

بسم الله الرحمن الرحيم
اللهم اشرح لي صدري ويسر لي امري واحلل عقدة من لساني
يفقه قولتي

Antimicrobials Therapy

نبدأ تفريغ المحاضرة 9
Pharmaceutical Microbiology

Dr. Rawan Abudalo
Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Hashemite University

Introduction

- The discovery of Antimicrobial drugs have successfully controlled the majority of bacterial, parasitical, fungal infections during the last 80 years or more. طبعا من الامثلة على اول اكتشافات مضادات الميكروبات البنسلين وال sulfonamide
- **Sulfonamide** 1934, **Penicillin G** 1941 (from *Penicillium notatum*), followed by Aminoglycosides (Streptomycin, Kanamycin, 1946, from soil bacteria - *Actinomyces*).
- At present more than 100 antimicrobial drugs of different classes are available for use in humans. اكثر من 100 نوع منهم اثبتت فعاليتهم للاستخدام البشري
- Clinically effective antimicrobial agents should exhibit selective toxicity toward the bacterium and not the host, few side effects and good pharmacokinetics.

طبعا زي ما كل الادوية لازم يكون الها خصائص
دوائية متعلقة بكفاءة الدوا وفاعليته برضو لازم يكون
الدوا غير سام وبعيد كل البعد عن ال toxicity

Definition

- **Chemotherapeutic agent (drug): any chemical substance used in medical practice** أي مادة كيميائية تستخدم في الممارسة الطبية
- **Antimicrobial chemotherapy: the utilization of chemical substances to treat microbial infections** استخدام المواد الكيميائية لعلاج الالتهابات الجرثومية
- **Antibiotic: chemical substances produced by microorganisms that inhibit the growth or destroy other microorganisms when used at low concentration** هي المواد الكيميائية التي تنتجها الكائنات الحية الدقيقة التي تمنع النمو أو تدمر الكائنات الحية الدقيقة الأخرى عند استخدامها بتركيز منخفض
- **Although the definition of antibiotic indicates natural substances, many antimicrobial compounds that are semisynthetic (e.g. some β -lactams) or synthetic (e.g. sulfonamides & quinolones) are still called antibiotics in common practice** بالعادة المضادات الحيوية تكون اما مواد طبيعية مستخرجة من كائنات دقيقة مثل الفطريات او مواد مصنعة

Properties of Ideal Antimicrobial Agents

- لازم يكون عندي تخصيص في ال toxicity وعلى شو بدھا تأثر
فلازم تضر او تقتل المايكروب بدون ما تأثر على الجسم نفسه
- 1. Selective toxicity:**
- **-The drug should harm the microbe without significant harm on the host.** This means the toxic dosage level (the dose that causes damage to the host) should be much higher than the effective therapeutic dosage level (the dose needed to destroy the microbe).
بالتالي ال MTC(minimum toxic concentration) لازم يكون بعيد حتى ما يسبلي اي ضرر علي جسم المضيف (host)
 - To evaluate toxicity of the drug, **chemotherapeutic index is used: the ratio between toxic dose & effective dose**

طبعا بكون بالاعتماد على. TD50 وال ED50

Properties of Ideal Antimicrobial Agents

2. Nonallergenic. The agent should not elicit an allergic reaction in the host.

لازم اتأكد انه المضاد ما بسبب حساسية

3. Stability: maintenance of a constant, therapeutic concentration in blood and tissue fluids

انه الدواء بيوصل ل site of action بدون ما يتعرض لاي عامل يفقده خصائصه الدوائية او فعاليته

4. Resistance by Microorganisms Not Easily Acquired.

5. Long Shelf-life.

صلاحية الدواء

لازم اتأكد انه تركيبه المضاد مش ضعيفة وقابلة للتكسر بسهولة

6. Reasonable Cost.

التكلفة المناسبة

The Spectrum of Activity

Spectrum: the range of microorganisms that a drug is effective against.

المساحة او المدى الي يشملها المضاد الحيوي ويكون فعال ضدها

1. **Narrow spectrum** antibiotic: active against single or limited group of M.O. (Isoniazid) المدى الضيق من المضادات الحيوية
2. **Extended spectrum** : is one that, as a result of chemical modification, affects additional types of bacteria, usually those that **are gram-negative**. active against types of bacteria G- & G+.
(Ampicillin) المدى الممتد من المضادات والي مثال عليها الادوية الي تشمل جرام بوسيتيف وجرام نيجيتيف بكتيريا
3. **Broad spectrum**: active against a wide variety of microbial species. (Tetracyclines, quinolones, Chloramphenicol).

المدى الواسع والي يشمل عدد كبير من البيكتيريا والمكروبات المتعددة الي بقتلها وبتفاعل ضدها

The Spectrum of Activity

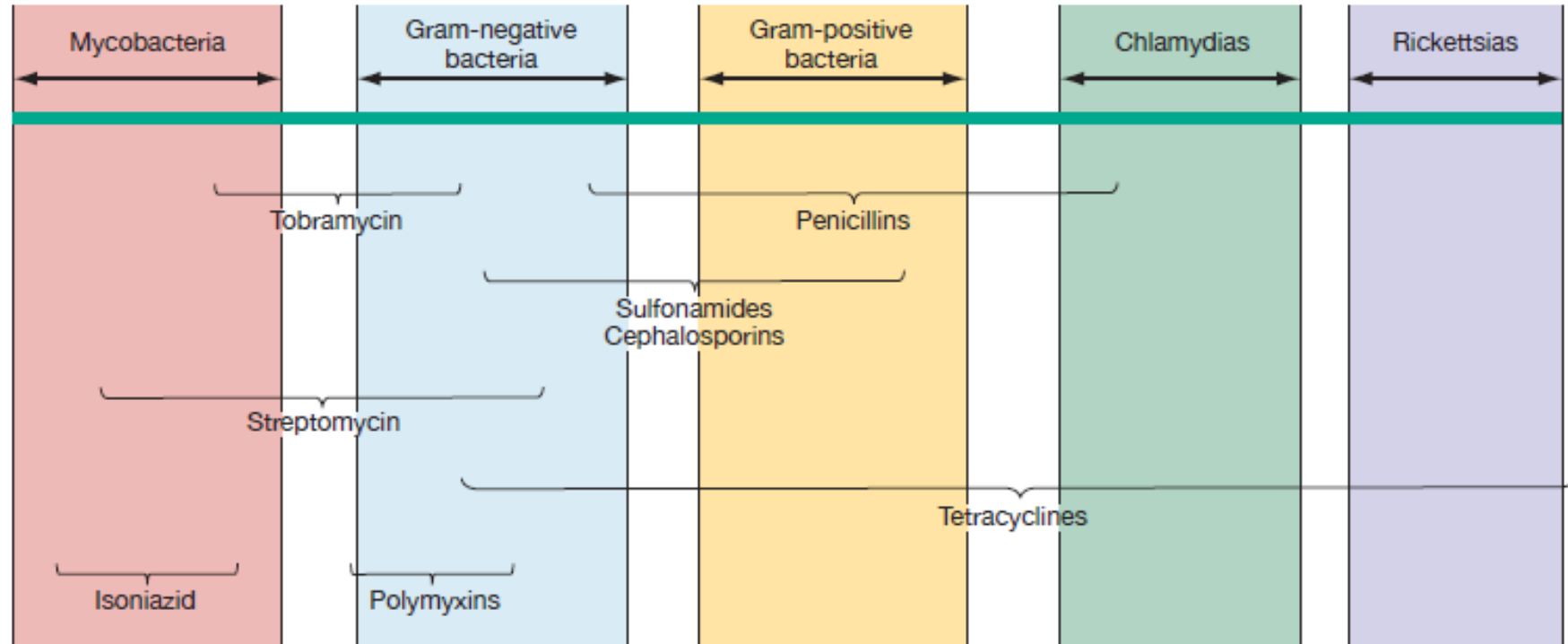
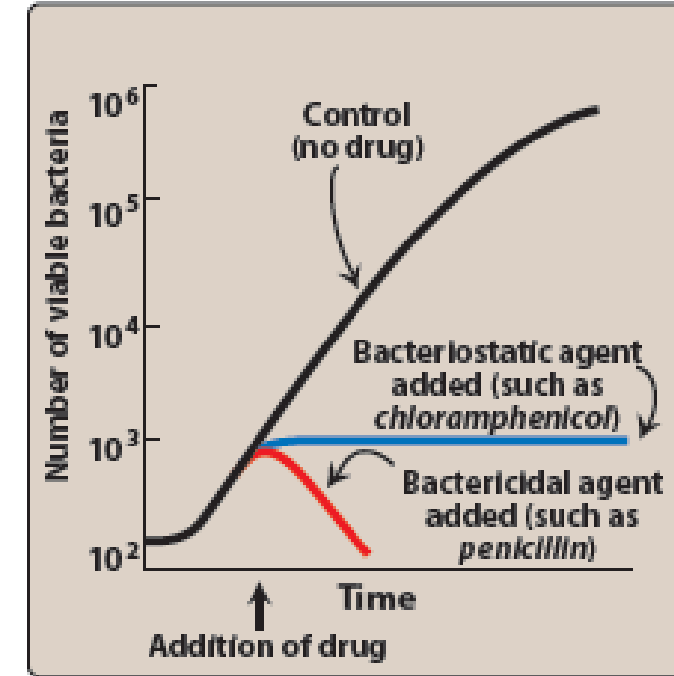


FIGURE 13.1 The spectrum of antibiotic activity. Broad-spectrum drugs, such as tetracycline, affect a variety of different organisms. Narrow-spectrum drugs, such as isoniazid, affect only a few specific types of organisms.

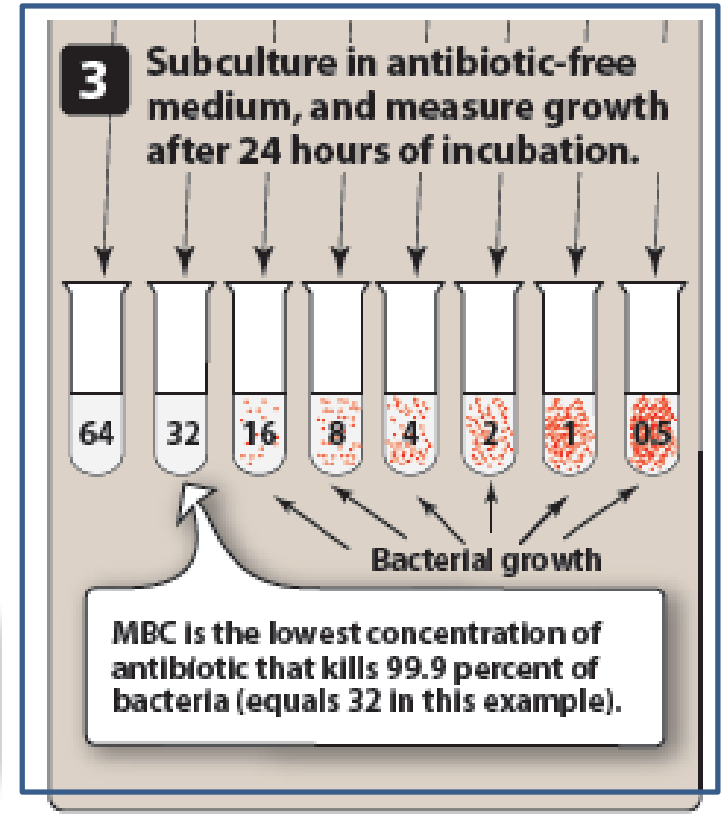
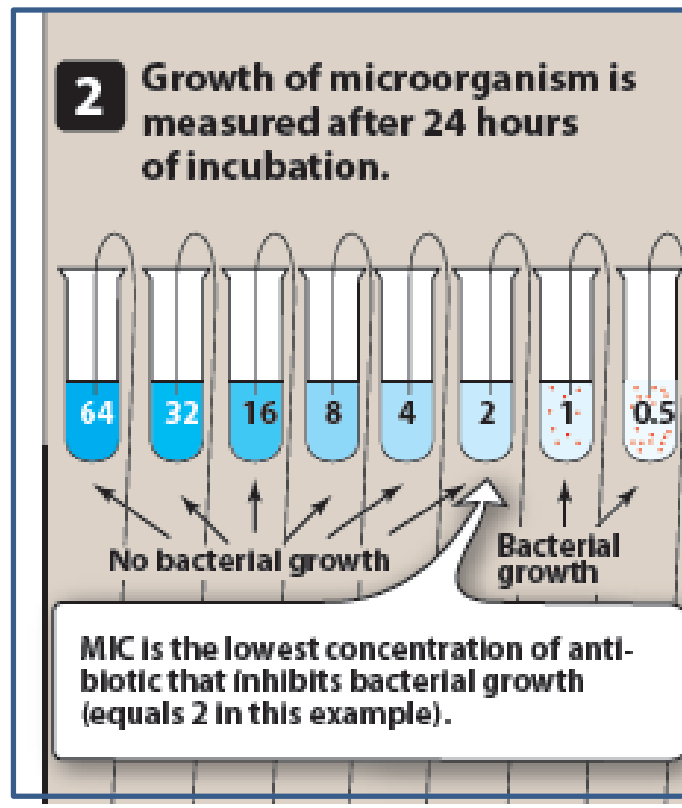
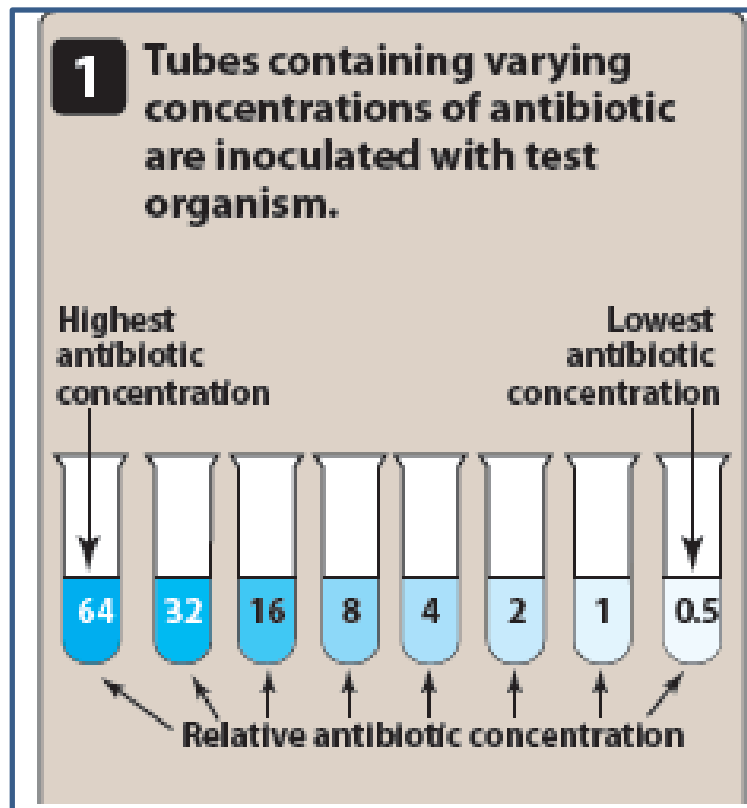
Antimicrobial Action

- **Bacteriostatic**: inhibit growth of microorganisms such as (Sulfonamides, Chloramphenicol and Tetracyclines). This is determined in vitro by testing a standardized concentration of organisms against a series of antimicrobial dilutions. The lowest concentration that inhibits the growth of the organism is referred to as the **Minimum Inhibitory Concentration (MIC)**.
- **Bactericidal**: Kill microorganisms (such as Penicillins and Aminoglycosides). This is determined in vitro by exposing a standardized concentration of organisms to a series of antimicrobial dilutions. The lowest concentration that kills 99.9% of the population is referred to as the **Minimum Bactericidal Concentration (MBC)**.

نيجي لأنواع المضادات الحيوية
النوع الاول bacteriostatic وهي
المضادات الي بتقوم ايقاف عملية نمو
البكتيريا



اما ال bacteriocidal بتقوم بعملية قتل
البكتيريا بشكل نهائي



Determination of minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of an antibiotic.

Selection of Antimicrobial Agents



لازم التأكد انه المريض يعاني من عدوى بكتيريا

1- Making the diagnosis : التشخيص

- ✓ To be sure that the patient is suffering from an bacterial infection.
- ✓ Know the site of infection(GI,RT,UT). التأكد من مكان الإصابة
- ✓ Take the required specimen from the patient.(blood , CSF, mid stream urine ,ear swap, vaginal discharge) أخذ المسحة أو الفحص اللازم
- ✓ Identify the organism. أحدد مسبب المرض

2-Remove the pathological barrier to cure

(abscess ,obstruction).

التخلص من المسبب المرضي (الحاجز المرضي)

3-Select the best drug :So that it reach site of infection in the therapeutic conc.

- Drug properties: PK,TI. اختيار الدواء المناسب بناء على مسبب المرض وحالة المريض
- Optimum dose & frequency
- the most appropriate route of administration

4- The cost of therapy.

مراعاة تكلفة العلاج

5-Patient factors: العوامل التي تعتمد على المريض نفسه

1. Immune system. الجهاز المناعي
2. Renal dysfunction. امراض الكلى
3. Hepatic dysfunction. امراض الكبد
4. Poor perfusion. قلة تروية
5. Age. العمر
6. Pregnancy. الحمل
7. Lactation. والرضاعة
8. Concomitant medication. الادوية المصاحبة لبعض المضادات الحيوية
9. Allergy. الحساسية

- *Ideally*, the antimicrobial agent used to treat an infection is selected *after* the organism has been identified and its drug susceptibility established.

بستخدم المضاد الحيوي. للعلاج بعد ما اتأكد واحد اسباب المرض والعوامل

- However, in the critically ill patient, such a delay could prove fatal, and immediate *empiric* therapy is indicated.

في بعض الحالات بنلجأ للعلاج المباشر لأنه اي تأخير في اعطاء الدوا ممكن يكون قاتل

❑ **Empiric therapy:** is treating the patient without knowing the causative organisms & their **sensitivity** test. علاج المريض دون معرفة مسببات المرض واختبار حساسيته.

- Immediate administration of the drug prior to identification of bacteria and sensitivity test.(or the specimens is obtained but lab result not available)

بنلجاً للإعطاء الفوري للدواء قبل التعرف على البكتيريا واختبار الحساسية
(يتم الحصول على العينات ولكن النتيجة المعملية او المخبرية غير
متوفرة)

❑ **Definitive therapy :**

treating exactly the causative agent depending on its **sensitivity** test (done after receiving the results of test) علاج العامل المسبب بالاعتماد على اختبار الحساسية الخاص به

❑ **Prophylactic therapy:**

Used drugs to prevent an infection rather than to treat , to maintain health and prevent the spread of disease.

الأدوية المستخدمة للوقاية من العدوى بدلاً من
العلاج ، وللحفاظ على الصحة ومنع انتشار المرض.

Combination of antimicrobials



Advantages فوائد استخدام المضادات الحيوية

1. To delay or avoid the development of resistance.

(Ex. Tuberculosis)

تفادي تطور مقاومة الدواء،

2. To broaden the spectrum of activity. (Mixed infection , severe unknown infection,).

توسيع نطاق فعالية الدواء

3. To obtain potentiation (synergistic effect). الحصول على تأثير داعم او تقوية

Ex: -B-lactams and aminoglycosides in endocarditis. Penicillin + Aminoglycosides

2separate IV bolus injection ,with time interval to avoid interaction.

- Co-trimoxazole.

Disadvantages:

الاضرار

1. Concomitant administration of a second agent is usually bacteriostatic and may interfere with the action of the first drug that is bactericidal
احيانا يكون التزامن بالأدوية بلغي مفعول المضاد الحيوي الي الهدف منه قتل المايكروب
فبصير عندي تعارض بالادوية
2. Suppression of normal flora, so give higher chance for opportunistic infection (**superinfection**).
قتل ال normal flora الي بتساعد على الحماية
والدعامية لخلايا الجسم
3. Increased incidence of adverse reactions.
4. Highly cost
زيادة حدوث رد الفعل العكسي (يصير التأثير بدل ما هو نافع لضرار)

Problems with antimicrobial agents

مقاومة الدواء

1. Drug resistance. (the major problem)

(if the maximal level of that antibiotic that can be tolerated by the host does not halt bacterial growth).

بهاي الحالة حتى اعلى الجرعات من الدوا المستخدم يكون غير فعال في قتل البكتيريا لانه صار في مقاومة للدوا

2. Drug-drug interaction

تفاعل الادوية مع بعض بحيث واحد منهم بلغي مفعول الثاني فما بصير في اي استفادة

3. Adverse effects.

Problems with antimicrobial agents

3. Adverse effects رد الفعل العكسي

a. Hypersensitivity; (not dose related) فرط الحساسية

e.g. Penicillin, cephalosporin.

b. Toxic effect (dose related) التأثير السام (الضار)

High serum levels of certain antibiotics may cause Direct toxicity /

Organ toxicity قد تتسبب المستويات العالية من بعض المضادات الحيوية في الدم في حدوث سمية

e.g. Aminoglycosides(ototoxicity) مباشرة / سمية للأعضاء

c. Superinfections: إصابة بمسبب مرض آخر اضافة للإصابة بالكتيريا

alterations of the growth of normal flora of intestine, genitourinary tracts.

Respiratory tract تغييرات في نمو الفلورا الطبيعية

Appearance of a new infection while treating an original infection

(multiply C.difficile). ظهور عدوى جديدة أثناء علاج عدوى الأصلية

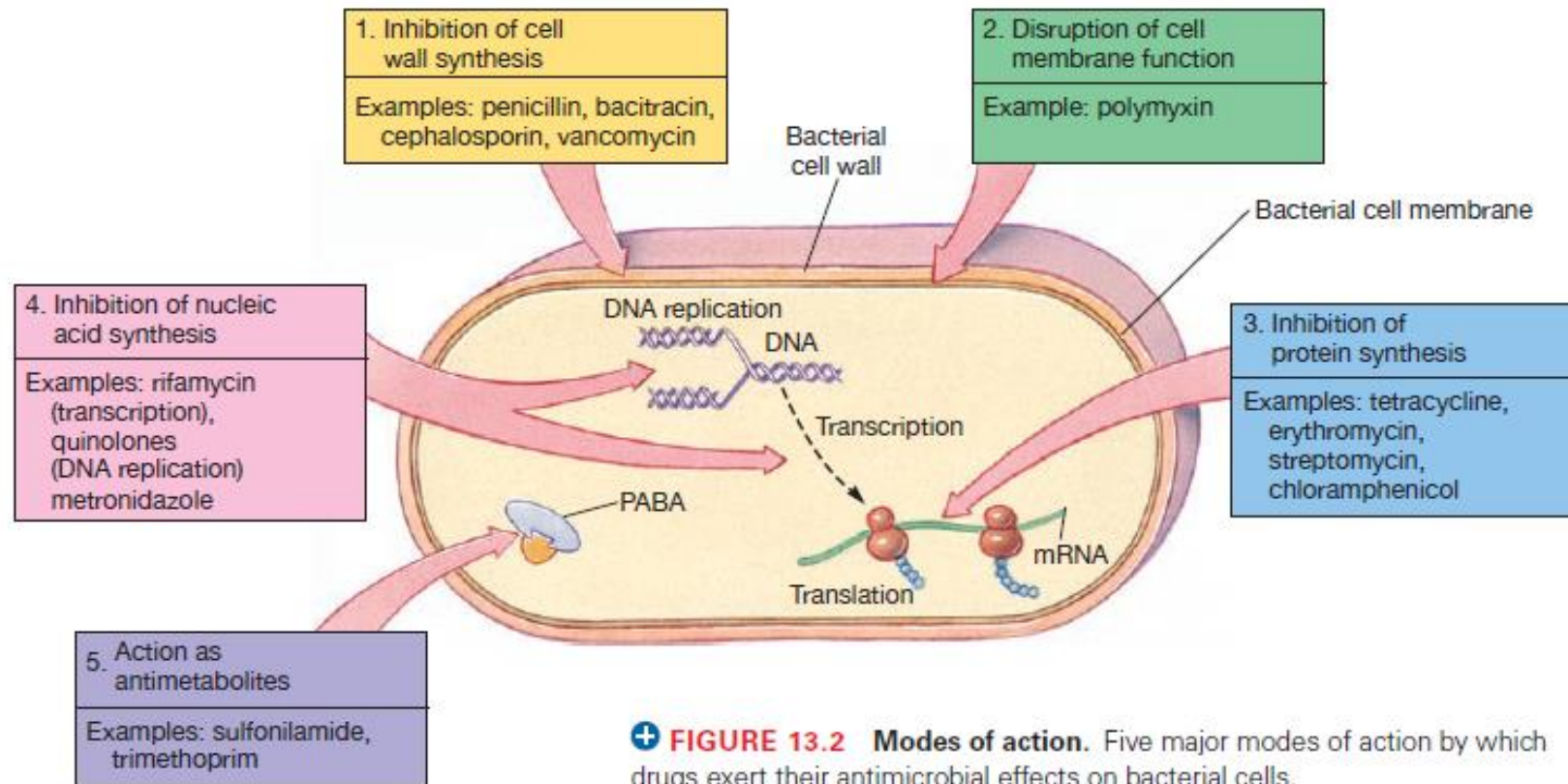
Mechanisms of Action of Antibacterial Drugs

طريقة عمل المضادات الحيوية

Antimicrobial drugs affect various bacterial cellular targets:

1. Inhibit cell wall synthesis تثبيط نمو جدار الخلية cell wall
2. Inhibit protein synthesis تثبيط تكوين البروتينات
3. Inhibit nucleic acid synthesis تثبيط نمو وتكوين المادة الوراثية
4. Injury to plasma membrane إصابة او جرح (او بمعنى ثاني تدمير) في الغشاء البلازمي
5. Inhibit synthesis of essential metabolites تثبيط عمليات الايض الاساسية (البناء والهدم)

Mechanisms of Action of Antibacterial Drugs



+ FIGURE 13.2 Modes of action. Five major modes of action by which drugs exert their antimicrobial effects on bacterial cells.

زميلتكم أنغام صلاحات



Artery Academy