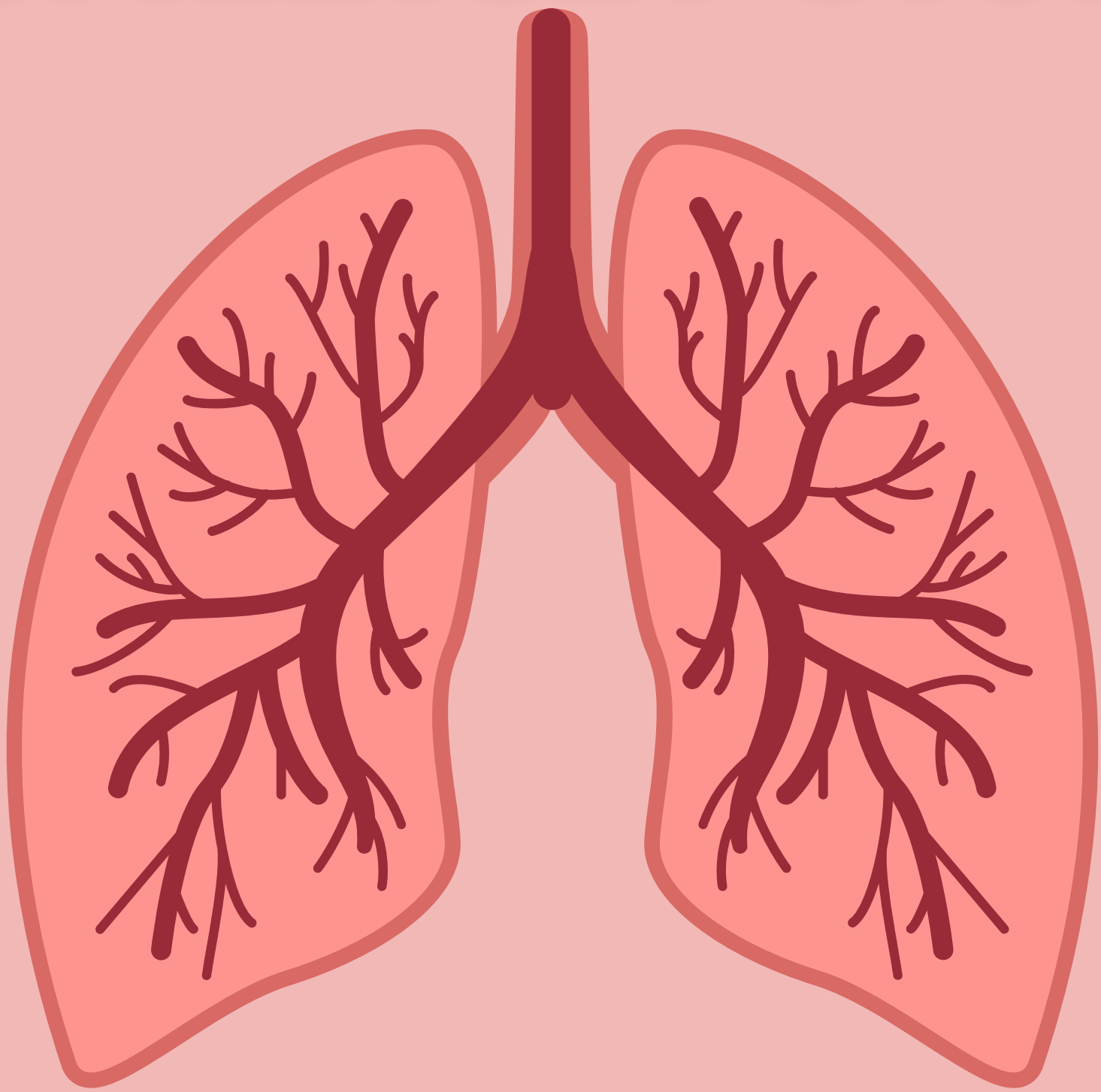




RESPIRATORY SYSTEM



SUBJECT : Pharmacology

LECTURE : 7

DONE BY : Salsabeel almtour



مهم تعرفو ال treatment و ال drugs اللي بنستخدمهم

و الدكتور ما حيتعمق كثير بالاسئله لهاي المحاضره

Lecture 7: Treatment of tuberculosis (TB)

اي اشني مكتوب باللون الاحمر فهو كلام الدكتور
اي اشني بهاد اللون فهو شرح من عندي للتوضيح

اي اشني محدد بهايلايت فهو حكاه الدكتور
اي اشني محدد بهايلايت فحسيت انو الدكتور
ركز عليه و مهم

Respiratory system

Second year

Medical school

Hashemite University

2nd semester 22/23

Sofian Al Shboul, MD, PhD.



مش chronic untreatable زي ال

TB is curable and preventable.

Overview

يعني لو اخذ المريض كورس العلاج كامل خلص بطيب المريض تماماً و برجع شخص normal الا ممكن في حالة رجعت عملت البكتيريا infection مره تانيه

We can prevent it by a vaccine
عنا لو مطعوم خاص فيه للوقايه من و وبالاردن يتم اعطاءه للاطفال بعمر معين

- Caused by Mycobacterium tuberculosis (MTB) bacteria (infectious).

- Generally, affects the lungs, but it can also affect other parts of the body.

لحنا بهمنا الاعراض اللي من ال lung

و بهاي الحاله بنصير نسميها miliary symptoms و اللي سميها هيك لانو ال TB بتصير تنتشر زي شكل الحبوب بالجسم

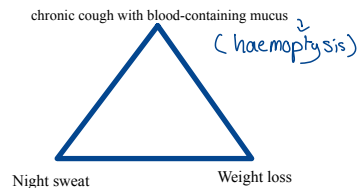
- Most infections show no symptoms= latent tuberculosis (LTB).

يعني لو شخص انصاب فيه لاول مره ما حتطلع عليه اي اعراض بالبدايه (ممكن تطلع عليه flu like symptoms) لانو يكون لسا غير نشط latent بدو فتره لينتشط حوالي 3 اسابيع لانو يكون لسا ما تكاثر كفايه بال inactivated macrophages اللي بال lung

- Typical symptoms of active TB: chronic cough with blood-containing mucus, fever, night sweats, and weight loss.

هلاء الاعراض بتبلش تطلع بعد ما ينتشط ال TB و هاد الحكي بصير بكل اختصار بالقتره اللي بصير يتكاثر فيها و ينمو بشكل كبير بال lung فهون بتبلش تطلع اعراضه

بالنسبة للاعراض ف رح نحفظها على شكل triad طبعاً هدول ال main يعني لو اجتمعو بشخص واحد احتمال كبير انو TB



- Air-borne (active NOT latent). لكن ننتبه انو اللي حينقل لازم يكون ال TB صار لو activation اما لو لسا كان بمرحلة ال latent هون ما بقدر يعدي حدا

نوت :
انو بعد ما يتكاثر و تطلع اعراض ال inactivated macrophages بتخفز جهاز المناعة لينقل الوضع و هون جهاز المناعة يرجع ال TB ال latent عن طريق احاطه ب caseous necrosis

- Historically known as consumption due to the weight loss associated with the disease.

كانو يسمو ال TB زمان بهاد الاسم لانو كان يستهلك الجسم بحيث انو بسبب فقدان الوزن

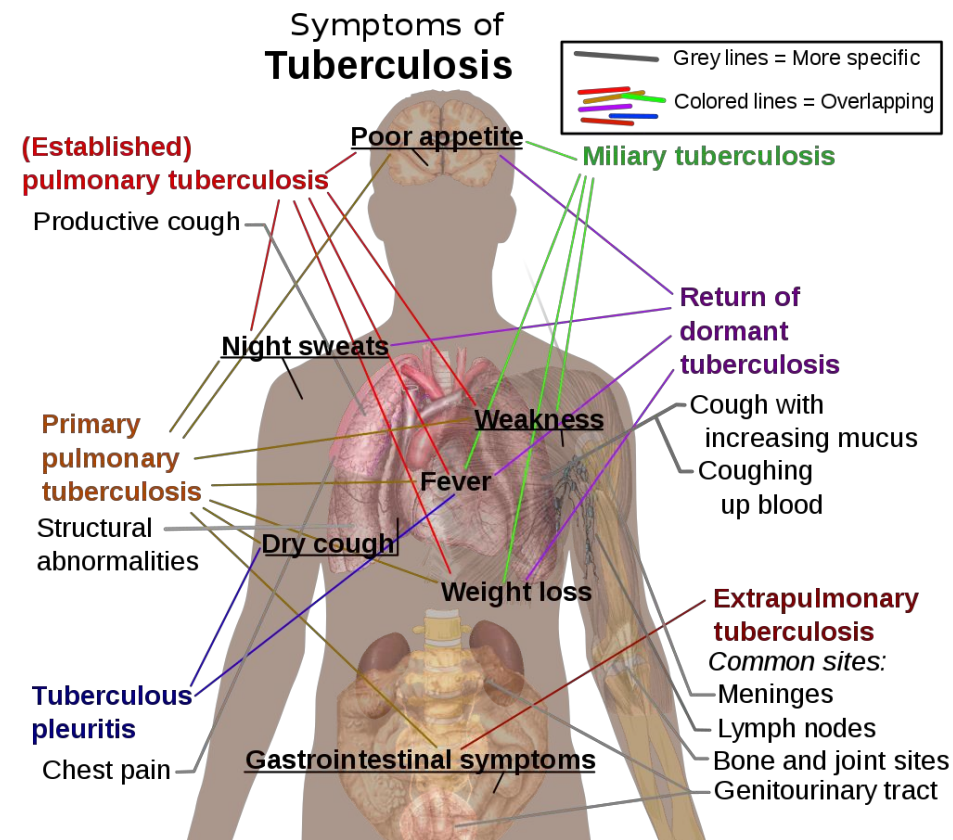
Signs & Symptoms

General signs and symptoms: fever, chills, night sweats, loss of appetite, weight loss, and fatigue. Significant nail clubbing may also occur.

الدكتور بهمو تعرفو ال pulmonary بشكل اساسي

- **Pulmonary** In lung → haemoptysis
- Chest pain, prolonged cough producing sputum
- About 25% of people may not have any symptoms
- Upper lung lobes are more frequently affected by tuberculosis than the lower ones
- **Extrapulmonary** Outside the lung → اعضاء الجسم
لما يطلع و ينتشر من ال LNs و يطلع على باقي
- In 15–20% of active cases, the infection spreads outside the lungs
بصير bacteremia و مشاكل كثير
- Extrapulmonary TB occurs more commonly in people with a **weakened immune** system and **young** children.
لانو لما تكون المناعه ضعيفه ال TB بياخد راحتة و بصير ينتشر
- Tuberculous pleurisy: the pleura
صاعتهم اهلأ
لما يكون ضعيفاً
- Tuberculous meningitis: CNS
بروح على و بجل
- Urogenital tuberculosis: the genitourinary system
بروح على الجهاز البولي التناسلي

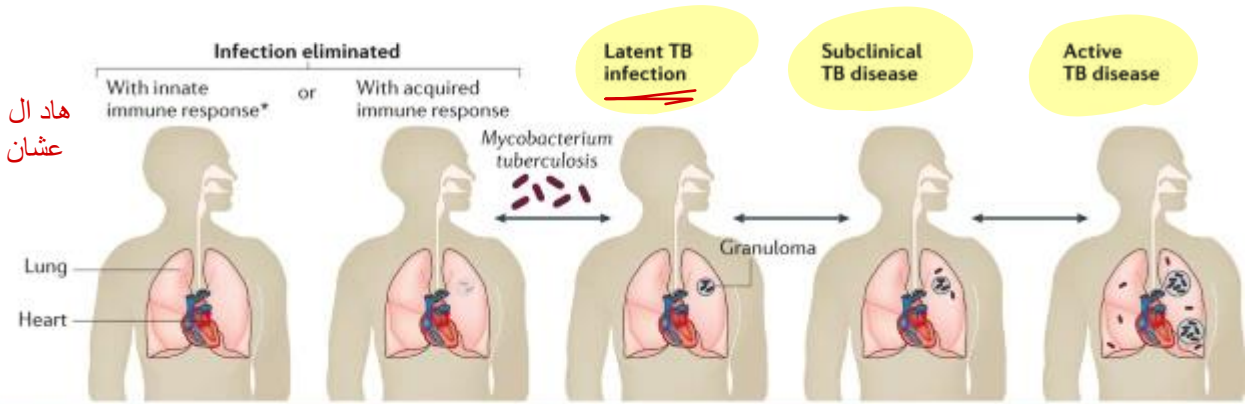
Even with the activated TB there will be no symptoms و هدول بالعاده نسبه قليله و الهم فحوصات و test خاصة





Overview

هاد ال figure كتير ممتاز بالتشخيص
عشان نعرف بالزبط ال patient كيف
وضعو و تصنيفه



• Diagnosis:

active TB: chest X-rays,
microscopic examination
and culture of body
fluids.

هاي يكون بعد ما
تيلعم و صار بال
inactive
macrophages
ينكاثرو و يزيد عدده

سواء عينة دم او sputum او غيرو

Latent TB: tuberculin
skin test (TST) or blood
tests.

مبدئياً ال tuberculin عبارته عن بروتين من ال mycobacterium
TB فأننا بجيبه و بحقنه تحت الجلد رح يطلع مكان الحقن زي
reactions او حبه و حسب ال diameters تا عاها بقدر احدد نتيجة
الشخص سواء ve- او ve+



	With innate immune response*	or	With acquired immune response	Latent TB infection	Subclinical TB disease	Active TB disease
TST	Negative		Positive	Positive	Positive	Usually positive
IGRA	Negative		Positive	Positive	Positive	Usually positive
Culture	Negative		Negative	Negative	Intermittently positive	Positive
Sputum smear	Negative		Negative	Negative	Usually negative	Positive or negative
Infectious	No		No	No	Sporadically	Yes
Symptoms	None		None	None	Mild or none	Mild to severe
Preferred treatment	None		None	Preventive therapy	Multidrug therapy	Multidrug therapy

ممكن اعالج ال latent as prevention

Nature Reviews | Disease Primers

• **Prevention:** vaccination with the bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine.



Treatment

هلاء هءول 6 اءوبه First line في منهم 3 ءابءين يعني ءائماً بعءيهم لل TB اما الرابع فهو المءغير بين اءر 3 اءوبه

- Generally, includes **four** first-line drugs

عءءي اربع اءوبه بعءيها مع بعض وهما first line for TB
To avoid resistant

كانو زمان اول ما اءءشفو المرض يعءو mono therapy فصار مقاومه للءءوبه فصرنا نءظر نعءي اكثر من ءوا مع بعض

- Second-line drugs are typically **less effective, more toxic**, and less extensively studied.

↳ more adverse effects

الءراساء المعموله عليهم مش كفايه اما ال First line عليه اكثر ءراساء و ءءارب

اكءء لاءو ال first line هما ال more effective ضد ال TB

مءءءراء (ءوا الرابع واحد من هءول)

- Second-line used for patients who **cannot tolerate** the first-line drugs or who are infected with **resistant TB**.

server hypersensitive reaction ممكن لاءو عنءهم very rare و هاء بالءاءه first line ال against

او اءو عنءهم resistant لل first line

- M. tuberculosis grows slowly and requires treatment for **months to years**.

لازم بكون ال patient بالمسءشفى لاءور ال compliance

لانو حءنا اول ما بءءل بكون لسا latent و بعءها بءءكاءر و بءصير active و بعء 3 اسابءع لءءى ءهاز المءاعه و بءوطها و بءءع latent و قصه يعني 😊

DRUGS USED TO TREAT TUBERCULOSIS

- Ethambutol** MYAMBUTOL
- Isoniazid** GENERIC ONLY The most common
- Pyrazinamide** GENERIC ONLY
- Rifabutin** MYCOBUTIN
- Rifampin** RIFADIN → بالءاءه بءءاره كءواء رابع مع ال و الءى موءى
- Rifapentine** PRIFTIN → ال rifabutin و ال rifapentine هما بءائل عن ال resistant ءوا اكثر بصير لو drug

DRUGS USED TO TREAT TUBERCULOSIS (2ND LINE)

- Aminoglycosides
- Aminosalicic acid** PASER
- Bedaquiline** SIRTURO
- Capreomycin** CAPASTAT → بءلوا بءءلوه
- Cycloserine** SEROMYCIN
- Ethionamide** TRECATOR
- Fluoroquinolones
- Macrolides → بءلوا بءءلوه



must be treated with several drugs.

Treatment

ما بزيبط اعطي بس دوا واحد لازم اعطي
اكثر من دوا مع بعض

عندي 2 regimens لل active Tb خاصة نظامان

✓ Two main regimens for pulmonary TB:

1) Traditional regimen (≥ 6 months): isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol

هلاء هاد صار في ناس تستخدمو و almost approved

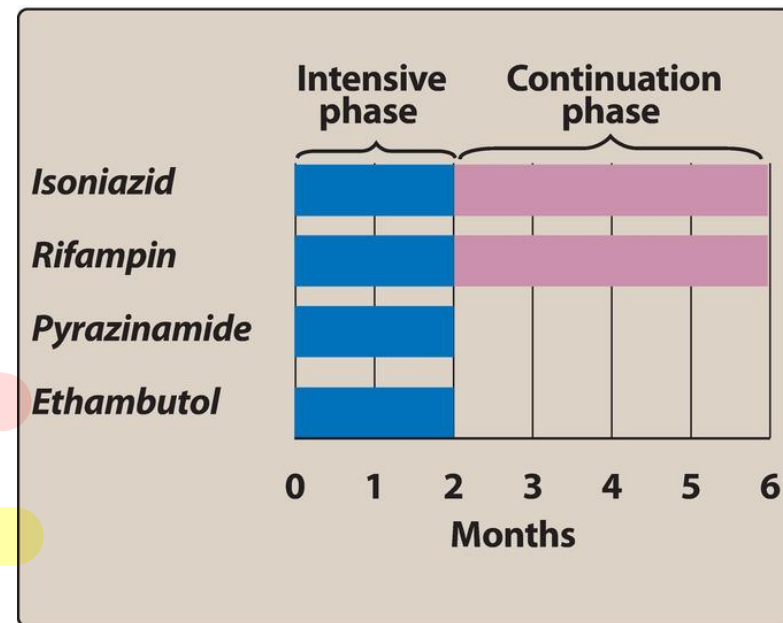
2) Shortened, four-month regimen: isoniazid, rifapentine, pyrazinamide and moxifloxacin (NOT levofloxacin).

لكن هاد ال regimen تاع الاربع اشهر في شروط لاستخدامه و لازم كلها تكون تتوافق مع المريض والابغيه و يرجع لل regimen تاع الست اشهر:

Nonpregnant, age ≥ 12 years, body weight ≥ 40 kg, drug-susceptible pulmonary TB, in absence of extrapulmonary involvement

يعني لو المريض عندو cNs involvement ما يقرب على هاد ال regimen

✓ Both regimens have two treatment phases: 2 months then 4. and 8 weeks then 9 weeks

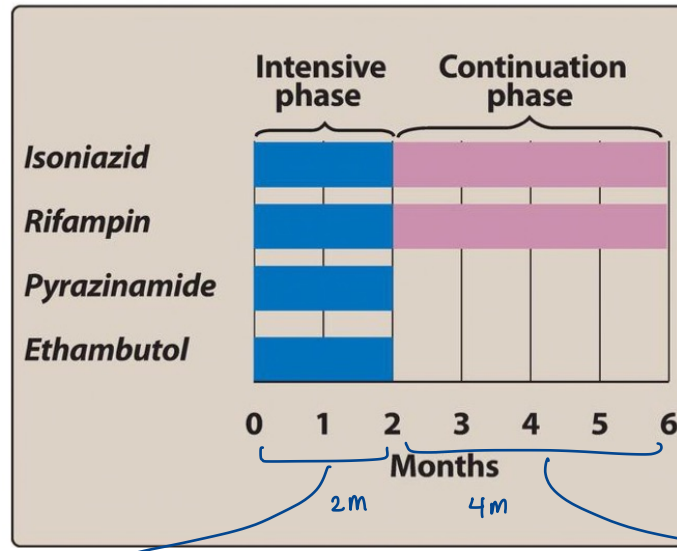


شرحها بالاسلايد
الجدو

الفرق بين ال regimen الاول و الثاني :

اول اشفي المده بحيث واحد بس اربع اشهر يعني high compliance و واحد اقل اشفي ست اشهر و تاع الاربع اشهر يعتبر cheaper مقارنة مع هداك و اخر فرق هما الادويه اللي بالاصفر بتختلف بكل واحد

بالتالي لو المريض ماشي مع كل الشروط تاع ال regimen الاربع اشهر ف خلص بخليه يمشي عليه لانو اغلب مواصفاته افضل



هلاء احنا ببداية العلاج بنبيلش ب ال 4 ادويه و هاد الحكي هو اول 2 month من العلاج و بنسمي المرحلة هاي ب intensive phase وبعطي فيها اكثر من نوا لانو هاي اكثر مرحله بكون فيها ال organism كثير و اعراض واضحه و ميينه بحيث المرحلة هاي من العلاج شديده

Isoniazid + Rifampin + pyrazinamide + Ethambutol

بعد الشهرين بدخل ب phase ثاني اسمو ال continuation phase و اللي هي هدفها ضمن القضاء على اي persistent or resistant organisms من بعد ال intensive phase بحيث ما يصير عندي relapse و مدته 4 اشهر و بعطي بس 2 drugs

Isoniazid + Rifampin

لازم اعرف وين راح ال infection

طيب لو بعد الست اشهر من العلاج اجي المريض و فحصناه و طلعة نتيجته +ve

هون بعرف انو عندو multi drug resistant TB فبلجأ على طول لل second line بسلايد 10



Strategies for addressing drug resistance

- Under selective pressure from inadequate treatment, (monotherapy), small number of organisms (naturally resistant to a particular drug) can emerge as the dominant population.

يعني العلاج الخاطيء او الغير كافي بحيث نفرض اجاني مريض معو TB رحنا اعطيتهم monotherapy و احنا حكينا must be treated with several drugs فلو مثلاً هاد ال monotherapy اللي اعطيتو قصى على كل ال TB لكن في ضل بس وحده كانت عندها بشكل natural مقاومه ضد هاد ال monotherapy بالتالي رح تروح تتكاثر و تتضاعف فهيك و لا كأنو استفدت من هاد الدواء اشي

- Multidrug therapy is employed to suppress these resistant organisms (Active disease **always** requires treatment with multidrug regimens)

خصوصاً ال active TB اما ال latent فعادي لو اعطيت monotherapy

فعشان هيك لازم اعطي اكثر من دوا مع بعض للمريض بحيث اضمن 100% انو ما ضل في TB بحيث لو عندها resistant من الاول يقضي عليها الثاني و لو عندها مقاومه للتاني يربط الثالث و هكذا...

- Therapy should continue for longer time even if clinical improvement occurred, Why? **to eradicate persistent organisms and to prevent relapse.**

لازم اكمل كورس العلاج كامل حتى لو تحسنت و الاعراض بلشت تختفي عشان لو حتى ضل شويه من ال organism كانت بتطول لتروح او مقاومه شوي فأنا مع ال long time therapy بحرص انو اتخلص منهم نهائياً و لو في مقاومه اتغلب عليها، بحيث لو تركتها و ما كملت علاج ممكن تعمل مقاومه عاليه و تصير تعمل relapse و بترجع الاعراض و بصير الوضع اسوء حتى من قبل (فرجاءً لو لا سمح الله احتجتو تاخذو مضاد حيوي انكم تلتزمو بكورس ال antibiotics كامل ياجماعه لانو مش ناقصنا)



Treatment For patient with multi drug resistant

بالعادة سنه و نص و نطلع و نتذكر انو ال tb patient ما بصير يتعالجو بالبيت لازم بالمستشفى

Compliance Must be admitted to the hospital و حتى بحكولك لدرجه انو لازم 2 people يشوفو المريض لما يجي وقت الدواء انو اخدو يعني لهاي الدرجه ممكن لو ما اخد الدواء بسرعه يصير resistant و ندخل بدوامه ثانيه

ممكن يستمر لسنتين او اكثر حتى

Treatment should be for at least 18-20 months

خصوصاً مقاومة لاد

Second-line regimens for MDR-TB (TB resistant to at least isoniazid and

حكينا انو اكثر واحد منهم معرض انو بصير لو resistant و بعديه ال isoniazid

rifampin):

multi drug resistant TB

حكينا بنلجا لل second line في حال ال first line فشل بالعلاج اللي اعطيته ل 6 اشهر

هدول الدوائين اساسيات بالعلاج فلو المريض صار عندو resistant لو واحد منهم بس بقدر اعتبر المريض MDR tb

فالحل اني اصير ابدل بالادويه و اعطي another combinations

1) Fluoroquinolone (levofloxacin or moxifloxacin)

2) Bedaquiline ⊕ Linezolid

* ال + تعني Combination

3) Clofazimine ⊕ Cycloserine

4) Pyrazinamide ⊕ Ethambutol → very specific combination For TB

طب هدول من ال first line فيه ممكن استخدمهم؟

لانو انا اعطيت اول شهرين هدول التنتين مع ال isoniazid و ال rifampin و بعدين اعطيت لاربع اشهر بس ال isoniazid و ال rifampin فلو لقيتو لسا مصاب فممكن انو المقاومة صارت لآخر دوائين بالتالي بقدر ارجع اعطيهم combination بس من ال pyrazinamide و ال ethambutol

Capreomycin, kanamycin, macrolides: no longer recommended for inclusion in MDR-TB regimens

لاكثر من سبب منها انهم بعملو مشاكل و الهم spectrum عالي و ما الى ذلك

المريض تاع ال MDR tb لازم ياخذ السبع ادويه هاي كاملين مش بنقي منهم



اسامي الانزيمات مهمه و ممكن يجي عليها سؤال

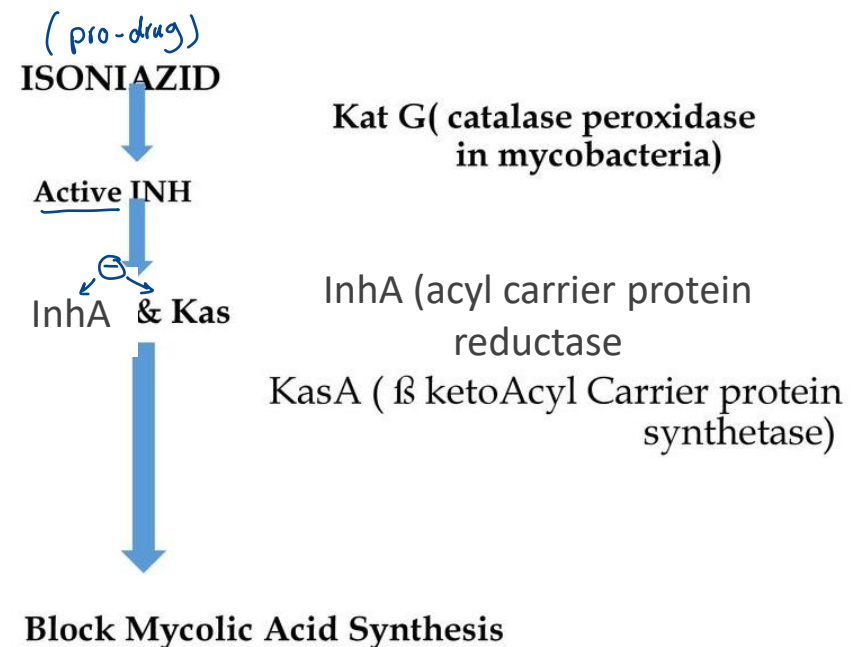
Isoniazid (INH) 1/4

InhA & KasA are essential for the synthesis of mycolic acid

هدول انزيمات بساعدو بتصنيع ال mycolic acid اللي
وظيفته انو يساعد ببناء ال cell wall
Mycobacterium tb

MOA:

Isoniazid (pro-drug) >> activated by a
mycobacterial catalase–peroxidase (KatG)
>> enzymes acyl carrier protein reductase
(InhA) & β -ketoacyl-ACP synthase (KasA)
>> Inhibits mycolic acid >> disruption in the
bacterial cell wall.



\rightarrow disruption in the bacterial cell wall

يعني بدخل ال isoniazid على الجسم و يكون inactive نتيجة وجود chemical group بال structure تاغو مانعه انو يصيرلوا activation فيبجي ال katG بشيل هاي ال chemical group عنو و بخليه يصير active هاد ال KatG موجود بال Mycobacterium tb فال isoniazid يعتبر specific لهاي البكتيريا بحيث انو ما حيتفعل الا لما تكون هاي البكتيريا فعلاً موجوده المهم بس يشتغل الدواء رح يروح و يخرب ال InhA and KasA بالتالي مافي mycolic acid وهيك راح ال cell wall



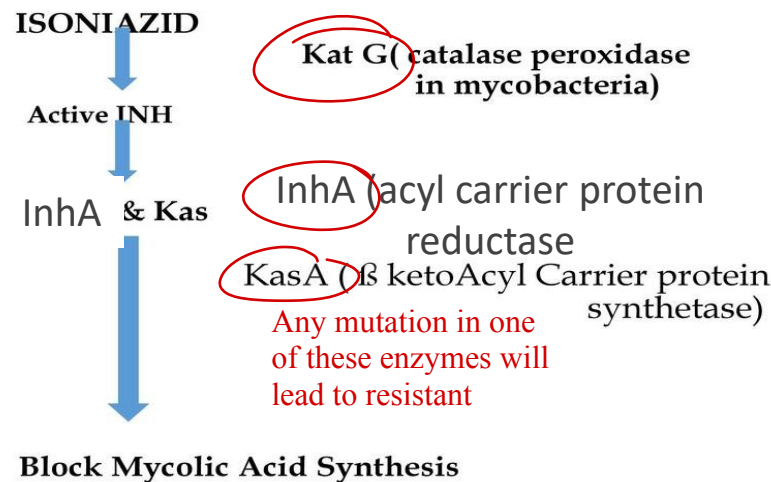
Isoniazid (INH) 2/4

Antibacterial spectrum

❖ Specific for treatment of *M. tuberculosis*

❖ Effective against: 1- rapidly growing bacilli 2- intracellular organisms.

عشان هيك كثير يستخدم بال active tb



Resistance (follows chromosomal mutations):

1) mutation or deletion of **KatG** (producing mutants incapable of prodrug activation)

لوصار فيه mutation خارج يصير activation Isoniazid لل

2) varying mutations of the **acyl carrier proteins**

InhA
KasA

3) overexpression of the target enzyme InhA.

بما انو الدواء هاد بشتغل او بعمل target على انزيمات بتطلعها البكتيريا بالتالي ممكن البكتيريا يصير فيها او تعمل chromosomal mutation فيتغير عندي ال genetics inhA and KasA بالتالي بطل الدواء يميزهم و هيك ما صار الهم تثبيط و حتصير هاي البكتيريا مقاومه لل Isoniazid

يعني صار عندي خلل ادى انو هاي البكتيريا تصير تزييد من عمليات تصنيع هاد الانزيم (زادت عمليات ال transcription and translation لالو) بالتالي لو فرضنا اعطيت جرعه من الدواء عملت تثبيط ل 5 من هاد الانزيم لكن ضل كمان 5 فصار بدني كمان جرعة دواء و رحب اعطي لقيت انو صار عدد الانزيمات 20 فهيك بوصل لمرحلة لو زدت جرعات بوصل لمرحلة ال toxicity بالتالي صار في resistance against Isoniazid



Isoniazid (INH) 3/4

Pharmacokinetics Administered orally

- ❖ readily absorbed after oral administration (**impaired if isoniazid is taken with food (fat)**)

absorption لكن ننتبه انو ال absorption لالو حيقل و بصير فيه مشاكل لما اخده مع الاكل خصوصاً مع ال fat يعني ممكن لو ماكل خضار بس لحوم و هاي الاشياء ما بصير ، فلازم نعطيه على معدة فاضيه

including CSF (CNS)

- ❖ Diffuses into **all body fluids, cells, and caseous material (necrotic tissue resembling cheese that is produced in tuberculous lesions).**

Caseous
بشبه الجبنه

بتوزع بالتساوي على سوائل الجسم و برضو على ال caseous material و اللي حكينا انو بعد ما بصير عندي ال active tb جهاز المناعه بتحفز و بحاوط البكتيريا و بعمل ال caseous necrosis فالبكتيريا بتصير محبوسه جوا و بتصير latent فالفكره انو ال isoniazid عندو القدره انو يخترق هاي ال caseous material و يقضي على ال tb اللي جواها

- ❖ Undergoes **N-acetylation and hydrolysis**

اول ما اسمع هدول الكلمتين بعرف انو ال liver metabolism بال

Isoniazid (INH) 4/4

Adverse effects

لانو بصير لو liver metabolization بال

➤ **Hepatitis** (most serious adverse effect), If hepatitis goes unrecognized, and if isoniazid is continued >> fatal.

ممكن لو الشخص ما حس انو صار hepatitis و كمل الدواء عادي يكون fatal

➤ **Risk factors for hepatitis:** > 35 years old, patients who also take rifampin, or among those who drink alcohol daily.

chronic alcoholism uptake ال
hepatitis لانو هو كمان بعمل liver cirrhosis و مشكل بالكبد بعمل

➤ **Peripheral neuropathy** (paresthesia of the hands and feet) >> relative pyridoxine deficiency caused by isoniazid (can be avoided by daily supplementation of pyridoxine (vitamin B6)).

(PNS) تشنجات

pyridoxine ال هو component موجود بال vit B6 فأننا عشان اعوض النقص فيه بعطي supplement من ال B6 يومياً

➤ **CNS** adverse effects: convulsions in patients prone to seizures.

تشنجات خاصة بالمرضى اللي عرجنه للذوات

➤ Hypersensitivity reactions: **rashes and fever.**

ممكن يكل حساسية

➤ It inhibits the metabolism of **carbamazepine and phenytoin** >> potentiate the adverse effects of these drugs (**nystagmus and ataxia**).

فأننا لو اخدتهم مع ال isoniazid رح يروح يعمل تثبيط لل metabolism تاغم بالتالي حتزيد كميتهم بالجسم لانو مش عم نعملهم هدم و هيك ممكن يعملو adverse effects و toxicity خصوصاً انهم اصلاً narrow therapeutic index

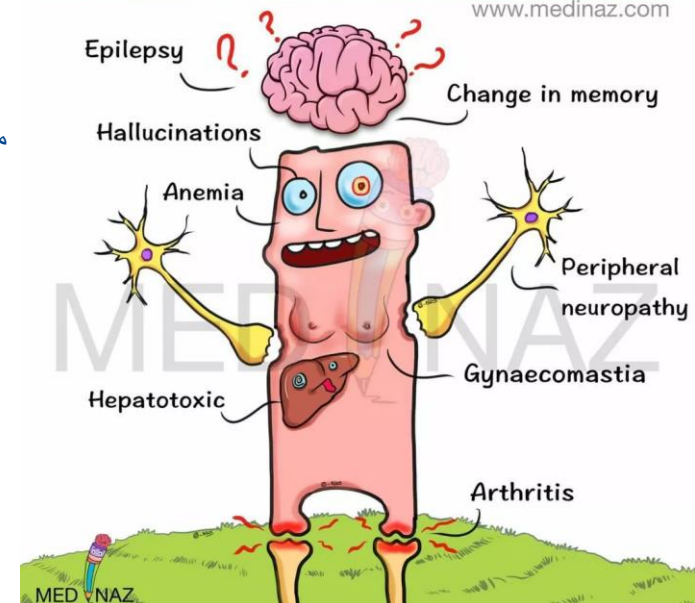
↳ condition of involuntary eye movement

↳ lack of voluntary coordination of muscle movement

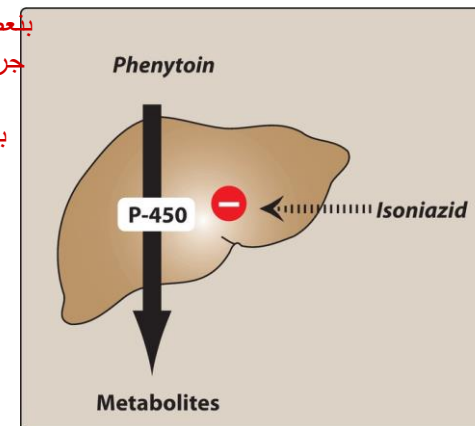
The liver function test should be done on a weekly basis for patients with tb

Isoniazid Side-effects

www.medinaz.com



ادوية seizures بالتالي مريض الصرع ما بلعطيه ال isoniazid او ممكن جرعات خفيفه لانو الو اعراض جانبية عليه تعتبر severe بالمقارنه مع باقي الادويه اللي حنشرحهم





Rifampin 1/4

بالتالي not specific against M.tb يعني ممكن كمان يهاجم انواع
بكتيريا تانيه و هاد الاشئ بخلية اكثر عرضه انو يصيرله resistant

❖ has broader antimicrobial activity than isoniazid and can be used as part of treatment for several different bacterial infections.

❖ **Never** given as a single agent in the treatment of active tuberculosis, why?

بسرعته بتجبراه resistant

Because resistant strains rapidly emerge during monotherapy

هو اصلاً هيك هيك بال active ما بنعطي
monotherapy بس خصوصاً ال rifampin لانو

❖ Used prophylactically for individuals exposed to meningitis caused by meningococci or H. influenzae.

↳ vertigo /dizziness

لو اجى المريض مع active tb و اعراض vertigo و dizziness
فبعطيهم ال rifampin ك prophylactic
حتى لو ما عندهم tb ممكن اعطيهم هاد الدواء لانو active الهم

بالتالي ما في transcription و لا translation و بالتالي no protein synthesis و هيك بقضي عليها

against

MOA: blocks RNA transcription by interacting with the **β subunit** of **mycobacterial DNA-dependent RNA polymerase**.



Rifampin 2/4

Resistance: caused by mutations in the affinity of the bacterial DNA-dependent RNA polymerase gene for the drug.

← لانو لو صار فيه mutation ما حيتعرف عليه الدوا بالتالي ما حيصير block لل RNA transcription

Pharmacokinetics (oral)

- Distribution to **all** body fluids and organs. يس ما بوصل كثير لل CNS زي ال isoniazid
- Taken up by the **liver** and undergoes enterohepatic recycling. بصير له metabolism و secretion بال liver
- **Urine, feces, and other secretions** have an **orange-red** color, so patients should be forewarned. **Tears** may even stain soft contact lenses orange-red. حتى التعرق

مميز

← فلانم احذر المريض لما اعطيه اياه انو حيصير يعطي لل secretion لون احمر



يعني لما تحط عدسات و دمعت شوي حتلاقي صبغ لونهم احمر

← صورة من البصيرال



Rifampin 3/4

Adverse effects

(كل الادوية بتكمل عيلن) GI upset

بسبب الحساسية

كمان شغله انو لازم المريض يكون بالمستشفى لانو عندو كل اسبوع blood workout

➤ Nausea, vomiting, and rash.

➤ **Hepatitis** and death due to liver failure are rare. يعني اقل خطوره من اللي كان يعملها ال isoniazid

➤ a modest increase in the incidence of **hepatic dysfunction** when rifampin is co-administered with isoniazid and pyrazinamide. لانو كلهم بعملو كمان hepatitis فلو اعطيتهم مع rifampin رح ازيد ال risk انو يصير hepatitis

➤ When rifampin is dosed ^{متقطع} intermittently, especially with higher doses, a **flu-like syndrome** can occur, with fever, chills, and myalgia, sometimes extending to acute renal failure, hemolytic anemia, and shock.

بعد فتره من اعطاء ال rifampin و لو تم اخذه بشكل متقطع و غير منتظم و بجرعات عاليه ممكن نصير نشوف اعراض flu like و ممكن تتطور و يصير

Rifampin 4/4

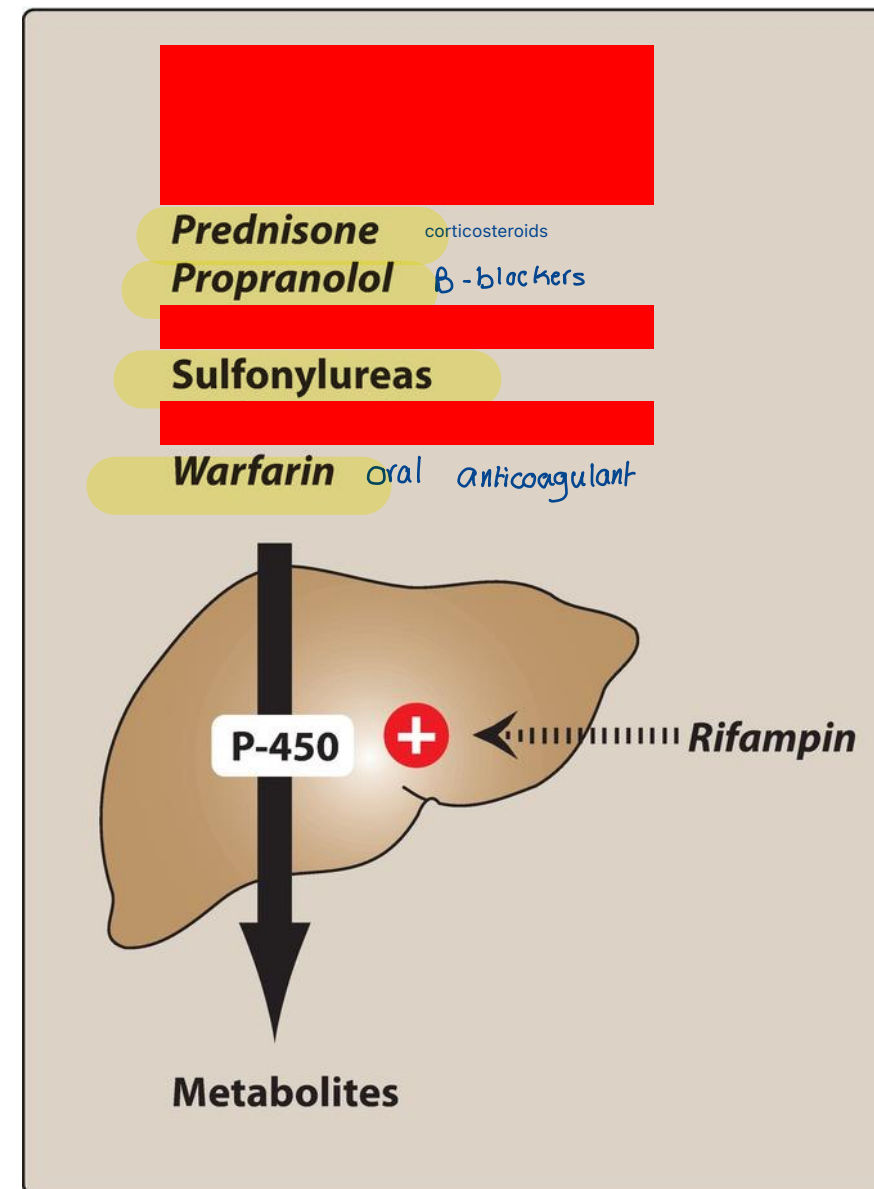
Drug interactions

induces a number of phase I cytochrome P450 enzymes and phase II enzymes >> it can decrease the half-lives of co-administered drugs that are metabolized by these enzymes

بحفز ال p450 بالتالي اي دواء ممكن اعطيه معو و كان بصير لو metabolism by cytp450 رح تصير سرعة ال metabolism تاوهم سريعه و بالتالي الجسم حيتخلص من الادويه بسرعه اذا حيقل ال half lives و هيك ممكن ما اشوف ال effect تاوهم

المشقة على drugs ← metabolized by cytp450

لما اعطى معو Rifampin ← فبصير لها inducing





Rifabutin & Rifapentine

مشتقات ال
rifabutin
بدائل ال rifampin

طبعاً مش لحالو
لا بعطيه مع باقي الادويه
بس بدل ال rifampin
بستعملو هو

→ have Aids & TB → Rifabutin

Rifabutin

□ derivative of rifampin: preferred for TB patients **co-infected with HIV who are receiving protease inhibitors OR** several of the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors.

← اقل من ال rifampin

□ less potent inducer of cytochrome P450 enzymes >> **lessening drug interactions.**

□ Adverse effects similar to those of rifampin but can also cause uveitis, skin hyperpigmentation, and neutropenia.

→ تحبغات على الجلد

↓ neutrophil

→ nausea / vomiting / rash

→ form of eye inflammation

Rifapentine

✓ **longer half-life** than that of rifampin. *Good for patients compliance .*

✓ In combination with isoniazid, rifapentine may be used once weekly in patients with **LTBI** and in select **HIV-negative patients with minimal pulmonary TB.**

المرضى اللي عندهم latent tb. حكيما ممكن نعطيهم mono therapy ف اما بنعطيهم ال isoniazid ل 9 اشهر او بنعطي معو ال rifapentine بس لمدة 12 شهر مره كل اسبوع

→ لانو بهاي الحالة
we should give Rifabutin

→ not severe



Pyrazinamide

One of the first line drugs

Good absorption ←

مقارنه مع اللي قبلو فال duration of action
تاعو قليله

• **Orally**. short-course agent used in **combination** with isoniazid, rifampin, and ethambutol.

• **MOA: unclear!** أكثر كلمة ممكن تبسطني 😊

هو الجزء اللي يشتغل من الدواء
• pyrazinoic acid is the active form (enzymatically hydrolyzed by pyrazinamidase)

يعني ممكن تعمل البكتيريا resistant لالو عن طريق تطلع انزيم اسمو pyrazinamidase بكسر هاد ال pyrazinamidase acid

• Active against **tuberculosis bacilli**

• Penetrating the CSF. **extra pulmonary** الحالات ال

• May contribute to **liver toxicity**. يعمل hepatitis لكن بشكل اخف من الباقيين

يعني يعمل gout و اللي هو ارتفاع ال uric acid in the blood او hyperuricaemia يعني الدواء يقلل ال excretions تاع ال uric acid يعني retention يرجعه ع الجسم بدل ما يطلعه

• Most of the clinical benefit from pyrazinamide **occurs early in treatment**. Therefore, **this drug is usually discontinued after 2 months of a 6-month regimen**.

لو بتذكرو احنا بفترة العلاج تاعت الاربع اشهر (بعد اول شهرين) استثنينا ال isoniazid and ethambutol و ال pyrazinamide و كملنا بس ب ال rifampin فأحد اسباب استثناء ال pyrazinamide هو انو بس بنستفيد منو ببداية العلاج بحيث ال short course agent

ال action تاعو بيلش بسرعه و ينتهي بسرعه



Ethambutol

بشبه ال isoniazid

MOA %

- Specific for mycobacteria rifampin هو ال specific اقل واحد فيهم
 - It inhibits arabinosyl transferase (enzyme important for the synthesis of the mycobacterial cell wall). بساهم بال cell wall synthesis فلما اثبطه بخرّب ال cell wall تاع البكتيريا
 - Used in combination with pyrazinamide, isoniazid, and rifampin pending culture and susceptibility data.
 - If the isolate is determined to be susceptible to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide >> discontinue ethambutol لو اثناء العلاج لاحظت انو المريض قاعد بتجاوب مع هدول الثلاثة فخلص ممكن استنتي ال ethambutol
 - Primarily excreted in the **urine**. The only one that dose not cause hepatitis
 - adverse effect: **optic neuritis** >> diminished visual acuity and loss of ability to discriminate between red and green. ببطل بيشوف كويس
 - The risk of optic neuritis **increases** with **higher doses** and in patients with **renal impairment**. هدول التنين الهم high risk
 - Visual acuity and color discrimination should be tested prior to initiating therapy and periodically thereafter.
 - Uric acid excretion is decreased by ethambutol, and caution should be exercised in patients with gout. لازم اعطيه بحذر لانو بزيد منو نننننه انو ما بسببها زي ال pyrazinamide
- قبل ما اعطي الدواء لازم اشيك ع المريض اذا بفرق بين الاحمر و الاخضر و كيف نظره عشان استغني عن هاد الدواء ولو ما كان عندو بضل اشيكو كل فتره بحيث لو صار عندو بعدين بعرف انو وصل لل toxicity من ال ethambutol فلانم ندير بالننا



اعداد 8

DRUG	ADVERSE EFFECTS	COMMENTS
<i>Ethambutol</i>	Optic neuritis with blurred vision, red-green color blindness	Establish baseline visual acuity and color vision; test monthly.
<i>Isoniazid</i>	Hepatic enzyme elevation, hepatitis, peripheral neuropathy	Take baseline hepatic enzyme measurements; repeat if abnormal or patient is at risk or symptomatic. Clinically significant interaction with <i>phenytoin</i> and <i>carbamazepine</i> .
<i>Pyrazinamide</i>	Nausea, hepatitis, hyperuricemia, rash, joint ache, gout (rare)	Take baseline hepatic enzymes and uric acid measurements; repeat if abnormal or patient is at risk or symptomatic.
<i>Rifampin</i>	Hepatitis, GI upset, rash, flu-like syndrome, significant interaction with several drugs	Take baseline hepatic enzyme measurements and CBC; repeat if abnormal or patient is at risk or symptomatic. Warn patient that urine and tears may turn red-orange in color.



Alternate second-line drugs

- Streptomycin (*aminosalicylic acid*)
- Para-aminosalicylic acid
- ~~Capreomycin~~
- **Cycloserine**
- Ethionamide
- **Bedaquiline**
- **Fluoroquinolones,**
- ~~Macrolides~~
- **Linezolid**
- **Clofazimine**



Alternate second-line drugs: Streptomycin & Para-aminosalicylic acid

Streptomycin: (aminosalicylic acid)

- Greater action against extracellular organisms.
- Infections due to streptomycin-resistant organisms may be treated with kanamycin or amikacin

لـ هاد بطلنا نسعمله

هو واحد من ال aminoglycoside family فلو صار amikacin لل streptomycin هاد ال resistant

Case ← AE: Vertigo (feel like the world is spinning), hearing loss and GIs

نتيجة CNS effect

لـ كأنوا الرجاءم بدورت

↳ nausea / vomiting

Para-aminosalicylic acid PAS

مهم لل dna و تصنيع البروتينات بالبكتيريا

- works via folic acid inhibition.
- PAS remains an important component of many regimens for MDR-TB.

ممكن يفيد بال MDR tb ك second line



Alternate second-line drugs: Cycloserine

Cycloserine

ال alanine هو عبارة عن a.a يحتاجه البكتيريا لل cell wall تا عها حتى يصير متكامل فال cycloserine بخرب ارتباط
had ال a.a بال cell wall بالتالي رح تخرب ال integrity of the cell wall leading to cell death

- Disrupts d-alanine incorporation into the bacterial cell wall.
- Primarily excreted unchanged in urine. (accumulation in renal insufficiency)
 - لو المريض عنده renal insufficiency رح يصير يتراكم هاد الدواء بال renal
 - يعني ما بصير لو metabolism in the liver بخأص شغلو و بروج يطلع زي ما هو داكرت من ال renal بالتالي ما بهمني اعمل فحص liver للمريض
- Adverse effects: CNS disturbances (for example, lethargy, difficulty concentrating, anxiety, and suicidal tendency), and seizures may occur.
 - موجوده بكل ال tb drugs لانو عندهم penetration
 - Or people with depression
 - رغبة بالا نتحار
 - نوبات



Alternate second-line drugs: Ethionamide & Fluoroquinolones

Ethionamide

بشبه ال isoniazid نفس ال MOA تاعت ال isoniazid

- Structural analog of isoniazid that also disrupts mycolic acid synthesis.
- Metabolism is extensive, most likely in the liver, to active and inactive metabolites.
- Adverse effects: nausea, vomiting, and hepatotoxicity. Hypothyroidism, gynecomastia, alopecia, impotence, and CNS effects also have been reported.

Highly dependent on liver metabolism
فلازم اراقب ال liver function

Highly hepatotoxicity
زي ال isoniazid

بقلل افراز هرمونات ال thyroid gland

بروح ع ال liver اما بتحول ل active metabolite ل يرجع بعمل action او بتحول ل inactive metabolite و بطلع على ال urin و بصيرله excretion

تضخم بالثدي بتجنب اعطيه لل males

ل العلية

بيطل يخلف بالتالي بنتجنب نعطيه ل young person

Some times it could cause endocrine side effects

Fluoroquinolones

من عائلة ال fluoroquinolones

تخربو ال topoisomerase and gyrase اللي كانوا يشتغلو على فك ال supercoiling بال dna بالتالي تثبيطهم بخرب ال dna و بالتالي موت البكتيريا

- Like moxifloxacin and levofloxacin, have an important place in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis.
- AE: tendinopathy, GIs and Peripheral neuropathy

Second line

ضعف بال tendons و ممكن يسبب تمزق فيهم

(PNS)



Alternate second-line drugs:

كل واحد من ال second line يتميز باشي معين

Bedaquiline

- an ATP synthase inhibitor. →

ما حتقدر البكتيريا تعمل اي اشي من عمليات الايض تاعتها وبالتالي death

- It is approved for the treatment of MDR-TB. *as Second Line*

- **Black box warning for QT prolongation**, and monitoring of the electrocardiogram is recommended. →

المسافة بين ال T and Q كل ما طولت كل ما اثرت على القلب بحيث بصير ابطاً فلو مثلاً المريض عندو مشاكل بالقلب و اصلاً بطيء و انا رححت اعطيتو هاد الدواء ممكن يصير عندو cardiac arrest و يتوفى

بكون زي شريط اسود و صريخ على علبة الدواء و لازم الدكتور يقرأه و يلتزم فيه

و برضو لو ما عندو المريض مشاكل بالقلب بنضل نشيك عليه عشان ما يصير عندو مشاكل بالقلب

in the ECG 

- Elevations in liver enzymes have also been reported and liver function should be monitored during therapy. →

زي ال AsT and ALT بحيث لو لقيتهم زايدين بالدم بعرف انو في liver disfunction اذا ممكن يسبب هاد الاشياء فلان اراقب وظائف الكبد

- This agent is metabolized via CYP3A4, and administration with strong CYP3A4 inducers (for example, rifampin) should be avoided.

- AE: Nausea, arthralgia, headache and chest pain

التهاب مفاصل

بسبب ال QT prolongation

حكينا انو ال rifampin يحفز ال cytochrome p450 و هاد الدواء بصير لوه metabolism عن طريق احد انزيمات ال cytochrome p450 وبالتالي لو اخدتهم مع بعض رح يزيد ال metabolism تاها ال bedaquiline ممكن ما يلحق الدواء بعمل ال action تاها ما يستفيد منو therapeutic failure فلان اتجنب هاد الاشياء



Alternate second-line drugs

ملخص

DRUG	ADVERSE EFFECTS	COMMENTS
Fluoroquinolones	GI intolerance, tendonitis, CNS toxicity including caffeine-like effects	Monitor LFTs, serum creatinine/BUN, QT interval prolongation. Avoid concomitant ingestion with antacids, multivitamins or drugs containing di- or trivalent cations.
<i>Ethionamide</i>	GI intolerance, hepatotoxicity, hypothyroidism	Monitor LFTs, TSH. A majority of patients experience GI intolerance. Cross-resistance with <i>isoniazid</i> is possible.
<i>Para-aminosalicylic acid (PAS)</i>	GI intolerance, hepatotoxicity, hypothyroidism	Monitor LFTs, TSH. Patients with G6PD deficiency are at increased risk of hemolytic anemia.
<i>Cycloserine</i>	CNS toxicity	Close monitoring is needed for depression, anxiety, confusion, etc. Seizures may be exacerbated in patients with epilepsy. Monitor serum creatinine.

Which of the following antimycobacterial drugs is inactivated by hepatic acetylation, the rate of which depends on genetic background?

A. Streptomycin

B. Ethambutol

C. Rifampin

D. Isoniazid

E. Pyrazinamide

• A 56-year-old man reports tingling sensation in his limbs and that his arms sometimes feel heavy. He was recently diagnosed with pulmonary tuberculosis and has been receiving isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol for two months. Which of the following drugs would be most appropriate to treat his current symptoms?

A. Vitamin A

B. Vitamin C

C. Folic acid

✓ D. Pyridoxine

لانو عندو PNS فبعطيه B6

E. Vitamin E

لو شلنا ال isoniazid و حطينا

ال PAS بصير الجواب c

وهيك بنكون ختمنا Pharma RS

يعطيكم الف عافيه 

اللهم إِنِّي أَسْأَلُكَ فَهْمَ النَّبِيِّينَ، وَحِفْظَ الْمُرْسَلِينَ وَالْمَلَائِكَةَ
الْمُقَرَّبِينَ، اللَّهُمَّ أَلْسِنَتَنَا عَامِرَةً بِذِكْرِكَ، وَقُلُوبَنَا بِخَشْيَتِكَ،
وَأَسْرَارَنَا بِطَاعَتِكَ، إِنَّكَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ، وَحَسْبُنَا اللَّهُ
وَنِعْمَ الْوَكِيلُ.

و دائماً تأكدوا أن الله لا يضيع تعب من أحسن نيته ..
وأن طعم النجاح ينسيك ما مررت به من تعب

بتمنى افادكم التفريغ و ما تنسوننا ما دعائكم 