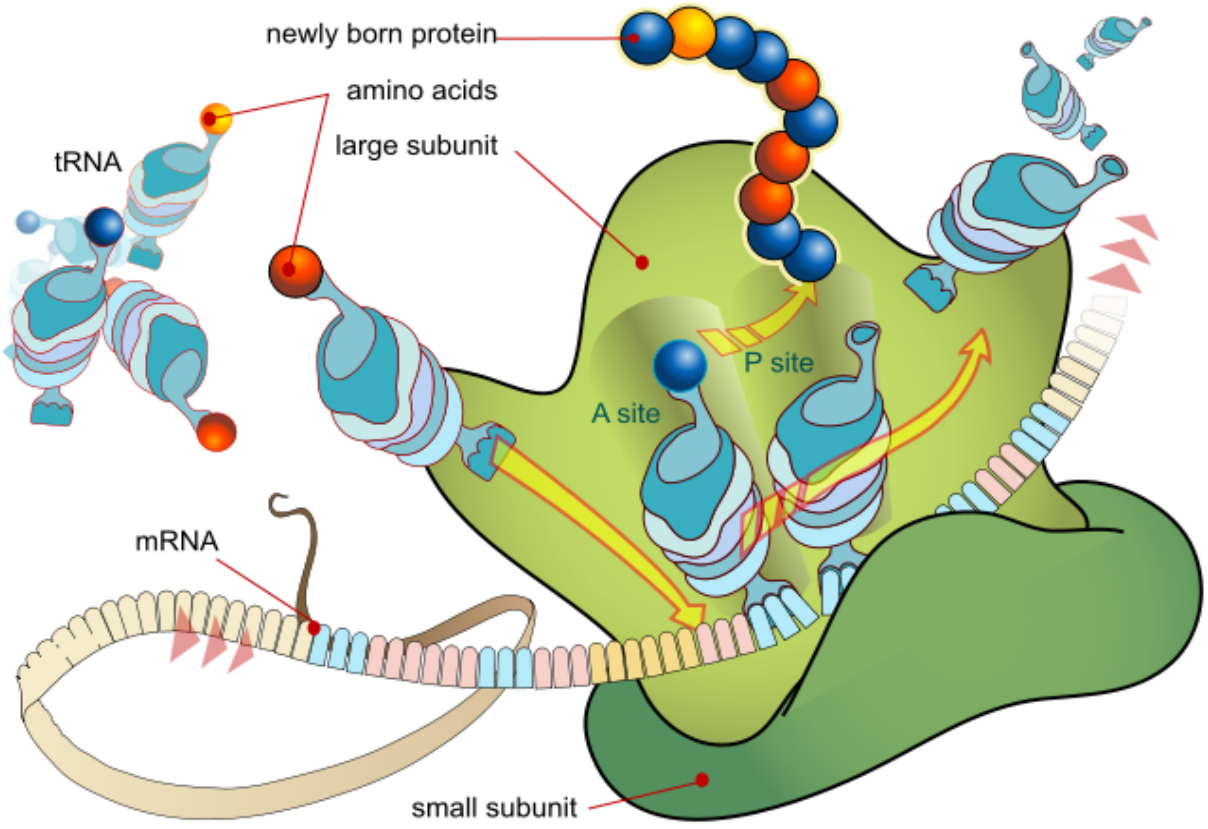
Protein Synthesis Inhibitors

Part 2

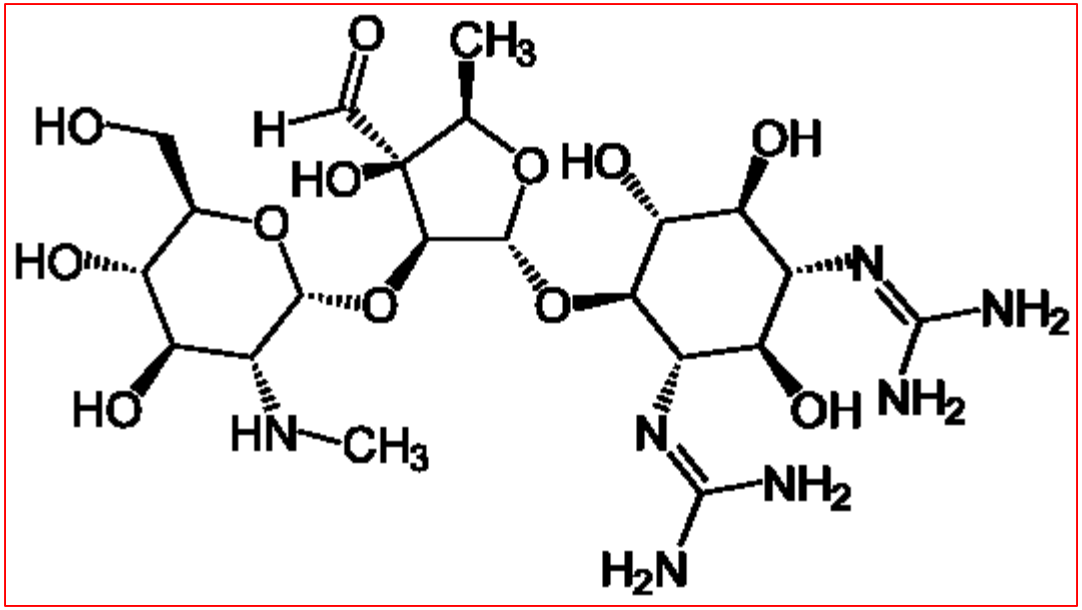


Pharmacolgy 3

Dr. Heba Khader

Amine Sugar

Aminoglycosides



Aminoglycosides

Aminoglycosides include:

- Amikacin
- Tobramycin
- Gentamicin
- Kanamycin
- Neomycin
- Netilmicin
- Streptomycin

أنواعها :-

1

- Aminoglycosides are derived from either Streptomyces sp. (have –mycin suffixes) or Micromonospora sp. (end in -micin).

2

بحكيلي انه ال Aminoglycosides، مشتقه من نوعين من البكتريا.

ف يلي بتكون مشتقه من 1،نهاية إسمها mycin.

ويلي مشتقه من 2، نهاية إسمها micin

Aminoglycosides (AGs)

MOA:

تركيب

- Aminoglycosides bind to specific 30S-subunit ribosomal proteins.
- They interfere with assembly of the functional ribosomal apparatus and/or cause the 30S subunit of the completed ribosome to misread the genetic code

يقرأ بشكل خاطئ

مع بعض

These activities occur more or less simultaneously, and the overall effect is irreversible and leads to cell death (bacteriocidal).

تربط بموقع معين على 30S ب الرايبوسوم تاع البكتيريا. بس تربط بهاد الموقع، رح تتداخل مع تركيب الرايبوسوم(مارح تخلي 30aS يمسك ب 50S)، أو رح تسبب بأنه ال 30S تاعت الرايبوسوم الكامل (المركب)، يصير بقرأ المعلومات الجينيه (genetic code) بشكل خاطئ.

بالتالي هي bacteriocodal.. وكمان irreversible

Resistance to AGs

1. Plasmid-associated synthesis of enzymes that inactivate the aminoglycoside by adenylylation, acetylation, or phosphorylation. This is the principal type of resistance encountered clinically.
2. There is impaired entry of aminoglycoside into the cell.
3. Efflux pump
4. The receptor protein on the 30S ribosomal subunit may be deleted or altered as a result of a mutation.

طرق مقاومة البكتيريا لل Aminoglycosides :

1.البلازميد الموجود بالبكتريا عليه جين معين، هاد الجين يصنع انزيم معين، ييجي الانزيم يعمل inactivation لل Aminoglycosides ب 3 طرق (عليهم هايلايت)...وهاي الطريقة الرئيسيه لل resistance الي بواجهوها سريرياً

2.ال بكتيريا بتأثر وبتضعف دخول ال Aminoglycosides

3.انه البكتيريا عندها pump، بتضخ ال Aminoglycosides اذا دخل الخليه تاعت البكتيريا.

4. إنه المكان (المستقبل) يلي يربط عليه ال Aminoglycosides بال 30S، ممكن انه ينحذف او يتغير نتيجة طفرة

Aminoglycosides (AGs)

- They are used most widely:
  1. The aminoglycosides are effective for the majority of aerobic gram-negative bacilli, including those that may be multidrug resistant, such as Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, and Enterobacter sp.
  2. Additionally, aminoglycosides are often combined with a β-lactam antibiotic to employ a synergistic effect, particularly in the treatment of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium infective endocarditis.

- Reach inside bacterial cells by
  - Diffusion through porins of G- (polycationic) to periplasmic membrane
  - Oxygen-dependent transport system across the cell membrane (therefore AGs are used only for aerobic G-)
- AGs synergize with β-lactam antibiotics because of the latter's action on cell wall synthesis, which enhances diffusion of AGs into the bacterium.

1. فعالة ضد اغلب ال aerobic G-negative bacilli، بما فيها ال multidrug resistance.. طبعاً عليهم هايلايت..
2.بتعالج ال endocarditis، يلي سببه نوعين من البكتريا G+1 (عليهم هايلايت)..
طيب سؤال؟؟
هي كيف قدرت تخترق ال wallوتدخل ع الرايبوسوم تاع البكتيريا ال G+، وهي اصلا ماتشتغل ع ال wall؟
لهيك مكتوب بالسلايد انها تشتغل ع ال G+، وقت نعطي ال Aminoglycosides مع ال B-lactam وهدول مع بعض يعطونا synergistic effect..
ف ال lactam بتخرب ال waal، بتخلي ال Aminoglycosides يقدر يدخل ع الخليه.

ال Aminoglycosides مشحون بشحنه موجبه+ hydrophilic، لذلك هي تدخل الخليه كالتالي :
أول شي تعبر ال outer membrane عن طريق ال porin، لحتى توصل ال periplasmic spaxe... بعدين عن طريق ناقل مايشتغل إلا بوجود الأكسجين (زي بنزين لاله) ، رح ينقلها داخل الخليه وتعبر ال cytoplasmic membrane.. وهاد الناقل هوا السبب انه ال Aminoglycosides ماتشتغل الا على ال G- الهوائيه فقط.. لتذكير هي تشتغل ع G+، فقط مع ال lactam.... ف هي لحالها بس لل negative.
.

Pharmacokinetics of AGs

Administration:

- Highly polar….No absorption after oral administration….All AGs must be given IV or IM
- *Neomycin* is limited to topical application for skin infections because of its phrotoxicity
- The bactericidal effect of AGs is **concentration -dependent**; that is, the greater the concentration of drug, the greater the rate at which the organisms die (For AGs, the target Cmax is eight to ten times the MIC).
- AGs have a **postantibiotic effect**
  - No or very little drug level detectable in blood, but there still seems to be inhibition of bacterial re-growth
  - This is due to strong, irreversible binding to the ribosome, and remains intracellular long after blood levels drop
- Because of these properties, extended interval dosing (a single large dose given once daily) is now more commonly utilized than divided daily doses. This reduces the risk of nephrotoxicity and increases convenience with comparable efficacy with traditional, intermittent dosing.

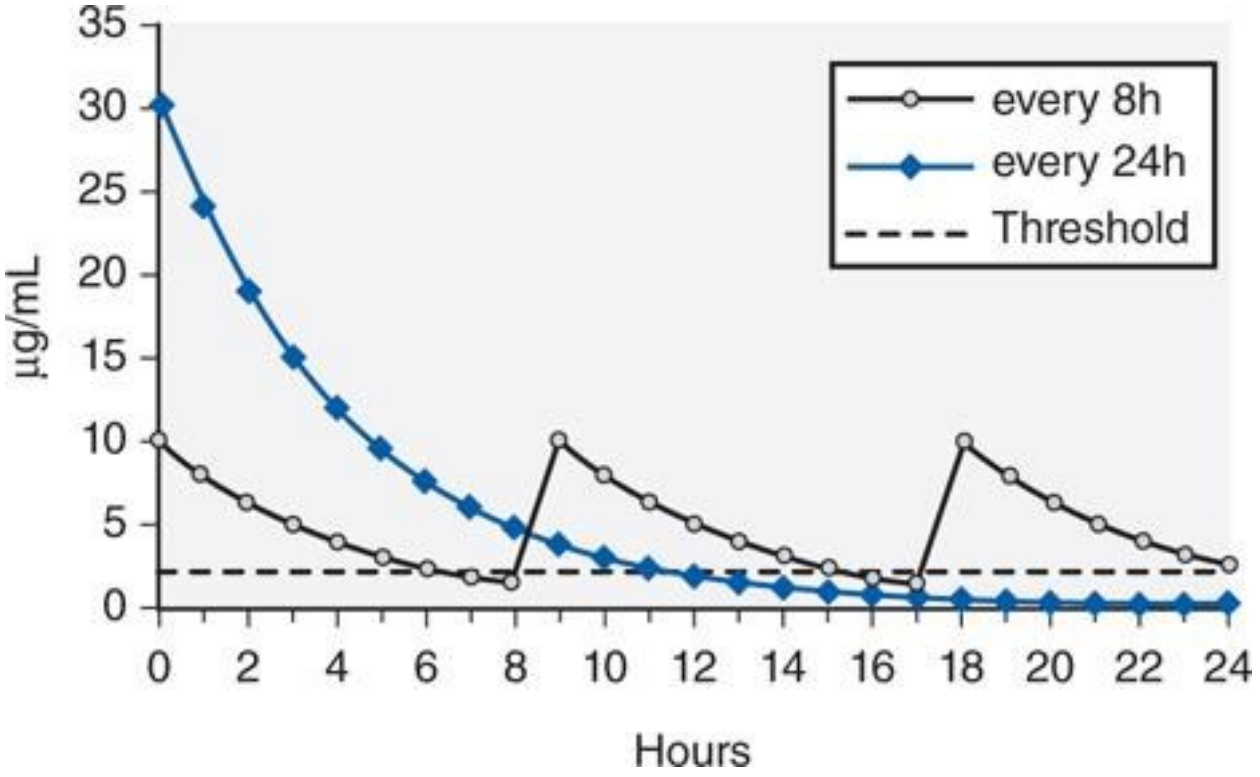
Postantibiotic effect :

إنه وقت يكون تركيز ال Aminoglycosides بالدم، صفر او قليل جدآ، لساته عامل تثبيط ل نمو البكتيريا..

لأنه هوا يكون ماسك ب الرايبوسوم بقوة، و irreversible،ف يكون لسا في تركيز منه داخل الخليه.

-يحكيلي لانه هوا concentration- dependent وعنده Postantibiotic effect، صاروا يعطوه على شكل جرعه وحده كبيره مرهوحده باليوم، وهي الطريقه الشائعه حالياً..طبعآ الفائده من هاي الطريقه، انها تقلل من خطر حدوث nephrotoxocity وتريح المريض..

وهاي الطريقه نفس مفعول الطريقه القديمه (3 جرعات باليوم)واريح...


35
30
25
20
15
10
5
0
µg/mL
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Hours
every 8h
every 24h
Threshold

Pharmacokinetics of AGs

Distribution:

- Levels achieved in most tissues are low (because of AGs polarity).
- High concentrations accumulate in the renal cortex and in the endolymph and perilymph of the inner ear (nephrotoxic and ototoxic)

Excretion:

- Rapidly excreted into the urine, predominantly by glomerular filtration
- Accumulation occurs in patients with renal failure and requires dose modification

تركيزه قليل بالانسجه، بسبب ال plarity، ف ذائبيتها بالدهون رح تكون قليله، بالتالي ال distribution قليل.

تركيزه رح يكون عالي كثير بهدول الأماكن (عليهم هايلايت احمر)، لهيك هي تسبب nepheotoxic, ototoxic..

Adverse effects of AGs

Concentration and time-dependent

تغيرات

- There is a significant variability in the relationship between the dose administered and the resultant plasma level in blood. Therefore, it is important to monitor plasma levels of *AGs to avoid concentrations that cause dose-related toxicities*
- **Ototoxicity:** related to high peak plasma levels and the duration of treatment
- **Nephrotoxicity**
- **Neuromuscular paralysis**: Prompt administration of *calcium gluconate* or *neostigmine can reverse the block that causes neuromuscular* paralysis

مثال العضلات

- **Allergic reactions**: Contact dermatitis is a common reaction to topically applied *neomycin*
- Aminoglycosides should not be given in pregnancy

في تغيرات كبيرة في العلاقه بين الجرعه يلي ب نعطيها، والتركيز يلي بنحصله ب البلازما.
لهيك لازم نراقب تركيزه بالبلازما علشان نتجنب ال toxocity...

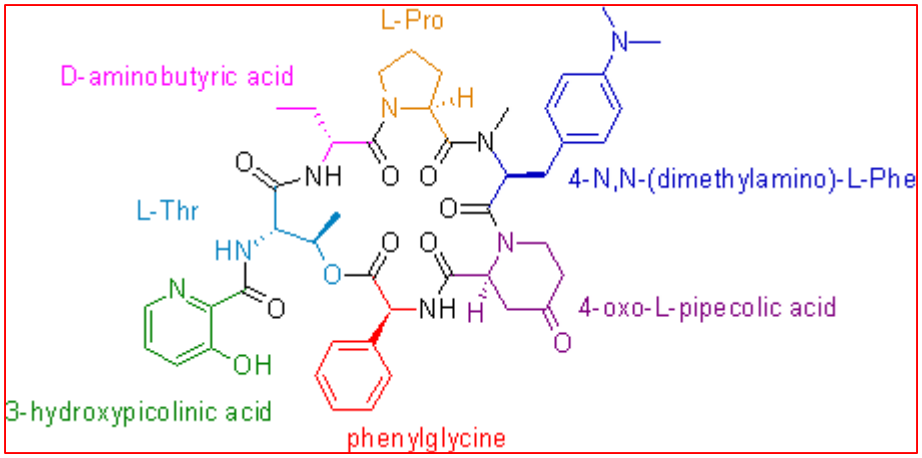
مثلآ ال 1.Ototoxicity، إلها علاقه بأعلى تركيزوصله بالدم، وال duration. والعلاقة هون طرديه..
2.Nephrotoxicity

3.Neuromuscular paralysis
وهوا شلل بالعضلات، علاجة ب
Calcium gluconate or neostigmine.

4.التهاب الجلد، وقت نستخدم ال neomycin، لأنه topical.

ال Aminoglycosides لايُعطى للحامل.

Streptogramins



Streptogramins

- Derived from a streptomycete then chemically modified
- **Quinupristin-dalfopristin** is a combination of two streptogramins in a 30:70 ratio.
- Used for vancomycin-resistant Enterococcus faecium (G+) **(VRE)**
- Bactericidal

MOA:

- Each component of this combination binds to a separate site on the 50S bacterial ribosome, forming a stable ternary complex
- Synergistically interrupt protein synthesis

Resistance

- Resistance is due to:
  - modification of the quinupristin binding site (MLS-B type resistance),
  - enzymatic inactivation of dalfopristin
  - or efflux.

    - MLS: Macrolide, lincosamide and streptogramins resistance

في نوعين من ال streptogramins:
1.ال Quinupristin
2.ال dalfopristin
وهدول يعطوهم مع بعض ب ratio معينه..
كل واحد لحاله bacteriostaric، لكن مع بعض cidal..
وهاد المكس بستخدمه لعلاج ال VRE.

آلية العمل :
انه كل واحد من هاد المكس، رح يربط ب 50S، بموقع معين.
وهاد المكس STABLE+ يثبطوا صناعة البروتين ب Synergistically effect.

- ال Resistance:
1.تعديل للموقع يلي يربط عليه ال Quinupristin، وهاد النوع من ال resistance اله اسم معين (عليه هايلايت أحمر).
2.ال بكتيريا تفرز انزيم يثبط ال dalfopristin
3.او عن طريق ال efflux، وشرحناها سابقآ.

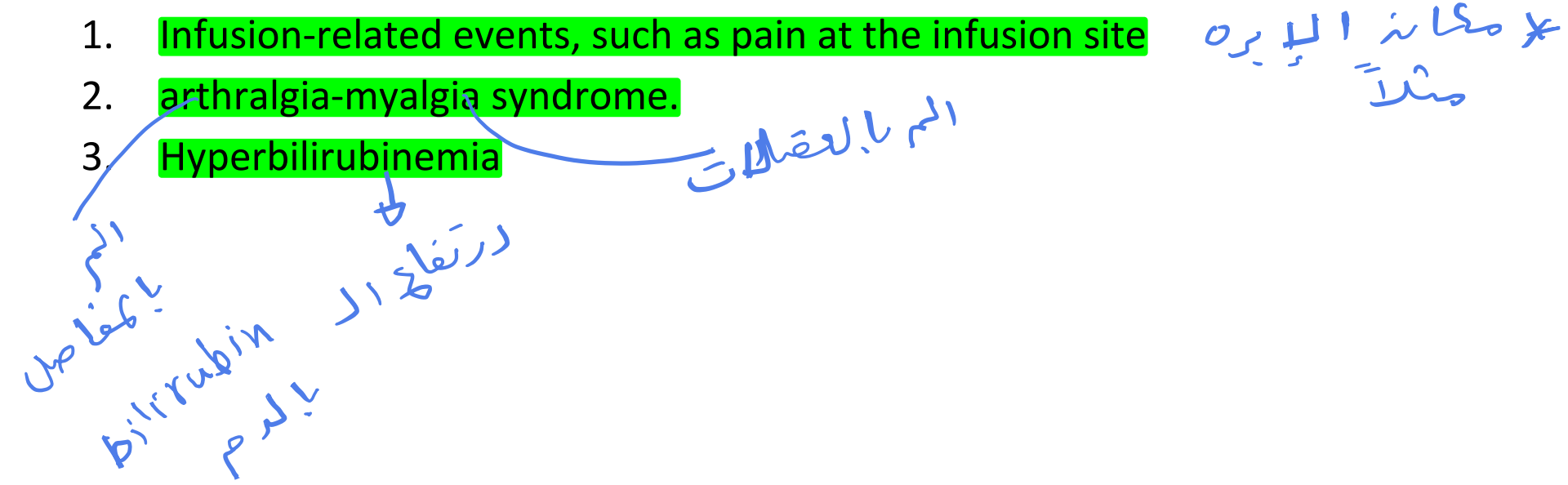
Streptogramins

Pharmacokinetics

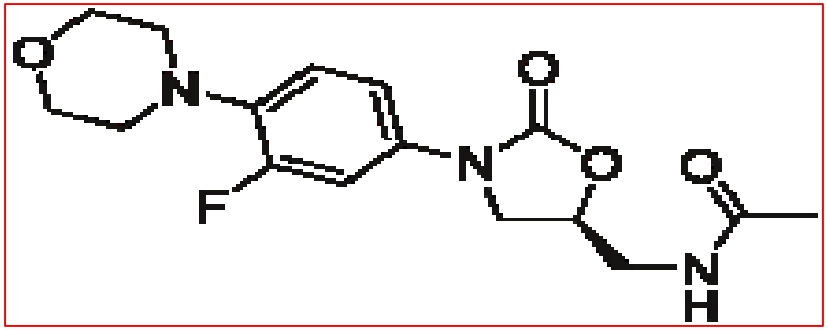
- IV
- Penetrates macrophages and polymorpho nucleocytes (important because VRE are intracellular)

Adverse effects

1. Infusion-related events, such as pain at the infusion site
2. arthralgia-myalgia syndrome.
3. Hyperbilirubinemia



Oxazolidinones



Linezolid

- Synthetic oxazolidinone
- Used for serious infections casued by resistant G+ organisms, such as MRSA, VRSA (vancomycin-resistant Staphylococcus aureus), vancomycin-resistant E. faecium and E. faecalis, and penicillin-resistant streptococci

Mechanism of action

- Binds to a site on the 50S subunit near the interface with the 30S
- inhibits the formation of the 70S initiation complex.
- Inhibits bacterial protein synthesis

Resistance

Decreased binding to the target site confers resistance on the organism

هاد السلايد واضح.

Done by farah Albadareen 💙

Questions??