

Tentamen

Geneesmiddelwerking en Circulatie

2 Februari 2007, 14.00 – 17.00 uur, Expozaal, Beatrixgebouw

Dit tentamen bestaat uit

10 open vragen, die uit meerdere delen bestaan.

De beoogde puntentelling is als volgt:

Voor de openvragen kan je maximaal 1 punt per vraag halen. De verdeling over de subvragen is zoals bij de vragen aangegeven

Belangrijk!!!

Maak de vragen gegroepeerd op **aparte vellen**:

Vragen 1 t/m 3

Vragen 4 t/m 6

Vragen 7 t/m 10

Geef duidelijke en beknopte antwoorden

Als je twijfelt over de juiste taalkundige interpretatie van een vraag steek dan je hand op en raadpleeg de surveillerende docent.

Tot **3 weken** na het bekendmaken van de uitslag is het tentamen in te zien op het Secretariaat Medicinal Chemistry, **kamer Z703**.

Succes!

Vraag 1

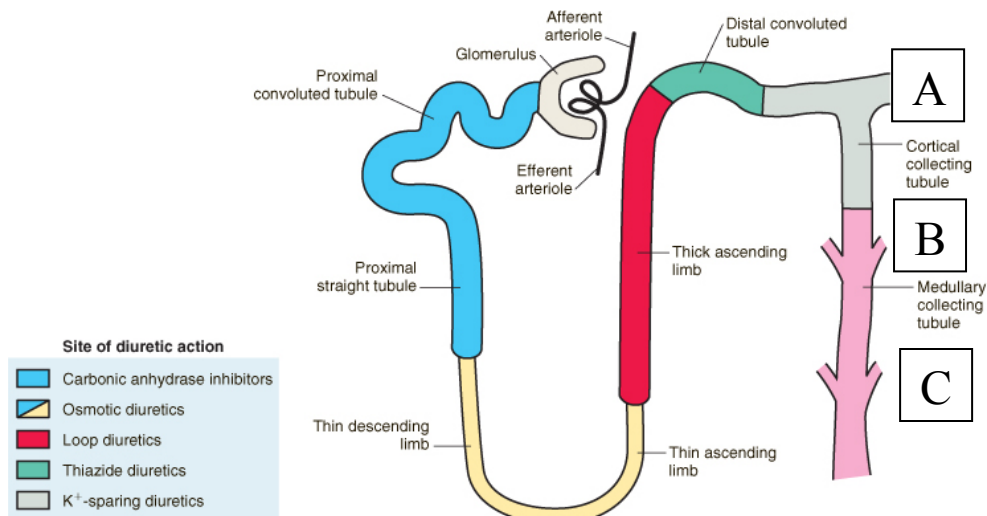
Het hart wordt geïnnerveerd door het autonome zenuwstelsel, bestaande uit parasympatische en sympatische zenuwbanen. Zowel de parasympaticus (N. Vagus) als de sympaticus hebben uitlopers naar de Sino-Atriale knoop (SA-knoop) en de Atrio-Ventriculaire (AV) knoop.

- Teken, in één figuur met op de X-as de tijdschaal, de vorm van de actiepotentiaal, zoals die gemeten wordt in de SA-knoop en in het ventriculaire spierweefsel. Verklaar de verschillen in vorm van de actiepotentiaal. **(0,3 ptn)**
- Wat is het belangrijkste kenmerk van de actiepotentiaal van de autoritmische pacemakercellen in het hart? **(0,2 ptn)**
- Zowel parasympatische als sympatische activiteit kunnen het basale ritme van de sinusknop beïnvloeden. Neem onderstaande tabel over, en geef erin aan welke neurotransmitters en receptoren hierbij betrokken zijn, en hoe het basale sinusritme (i.e. hartfrequentie) verandert. **(0,3 ptn)**

	Activiteit	Neurotransmitter	Receptor	Sinusritme
Sympaticus	↑			
Parasympaticus	↑			

- Hoe verandert het sinusritme als propranolol aan het systeem wordt toegevoegd? Verklaar. **(0,2 ptn)**

Vraag 2 Onderstaand plaatje is een schematische weergave van een nefron.



© Elsevier 2005. Minneman & Wecker: Brody's Human Pharmacology 4e www.studentconsult.com

In de proximale tubulus, de Lus van Henle en in de distale tubulus worden Na^+ -ionen uit het filtraat teruggeresorbeerd m.b.v. diverse ATP-gedreven pompen. In het corticale deel van de verzamelbuisjes (zie aanduiding in de figuur) worden o.i.v. aldosteron Na^+ -ionen uitgewisseld tegen K^+ -ionen (Na^+ -resorptie; K^+ -excretie).

- a. Waarin verschilt de opstijgende poot van de Lus van Henle van de dalende poot? (m.b.t. elektrolytentransport). **(0,2 ptn)**
- b. In het nierweefsel zijn 3 osmotische waarden gemeten: 300, 600 en 1200 mOsm. Geef aan welke waarde bij welke letter hoort. **(0,3 ptn)**
- c. Beschrijf de rol van de Lus van Henle bij het handhaven van de osmotische gradiënt. **(0,2 ptn)**
- d. Toepassing van diuretica bij mensen met een geactiveerd RAAS leidt tot de bijwerking 'hypokaliaemie' (K^+ -verlies). Geef hiervoor een verklaring. **(0,3 ptn)**

Vraag 3

- a. Wat zijn de twee belangrijkste mechanismen die de coronaire doorbloeding regelen en hoe beïnvloeden deze de coronaire bloedstroom? **(0,4 ptn)**
- b. Atherosclerose is de voornaamste oorzaak van coronaire aandoeningen als stabiele angina pectoris en een hartinfarct. Verklaar waarom nitraten niet van nut zijn voor de onderhoudsbehandeling van een hartinfarct maar wel bij stabiele angina pectoris. **(0,3 ptn)**
- c. Beschrijf twee andere farmacotherapeutische benaderingen om patiënten met stabiele angina pectoris te behandelen. **(0,3 ptn)**

Maak vragen 4 t/m 6 op een apart blad!

Vraag 4

Een proefdier wordt onder narcose gebracht. Vervolgens wordt er een katheter in een bloedvat geleid om farmacologische stoffen toe te dienen. Via de halsslagader wordt de bloeddruk en de hartfrequentie gemeten.

- Er wordt prazosine toegediend, een α_1 -adrenerge receptor antagonist. De bloeddruk daalt en de hartfrequentie stijgt. Hoe komt dit? **(0,4 ptn)**
- Hierna wordt een metalen pen in het ruggenmerg aangebracht met als gevolg doorsnijding van het gehele ruggenmerg. De bloeddruk is na doorsnijding lager dan zonder de doorsnijding. Hoe komt dit? **(0,2 ptn)**
- Er wordt weer prazosine toegediend. De bloeddruk daling is nu aanzienlijk minder. Bovendien is er totaal geen effect waar te nemen op de hartfrequentie. Hoe komt dit? **(0,4 ptn)**

Vraag 5

De Ca-antagonist diltiazem wordt voorgeschreven tegen hypertensie, o.a. door zijn vaatverwijdende werking.

- Welke type Ca-kanalen blokkeert nifedipine (0.1 pt) en hoe draagt blokkade van deze kanalen bij tot vaatverwijding **(0,2 ptn)**?
- Welk type bloedvat beoogt men te dilateren bij het gebruik van afterload verlagers (capillairen, venen, coronaire arteriën of perifere arteriën)? **(0,2 pnt)**
- Noem een ander mechanisme via welk diltiazem bijdraagt tot een lagere bloeddruk. **(0,2 ptn)**
- Neem onderstaande tabel over en rangschik de Ca-antagonisten nifedipine, verapamil en diltiazem naar risico op de bijwerking tachycardie. Beargumenteer je keuze. **(0,4 ptn)**

Ca-antagonist	Risico op reflex-tachycardie
	Hoog
	Middel
	Laag/geen

Vraag 6

uit discussiegroep Google:

Hahahahaswillem...@my-dejanews.com, die had geschreven:

>Iemand die ik ken slikt op recept furosemide (een **plaspil**) tegen opgehoogd
>vocht in de enkels. In bier zit een stof die ongeveer hetzelfde doet
>(wateruitscheiding bevorderen). Welke stof is dat eigenlijk? Bier drinken in
>plaats van medicijnen lijkt me geen goed advies .. maar is die stof in bier in
>andere niet-medicinale vorm te koop? Bijvoorbeeld in natuurvoeding, kruiden of
>iets anders?
>-----== Posted via Deja News, The Discussion Network ==-----

- Beschrijf hoe en op welke plaats in het nefron furosemide zorgt voor vochtafdrijving. **(0,3 ptn)**
- Alcohol, aanwezig in bier, inhibeert de secretie van ADH. Verklaar hoe en op welke plaats in het nefron alcohol zorgt voor vochtafdrijving. **(0,3 ptn)**
- Furosemide kan leiden tot de bijwerking hypokaliëmie. Waarom kan deze bijwerking gevaarlijk zijn? **(0,2 ptn)**
- Verwacht je een dergelijke bijwerking ook bij langdurige consumptie van alcohol? **(0,2 ptn)**
- Noem tenminste 2 redenen waarom je alcohol niet zou adviseren als diureticum **(0,1 pnt bonus)**

Maak vragen 7 t/m 10 op een apart blad!

Vraag 7 Advate geregistreerd

Het European Medicines Agency (EMA) publiceerde in maart 2006 de volgende publieksinformatie over het nieuwe geneesmiddel Advate dat door de firma Baxter geproduceerd wordt:

“Advate is a powder and solvent that are mixed together to make a solution for injection. Advate contains the active ingredient human coagulation factor VIII, which helps blood to clot.

Advate is not extracted from human plasma but produced by a method known as ‘recombinant DNA technology’. It is made by a cell that has received a gene (DNA), which makes it able to produce human coagulation factor VIII.

Advate is similar to another medicine approved in the European Union, called Recombinate, but prepared differently so that there are no human- or animal-derived proteins in the medicine.”

Stel dat je als apotheker om verduidelijking gevraagd wordt, hoe beantwoord je dan de volgende vragen:

- a. Wat is factor VIII en welke rol speelt het in het stollen van bloed? Geef in het antwoord ook aan hoe de biologische activiteit van factor VIII gereguleerd wordt (activering en inactivering). **(0,3 ptn)**
- b. Advate wordt via recombinant DNA technnologie geproduceerd. Geef een globale beschrijving van de stappen waaruit een dergelijke productiemethode bestaat. **(0,4 ptn)**
- c. Advate is ontwikkeld als opvolger van Recombinate, een eerder factor VIII product van dezelfde producent. Net als Recombinate, wordt ook Advate geproduceerd door middel van co-expressie met von Willebrand factor. Wat is von Willebrand factor, en waarom gebruikt Baxter dit in de productie van Advate? En waarom zou het een voordeel zijn dat Advate geen eiwitten van humane of dierlijke herkomst bevat? **(0,3 ptn)**

Vraag 8 Ximelagatran uit de markt genomen

Op de website van de geneesmiddelenproducent AstraZeneca werd op 14 februari 2006 het volgende bericht geplaatst:

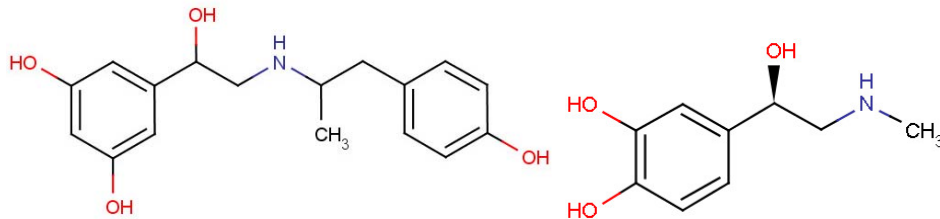
“AstraZeneca today announced that the company has decided to withdraw the anticoagulant Exanta™ (melagatran/ximelagatran) from the market and terminate its development. AstraZeneca estimates that approximately 400 patients are currently being prescribed the drug for short-term prevention of venous thromboembolism following orthopaedic surgery. Two ongoing Exanta trials will be discontinued and Exanta-treated patients will be switched to other treatments. The withdrawal of Exanta has been triggered by new patient safety data (an adverse event report of serious liver injury).”

Beantwoord naar aanleiding van dit bericht de volgende vragen:

- (a) Ximelagatran is ontwikkeld ter vervanging van coumarines. Waarop berust de werking van ximelagatran, en wat waren de voordelen ervan ten opzichte van conventionele coumarine therapie? **(0,3 ptn)**
- (b) Wat is Fondaparinux en waarop berust de antitrombotische werking ervan. Wat is het verschil met conventionele heparine preparaten? Zou Fondaparinux een geschikte vervanger van Ximelagatran kunnen zijn? Motiveer je antwoord. **(0,3 ptn)**

- (c) Wat is Plavix en waarop berust de antitrombotische werking ervan. Wat is het verschil met conventionele aspirine preparaten? Zou Plavix een geschikte vervanger van Ximelagatran kunnen zijn? Motiveer je antwoord. (0,4 ptn)

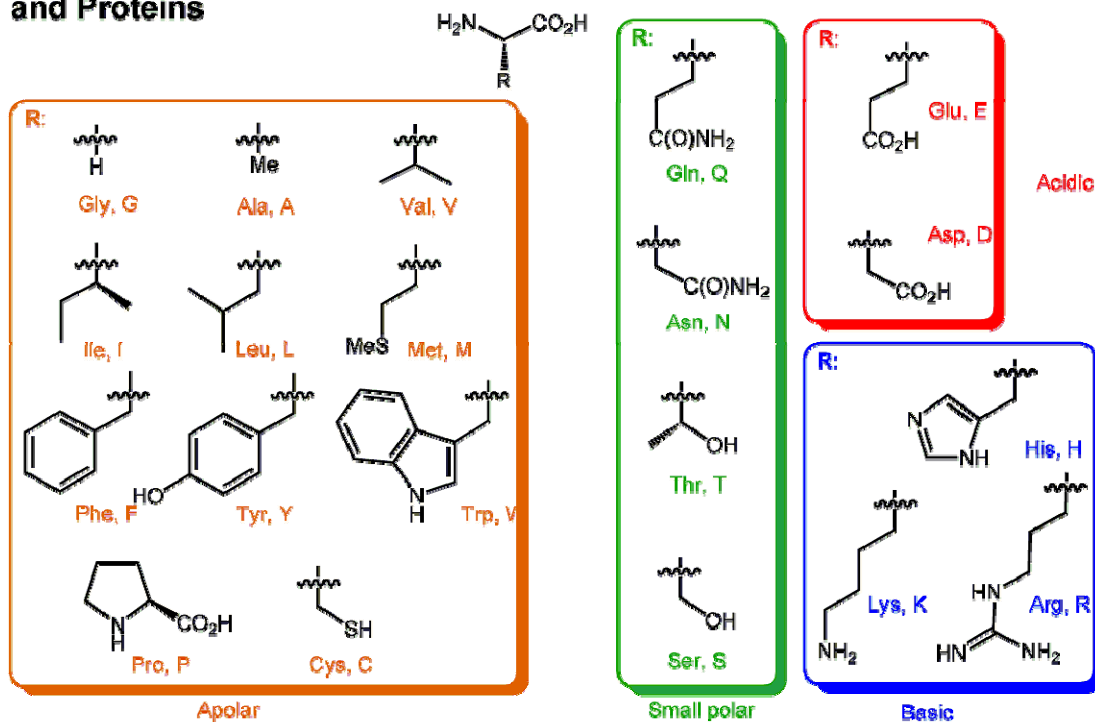
Vraag 9



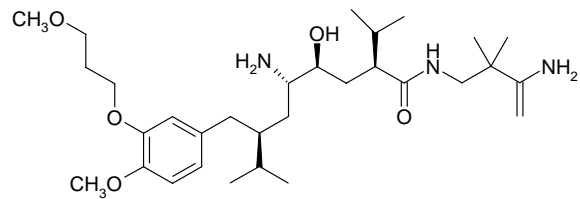
Bijgaande structuur links is van fenoterol en rechts van adrenaline.

- Teken fenoterol na en geef hier in aan welke groepen zuur of base zijn en wat is hun pK_a ? (0,2 ptn)
- Is fenoterol selectief voor α -receptoren of juist voor β -receptoren en hoe zie je dat aan de structuur? (0,1 ptn)
- Is fenoterol een agonist of een antagonist en hoe zie je dat? (0,1 ptn)
- Teken rondom fenoterol de naam van aminozuren (zie bijgaande lijst) uit een receptor die interactie zouden kunnen maken. Je hoeft je niet te beperken tot de aminozuren die daadwerkelijk in adrenoceptoren zitten. Geef ook aan welk type interactie wordt gemaakt, zorg dat de verschillende typen interacties aan bod komen. (0,4 ptn)
- Waarom zou fenoterol kortwerkend zijn? (0,2 ptn)

Diversity of Proteinogenic Amino Acids: Amino Acids In Peptides and Proteins



Vraag 10



Aliskiren

Aliskiren is een nieuwe oraal toe te dienen effectieve renine remmer met bijgaande structuur. Renine is een zg. aspartyl protease dat een specifiek peptide splitst op de Leu10 – Val11 peptide band. Verdere gegevens: de structuren van aminozuur residuen (zie vraag 9).

- Wat is het substraat dat door renine wordt gesplitst **(0.2 ptn)**
- Wat is het kenmerk van een aspartyl protease? **(0.2 ptn)**
- Welk deel van het aliskiren molecuul zal zich centraal in de active site van renine bevinden? Teken de structuur van dit deel van het molecuul en geef een korte motivatie. **(0.3 ptn)**
- Welke functionele groep van Aliskiren zal naar alle waarschijnlijkheid in de active site in het “oxy-anion-hole” gepositioneerd zijn? Geef een korte motivatie. **(0.3 ptn)**