Narrow-spectrum agents*** are effective against a limited range of microorganisms.

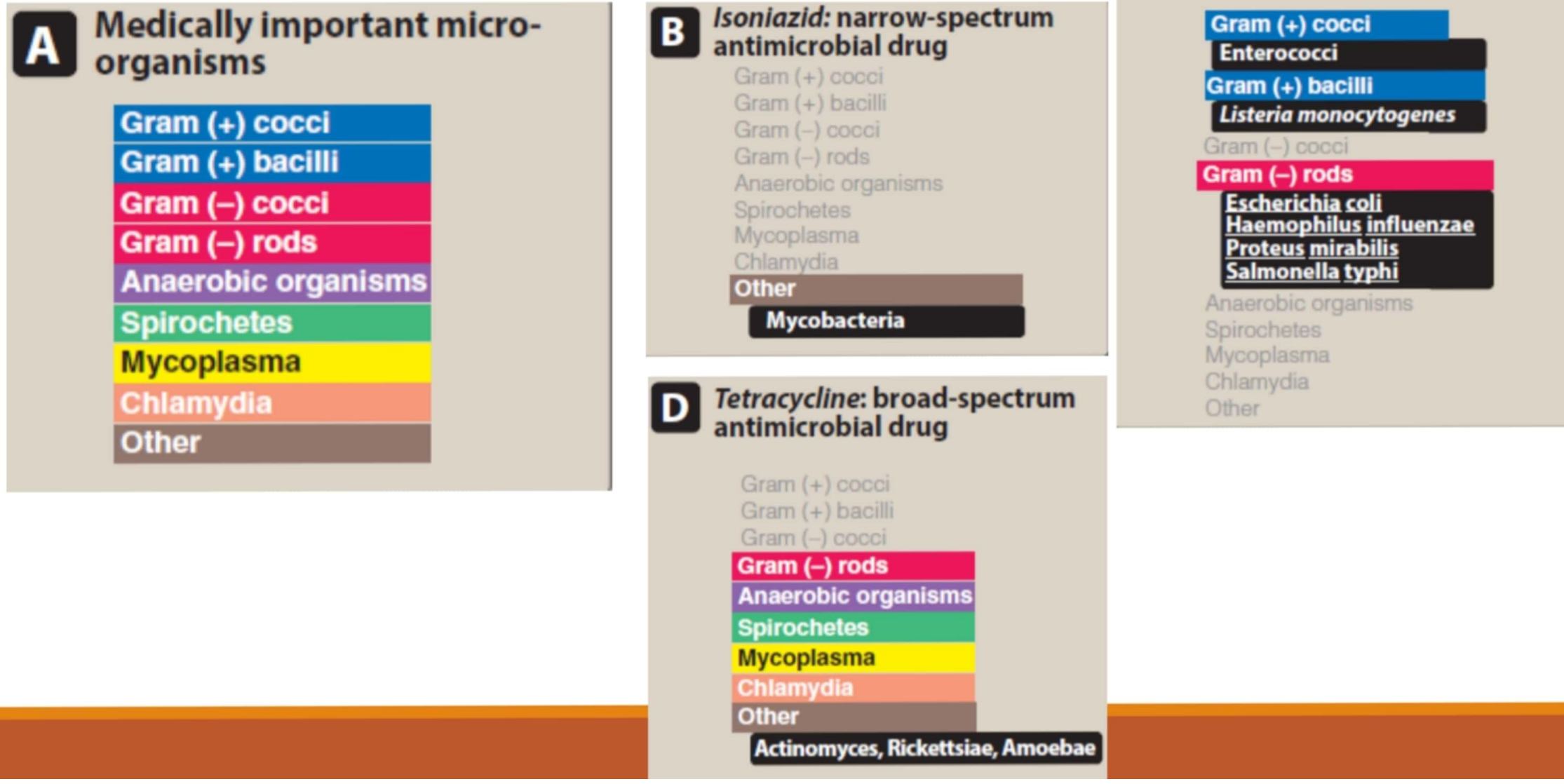
— ***Extended-spectrum agents*** are principally effective against gram-positive bacteria, but they are also effective against a significant range of gram-negative bacteria.

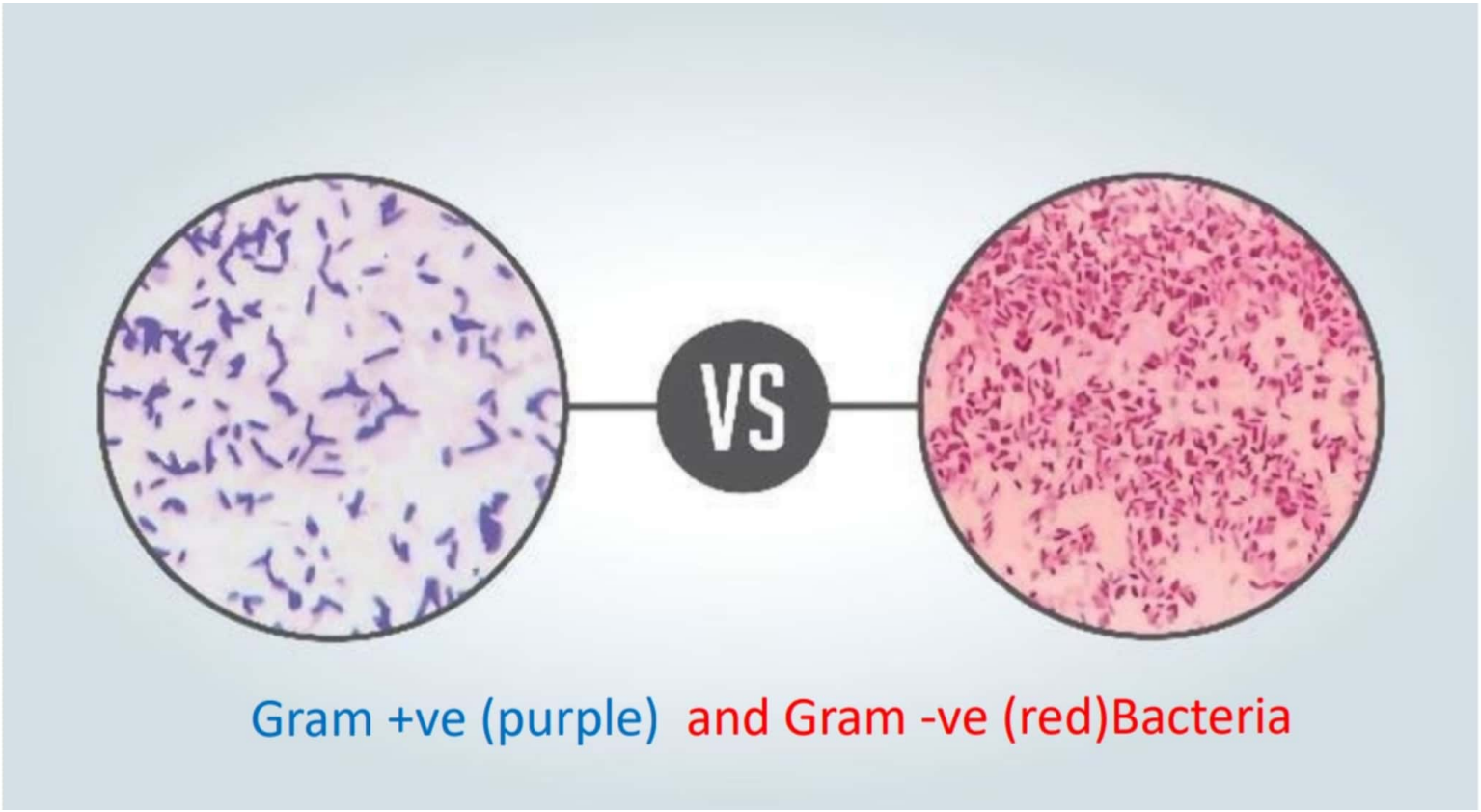
— ***Broad-spectrum agents*** are effective against a wide range of microorganisms.

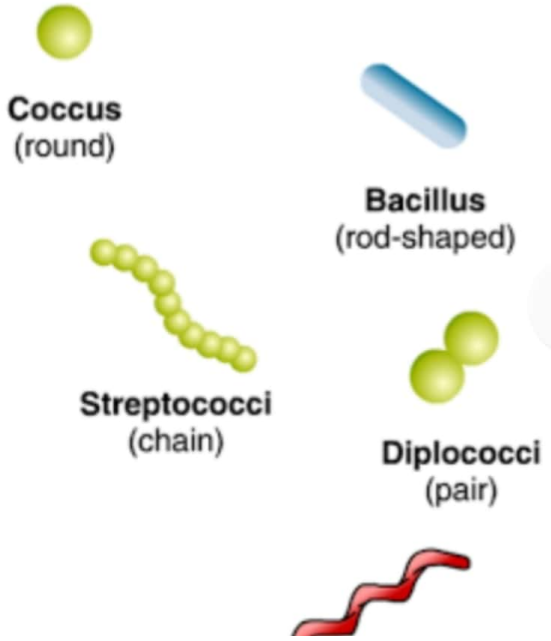
The use of broad-spectrum antibiotics should be limited, as they predispose patients to superinfection (the appearance of a new infection during treatment) by disrupting the body's natural bacterial flora.

Classification of Antimicrobial Agents

4. According to spectrum of antimicrobial action




VS
Gram +ve (purple) and Gram -ve (red)Bacteria


Coccus
(round)
Bacillus
(rod-shaped)
Streptococci
(chain)
Diplococci
(pair)

Selection of Antimicrobial Agents

Selection of the most appropriate antimicrobial agent requires knowing:

1) the organism's identity (by Gram staining, cell shape. More advanced tests involve binding of specific antibodies and genetic analysis by polymerase chain reaction (PCR))

2) the organism's susceptibility to a particular agent

3) the site of the infection

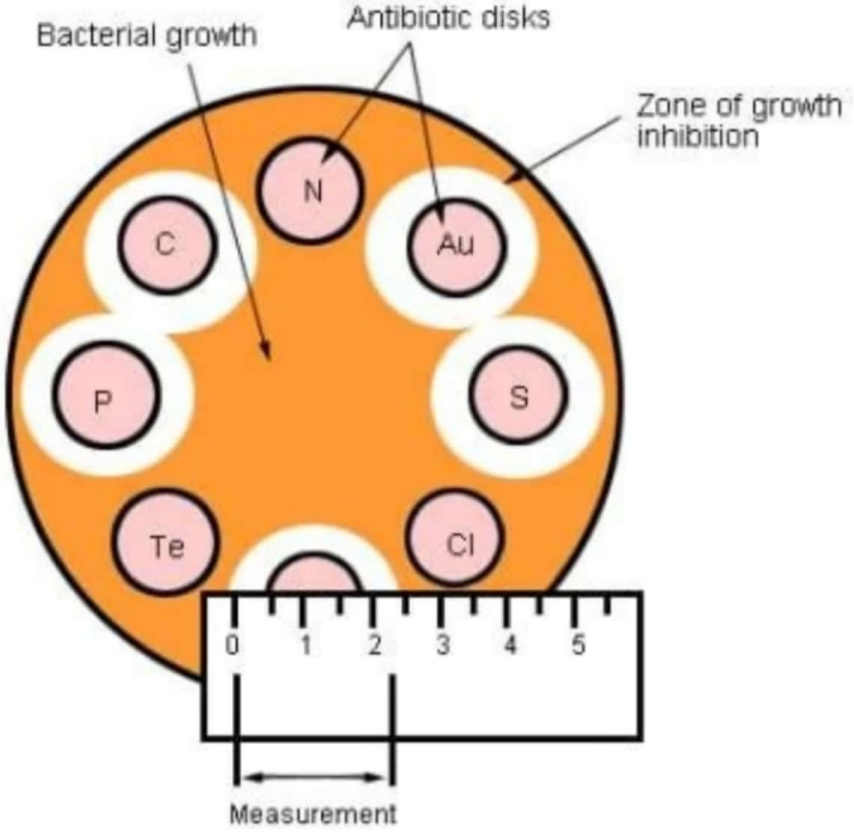
4) patient factors

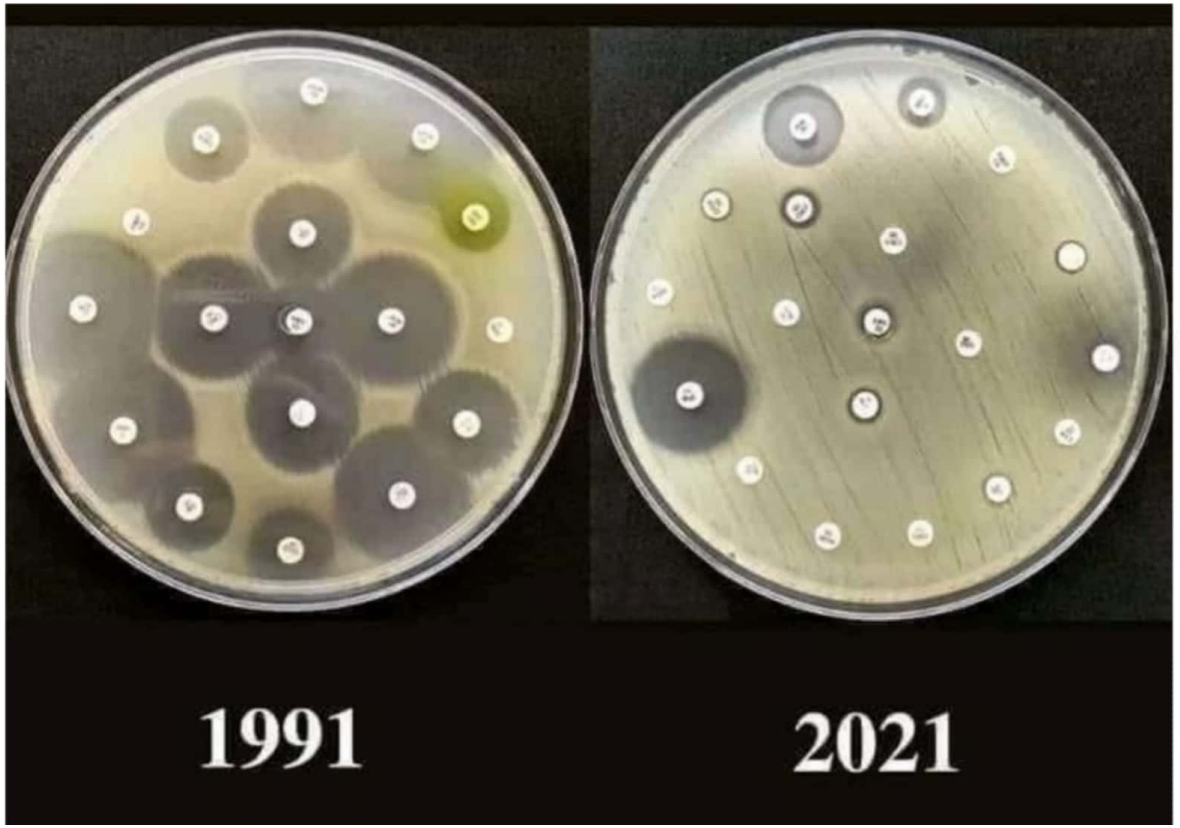
5) the safety of the agent

6) the cost of therapy.

Selection of Antimicrobial Agents

Susceptibility to Antimicrobial Agents





* مبدئياً في steps عشان أختار الـ A.B كيا سب لعلاج الـ infection، يعني أنا ليش اخترت هاض A.B لعلاج هاي الـ infection كعينة

1) الـ spectrum، يعني لازم أعرف الـ organism's identy، مثلاً اجاني شخص على الـ emergency وعنده حرارة عالية وواضح على الالتهابات هبوض خزعة منه وعملها "gramstaining" Test مثلاً

الخطوة الثانية ↓

2) بعملوا إشي اسمه الـ susceptibility test، شو؟ يعني استجابة الـ M.O لهاض الـ A.b، بجيبوا M.O على Agar وبختاروا A.b بناءً على هاض M.O بناءً على شو معروف عنه إنه يتأثر بأي A.b فيصم ويركوم لفترة ويصير دوائر حول هاي A.b، شو معناها؟ إنه يعمل inhibition أو killing لهاض M.O وهل هو bacteriostatic or bacteriocidal

* بسلايد 12 لقيته بين لصورتين إنه بـ 1991 كان الدكتور أو بين الدكتور إنه في عنده أكثر من A.b قادر على إنه يعالج هاي الـ infection وكان الـ A.b قادر إنه يأثر على هاض الـ M.O، بس بعد ٢٠ سنة هاض الـ M.O اتطور وصار عنده resistance وصار عندي 2 A.B قادر يعالج الـ infection وهاي أهم نقطة ممكن يحكي عنها اي هي "resistance of A.B" مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية

* طيب ليش اي بسبب هاض الإشي؟ كتير عوامل منها استخدام غلط، كثرة استخدام، والأصل انه هاي البكتيريا انه تعمل resistance أو الـ M.O وهاي خاصية طبيعية موجودة بالـ prokaryotic

* ليش بصير Resistance لما تكمل الـ course of A.B ؟ لأنه عارج
تقتل كل البكتيريا اللي بضل عايش هي البكتيريا الطبيعية
طبعًا الأغلب عارج يكمل الـ course

* لما إنت تمشي بالـ course مدة محددة أقل من اللازم منك فإنت
فعليًا قتلت عدد كبير لا بأس به من البكتيريا لكن الـ M.O
الأعراض لكن فعليًا إنت ما قتلتهم كلهم فهيك إنت بعطيهم
أو بخليهم يكسبوا Resistant هاي إذا ما كان عندهم من قبل وإنت
زودت عليهم، مرة على مرة بتصير الـ infection هو مسببها أقوى من قبل

* ما المقصود بإنه عارج بناءة يكسب مناعة ؟ أي يعني انه بكسب Antibodies
أكثر. فبتعرف على الـ Microbes كتيرة وبتخلص منها وحتى أوقات في حال ما كمل
الـ course يكون بطيب 100٪ لأنه جهازه المناعي قوي
كل أجزاء جسم بتراكيز

* مشي كل الـ A.B يكون توصل كافية إنها تقتل الـ M.O.

* " " " بتقدر تخترقه الـ B.B عارج توصل بتراكيز أعلى
من MIC (Minimum inhibitory concentration)

effect

* عشان الدواء A.B يكون killing أو static لازم يكون أعلى من MIC
لحتى يعمل الـ action تبعه

* عشان يرضه اضمن انه وصل الـ dose كامل ووصل اعلى من MIC
لازم أتأكد إنه وصل لـ site of infection حتى يعمل الـ action تاعه

إذا جبت لـ Betridil وجبت antibiotic وجربته على M.O موجود بالـ UT (urinary tract) وطلع فعلا بقتلها، بس كريفن إذا أخذه مارح يوصل لـ site of action اللي هو infection بالـ UT.

* هيا كمرض الـ otitis media التهاب الأذن لبعض مرض يصيب الأطفال وارد جداً يصيب الأطفال عند ٢ سنين تقريباً 90% من الأطفال بطفل بعمر أولد ما يوصل هالعمر يكون صايرله حابة التهاب، هو غالباً بكتيري مش فيروسي، وهو مش اشي "severe" يعني ولو مرة "Minor disease".

⇐ هاي otitis media اي بتحكي عنها لا بعلولها جرعة ولا بعالولها susceptibility test، ليش؟ معروفة الـ M.O اي بتعمل otitis media، مش كل واحد صار معه URTI بروح بعمل susceptibility test معي، دغري بكتبلهم لدواء "causitive agent" أهم شي.

* معروف الـ causes اله هما يا إما:
1. Streptococcus pneumonia
2. Haemophilus influenzae.

والعلاج تاعهم هو "Amoxicillin"

* كونه الـ Amoxicillin يعتبر Abroad spectrum لكن الـ dose تختلف من infection لتانية، أعلاها "otitis media" يعني ما يصرفوا الـ Amoxicillin لالتهاب الأذن الوسطى بعطوه بتركيز عالي، ليش؟ مع إنه يمكن يكون في infection تانية موصوف له dose أقل؟

صوت صفير البلبل

صباح على الكبير بعضلي

⟸ هون برجع بذكرك بالـ MIC عشان يوصل الأذن لوسطى ويعطي action لأزم أعطيه بباشا بتركيز عالي و على هالأساس بحددوا الدواء وبحددوا الـ dose تابعته كمان.

* هيك بالأصل الـ otitis media لطفل طبيعي بتكون self limited بقدر يقاومه كالله لجسم وعادةً ما بتوخذ أكثر من ٣ أيام و صحيح بتكون صارتله عالوة واذنه بتوجعه بس within 3 days بتكون أموره بالسليم

من مقدمة كتيرة

* في مرضى ما بعطي دواء بطلّ جهاز المناعة عندو بجسم يقاومه وفي منهم بعطوا وهي بناءً على الأعمار هيك بدهم عادي من غلبة بعضه

* other factors بتأثر على اختيار الدواء ← "patient factors" (3) مثلاً شخص عنده حساسية من الـ penicillin هلأ بنتركه وبنروح على option ثاني

(4) safety of the agent (5) بتأثر على cost من الـ

من مكان الـ infection

* susceptibility ← critical illness اجا مريض عليه أعراض كتيرة بوخذوا عينة وبعملوله test identification بعملو لـ M.O بس ما بيطلع نتيجة الـ susceptibility test فبدوا بالعلاج على طول هاظ بتسمح الـ "Empiric treatment"

يا بعطوه دواء broad spectrum أو بعطوه combination تغطي مجموعة كبيرة من A.b حسب شو الـ infection وكذا هاي بكملوا بالعلاج أو بغيروه اياه مجرد ما طلعت النتيجة كمان بعملو control of infection

Selection of Antimicrobial Agents

Ideally, the antimicrobial agent is selected after the organism has been identified and its sensitivity established.

Empiric Treatment

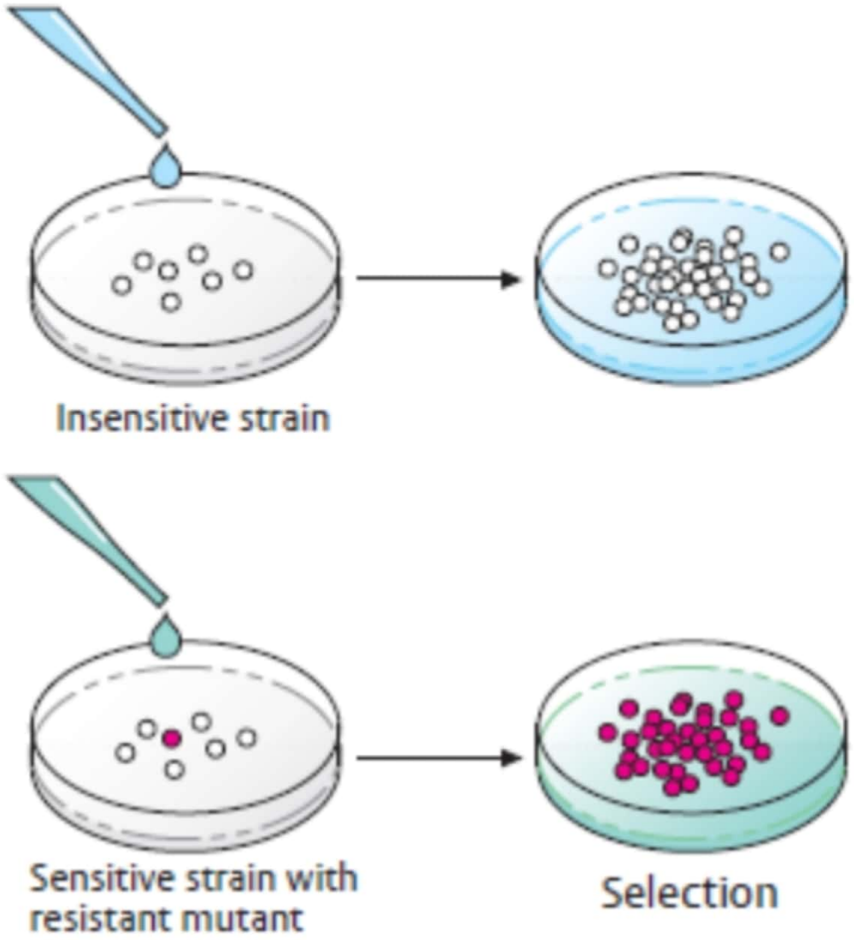
The selection of an antimicrobial agent for a patient who is diagnosed with an infectious disease can be empirical, that is, initiated with a drug that is most likely to treat the case at hand.

Selection of Antimicrobial Agents

Resistance to Antimicrobial Agent

Bacterial resistance to an antimicrobial agent may be intrinsic or acquired.

Acquired resistance can occur due to spontaneous mutations or by the transfer of drug-resistant genes.



* ال resistance بتاعت ال M.O يا إما جوهرية يا اما مكتسبة يعني طبيعية

⇐ مكتسبة ذكرنا اسبابها وعواملها قبل كدا إنه "can occure due to spontaneous mutation (طفرات عفوية أو تلقائية) or by the transfer of drug-resistant genes. الاستخدام الخاطئ للأدوية بساعد الresistant بإنه يعمل select mutation

1. Renal disease 2. Hepatic disease 3. prenancy + lactation
4. Immune status 5. Age

⇓

Immunocompromised → bactericidal بفضل ال agent

* category of A.B for pregnancy from the safest

A < B < C < D < X

ماعي A.B أساسا

D ← أأمن ال A.B ← tetracyclin في منضم لأ، مثل ال

B.lactam مثل ال

⇐ ومش يكون أأمن على حامل يكون آمن على مرضعة ، أضد أهم العوامل قدرش بطلع من ال Breast milk ، يعني تركيز لا بأس به يوصل للحليب

* احنا بدينا اساسا بـ selective toxicity بس في side effect تانية.

⇐ أأمن ال A.B هو ال penicillin ، وفي منضم غير لا تأثره بكتيريا وتم ال استخدام له مثل ال chloramphenicol

Selection of Antimicrobial Agents

Effect of the site of infection on therapy: the blood–brain barrier

Adequate levels of an antibiotic must reach the site of infection for the invading microorganisms to be effectively eradicated.

Selection of Antimicrobial Agents

Patient factors

Table 28.3 ▶ **Patient Factors Affecting Selection of Antimicrobial Agents**

Factor	Explanation
Renal disease	Drugs that are eliminated by the kidneys may accumulate in renal disease, causing toxicity. This may necessitate a dose reduction of any antibiotic given.
Hepatic disease	A dose reduction may also be necessary for antibiotics that are extensively metabolized and excreted by the liver. Some antibiotics are contraindicated in liver disease.
Pregnancy	All antibiotics are able to cross the placenta, so the risk of teratogenesis must be considered.
Lactation	The potential for a toxic accumulation of drug in the infant via breast milk must be considered.
Immune status	Patients with compromised immune systems (e.g., those undergoing cancer chemotherapy or with HIV) will generally require higher doses and longer courses of treatment.
Age	Older patients tend to have decreased renal function; infants have poorly developed drug detoxification mechanisms.

Abbreviation: HIV, human immunodeficiency virus.

Selection of Antimicrobial Agents

Patient factors

CATE-GORY	DESCRIPTION	DRUG
A	No human fetal risk or remote possibility of fetal harm	
B	No controlled studies show human risk; animal studies suggest potential toxicity	β-Lactams β-Lactams with inhibitors Cephalosporins *Aztreonam* *Clindamycin* *Erythromycin* *Azithromycin* *Metronidazole* *Nitrofurantoin* Sulfonamides
C	Animal fetal toxicity demonstrated; human risk undefined	*Chloramphenicol* Fluoroquinolones *Clarithromycin* *Trimethoprim* *Vancomycin* *Gentamicin* *Trimethoprim-sulfa-methoxazole*
D	Human fetal risk present, but benefits may outweigh risks	Tetracyclines Aminoglycosides (except *genta-micin*)
X	Human fetal risk clearly outweighs benefits; contraindicated in pregnancy	

Selection of Antimicrobial Agents

Safety of the agent

Antibiotics such as the penicillins are among the least toxic of all drugs because they interfere with a site or function unique to the growth of microorganisms..

Other antimicrobial agents (for example, *chloramphenicol*) have less specificity and are reserved for life-threatening infections because of the potential for serious toxicity to the patient.

Selection of Antimicrobial Agents

Cost of therapy

For example, treatment of ***methicillin*-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)** generally includes one of the following: *vancomycin*, *clindamycin*, *daptomycin*, or *linezolid*.

Although choice of therapy usually centers on the site of infection, severity of the illness, and ability to take oral medications, it is also important to consider the cost of the medication.

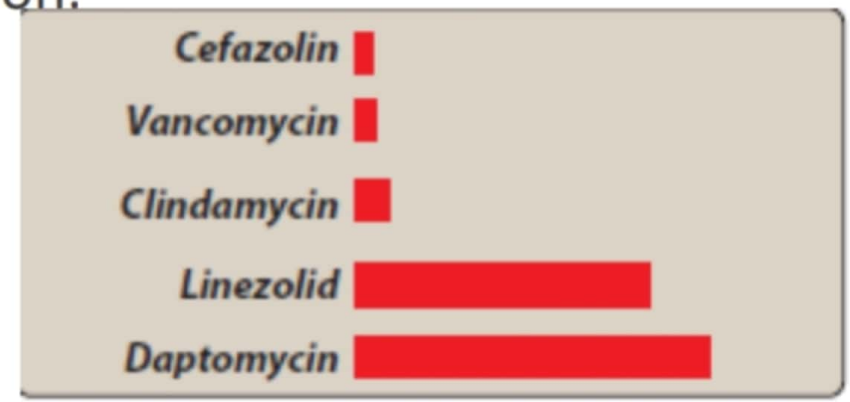


Figure 37.5
Relative cost of some drugs used for the treatment of Staphylococcus aureus.

Selection of Antimicrobial Agents

Cost of therapy

For example, treatment of ***methicillin*-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)** generally includes one of the following: *vancomycin*, *clindamycin*, *daptomycin*, or *linezolid*.

Although choice of therapy usually centers on the site of infection, severity of the illness, and ability to take oral medications, it is also important to consider the cost of the medication.

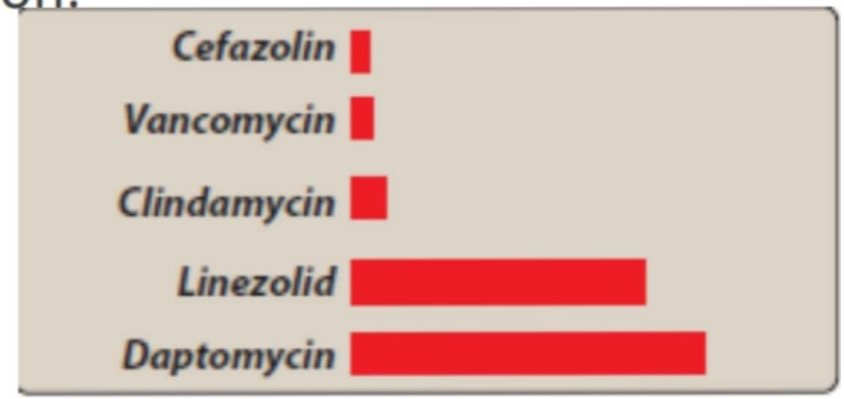


Figure 37.5
Relative cost of some drugs used for the treatment of Staphylococcus

Complications of antibiotic therapy

A. Hypersensitivity: penicillins (from urticaria to anaphylactic shock)

B. Direct toxicity: aminoglycosides can cause ototoxicity by interfering with membrane function in the auditory hair cells.

C. Superinfections: Drug therapy, particularly with broad-spectrum antimicrobials or combinations of agents, can lead to alterations of the normal microbial flora of the upper respiratory, oral, intestinal, and genitourinary tracts, permitting the overgrowth of opportunistic organisms, especially fungi or resistant bacteria.

These infections usually require secondary treatments using specific anti-infective agents.

* Complication of antibiotic therapy *

1. Hypersensitivity: مثلاً ناس عندها حساسية
Penicillin

2. Direct toxicity

3. Superinfection: هي اشي بيحدث نتيجة الإستخدام الزائد لـ
A.B بيشتغل على بكتيريا أو M.O أكثر أو كل ما كان الـ broad spectrum، يعني كل ما زادت نسبة جرعته، فالاستخدام الزائد إلها تسبب بقتل الـ Normal flora اللي معاها سمح (other M.O to grow) بدخول وتواجد مسببات الـ infection
⇐ أماكن تحدث فيها الـ superinfection ← intestinal, oral, U.R.T, genitourinary tract، أكثر أماكن تواجدها هالـ GI.

* يمكن ما يقتلك إياها بالعكس يزيد الـ growth تاعها وهي أساسًا الموجود عدد معين يكون إلها وظيفة بعدين superinfection.

superinfection

* أول الأعراض لـ S.I هو الـ diarrhea.

وبس وصل الله وبارك، واذكر الله لو سمحت وبدنا دعواتكم لإخواننا في فلسطين، ويرحم الشهداء ويغفرلهم ويسكنهم فسيح جناته وثبت أقدام المجاهدين ورميهم، ويعطيكم العافية صديقكم محمد

ANTIBIOTIC RESISTANCE

ANTIBIOTICS WITH CARE

Antibiotic resistance happens when bacteria change and become resistant to the antibiotics used to treat the infections they cause. This is compromising our ability to treat infectious diseases and undermining many advances in medicine.

We must handle antibiotics with care so they remain effective for as long as possible.

WHAT YOU CAN DO

1. Only use antibiotics when **prescribed** by a certified health professional
2. Always take the **full prescription**, even if you feel better
3. **Never use left over** antibiotics
4. **Never share** antibiotics with others
5. **Prevent infections** by regularly washing your hands, avoiding close contact with sick people and keeping your vaccinations up to date

www.who.int/drugresistance

#AntibioticResistance

World Health Organization

COLD? FLU?
TAKE CARE
NOT ANTIBIOTICS

A European Health Initiative

The end