

# Tentamen

## Geneesmiddelwerking en Circulatie

11 november 2005, 14.00 – 17.00 uur, Jaarbeurs Hal 5

Dit tentamen bestaat uit

**10 open vragen, die uit meerdere delen bestaan.**

De beoogde puntentelling is als volgt:

Voor de open vragen kan je maximaal 1 punt per vraag halen.

### **Belangrijk!!!!**

Maak de vragen als volgt gegroepeerd op aparte vellen:

Vragen 1 t/m 3 op één vel

Vragen 4 t/m 7 op één vel

Vragen 7 t/m 9 op één vel

Scheur vraag 10 los van het tentamen en lever het ingevuld in, voorzien van je tafelnummer

Schrijf op elk blad je naam en studentnummer!

### **Geef duidelijke en beknopte antwoorden**

Na het bekendmaken van de uitslag is het tentamen en een modelbeantwoording in te zien op het secretariaat van Medicinal Chemistry, kamer Z 703

### **Evaluatie**

Wil je na afloop van het tentamen het uitgereikte formulier invullen?

**Succes!**, Nico de Mol en Gert Folkerts

### Vraag 1

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum, dat bij langdurig gebruik kan leiden tot te lage kaliumspiegels in het bloed. Deze bijwerkingen noemen we hypokaliaemie.

- In welke deel van het nefron werkt hydrochloorthiazide? **(0.3 ptn)**
- Welk moleculair mechanisme ligt ten gronslag aan het diuretisch effect? **(0.3 ptn)**
- Verklaar het ontstaan van de bijwerking hypokaliaemie. **(0.4 ptn)**

### Vraag 2

Leg uit, aan de hand van het RAAS-systeem en m.b.v. van een overzichtstabel als bijgaand, wat er gebeurt met de bloedspiegels van angiotensinogeen, angiotensine I, angiotensine II en aldosteron na het toedienen van respectievelijk een AT<sub>1</sub>-antagonist, een ACE-remmer en een renine-inibitor. Neem de tabel over en vul in. **(1 ptn)**

|                             | Angiotensinogeen | Angiotensine I | Angiotensine II | Aldosteron |
|-----------------------------|------------------|----------------|-----------------|------------|
| AT <sub>1</sub> -antagonist |                  |                |                 |            |
| ACE-remmer                  |                  |                |                 |            |
| Renine-inhibitor            |                  |                |                 |            |

### Vraag 3

Een lage dosering van acetylsalicylzuur (80 mg per dag) is een beproefde manier om de bloedplaatjesaggregatie te remmen. Een hogere (> 300 mg/dag) dosering heeft geen significant effect op de bloedplaatjes.

- Beschrijf het mechanisme waarmee acetylsalicylzuur de trombocyten aggregatie remt. **(0.5 ptn)**
- Verklaar waarom een hogere dosis van acetylsalicylzuur niet meer werkzaam is. **(0.5 ptn)**

## Maak vragen 4 t/m 7 op een apart blad

### Vraag 4

Klaas doet onderzoek naar het effect van acetylcholine (een muscarine en nicotine receptor agonist) op gladde spiercellen. Na injectie van acetylcholine (10 µg/kg, intraveneus) in een rat, ziet hij een daling van de bloeddruk.

- a. Geef het mechanisme waarmee deze daling tot stand komt. **(0.5 ptn)**

Hexametonium is een antagonist van nicotine receptoren in de sympatische ganglia.

- b. Wat verwacht je dat er met de bloeddruk gebeurt als Klaas een hoge dosis hexametonium geeft? Geef een korte toelichting **(0.5 ptn)**

### Vraag 5

Periodes van ischemie bij angina pectoris kunnen worden ontlokt door bijvoorbeeld emotie of inspanning.

- a. Beschrijf kort de oorzaak van een angina pectoris-aanval en verklaar waarom emoties en inspanning een periode van ischemie kunnen veroorzaken. **(0.25 ptn)**
- b. Nitraten en calcium-antagonisten hebben beide een dilaterend effect op de bloedvaten. Op welke bloedvaten hebben deze middelen hun belangrijkste werking (veneus, arterieel en/of coronair)? **(0.25 ptn)**
- c. Welk effect wordt bereikt met deze vasodilatatie, bij angina pectoris? Leg dit voor beide middelen uit. **(0.25 ptn)**
- d. Kan de calcium-antagonist verapamil bij eerste toediening een reflex tachycardie uitlokken? En geldt dit ook voor de eerste toediening van één van de dihydropyridine derivaten zoals nifedipine? Motiveer je antwoord. **(0.25 ptn)**

### Vraag 6

Xigris is een biotechnologisch geneesmiddel dat sinds 2003 op de markt is. Het actieve bestanddeel ervan is recombinant geactiveerd Protein C. Het is de actieve vorm van Protein C, een eiwit dat een regulerende rol speelt in het bloedstollingssysteem. Het is opgebouwd uit een Gla-domein, twee EGF domeinen en een serine protease domein, en is daarmee homoloog aan diverse andere stollingseiwitten, zoals factor VII en IX.

- a. Beschrijf welk enzym verantwoordelijk is voor de activering van Protein C, en welke component(en) hierbij als cofactor(en) fungeren. **(0.3 ptn)**

- b. Geef aan welke veranderingen je verwacht binnen het serine protease domein van Protein C als gevolg van activering. **(0.2 ptn)**
- c. Via welk mechanisme reguleert geactiveerd Protein C het stollingssysteem? **(0.2 ptn)**
- d. Beschrijf wat een Gla-domein is en wat de functie ervan is. **(0.3 ptn)**

### Vraag 7

#### Kosten en baten van nieuwe antitrombotica

Onder de kop “60 Euro per maand” bracht *NRC Handelsblad* van 29 september 2005 het volgende bericht:

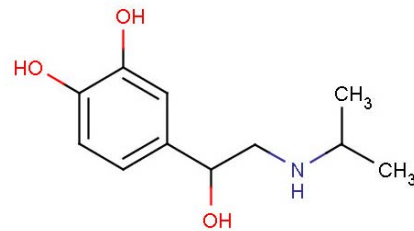
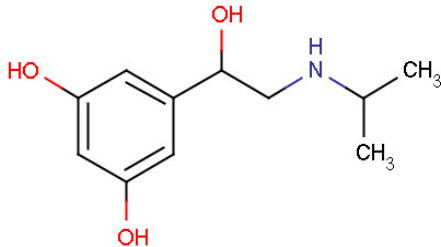
“Verzekeraars en cardiologen strijden om de vergoeding van het hartmedicijn Plavix. Want is een goedkope aspirine niet net zo goed? (...) De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) vond tot nu toe dat Plavix net zo goed is als aspirine. Dat verdunt het bloed ook en voorkomt ook hartinfarcten door bloedstolsels. Plavix is alleen dertig keer duurder dan aspirine.”

Beantwoord naar aanleiding van dit bericht de volgende vragen:

- a. Wat is het werkzame bestanddeel van Plavix en wat is het werkingsmechanisme ervan? Is dat verschillend van dat van aspirine? **(0.2 ptn)**
- b. Ximelagatran is ontwikkeld ter vervanging van coumarines. Waarop berust de werking van ximelagatran, en wat zijn de potentiële voordelen ten opzichte van conventionele coumarine therapie? **(0.2 ptn)**
- c. Beschrijf wat Fondaparinux is en waarop de antitrombotische werking berust. Wat is het verschil met conventionele heparine preparaten? **(0.2 ptn)**
- d. Beschrijf welke factoren naar jouw mening een rol zouden moeten spelen bij een kosten/baten analyse van een nieuw antitromboticum. Ben je het eens met het oordeel van de CFH over Plavix? Stel dat jij de CFH zou moeten adviseren over Ximelagatran en Fondaparinux, hoe zou je advies luiden? Motiveer je antwoord. **(0.4 ptn)**

**Maak vragen 8 en 9 op een apart blad**

**Vraag 8**



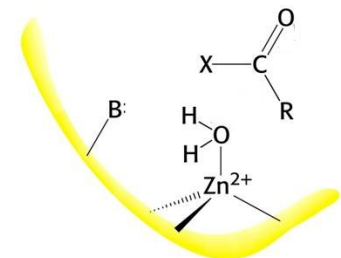
Bijgaande structuur links is van orciprenaline en rechts van isoprenaline.

- Teken orciprenaline na en geef hier in aan welke groepen zuur of base zijn en wat is hun  $pK_a$ ? (0.25 ptn)
- Is orciprenaline selectief voor  $\alpha$ -receptoren of juist voor  $\beta$ -receptoren, en hoe zie je dat aan de structuur? (0.25 ptn)
- Zijn dit agonisten of antagonisten en hoe kun je het in dit geval zien? (0.25 ptn)
- Geef een mogelijke verklaring voor het verschil in subtype-selectiviteit tussen orciprenaline en isoprenaline. (0.25 ptn)

**Vraag 9**

- Wat is een transition state? Geef een voorbeeld gebaseerd op de  $\text{OH}^-$  gekatalyseerde hydrolyse van een peptide band. (0.2 ptn)
- Leg uit met behulp van een diagram, met op de y-as de vrije energie en op de x-as de reactie coördinaat (de voortgang van de chemische omzetting), hoe een enzym in staat is een reactie te katalyseren die uit zichzelf maar zeer langzaam zou verlopen. Geef in het diagram de situatie met en zonder enzym aan. (0.4 ptn)
- In deze figuur zijn een paar essentiële elementen weergegeven van de “catalytic site” van een zink bevattend metalloprotease, zoals angiotensine convertende enzym (ACE). Neem de figuur over en leg met behulp daarvan uit hoe dit enzym de reactie katalyseert. (0.4 ptn)

N.B. **B:** staat voor een basisch aminozuur residu in het enzym, dit kan voor verschillende metalloproteases verschillend zijn.



# Lever dit blad in!!!!

Naam en studentnummer

tafelnummer .....

## Vraag 10

- a. Benoem de verschillende met een lijn aangegeven onderdelen. (0,6 ptn)
- b. Geef aan bij elk van de kruisjes aan in welke richting het bloed stroomt. (0,4 ptn)

