

- schrijf op ieder blad uw naam en nummer collegekaart
- toegestane hulpmiddelen: rekenmachine en tentamenbijlage vandaag uitgereikt
- de te behalen punten staan vermeld achter elke vraag
- dit tentamen bestaat uit 8 opgaven
- de bijlage zit achterin
- zet je mobiele telefoon uit!
- voor toelichtbezoek, vragen, e.d. steek je hand op
- geef bij elk antwoord een korte en bondige uitleg

**Vraag 1**

- a. 1. Bij welke groepen behoren de beide pKa's van morfine?
2. Zijn deze groepen sterk of zwak zuur of sterk of zwak basisch?
3. Geef tevens de lading aan voor  $\text{pH} = 4$ .

**5 pnt**

- b. Beschrijf de samenstelling van de mobiele fase als codeïne m.b.v. reversed phase chromatografie geanalyseerd wordt bij een  $\text{pH}$  kleiner dan 6.

**5 pnt**

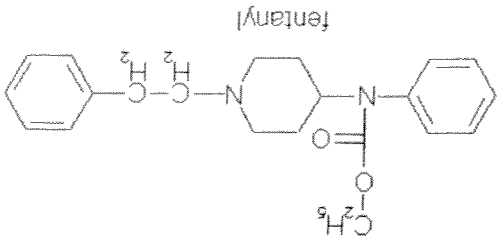
**Vraag 2**

Met-enkefaline (zie bijgaande structuur) is een van de lichaamseigen stoffen (een pentapeptide) die aangrijpen op opioïdreceptoren. Het met dikke lijnen aangegeven deel is essentieel voor binding aan de opioïdreceptoren

- a. Geef in de morfine structuur

op het antwoordvel (met dikke lijn of afwijkende kleur) waar je de farmacofoor structuur van met-enkefalin terug vindt. **3 pnt**

Fentanyl (zie structuur) is ontwikkeld als een analgeticum dat 100x sterker werkt dan morfine. Ook hierin is de farmacofoor structuur van met-enkefalin grotendeels te herkennen, verder is er een extra fenylgroep die ook in met-enkefalin is te zien



- b. Geef nu op dezelfde manier aan (als in onderdeel a) op het antwoordvel de farmacofoor structuur van met-enkefalin in fentanyl. **3 pnt**

Het valt op dat de hydroxylgroep in fentanyl is verdwenen, hydroxyfentanyl zou waarschijnlijk nog sterker aan de receptor binden. Toch heeft het weglaten van de OH-groep een belangrijk voordeel.

- c. Welk voordeel heeft weglaten van de hydroxylgroep? **4 pnt**

- Vraag 3**  
In het menselijk lichaam bevindt zich de bloedhersenbarrière. Hierdoor kan slechts een klein deel van alle farmaca de hersenen bereiken.
- Noem de twee manieren waarop een farmacon opgenomen kan worden in de hersenen. **4 pnt**
  - Bereideneer voor beide stoffen of deze opgenomen kunnen worden in de hersenen via de bloedhersenbarrière. **6pnt**

**Vraag 4**  
Zijn de volgende stellingen juist of onjuist?

- Codeïne verdeelt zich voornamelijk over de extracellulaire vloeistof. **5 pnt**
- Het verdeelingsvolume van codeïne is in het algemeen groter bij bejaarde patiënten dan bij jong volwassen patiënten. **5 pnt**

**Vraag 5**

- Geef een definitie van het begrip absolute biologische beschikbaarheid. De biologische beschikbaarheid van morfine toegediend als zetpil is doorgaans hoger dan na orale toediening van een drank of tablet. Hoe is dit te verklaren? **4 pnt**
- Codeïne kan als stroop worden toegediend ter verlichting van hoestklachten. Wat verwacht u in dit geval van de grootte van de farmaceutische beschikbaarheid? **3 pnt**
- Codeïne is slecht oplosbaar in water. Geef aan hoe codeïne ter verwerking in een tablet zodanig kan worden gemodificeerd, dat de oplosbaarheid sterk verbetert. **3 pnt**
- Het is niet duidelijk of codeïne als prodrug werkt. Licht deze uitspraak toe. **3 pnt**

**Vraag 6**

- Morfine wordt in de lever gegluconideerd. Is dit een fase I of fase II reactie? Indien het een fase II reactie is, moet er dan een fase I reactie aan vooraf gaan? Verklaar je antwoord. **3 pnt**

Morfine en morfine-3-glucuronide worden beiden uitgescheiden via de urine.

- Verwacht je dat de klaring van morfine via glomulaire filtratie groter, kleiner of gelijk zal zijn aan de klaring van morfine-3-glucuronide via glomulaire filtratie? Verklaar je antwoord. **4 pnt**
- Zal morfine makkelijker of moeilijker dan morfine-3-glucuronide via passieve terugdiffusie gereabsorbeerd worden? Of is de mate van passieve terugdiffusie voor beide gelijk? Verklaar je antwoord. **4 pnt**

- c. Hoe kan worden verklaard dat bij het ene preparaat (CR Morphine) de pijnscores in de loop van de dag ophliepen? **4 punt**
- b. Wat wordt verstaan onder "AUC-ratio" en hoe kan deze worden bepaald? **4 punt**

*The efficacy, safety, and pharmacokinetics of a novel orally morphine formulation (OAM morphine) and a 12-hourly formulation (IR morphine) were compared in a double-blind, multi-center crossover study. Chronic cancer pain patients (n = 25) were randomized to (OAM) morphine (mean 238 ± 319 mg q24h) or (IR) morphine (mean 119 ± 159 mg q12h) for one week. They then crossed over to the alternate drug, which also was taken for one week. There was no difference between treatments for evaluations of overall pain intensity, analgesic efficacy, or adverse events. However, whereas pain scores increased during the day on (IR) morphine (P = 0.0105), they remained stable on (OAM) morphine. Most patients (68%) chose once-daily dosing for continuing pain management (P = 0.015). The AUC ratio was 100.3% (interday equivalent absorption).*

**Abstract**

De onderstaande tekst is een gedeelte van de samenvatting van een onderzoeksartikel:

- a. Hoe kan worden verklaard dat bij morphine de orale dosering driemaal de intraveneuze moet zijn voor eenzelfde effect, terwijl voor codeïne deze ratio kleiner is (nl. 1,67)? Geef kort aan welke farmacokinetische processen en parameters voor dit verschil in ratio verantwoordelijk zijn. **3 punt**

Equianalgesic Dose (mg)		Parenteral	
Opioid	Oral	Parenteral	Oral
Morphine	30	40	1.5
Hydromorphone	7.5	1.5	0.1
Fentanyl	20	10 (acute)	2-4 (chronic)
Oxycodone	20 (acute)	20 (acute)	2-4 (chronic)
Methadone	20 (acute)	10 (acute)	2-4 (chronic)
Mepredine	300 (not recommended)	75	120
Codeine	200	120	130-200
Propoxyphene			

**Vraag 7**  
 In de onderstaande tabel staan equi-analgetische doseringen vermeld van een aantal pijnstillers (d.i.: doses met eenzelfde pijnstillende werking).

Klaring		
Verdelingsvolume		
Biologische beschikbaarheid		
Halfwaardetijd		
Absorptiesnelheidsconstante		

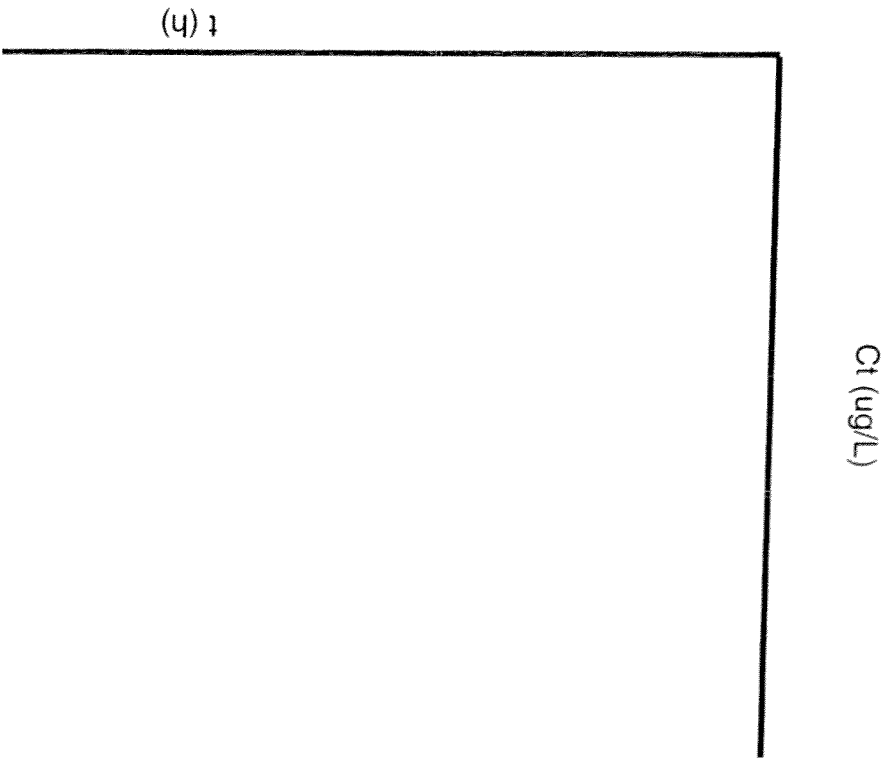
patiënt groep I = poor metabolizers; patiënt groep II = fast metabolizers  
 mogelijke antwoorden: groep I > groep II; groep I < groep II; geen verschil (I=II)

inloed v/h polymorfisme: Toelichting

- a. Bereken op zo'n betrouwbaar mogelijke manier de halfwaardetijd van codeïne, de klaring en het verdelingsvolume van codeïne. Ga voor de biologische beschikbaarheid uit van de verstrekte literatuurwaarde. **6 punt**
- Codeïne wordt in de lever omgezet tot morfine via het enzym CYP2D6. Van dit enzym is bekend dat er een genpolymorfisme is.
- b. Geef in de tabel op het antwoordformulier aan hoe het genpolymorfisme van CYP2D6 invloed kan hebben op de farmacokinetiek van codeïne en geef een korte toelichting bij elke antwoord.
- Maak op het antwoordformulier in één figuur een schets van de plasmaconcentratie-tijdscurve voor beide groepen patiënten. **9 punt**

t	C ( $\mu\text{g/L}$ )
10 min	5,5
15 min	12
30 min	18
40 min	22
1 h	24
2 h	22
4 h	13
6 h	9,1
12 h	2,7
17 h	0,8
26 h	0,3

**Vraag 8**  
 Mevrouw Jansen (65 jaar, 60 kg) slikt codeïne tabletten omdat ze last heeft van een vervelende prikkelhoest. De onderstaande tabel geeft het verloop van de plasmaconcentratie van codeïne weer na inname van 1 tablet van 10 mg.



blok FA-201 'Geneesmiddel en patient'

**bijlage bij tentamen**  
juni 2007

Algemene formules:

$$k_e = Cl/V_d$$

$$t_{1/2} = 0,693/k_e$$

$$AUC = F \cdot D / Cl$$

Intravenueuze bolus-toediening:

$$C_1 = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$\ln C_1 = \ln C_0 - k_e \cdot t$$

$$10 \log C_1 = 10 \log C_0 - (k_e / 2,3) \cdot t$$

$$AUC = C_0 / k_e$$

Orale bolus-toediening:

$$C_1 = k_a / (k_a - k_e) \cdot (F \cdot D / V_d) \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$t_{max} = 1 / (k_a - k_e) \cdot \ln(k_a / k_e)$$

$$C_{max} = (F \cdot D / V_d) \cdot e^{-k_e \cdot t_{max}}$$

Intravenus infuus/transcutaan pleister:

$$C_1 = C_{ss} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t})$$

$$C_{ss} = R_{inf} / Cl$$

Meervoudige extravasculaire

toediening:

$$C_{av} = (F \cdot D_m) / (t \cdot Cl)$$

Fysiologische gegevens:

leverdoorbloeding = 80 L/uur

nierdoorbloeding = 60 L/uur

glomerulaire filtratiesnelheid = 7 L/uur

Agonisten activeren de  $\mu$ -receptor en mogelijk ook de  $\kappa$ - en de  $\sigma$ -receptor.

Opioiden met gemengde werking binden aan de  $\mu$ -receptor, maar activeren de werking ervan niet volledig. De werking van de  $\kappa$ -receptor wordt veelal geactiveerd.

Antagonisten werken als antagonist op de  $\mu$ -receptor. De antagonist worden besproken in het hoofdstuk Antidota. Werkzaam tegen opioïden. Opioiden hebben vooral farmacologische effecten op het centraal zenuwstelsel, het maagdakanaal en het cardiovasculaire systeem. De effecten zijn onder andere analgesie, slapetheid,

stemmingsveranderingen, missie, veragting van de oogbiddruk, ademhalingsdepressie, misselijkheid, braken, hoestdepning, perifere vasodilatatie en verlaagde perifere weerstand, verminderde mobiliteit van het maagdakanaal en obstipatie.

De opioïden met gemengde werking hebben naast een agonistische werking tevens een antagonistische werking. Ze binden competitief aan de  $\mu$ -receptor, maar hebben geen of slechts een beperkte activiteit op deze receptor (antagonist, resp. partiële agonist). De dosis-effectcurve vertoont een "plafond": vanaf een bepaalde dosis heeft verdere verhoging geen zin omdat het analgetisch effect niet meer toeneemt. Dit "plafond" is er ook voor de ademhalingsdepressie. Deze stoffen geven minder ademhalingsdepressie dan de pure agonisten.

Abtrentiverchijnselen kunnen optreden bij overschakelen van een agonist op een opioïd met gemengde werking. Gezien de ernst en de frequentie van de bijwerkingen komen opioïden uitsluitend in aanmerking wanneer niet-opioïden onvoldoende werkzaam zijn.

In equi-analgetische doses werken de stoffen even sterk, als met één stof maximale analgesie is bereikt, dan heeft toevoeging van een ander opioïd geen zin.

De analgetische werking van 10 mg morfine (intramusc., subcutaan) komt overeen met 0,1 mg fentanyl, 5 mg diamorfine, 1,5 mg hydromorfon, 10 mg methadon, 130 mg codetine, 75-100 mg pethidine, 100 mg tramadol, 0,4 mg buprenorfine, 1-2 mg butorfanol, 10 mg nalbufine, 30-60 mg pentazocine.

De analgetische werking van 30-60 mg morfine (oraal) komt overeen met 200 mg codetine, 5-10 mg dexamoramide, 100 mg dextropropoxyfeen, 7,5 mg hydromorfon, 20 mg methadon, 30 mg oxycodon, 120 mg tramadol en 100-180 mg pentazocine.

**Toepassing:** Bij acute hevige pijn, onder andere postoperatief, tijdens de baring, bij myocardinfarct. Morfine wordt tevens gebruikt bij dyspneu en longoedeem ten gevolge van decompensatie van de linker ventrikel.

Bij chronische pijn door een maligne proces, in het bijzonder in het terminale stadium van een ziekte. Hierbij verdient een toedieningsschema op vaste tijden en "de klok rond" de voorkeur boven een toediening "zo nodig bij pijn".

Als medicatie voor en tijdens anesthesie. Verschillende opioïden worden in de epidurale ruimte toegespot. Dit kan door een intermitterende bolusinjectie of door het gebruik van een extern draagbare mini-infusoren. De oplossing mag geen hulpstoffen (conserveermiddelen e.d.) bevatten en dient zo mogelijk een pH te hebben tussen 4,5 en 7,4.

**Contra-indicaties:** Acute ademhalingsdepressie, obstructief longlijden, cyanose, hersentrauma, verhoogde intracraniale druk, coma, diarree bij pseudomembraneuze colitis ten gevolge van antibiotica, diarree door vergiftiging, ileus en overgevoeligheid.

Bij intrathecale of epidurale toediening: ernstige bloeding, sepsis, infectie bij de injectieplaats, bloedingssneiging bijvoorbeeld door gebruik van anticoagulantia.

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen en kinderen, bij hypothyreoïdie, onbehandeld myxoedeem, cardiovasculaire aandoeningen, toxische psychose, galblaasaandoeningen of galstenen, recente operatie aan urogenitaalstelsel, acute astma-aanval, chronische ademhalingsstoornissen, epilepsie, behandeling met een MAO-remmer (zie Interacties), verminderde respiratoire reserve, ernstige leverfunctiestoornis, ernstige nierfunctiestoornis, prostaathypertrofie of prostaatobstructie en shock.

Kinderen zijn verhoogd gevoelig, vooral voor de ademhalingsdepressie. Paradoxe opwinding komt ook voor. Voorzichtigheid is geboden bij deelnemers aan het gemotoriseerde

## ANALGETICA

**Algemene opmerkingen:**

Pijn wordt onderverdeeld in acute en chronische pijn. Acute pijn is gewoonlijk ernstig, zelfdeperkend, van nociceptieve aard (pijn ten gevolge van actieve weefselschade) en reageert goed op niet-opioïde en opioïde analgetica. Chronische pijn is lastiger te omschrijven: de pijn bestaat lang, is van nociceptieve of niet-nociceptieve aard en reageert minder goed op behandeling omdat de onderliggende oorzaak vaak moeilijk te behandelen is.

Voor de symptomatische bestrijding van pijn worden naast analgetica lokale bestrijding, zenuwblokades, zenuwstimulatie en psychotherapie gebruikt. Soms worden ter ondersteuning psychopharmaca (zoals levomepromazine) of glucocorticoiden toegevoegd aan de therapie. De analgetica worden onderverdeeld in opioïden en niet-opioïden. Het type en de ernst van de te bestrijden pijn bepaalt of een niet-opioïd dan wel een opioïd analgeticum wordt gekozen.

Voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker is een 4-stappenschema opgesteld. Stap 1 is orale of rectale toediening van een niet-opioïd, stap 2 is de toevoeging van codeïne aan stap 1; stap 3 is orale of rectale toediening van een opioïd; stap 4 is parenterale toediening van een opioïd.

Spasmolytica, die de pijn verminderen door opheffing van kramen, en lokale anaesthetica, die perifeer de pijnimpuls blokkeren, worden niet tot de analgetica gerekend.

## OPIOÏDEN

**Algemene opmerkingen:**

Opioiden grijpen aan op opioïdreceptoren, waardoor de pijnperceptie en de emotionele respons op de pijn verandert. Er zijn verschillende opioïdreceptoren, waarvan de belangrijkste zijn:  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa),  $\sigma$  (sigma) en  $\delta$  (delta). De  $\mu$ -receptoren komen vooral supraspinaal voor, de  $\kappa$ -receptoren spinaal. Analgesie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door activering van  $\mu$ - en  $\kappa$ -receptoren. Activering van de  $\sigma$ -receptor geeft vooral dystone en hallucinaties.

Endogene opioïdepptiden (enkefalines, endorfines en dynorfines) werken ook via de opioïdreceptoren.

De opioïden worden op grond van hun werking onderscheiden in drie groepen:

- Agonisten;

- Opioiden met gemengde werking;

- Antagonisten.



verkeer. Aan patiënten die langer dan 3 maanden zijn ingesteld op morfine lijkt het niet perse nodig het autonjden te ontzegen. Bij dosisverhoging is wel weer voorzichtigheid geboden.

**Bijwerkingen:**

**Agonisten:** Effecten via het centraal zenuwstelsel: sedering, ademhalingsdepressie, hoestdemping, stemmingsveranderingen, soms dystonie, misis, hypothermie; bij hogere doses verminderde geestelijke en motorische activiteit; misselijkheid en braken treden op door directe stimulatie van de chemoreceptor-trigger-zone (CTZ); mogelijk speelt het vestibulaire systeem ook een rol. Convulsies zijn in zeldzame gevallen gemeld, en dan vooral bij gebruik van hoge doses. Effecten op het maagdarmskanaal, galwegen en splancter: verminderde maagmotiliteit en maagontlediging, verminderde secrectie vanuit gal, darm en pancreas, verhoogde tonus in colon (tot spasme), obstipatie, galcoliek en urineerente. Door verminderde uterusmotiliteit kan, met name bij morfine de duur van de partus verlengd worden. Door stimulering van de histamine-afgifte: urtica en pruritus. Cardiovasculaire effecten: bij een liggende patiënt zijn deze gering, perifere vasodilatatie, verminderde perifere weerstand en baroreceptorreflex, bij opstaan kunnen orthostatische hypotensie (duizeligheid) en flauwvallen optreden. Hoge doses veroorzaken hypotensie en bradycardie bij een liggende patiënt. Bij acuut myocardiinfarct kunnen deze effecten (hypotensie) meer uitgesproken zijn. Zelden allergische huidreacties. Na intraveneuze toediening zijn anafylactische reacties mogelijk. Verder oligurie door versterkte afgifte van Na langdurig gebruik ontstaat gewenning (niet aan obstipatie en misis) en kan verslaving optreden, abstinentieverschijnselen ontstaan bij staken van de toediening.

**Opioiden met gemengde werking:**

De kans op ademhalingsdepressie, galcoliek, gewenning, afhankelijkheid en verslaving is geringer. Vooral bij pentazocine treedt stimuleren van het centraal zenuwstelsel meer op de voorgrond, met als gevolg meer kans op hyperteisie, tachycardie en psychomotorische effecten. **Bijwerkingen na epidurale en intrathecale toediening:** sedatie, misselijkheid en braken (minder vaak dan na parenterale toediening), urineerente, jeuk en ademhalingsdepressie. De bijwerkingen zijn geringer bij chronische behandeling dan bij toepassing na operatie. Vroegge ademhalingsdepressie treedt vlak na toediening op en is waarschuwend voor het gevolg van opname van het opioïd in de bloedbaan en speelt voornamelijk na epidurale toediening een rol. Late ademhalingsdepressie kan tot 24 uur na toediening optreden en wordt mogelijk veroorzaakt doordat het opioïd via de liquor centrale centra bereikt. Hij wordt meer gezien bij hydrofiele stoffen (zoals morfine) en minder bij lipofiele stoffen (zoals fentanyl). De kans op bijwerkingen is groter na een intrathecale toediening dan na epidurale toediening.

**Interacties:**

**Mogelijk relevant:** opioïden met gemengde werking kunnen het analgetisch effect van agonisten (ten dele) tegengaan, hierdoor kunnen abstinentieverschijnselen optreden. **Verder gemeld:** gelijktijdig gebruik van alcohol en andere centraal-depressieve stoffen versterkt het centraal-depressieve effect. Gelijktijdig gebruik van pethidine en niet-selectieve MAO-remmers kan leiden tot een ernstige, mogelijk fatale, reactie (opwinding, spierrigiditeit, hyperpyrexie, transpireren, bewusteloosheid, soms ademhalingsdepressie en hypotensie). Alhoewel er in de literatuur weinig bekend is over gelijktijdig gebruik van pethidine en moclobemide, blijft het risico op ernstige reacties aanwezig. Gelijktijdig gebruik van pethidine en niet-selectieve MAO-remmers moet worden vermeden. Bij andere opioïden is voorzichtigheid geboden. Sommige fabrikanten ontvaden het gebruik tijdens of binnen 2 weken na behandeling met niet-selectieve MAO-remmers.

**Zwangerschap en lactatie:**

Opioïden passeren de placenta. Morfine en verwante stoffen zijn voor zover bekend niet schadelijk voor de foetus indien ze ruim voor de bevalling worden toegediend. Wanneer ze vlak vóór (2-3 uur) of tijdens de bevalling worden gebruikt kunnen ze tot ademhalingsdepressie en onherstelbare schade bij de neonat leiden. Vooral bij prematuren is de kans op ademhalingsdepressie verhoogd.

**AGONISTEN**

**Morfine en codeïne behoren tot de groep agonisten.**

**Toxicologie:**

Ernstige ademhalingsdepressie, coma en convulsies bij overdosering kunnen worden geantagoniseerd door bij voorkeur naloxon, of eventueel naloxone. Naloxon is een pure antagonist. De werkingsduur van naloxon is korter dan die van de meeste opioïden; herhaald toedienen van naloxon is nodig. Naloxone is een antagonist met tevens een agonistische werking en hierdoor minder geschikt dan naloxon. Bij overdosering door opioïden met gemengde werking (duprenorfine, butorfanol, meptazinol, pentazocine en nabufine) zijn doorgaans hogere doseringen nodig. Zie verder Naloxon of Nalorfine.

[20]

**Bijzonderheden:**

Aanvaankelijk kunnen psychotische beelden ontstaan, vooral wanneer de dosering hoog is; dit kan een patiënt afschrikken om ermee door te gaan. Indien chronisch wordt behandeld, moet meten voor goede laxering van de patiënt worden gezorgd, daar de opioïden sterk obstiperend werken. Opioïde analgetica worden door het Internationaal Olympisch Comité aangemerkt als dopingmiddel (groep I-B = Narcotische analgetica); dit geldt niet voor codeïne en dextropropoxyfeen.

**Bijzonderheden:** Morfine, hydromorfon, codeïne en mogelijk ook de andere opioïden kunnen de bevalling vertragen. Als de moeder tijdens de zwangerschap langdurig opioïden heeft gebruikt (bijv. als verslaafde), dan zal de neonat abstinentieverschijnselen vertonen. Van butorfanol, codeïne, dextropropoxyfeen, fentanyl, pethidine, methadon, morfine en tramadol is bekend dat ze overgaan in de moedermelk, echter in vrij kleine hoeveelheden zodat problemen niet te verwachten en (tot dusver) niet gemeld zijn.

**Codeine**

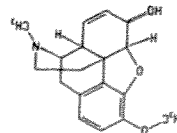
totale klaring = 0,8 liter/min

$\log P = 1,14$

$pK_a = 8,21$

$V_d = 3,5 \text{ liter/kg}$

Codeine



- R05DA04; 0,1 g
- Ch. 5-hydroxy-3-methoxy-12-methyl-4,5,7a,8,9,9c-hexahydro-8,9c-iminoethano[4,5-bcd]furan (= methylimorfine)
- T. **Geregtsteerd:** licht tot matige pijn, veelal als adjuvans aan paracetamol, acetylsalicylzuur of carbasalacalcium.
- CI. Zie inleidende tekst Analgetica, Opioiden.
- D. **Oral** (1-water, hydrochloride-2-water, diwaterstofstofstaat-0,5-water):  
 pijn: volwassenen 15-60 mg per keer, zo nodig elke 4 uur, veelal 30 mg elke 4 uur (zie B.); kinderen vanaf 1 jaar 0,5 mg/kg lich.gewicht per keer, zo nodig elke 4-6 uur;  
 als adjuvans: volwassenen 10-20 mg tot 6x per dag; hoest: volwassenen 10-20 mg tot 6x per dag.

- Bw. Zie inleidende tekst Analgetica, Opioiden.  
 Bij gebruik als hoestmiddel zijn de meest frequente bijwerkingen: misselijkheid, braken, obstipatie, duizeligheid, hartkloppingen en pruritus.
- I. Zie inleidende tekst Analgetica, Opioiden.
- Zw. Zwangerschapscategorie: A.
- Lactatiecategorië: Handhaven.
- K. Zie verder inleidende tekst Analgetica, Opioiden.  
 Codeine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Na inname op een lege maag treedt de werking in na 15-30 min. De werking is maximaal na 1-2 uur en houdt 3-4 uur aan. De plasma-eiwitbinding is ong. 7-25%.  
 De biologische beschikbaarheid bedraagt na orale en rectale toediening ong. 60%.  
 In de lever wordt ong. 7% gemetaboliseerd tot norcodeïne en 10% tot morfine. De metaboliëten worden als glucuronide met de urine uitgescheiden, samen met ong. 10% codeïne in onveranderde vorm. De plasmanalfwaardetijd is 3-4 uur.  
 De analgetische werking van 200 mg codeïne komt overeen met 30-60 mg morfine (oraal). De analgetische werking van 130 mg codeïne komt overeen met 10 mg morfine (parenteraal).  
 Doses van 15 mg of minder geven gewoonlijk geen effectieve pijnbestrijding, terwijl de werking bij doses hoger dan 60 mg nauwelijks verder toeneemt.

- B. De grondstof en preparaten met meer dan 100 mg per doseereenheid moeten als Opiumwettmiddel behandeld worden, de preparaten met 100 mg of minder per doseereenheid niet. Zie verder inleidende tekst Analgetica, Opioiden en Hoestmiddelen. Hoestprikkelende stoffen.
- Tx. Zie inleidende tekst Analgetica, Opioiden.

- Producten/Synoniemen:
- A.C.Cod. - diverse fabrieken (comb.)
  - A.Pa.Cod. - diverse fabrieken (comb.)
  - Bronchicum Extra Sterk (comb.) - Nattemann
  - Codeïne - diverse fabrieken (divwaterstofstofstaat-0,5-water, hydrochloride-2-water)
  - Codeinum (diverse zouten) - Ned. Farm. VI, Ph. Eur.
  - Codeinum - INN
  - Dolviran N (comb.) - Bayer
  - Melrosium extra sterk (diwaterstofstofstaat-0,5-water) - Phardil
  - Methylinorfine
  - Paracetamol/codeïne - diverse fabrieken (comb.)
  - Paracetamol-codeïne FNA (comb.)
  - Rami hoeststroop (comb.) - Warner Lambert
  - Rami hoeststroop voor kinderen (1-water) - Warner Lambert

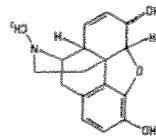
## Morphine

$$\log P = 0,76$$

$$pK_a = 8,0 \text{ en } 9,9$$

$$V_d = 4 \text{ liter/kg}$$

$$\text{totale klaring} = 1,2 \text{ liter/min}$$



Morphine

- NO2AA01; 0,1 g ○  
NO2AA01; 30 mg P,R  
Ch. 3,5-dihydroxy-12-methyl-4a,5,7a,8,9,9c-hexahydro-8,9c-iminoethano-tenantr(4,5)-b(1,2)furaan

T. Bij acute hevige pijn, onder andere postoperatief en bij myocardinfarct.

Bij dyspnoe en longoedeem ten gevolge van decompensatie van de linker ventrikel.

van een ziekte.  
C1. Zie inleidende tekst Opioiden.

D. Oraal:

(gewoon preparaat) (hydrochloride-3-water, sulfaat-5-water):  
bij acute en chronische pijn: volwassenen 10-20 mg per keer, zo  
nodig elke 4 uur (zie B.); kinderen 5-10 mg per keer.

(preparaat met gereguleerde afgifte) (sulfaat-5-water):  
bij chronische hevige pijn: volwassenen vanaf 50 kg aanvaardbaar 30  
mg 2x per dag, volwassenen tot 50 kg en ouderen aanvaardbaar 20  
mg 2x per dag, doses zo nodig verhogen;

per dag in 2 doses nodig zijn; er bestaat geen maximum wanneer  
gedoseerd wordt op getide van effect; kinderen aanvaardbaar 0,2-0,4  
mg/kg lich.gewicht 2x per dag.

Subcutaan, intramusc. (hydrochloride-3-water):  
bij acute en chronische pijn: volwassenen 5-20 mg, gewoonlijk 10  
mg, per keer, zo nodig elke 4 uur; kinderen 0,1-0,2 mg/kg  
lich.gewicht per keer, tot 15 mg per keer, zo nodig elke 4 uur.

Intraveneus (hydrochloride-3-water):  
bij acute pijn: volwassenen 2,5-15 mg in 4-5 min; kinderen  
0,05-0,1 mg/kg lich.gewicht, zeer langzaam toegediend;  
bij myocardinfarct: volwassenen 2-15 mg, zo nodig herhalen met  
dezelfde dosis of een met 2-5 mg verhoogde dosis elke 5 min.

Intraveneus als infusie (hydrochloride-3-water):  
bij chronische pijn bij kanker: volwassenen aanvaardbaar 0,8-10 mg  
per uur, onderhoudsdosis 0,8-80 mg per uur, soms 150 mg per uur;  
bij exacerbaties soms tot 440 mg per uur.

Epiduraal (hydrochloride-3-water):  
bij acute pijn (postoperatief): volwassenen aanvaardbaar 5 mg, zo  
nodig na 1 uur 1-2 mg, zo nodig herhalen, veelal tot totaal 10 mg  
per dag;

Epiduraal, epiduraal als infusie (hydrochloride-3-water):  
doses of continu  
bij chronische pijn bij kanker: volwassenen 4-120 mg per dag in 2-4

Intrathecaal (hydrochloride-3-water):  
Morphine FNA (hydrochloride-3-water):  
bij chronische pijn bij kanker: volwassenen 0,2-1 mg 1x, bij voorkuur  
niet herhalen (zie Bw.); bij een geïmplanteerd micro-infusiesysteem  
behandeling).

Rectaal (hydrochloride-3-water):  
bij acute en chronische pijn: volwassenen 10-20 mg per keer, zo  
nodig elke 4 uur.

Bw. Zie inleidende tekst Opioiden.  
Herhaald aanpakken bij intrathecale toediening wordt ontreden  
vanwege het risico op optreden van sepsis.  
Ook bij een preparaat met gereguleerde afgifte is acute  
ademhalingsdepressie gemeeld.

Herhaalde subcutane injecties veroorzaken weefselirritatie en pijn.  
Na epidurale of intrathecale toediening treedt vaak unneretentie op.  
deze kan 10-20 uur aanhouden. Dosisafhankelijke pruritus treedt

- K. Wordt na orale toediening goed geabsorbeerd, echter door een groot "first pass"-effect is de biologische beschikbaarheid ong. 25%.
- Maximale analgesie treedt op binnen 50-90 min na subcutane toediening. 30-60 min na intramusculaire toediening en 20 min na intraveneuze toediening. De werking kan tot 7 uur aanhouden.
- Na eenmalige epidurale toediening treedt de werking in binnen 6-30 min en houdt 16-24 uur aan. Na intrathecale toediening houdt de werking tot 24 uur aan.
- Na rectale toediening in een vette zepijlbasis worden maximale plasmaspiegels na 60 min bereikt. De biologische beschikbaarheid is doorgaans iets hoger dan na orale toediening.
- De plasma-eiwitbinding bedraagt 35%.
- Het wordt voor ong. 70% in de lever omgezet in het inactieve 3-glucuronide, voor ong. 3% in het actieve 6-glucuronide en in een aantal andere metabolieten.
- Morfine-6-glucuronide passeert de bloed-liquorbarrière. Het heeft een sterkere analgetische werking dan morfine.
- Met de urine wordt in 24 uur 90% uitgescheiden, waarvan 4-7% in onveranderde vorm. 7-10% wordt met de faeces uitgescheiden, een groot deel hiervan via de gal.
- Er zijn aanwijzingen dat er een enterohepatische kringloop optreedt. De benodigde dosis kan liggen tussen 5 en 1000 mg.
- Bij overschakelen van gewone orale morphine medicatie op een preparaat met gereguleerde afgifte blijft de dagdosis gelijk; deze wordt meestal gegeven in 2 doses met 12 uur tussenpoos.
- Bij overschakelen van parenterale toediening op een preparaat met gereguleerde afgifte moet de dagdosis veelal 2-4 x worden verhoogd om een equivalent analgetisch effect te bereiken.
- Bij slechte circulatie dient morfine langzaam intraveneus te worden gegeven omdat het subcutaan dan nauwelijks wordt geabsorbeerd. Er zijn aanwijzingen dat oromucosale toediening even effectief is als orale toediening.
- Opiat, een mengsel van een aantal opiumalkaloiden, bevat 50% morfine (base); er is niet bewezen dat dit beter werkt dan morfine. Valt onder de Opiumwet.
- Zie verder inleidende tekst Opioiden. Letale dosis voor niet-verslaafden: 200 mg. Na innemen van 10 mg door kinderen zijn ernstige vergiftigingsverschijnselen beschreven. Zie verder inleidende tekst Opioiden.

Vroege ademhalingsdepressie kan optreden 30 min na epidurale toediening, late ademhalingsdepressie tot 24 uur na toediening.

1. Zie inleidende tekst Opioiden.

Zw. Zwangerschapscategorie: C.

Lactatiecategorie: Handhaven.

Producent/Synoniemen:

- Kapanol (sulfaat-5-water) - Glaxo Wellcome
- Morfine - diverse fabrikaten (hydrochloride-3-water, sulfaat-5-water)
- Morfine FNA (hydrochloride-3-water)
- Morphini hydrochloridum (3-water) - Ph. Eur.
- MS Contin (sulfaat-5-water) - Asta Medica
- Nocepin (sulfaat-5-water) - Christaens
- Opium (comb.) - Ned. Farm. VI
- Sevredol (sulfaat-5-water) - Asta Medica
- Skenan SR (sulfaat-5-water) - Bristol-Myers Squibb

- schrijf op ieder blad uw naam en nummer collegekaart  
 - toegestane hulpmiddelen: rekenmachine en 'bijlage bij hertenamen, augustus 2003'

- de te behalen punten staan vermeld achter elke vraag

- lever de antwoorden op diverse bladen in:

- beantwoord vraag 1a,b op een apart blad,

- beantwoord vraag 1c,d op een apart blad,

- beantwoord vraag 2 en 3 op een apart blad,

- beantwoord vraag 4 op een apart blad,

- beantwoord vraag 5 op een apart blad,

- beantwoord vraag 6 en 7 op een apart blad

- succes

Vraag 1

*Sulindac*

- a. Maak een grafiek van de lading (y-as) als functie van de pH (x-as) van 0 tot 14 (1 cm/pH eenheid). (5 ptm)

- b. Bij welke pH's kan sulindac met reversed phase HPLC geanalyseerd worden? Beschrijf de omstandigheden waarmee gewerkt moet worden. Beschouw hiervoor het pH-traject van 0 tot 14. (10 ptm)

- c. Welke mechanismen voor opname van farmaca uit het maag-darmkanaal ken je? Geef steeds een korte omschrijving. (10 ptm)

- d. Welke plaats voor opname uit het maag-darmkanaal acht je het meest waarschijnlijk voor Sulindac? Geef een korte toelichting. (5 ptm)

Vraag 2

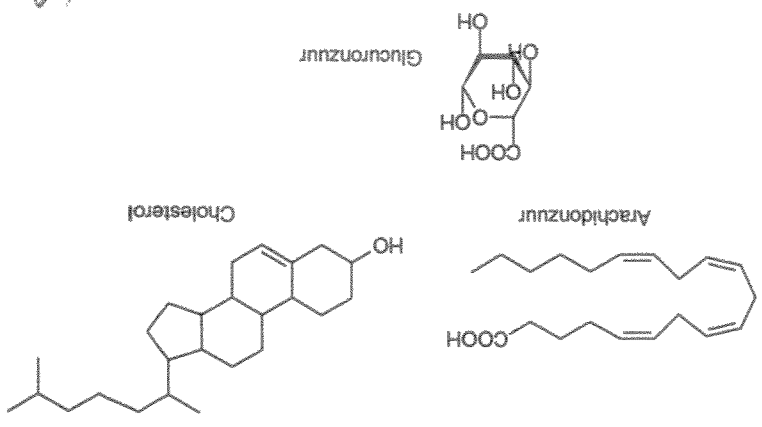
Een apotheker wil twee vloeibare toedieningsvormen voor indometacine ontwerpen: een niet gebufferde vloeistof met een lage pH waarin indometacine gesuspenderd is en een niet gebufferde vloeistof met een hoge pH waarin indometacine opgelost is.

- a. Verwacht je een verschil in absorptiesnelheid van indometacine uit deze twee toedieningsvormen na innamte door een patiënt? Geef een korte toelichting. (5 ptm)

Indometacine blijft in alkalisch milieu snel te ontleden. De apotheker gaat daarom verder met het ontwerp van de suspensie in zuur milieu. Als hij indometacine mengt met een suspensiebasis die water en suikerstroop bevat, blijft indometacine ook na roeren bovenop de vloeistof drijven.

- b. Verklaar het bovenstaande verschijnsel en geef aan wat de apotheker eraan kan doen om de toedieningsvorm te verbeteren. Ga steeds in op de onderliggende mechanismen. (10 ptm)

$V_d = 3.2 \cdot 153 = 495.6$



- b. Maak een berekende keuze welke van onderstaande stoffen een precursor is in de prostaglandine synthese: (10 pt)
- a. Geef in de vorm van een structuur formule de farmacofore structuur van de NSAID's. (10 pt)

**Vraag 4**

- b. Indometacine wordt in de vorm van gewone capsules en capsules met geregleerde afgifte toegepast. Voor deze preparaten gelden bij de indicatie reumatoïde artritis verschillende doseringen (zie informatie tekst). Ga ervan uit dat bij de geregleerde afgifte de gehele dosis verspreid over 24 uur wordt afgegeven. Schets uitgaande van deze doseringen in een figuur je verwachting t.a.v. de plasmaspiegel indometacine als functie van de tijd na inname van 1) gewone capsules en 2) capsules met geregleerde afgifte gedurende 24 uur (verdeel de tijd-as in 6 gelijke stukken van elk 4 uur). Baseer je zoveel mogelijk op gegevens in de tekst, let ook op een verantwoord weergave van de AUC bij beide toedieningsvormen. (15 pt)
- a. Maximale plasmaspiegels van de sulfidemetaboliet van sulindac worden 2 uur na innemen zonder voedsel en 3-4 uur na inname met voedsel bereikt. Geef twee redenen hiervoor. (10 pt)

**Vraag 3**

- c. Wat is het belang van een goede oplosbaarheid van een farmacon in het maag-darmkanaal? Noem minstens twee redenen. (10 pt)

### Vraag 5

a) Welke mechanisme is relevant voor de mate van beschadiging van de mucosa door NSAID's? (10 ptm)

b) Sulindac is een prodrug. Wat is het voordeel om NSAIDs als prodrug toe te dienen? (5 ptm)

c) Zowel sulindac als indometacine ondergaan een enterohepatische kringloop. Leg uit wat hiermee bedoeld wordt. (10 ptm)

d) Waarom is een enterohepatische kringloop van deze middelen nadelig? (10 ptm)

e) Indometacine wordt 45 min vóór een operatie in het oog gedruppeld om oedeemvorming te voorkomen. Geef aan waarom sulindac, voor deze indicatie niet bruikbaar is. (10 ptm)

### Vraag 6

Een persoon (70 kg) krijgt oraal 3x per dag een dosis (50 mg) indometacine toegediend. Indien indometacine tegelijk wordt voorgeschreven met triamteren (200 mg/dag) daalt de klaring van beide stoffen aanzienlijk (~70%), met name in een prostaaglandine afhankelijke nier. De klaring van indometacine en triamteren vindt op dezelfde manier plaats als die van creatinine.

a) Noem vier processen die betrokken zijn bij de renale klaring van een geneesmiddel. Welke invloed hebben deze processen op de plasmac concentratie van het farmacon? (8 ptm)

b) Bereken de eliminatie halfwaardetijd na de orale toediening. (7 ptm)

c) Schets in één figuur de plasma concentratie - tijd curve voor indometacine met en zonder co-toediening van triamteren. Wat kunnen de gevolgen zijn van de co-toediening? (10 ptm)

d) Heeft het zin bij co-toediening van triamteren de uitscheiding van indometacine alsnog te bevorderen door de urine alkalische te maken door inname van natrium bicarbonaat? (10 ptm)

### Vraag 7

In het laboratorium wordt onderzocht of indometacine en sulindac de cyclo-oxygenase enzymen COX-1 en COX-2 kunnen remmen. Hiervoor worden twee verschillende soorten cellijnen gebruikt:

1. Macrofagen gestimuleerd met LPS
  2. BABC (bovine aortic endothelial cells, endotheelcellen van koeien)
- Uit onderzoek blijkt dat de macrofagen voornamelijk COX-2 bezitten terwijl BBAC cellen alleen COX-1 tot expressie brengen.

De cellen worden geïncubeerd met oplopende concentraties indometacine of sulindac. Hierna wordt 30  $\mu$ M substraat van COX toegevoegd. Aan de hand van de prostaglandine productie door de cellen wordt de remming van de enzymen door de twee farmaca bepaald. De  $IC_{50}$  waardes (concentratie die nodig is om 50% van het effect te remmen) staan aangegeven in tabel 1.

Tabel 1:  $IC_{50}$  waardes van indometacine en sulindac voor zowel COX-1 als COX-2.

	COX-1	COX-2	Ratio (COX-1/COX-2)
NSAID			
Indometacine	0.01 $\pm$ 0.001	0.6 $\pm$ 0.08	60
Sulindac	0.005 $\pm$ 0.0001	0.5 $\pm$ 0.08	100

a) Schets in één figuur de log concentratie-effect curves zoals die verkregen worden na toevoeging van indometacine bij de twee cellijnen. (10 pt)

b) Wat zijn je verwachtingen voor mate van bijwerkingen van deze twee middelen? Verklaar aan de hand van gegevens in tabel 1. (10 pt)

Algemene formules:

$$k = Cl/V_d$$

$$t_{1/2} = 0,693/k$$

$$AUC = F \cdot D / Cl$$

Intravenuze bolus-toediening:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - k \cdot t$$

$${}_{10}\log C_t = {}_{10}\log C_0 - (k/2,3) \cdot t$$

$$AUC = C_0/k$$

Orale bolus-toediening:

$$C_t = k/(k_a - k_e) \cdot (F \cdot D/V_d) \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

$$t_{max} = 1/(k_a - k_e) \cdot \ln(k_a/k_e)$$

$$C_{max} = (F \cdot D/V_d) \cdot e^{-k_e t_{max}}$$

Intravenus infuus/transcutaan pleister:

$$C_t = C_{ss} \cdot (1 - e^{-kt})$$

$$C_{ss} = R_{inf}/Cl$$

Meervoudige extravasculaire

toediening:

$$C_{av} = (F \cdot D_m) / (t \cdot Cl)$$

Fysiologische gegevens:

leverdoorbloeding = 80 L/uur

nierdoorbloeding = 60 L/uur

glomerulaire filtratiesnelheid = 7 L/uur



*Algemene opmerkingen:*

De stoffen uit deze groep worden hoofdzakelijk gebruikt bij behandeling van klachten en/of afwijkingen van het bewegingsapparaat. De desbetreffende ziektebeelden zijn:

- chronische polyarthritis zoals reumatoïde arthritis, juveniele reumatoïde arthritis, spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew), arthritis psoriatica en de ziekte van Reiter;
- artrose; degeneratieve gewrichtsaandoeningen, primair zonder arthritis, zoals arthrosis deformans (osteoartriose);
- weke-delen reuma; extra-articulair aandoeningen, zoals bursitis, tendinitis, tendovaginitis; lumbago en periarthritis humerocapularis;
- traumata, zoals distorsies en ontstekingsachtige afwijkingen na overbelasting (sportletsels);
- licht en polyarthritis rheumata acuta.

Deze groep wordt verdeeld in prostaandinesynthetaseremmers, langzaam werkende antirheumata en overige antirheumata en antiphlogistica.

Prostaandinesynthetaseremmers of NSAID's (non-steroidal anti-inflammatorij drugs) worden bij reumatische aandoeningen gebruikt ter bestrijding van pijn, warmte en spierslijfheid, de uitingen van een ontsteking. Ze hebben echter geen duidelijke invloed op het ziekteproces. Ze worden ook toegepast ter behandeling van koliekpijn. Andere toepassingen zijn de behandeling van dysmenorroe, het voorkomen van complicaties na cataractchirurgie, bij kankerpijn en bij proteïnurie bij nefrose.

Langzaam werkende antirheumata kunnen wel invloed op het ziekteproces hebben; ze kunnen bij chronische polyarthritis het

ontstekingsproces afremmen, bij de medicamenteuze behandeling van reumatische aandoeningen wordt meestal begonnen met prostaandinesynthetaseremmers.

Vanuit de visie op reumatoïde arthritis als ernstige ziekte, die niet alleen kan leiden tot een verminderde kwaliteit van het leven maar ook tot een

verminderde levensduur, en tevens gezien het feit dat irreversibele schade vooral in het eerste stadium van de ziekte optreedt, worden langzaam werkende antirheumata tegenwoordig ook wel vroeg ingezet. Hierbij wordt bijvoorbeeld na een hoge aanvansdosering op geleide van de ernst van de bijwerkingen afgebouwd of worden combinaties gebruikt.

Dergelijke benaderingswijzen verkeren voor een deel nog in de experimentele fase.

Bij ernstige reumatische aandoeningen worden soms tijdelijk corticosteroiden systemisch of intra-articulair toegepast in lage dosering. Corticosteroiden worden ook toegepast om de aanloopperiode bij het instellen van een behandeling met langzaam werkende antirheumata te

overbruggen (zie Corticosteroiden, Glucocorticoiden).

*Bijzonderheden:*

Er worden verschillende termen gehanteerd om bepaalde groepen antirheumata aan te duiden, zoals S-AARD of D-MARD (slow-acting, resp. disease-modifying antirheumatic drug) voor de langzaam werkende antirheumata.

In 1991 is een nieuwe classificatie opgesteld door de "International

League Against Rheumatism Task Force van de WHO, waarbij 2

groepen worden onderscheiden:

- S-MARDS (symptom-modifying antirheumatic drugs): stoffen die de symptomen en klinische kenmerken van inflammatoire synovitis verbeteren;

- D-MARDS (disease-modifying antirheumatic drugs): stoffen die het verloop van reumatoïde artritis veranderen.

Volgens deze classificatie zijn alle nu beschikbare stoffen voorlopig ingedeeld bij de S-MARDS. Wil een van deze stoffen worden ingedeeld bij de D-MARDS, dan moet door klinisch onderzoek worden aangetoond dat een bepaalde stof langdurig ziekte-modulerende effecten heeft.

PROSTAGLANDINESYNTHEASEREMMERS

Algemene opmerkingen:

De werkingsmechanismen van deze stoffen zijn niet volledig bekend. Ze remmen cyto-oxygenase, waardoor de prostaglandinesynthese wordt onderdrukt. De remming is irreversibel door acetylsalicylzuur en reversibel door de overige stoffen. Een aantal stoffen remt mogelijk ook lipoxygenase. De lagere prostaglandinespiegels zijn verantwoordelijk voor de vermindering van pijn, koorts en ontstekingsreacties, maar ook voor de bijwerkingen.

De mate van analgetische, antipyretische en antiflogistische werking verschilt per stof.

De naam NSAID (= non-steroidal anti-inflammatory drug) wordt gebruikt voor alle niet-opioïde analgetica die in beduidende mate tevens ontstekingsremmend werken.

De maximale haalbare pijnstilling is bij deze stoffen ongeveer even groot. De respons op het antiflogistische effect kan per patiënt verschillend zijn; toediening van een andere stof kan zin hebben.

In de synoviale vloeistof worden doorgaans concentraties bereikt die 60% van de plasmaspiegel bedragen.

De prostaglandinesyntheseremmers worden onderverdeeld in Azijnzuurderivaten, Oxicaamderivaten, Propionzuurderivaten, Salicylaten en Overige prostaglandinesyntheseremmers.

Zie verder inleidende tekst Antirheumata.

Toepassing:

Bij reumatische aandoeningen van inflammatoire en degeneratieve aard, zoals reumatoïde artritis, juveniele reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoïtica, artroses deformans, osteoartrrose en arthritiden psoriatca. Bij extra-articulaire aandoeningen van het bewegingsapparaat, zoals bursitis, tendinitis, tendovaginitis en bij sportletsel (overbelastingsyndroom).

Bij pijn en oedeem na orthopedische of tandheelkundige operatieve ingrepen.

Ter verlichting van de symptomen van primaire dysmenorroe. Bij menorrhagie; bij toediening gedurende de eerste 3 dagen van de menstruatie geven NSAID's een gemiddelde reductie van overvloedig bloedverlies van 20-30%.

Symptomatische behandeling van acute nier- en galsteenkoliek. Bij koorts.

Bij lichtaantal. Profylaxe van traumatische ontstekingsreactie na extracapsulaire cataractextracties met of zonder implanteren van een intra-oculaire lens en profylaxe van kystoid macula-oedeem na cataractoperatie (oculair gebruik).

Remming van intra-operatieve mirose (oculair gebruik). Bij migraineaanval.

Contra-indicaties:

Actief ulcus ventriculi of ulcus duodeni, maagdarmlaesies of andere bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen, gastritis, overgevoeligheid, optreden van astma-aanval na gebruik van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen. Voorzichtigheid is geboden bij colitis ulcerosa, ulcus ventriculi, ulcus duodeni in de anamnese, bij lever- en nierfunctiestoornis, bij stollingsstoornissen, bij ouderen (in verhoogde mate gevoelig voor de toxiciteit), bij patiënten met decompensatie cordis, hypertensie of andere aandoeningen die aanleiding geven tot vochtretentie en bij patiënten met intercurrente infecties (de verschijningsen hiervan worden gemaskeerd) en bij lupus erythematoses dissimilatus.

Bijwerkingen:

intra-oculaire mirose (oculair gebruik). Remming van intra-operatieve mirose (oculair gebruik). Bij migraineaanval. Actief ulcus ventriculi of ulcus duodeni, maagdarmlaesies of andere bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen, gastritis, overgevoeligheid, optreden van astma-aanval na gebruik van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen. Voorzichtigheid is geboden bij colitis ulcerosa, ulcus ventriculi, ulcus duodeni in de anamnese, bij lever- en nierfunctiestoornis, bij stollingsstoornissen, bij ouderen (in verhoogde mate gevoelig voor de toxiciteit), bij patiënten met decompensatie cordis, hypertensie of andere aandoeningen die aanleiding geven tot vochtretentie en bij patiënten met intercurrente infecties (de verschijningsen hiervan worden gemaskeerd) en bij lupus erythematoses dissimilatus.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn maagdarmlaesies, gevolgd door nierfunctiestoornissen, huidreacties en bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel. In zeldzame gevallen komen bloeddeeldarfwijkingen, ernstige huidreacties, overgevoeligheidsreacties en leverfunctiestoornissen voor.

**Maagdarmlaestoornissen:** de prostaglandinesyntheseremmers hebben een erosieve werking op de mucosa van maag, duodenum, dunne- en dikke darm. Dyspepsie, misselijkheid en braken, stomatitis, maagpijn en zuurbranden treden het meest op. Tevens kunnen occult bloedverlies, gastritis en verergering of ontstaan van ulcus pepticum optreden. Deze bijwerkingen kunnen ook ontstaan als het middel niet oraal wordt gebruikt. De kans erop is groter bij patiënten boven 60-70 jaar. Bovendien zouden stoffen met een lange halfwaardetijd een groter risico geven dan stoffen met een korte halfwaardetijd. Het risico is gerealiseerd aan de therapieduur mede in relatie met de hoogte van de dosis. Preventieve behandeling van ulcera komt in aanmerking bij gebruik van hogere doseringen en indien er twee of meer van de volgende risicofactoren zijn: patiënten ouder dan 60 jaar, ulcera in de anamnese, ernstige maagdarmlaesies bij eerder gebruik van prostaglandinesyntheseremmers, gebruik van corticosteroiden, (actieve) reumatoïde artritis.

**Nierfunctiestoornissen:** acute of chronische niernuifsufficiënte, oedeemvorming, interstitiële nefritis, papillonecrose en hyperkalëmie. Bij risicopatiënten kunnen de nierperfusie en de glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd worden, met als mogelijk gevolg acute niernuifsufficiënte. Risicopatiënten zijn patiënten met decompensatie cordis, levercirrose, hypovolemie of chronische nierziekte. Bij deze patiënten is de nier prostaglandine-afhankelijk geworden voor het handhaven van eigen doorbloeding (auto-regulatie). **Huidreacties:** uitslag en urticaria. In zeldzame gevallen erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, Lyell's syndroom en purpura. **Centrale bijwerkingen:** hoofdpijn, duizeligheid, tinnitus, suftheid, slapestoornis, zelden visusstoornissen en depressie.

**Overgevoeligheidsreacties:** bij patiënten met astma die intolerant zijn voor prostaglandinesyntheseremmers kan bronchospasme optreden. **Overige bijwerkingen:** de trombocytenaggregatie wordt geremd waardoor de bloedingsijd kan toenemen. Menstruatiestoornissen (uitblijven van of sterk verminderd) zijn incidenteel gemeld bij didofenac en indometacine. In zeldzame gevallen zijn gemeld aseptische meningitis, en pneumonitis en apatische anemie. Na rectale toediening kunnen anale pijn, diarree, lokale irritatie, licht brandend gevoel en hyperemie van de mucosa optreden.

Interacties:

Relevant de werking van cumarine-derivaten kan worden versterkt. NSAID's hebben meestal geen invloed op de farmacokinetiek of het directe effect van de cumarine op de stollingsfactoren. Door remming van de tromboocytenaggregatie en hun ulcerogene effect blijft de combinatie echter risicaant. Toevoeging van een NSAID aan bestaande methotrexaattherapie kan de toxiciteit van methotrexaat doen toenemen, zeker bij hogere doseringen (vanaf 10 mg methotrexaat per week). De plasmaspiegels van lithium kunnen toenemen. Indometacine en mogelijk andere NSAID's kunnen het diuretisch effect van lisdiuretica verminderen doordat ze natrium- en waterretentie kunnen veroorzaken. Dit is vooral gemeld voor furosemide. De nefrotoxiciteit van ciclosporine of tacrolimus kan worden versterkt. De nierfunctie moet worden gecontroleerd. Glucocorticoiden kunnen de ulcerogene werking van prostaglandinesyntheseremmers versterken. Het risico op een peptisch ulcus neemt toe bij hogere doses, langer gebruik en hogere leeftijd. Preventieve maatregelen worden aanbevolen bij risicopatiënten (zie **Bijwerkingen**). **Mogelijk relevant:** de antihypertensieve werking van ACE-remmers en beta-blokkers kan worden vermindert door indometacine en mogelijk door andere prostaglandinesyntheseremmers. Verder gemeld: indometacine en mogelijk andere prostaglandinesyntheseremmers kunnen de digoxinespiegel verhogen. **Zwangerschap en lactatie:** Bij gebruik aan het einde van de zwangerschap zijn farmacologische effecten beschreven zoals voortijdige (intra-uteriene) sluiting van de ductus Botalli, weëneremming en vertraging van de partus. Een continue behandeling tijdens de laatste maand van de zwangerschap vereist een

strikte indicatie. Tijdens de allerlaatste dagen voor de bevalling moeten deze middelen worden vermeden.

**Bijzonderheden:**

De meeste stoffen uit deze groep worden toegediend als een racemisch mengsel, terwijl in vrijwel alle gevallen de S-enantiomeer veel effectiever is dan de R-enantiomeer. Per stof is de verhouding S:R verschillend. In vivo kan de R-enantiomeer omgezet worden in de actieve S-enantiomeer. Tot nu toe is naproxen de enige stof die niet als racemisch mengsel, maar als S-enantiomeer wordt toegediend. Er zijn aanwijzingen dat NSAID's anti-neoplastische effecten hebben. Bij proefdiere zijn groeiremmende effecten op chemisch geïnduceerde tumoren beschreven. Bij epidemiologisch onderzoek zijn aanwijzingen voor een verlaagde incidentie van en sterfte door colorectal carcinoom waargenomen bij regelmatig gebruik van acetylsalicylzuur. Het werkingsmechanisme is nog onduidelijk.

[38]

7 dagen of ouder eerste dosis 0,2 mg/kg lich.gewicht, tweede en derde dosis 0,25 mg/kg lich.gewicht; de doses in 5-10 seconden toebeden met 12-24 uur tussenpoos onder controle van de urineproductie; zo nodig de kuur 1x herhalen.

#### Oculair

*proflaxine macula-ocleem*: volwassenen oogdr. 10 mg/ml of oogdr. 1 druppel 4x per dag daags vóór de operatie, 1 druppel 45 min vóór de operatie, gevolgd door 1 druppel 4x per dag gedurende 10-12 weken na de operatie;

*remning mirose*: volwassenen oogdr. 10 mg/ml, 1 druppel 4x per dag daags vóór de operatie, gevolgd door 1 druppel 45 min voor de operatie; of oogdr. 1 mg/ml, 1 druppel 4x per dag daags vóór de operatie, gevolgd door 2 druppels 3 uur en 1 uur vóór de operatie.

Bw. Zie inleidende tekst Antirheumatica.

Prostaglandinesynthetaseremmers of Analgetica, Niet-opioiden.

Maagdarmlichtheden komen bij 25% van de patiënten voor.

Hevige, kloppende hoofdpijn (bij 20-60% van de patiënten),

verwardheid, vermoedheid, depressie, soms zelfs psychosen en

zelden parasthesie zijn de bijwerkingen van centrale oorsprong.

Vooral in het begin van de behandeling en bij hoge dosering worden

deze verschijnselen gezien. Soms is de hoofdpijn zo hevig of

hardnekkig dat de toediening gestaakt moet worden.

Minder frequent komen voor: haaruitval, acute

ademhalingsstoornissen (astma, dyspnoe en longoedeem).

Actie pancreatitis en icterus door toxische hepatitis worden zelden

gezien.

Na oculair gebruik kunnen roodheid van het oog, defecten van het

streepvormige aan doening van het hoornvlies, branderig gevoel na

indruppelen, pijn en jeuk optreden.

Bij intraveneuze toediening aan zuigelingen kan reversibele

achteruitgang van de nierfunctie ontstaan.

Verder zijn gemeld: iongbloeding en diffuse intravasale stolling,

melanea, voorbijgaande ileus en perforatie van dunne en/of dikke

darm, verhaagde bloedglucosespiegel, hyponatremie, pulmonale

hypertensie, vochtretentie en verergering van infectie.

Mogelijk relevant: bij combinatie met triamteren kan de

nefrotoxiciteit worden versterkt. De nierfunctie moet worden

gecontroleerd.

Zie verder inleidende tekst Antirheumatica.

Prostaglandinesynthetaseremmers of Analgetica, Niet-opioiden.

Zw. Zwaargenschaps categorie: C.

Bij gebruik als weërenremmer kan bij de pasgeborene de kans op het

optreden van bronchopulmonaire dysplasie, hyaliene

membranen ziekte en necrotiserende enterocolitis toenemen. Ook is

een aantal gevallen van fatale nierinsufficiëntie bij de neonaat

gemeld; in 5 van de 6 gevallen is gedurende ten minste 5 weken

(vanaf week 20-28 tot de geboorte) 150-400 mg indometacine per

dag gebruikt. Gebruik van indometacine als weërenremmer dient te

worden vermeden of te worden beperkt tot max. 200 mg per dag

gedurende 48 uur. Gebruik na week 32-34 wordt afgeraden.

Indometacine gaat over in de moedermelk.

Lactatie categorie: Afwezen.

Zie verder inleidende tekst Antirheumatica.

Prostaglandinesynthetaseremmers of Analgetica, Niet-opioiden.

Wordt na orale en rectale toediening snel en goed geabsorbeerd. De

absorptie na rectale toediening hangt sterk af van de zephibasis. De

absorptie uit een macroglobas kan 60-100% bedragen (ten opzichte

van een oral preparaat). Het kan daarom nodig zijn om rectaal

hogere te doseren dan oral.

Maximale plasmaspiegels worden 1,5-2 uur na orale of rectale

toediening bereikt, bij een preparaat met gereguleerde afgifte is dit

na 5 uur. De werking treedt in na 1-2 uur en houdt 4-6 uur aan.

Effectieve plasmaspiegels bedragen 0,5-3 mg/l. Bij licht treedt

vermindering van pijn binnen 2-4 uur, vermindering van gevoeligheid

en warmte binnen 24-36 uur en van zwelling binnen 3-5 dagen op.

Ong. 99% is gebonden aan plasma-eiwitten. Het wordt in de lever

omgezet in het glucuronideconjugaat en in desmethyl-, desbenzoyl-

en desmethyl-desbenzoylmetabolieten en hun glucuronide. Deze

verbindingen zijn niet antihogstisch werkzaam. Een deel ondergaat

N-deacetylering.

Ong. 33% wordt uitgescheiden met de faeces, voornamelijk als

ongecombineerde gedemethyleerde metabolieten; 1,5% wordt in

overanderende vorm met de faeces uitgescheiden.

#### Producten/Synoniemen:

• Domethin - Christaens

• Indocid (-, Na-zout-3-water) - MSD

• Indocillyre - Chauvin

• Indometacine - diverse fabrieken

• Indometacine FNA

• Indometacinum - INN; Ph. Eur.

• Indomethacin - BAN; USAN

• Indoptol - MSD

Sedert 1963 in de handel (internationaal).

Jichtmiddelen, Anti-hogstisch.

Prostaglandinesynthetaseremmers, Analgetica, Niet-opioiden en

Zie verder inleidende tekst Antirheumatica.

bepaald.

Bij kinderen ouder dan 2 jaar dient de leverfunctie te worden

Het is intraveneus toegediend bij niersteenkolk.

Indometacineconcentraties in het serum.

gelimmineerd. Oculaire toediening geeft geen aantoonbare

200 ng/ml. Het wordt door achter transport uit het glasvocht

Oculaire toediening leidt tot spiegel in het kammerwater van meer d

bedroeg deze gemiddeld 12 uur.

gemeten van gemiddeld 20 uur; bij zuigelingen ouder dan 7 dagen

Bij zuigelingen jonger dan 7 dagen is een plasmaplasmaardeel

verschillen in enterepatische circulatie van het middel.

De eliminatie verloopt bifasisch met een terminale halfwaardetijd va

ong. 30% als indometacine en zijn glucuronide.

Ong. 60% wordt binnen 48 uur met de urine uitgescheiden, waarv

krinkloop.

Indometacine en de conjugaten ondergaan een enterepatische

94

98

# TENTAMEN OPGAVEN F.S.T. 18 augustus 2000, 9.00 – 12.00 uur

## Aanwijzingen:

1. Schrijf je volledige naam en inschrijvingsnummer op het eerste vel. Schrijf je naam en tafelnummer op alle andere vellen die je inlevert.

Maak de volgende combinaties op aparte vellen: vel 1 opg. 1+2, vel 2 opg. 3+4 en vel 3 opg. 5/med. Het werk wordt door verschillende docenten nagekeken. Niet correct inleveren kan vertraging in het vaststellen van de uitslag tot gevolg hebben.

2. De tentamenuitslag wordt naar verwachting na ± 2 weken bekend gemaakt. Het tentamen ligt vanaf dat moment gedurende 3 weken, ter inzage op het secretariaat Medicinal Chemistry (kamer Z703).

3. Lees de vragen goed. Geef korte en bondige antwoorden. Licht wel ieder antwoord kort toe en geef geen ongevraagde informatie.

4. Voor iedere vraag krijg je maximaal 25 punten, een eventuele bonus verkregen uit de tussentoeetsen wordt in de uitslag verrekend.

5. Leg ter identificatie je collegekaart op tafel in de rechterbovenhoek.

## Algemene formules:

$$k_{el} = Cl/V_d$$

$$t_{1/2} = 0,693/k_{el}$$

$$AUC = D \cdot F / Cl$$

Intraveneuze bolus-toediening:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_{el} \cdot t$$

$${}_{10} \log C_t = {}_{10} \log C_0 - (k_{el} / 2,303) \cdot t$$

Extravasculaire bolus-toediening:

$$C_t = k_a / (k_a - k_{el}) \cdot (F \cdot D / V_d) \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$t_{max} = 1 / (k_a - k_{el}) \cdot \ln(k_a / k_{el})$$

$$C_{max} = (F \cdot D / V_d) \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{max}}$$

Intraveneus infuus

$$C_t = C_{ss} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot t})$$

$$C_{ss} = R_{inf} / Cl$$

Meervoudige extravasculaire

toediening:

$$C_{av} = (F \cdot D_m) / (t \cdot Cl)$$

Fysiologische gegevens:

leverdoorbloeding = 80 L/uur

nierdoorbloeding = 60 L/uur

glomerulaire filtratiesnelheid = 7 L/uur

Vraag 1.

a. Op blz. 3 van de informatietekst wordt onder K. (atenolol) vermeld dat de renale uitscheiding van atenolol na orale toediening 40-50% is. Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 95% renaal uitgescheiden. Geef een verklaring voor dit verschil.

b. Is de volgende stelling juist of onjuist?  
In de maag beschikbaar gekomen te zijn vanuit een tablet, wordt carvedilol in de maag veel beter geabsorbeerd dan atenolol. Beargumenteer uw mening.

c. Maak een schatting van de absolute biologische beschikbaarheid van een atenolol tablet. Onderbouw deze schatting met argumenten.

Vraag 2.

a. Op blz. 2 van de informatietekst wordt vermeld dat bijwerkingen bij ongeveer 10% van de gebruikers voorkomen. Slaapstoornissen, levendige dromen, en depressie kunnen mogelijk voorkomen. Voor welke van de twee bètablokkers verwacht u dat het risico hierop het grootst is? Beargumenteer uw antwoord.

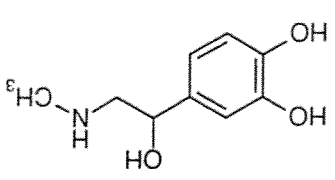
b. Ben je het eens/oneens met de volgende 3 stellingen?  
Wanneer 2 tabletten die dezelfde hoeveelheid van hetzelfde farmacon bevatten dezelfde AUC opleveren, dan:  
1. geven ze hetzelfde therapeutische effect  
2. is de mate van absorptie gelijk.  
3. zijn ze bioequivalent.

Beargumenteer uw mening omtrent stellingen 1, 2 en 3.

Maak de vragen 3 en 4 op een apart blad!

Vraag 3.

Hoewel carvedilol minder selectief is grijpen beide stoffen, carvedilol en atenolol, aan op  $\beta_1$ -receptoren. De natuurlijke agonist voor deze receptoren is adrenaline (zie structuur).



a. Op welke functionele groep heeft de gegeven  $pK_a$  waarde voor atenolol betrekking? Is deze  $pK_a$  waarde in overeenstemming met wat je zou verwachten? Geef een korte toelichting.

b. Wat is de ladingstoestand van zowel carvedilol als atenolol bij fysiologische pH?

c. Neem de structuur van carvedilol en atenolol over en geef erin aan welke delen van deze moleculen naar verwachting betrokken zullen zijn bij de binding aan  $\beta_1$ -receptoren. Geef een korte toelichting op je keuze en geef ook aan van welk type de aangegeven interacties tussen ligand en receptor zijn. N.B. Het gaat om interacties specifiek met de  $\beta_1$ -receptor.

Vraag 4.

a. Het verschil in de mate van plasma eiwitbinding tussen de stoffen is erg groot (zie onder K.). Wat is hiervan de oorzaak?

- b<sub>2</sub> Berekeneer of, en waarom wel/niet, de mate van plasma eiwitbinding een effect heeft op de volgende parameters:  $k_{abs}$ ,  $k_{el}$ ,  $V_d$ ,  $Cl$  en AUC. Geef steeds een korte toelichting.
- c. Maak een schets van de plasma concentratie-tijdcurve in *één figuur* voor éénmalige orale bolus-toediening van gelijke doses atenolol en carvedilol. Neem aan dat de curve voldoet aan het één-compartimentsmodel en baseer je zoveel mogelijk op de gegevens in de tekst.
- Tip:** verzamel eerst zoveel mogelijk gegevens over de onder b. genoemde parameters.

Maak de vragen 5 t/m 8 op een apart blad

Vraag 5.

Atenolol wordt bij hartaritmieën soms intraveneus toegediend; de intraveneuze toediening kan gevolgd worden door een orale onderhoudsdosering (zie de verstrekte geneesmiddelinformatie onder "D. intraveneus als infusie").

- a. Bereken de hoogste concentratie van atenolol in het bloedplasma, wanneer atenolol volgens het beschreven doseringsschema intraveneus wordt toegediend aan een patiënt, die 80 kg weegt.

- b. Waarom zou zo'n intraveneuze toediening slechts om de 12 uur herhaald worden? Kan dat niet frequenter? Wat wordt bedoeld met "op geleide van het ECG en de bloeddruk"?

- c. Bereken de gemiddelde concentratie in bloedplasma, die zal ontstaan wanneer zo'n intraveneuze toediening gedurende tenminste een week vervolgd wordt met een orale onderhoudsdosering van 50 mg per dag.

Vraag 6.

Atenolol wordt niet/nauwelijks door metabolisme geëlimineerd. In de urine worden ook geen metaboliëten van atenolol gevonden (zie de verstrekte geneesmiddelinformatie).

- a. Beschrijf zo gedetailleerd mogelijk via welk(e) proces(sen) atenolol waarschijnlijk wel geëlimineerd wordt. Verwijs daarbij zoveel mogelijk naar gegevens uit de verstrekte geneesmiddelinformatie.

- b. Leg uit, waarom de plasmahalftwaardetijd bij een creatinineklaring van 15-35 mL/min sterk kan toenemen.

- c. Er is wel eens gezegd, dat geneesmiddelen die niet/nauwelijks worden gemetaboliseerd, de voorkeur hebben omdat ze geen aanleiding kunnen geven tot geneesmiddelinteracties. Wat vind je van deze opmerking? Is het waar? Zo ja, waarom; zo nee, waarom niet?

Gaat het ook op voor atenolol?

Vraag 7.

De specificiteit van atenolol en carvedilol voor adrenerge receptoren is verschillend (zie de verstrekte geneesmiddelinformatie). Veronderstel dat we farmacologische experimenten willen doen met luchtwegweefsel (trachea). Op de gladde spiercellen van de trachea bevinden

10  
10  
10

16/4 10  
26

- zich onder andere M- en  $\beta_2$ -receptoren. De  $\beta_2$ -receptoren leiden (in geconcentreerde trachea-  
ringetjes) bij stimulatie met adrenaline tot een verslapping (en daardoor tot luchtwegverwij-  
ding). De M-receptoren kunnen onder invloed van een acetylcholine leiden tot contractie.
- a. Tekenen een schema van de trachea-spiieren, waarin de M- en  $\beta_2$ -receptoren voorkomen.  
Geef in dit schema aan, waar acetylcholine, adrenaline, noradrenaline, atenolol en  
carvedilol aangrijpen en wat het effect is op de contractietoestand van de trachea.
- b<sub>1</sub> Geef van alle onder a. genoemde stoffen aan of het agonisten of antagonist zijn van de  
M- dan wel  $\beta_2$ -receptoren.
- c<sub>1</sub> Om het effect van  $\beta$ -agonisten in de trachea te kunnen meten, moet het weefsel eerst in  
contractie gebracht worden met acetylcholine. Veronderstel dat je zo'n experiment uit-  
voert, met de bedoeling een concentratie-werkingscurve van adrenaline te maken. Teken  
nu een figuur, waarin je de contractietoestand van de trachea uitzet tegen de  
log(concentratie) van adrenaline.
- d. Tekenen in dezelfde figuur de concentratie-werkingscurves van adrenaline, die je verkrijgt  
bij herhaling van het experiment in aanwezigheid van atenolol.
- e<sub>1</sub> Doe hetzelfde voor een experiment in aanwezigheid van carvedilol in plaats van atenolol.
- Vraag 8.
- De firma die carvedilol op de markt brengt, wil aantonen dat het therapeutische effect van dit  
middel even goed is als dat van atenolol terwijl er minder bijwerkingen optreden.
- a. Betreft het hier een fase I, II, III of IV-onderzoek? (Licht toe).
- b. Dient het onderzoek plaats te vinden bij gezonde proefpersonen of bij patiënten? (Licht  
toe)
- c. Welke bijwerkingen zullen (gezien de verschillen in farmacodynamische eigenschappen  
van de beide middelen) bij carvedilol mogelijk minder voorkomen? (Licht toe).
- d. Beschrijf het onderzoek, besteed onder meer aandacht aan de duur van de studie en de toe-  
te passen meetmethode(n).



10-8-2000

Geneesmiddelinformatie t.b.v. tentamen FSI

Betablokkers atenolol en carvedilol

Afkortingen:

B	Bijzonderheden
Bw	Bijwerkingen
Ch.	Chemische omschrijving
CI	Contra-indicaties
D	Dosering
I	Interacties
K	Kinetiek
T	Toepassing
Tx	Toxicologie
Zw	Zwangerschap en lactatie

Algemene informatie beta receptor blokkerende stoffen

Algemene opmerkingen:

β-Adrenerge receptoren zijn voornamelijk gelegen in het hart, de artèriën en arteriolen van spierweefsel, in de bronchiën en in de uterus.

De β-receptorblokkerende stoffen binden zich reversibel aan de

β-adrenerge receptoren en blokkeren dan de respons op sympathische

zenuwimpulsen of circulerende catecholaminen. Blokkade van

β<sub>1</sub>-receptoren verlaagt de hartfrequentie (negatief chronotroop effect), de

contractielekracht (negatief inotrop effect) en het hartminuutvolume. De

atroventriculaire geleidingsssntheid wordt vertraagd en de bloeddruk

wordt vertraagd.

De β-receptorblokkerende stoffen worden beschouwd als

klasse II-anti-arrhythmica (met uitzondering van sotalol).

Blokkade van β<sub>2</sub>-receptoren kan bronchoconstrictie veroorzaken, remt de

door catecholamine geïnduceerde glycolyse en lipolyse en blokkeert

de vaatverwijdende werking van catecholaminen op perifere bloedvaten.

De β-receptorblokkerende stoffen worden ook wel onderverdeeld in

cardioselectieve stoffen, die zich voornamelijk binden aan β<sub>1</sub>-receptoren,

en niet-selectieve stoffen, die zich zowel aan β<sub>1</sub>- als β<sub>2</sub>-receptoren

binden. Cardioselectiviteit is niet absoluut en kan zeker bij stijgende

dosering gedeeltelijk verdwijnen.

β-Receptorblokkerende stoffen verschillen ook in intrinsieke

sympathicomimetische activiteit (= ISA) en membraanstabiliserende (=

lokaal anesthetische) werking.

β-receptorblokkerende stoffen met ISA veroorzaken minder bradycardie

in rust dan de stoffen zonder ISA.

De membraanstabiliserende werking is alleen duidelijk aanwezig bij

gebruik in hoge, veelal niet therapeutische, dosering en heeft

waarschijnlijk geen invloed op de anti-arritmische werking van

ant-arritmisch werkzame β-receptorblokkerende stoffen.

Propranolol kan de plaatsasagregatie remmen en de oxyhemoglobine

dissociatiecurve naar rechts verschuiven, het klinisch belang hiervan is

echter onduidelijk.

Labetalol heeft zowel β-receptorblokkerende als α-receptorblokkerende

eigenschappen. De verhouding van de effectieve β-blokkade : effectieve

α-blokkade varieert van 3:1 tot 7:1. Derhalve is labetalol opgenomen in

de groep β-receptorblokkerende stoffen.

**Toepassing:**

Bij hypertensie. De β-receptorblokkerende stoffen verlagen bij langdurige therapie zowel de bloeddruk in staande als in liggende positie zonder dat ze orthostatische hypotensie veroorzaken. Zie ook inleidende tekst Antihypertensiva.

Bij angina pectoris, vooral bij de behandeling van chronische stabiele angina pectoris. Door het negatief chronotroop effect wordt de zuurstofbehoefte van het hart vertraagd en secundair de doorstroming door de coronairvaten. β-Receptorblokkerende stoffen komen alleen in aanmerking bij patiënten die niet reageren op conventionele maatregelen zoals stoppen met roken, gewichtscorrectie, rust, behandeling met nitraten en vermijden van omstandigheden die het optreden van een aanval versnellen. β-Receptorblokkerende stoffen kunnen in combinatie met andere middelen die bij angina pectoris worden toegepast worden gebruikt.

De werking bij variant-angina kan zowel positief als negatief zijn. Hierbij wordt echter veelal de voorkeur gegeven aan calciuminstroomblokkerende middelen.

Bij hartaritmieën, vooral in combinatie met een hartglycoside bij de behandeling van atriumfladderen of atriumfibrilleren die onvoldoende reageren op therapeutische doses van een hartglycoside alleen. De β-receptorblokkerende stoffen zijn effectiever bij supraventriculaire dan bij ventriculaire tachycardiën.

Esmolol wordt als enkelvoudige therapie intraveneus toegepast bij supraventriculaire tachycardie en in die situaties waar een zeer kortwerkende β-receptorblokkerende stof nodig is.

Bij hypertrofe cardiomyopathie. Propranolol verlicht de symptomen en verbetert de inspanningsstolerantie. Er is minder ervaring met de andere β-receptorblokkerende stoffen, maar ze lijken even effectief.

Bij feochromocytoom. Propranolol kan worden gebruikt als toevoeging aan α-adrenerge blokkerende middelen om de symptomen die voortkomen uit overmatige β-receptorstimulatie bij patiënten met inoperabel feochromocytoom of met feochromocytoom met metastasen

te behandelen of om tachycardie voorafgaande aan of tijdens operatie van feochromocytoom tegen te gaan.

Bij myocardinfarct. Propranolol en atenolol kunnen intraveneus en vervolgens oraal worden gebruikt voor vroege interventie (binnen 12 uur) bij verandering op acuut myocardinfarct. Langdurige therapie met oraal atenolol, propranolol, timolol, metoprolol, sotalol of alprenolol kan de late sterfte na myocardinfarct verminderen. In het algemeen wordt hiermee 5-21 dagen na het myocardinfarct gestart.

**Contra-indicaties:**

Overgevoeligheid, bradycardie, "sick sinus"-syndroom, tweede- of derdegraads atrioventriculair block, hypotensie, cardiogene shock, decompensatio cordis die niet adequaat is behandeld of die niet reageert op digoxine en/of diuretica, metabole acidose, onbehandeld feochromocytoom. Stoffen met een  $\beta_2$ -effect zijn bovendien gecontra-indiceerd bij asthma bronchiale en andere obstructieve longaandoeningen en bij diabetes mellitus.

Voorzichtigheid is geboden bij eerstegraads atrioventriculair block, bij patiënten met decompensatio cordis die tevens met digoxine worden behandeld (zie *interacties*), chronische niensufficiënte, langdurig vasten, myasthenia gravis, Prinzmetal-angina, psoriasis, perifere vaatandoening en perifere circulatiestoornis (ziekte van Raynaud) (dit laatste geldt niet voor labetalol). Voor stoffen met een  $\beta_1$ -effect is toch ook voorzichtigheid geboden bij diabetes mellitus en bij asthma bronchiale en andere obstructieve longaandoeningen.

**Bijwerkingen:**

De bijwerkingen zijn gewoonlijk licht van aard en komen bij ong. 10% van de gebruikers voor. Ze zijn merendeels af te leiden uit de farmacologische eigenschappen.

De volgende bijwerkingen zijn gecontra-indiceerd:  
verergering van decompensatio cordis, hypotensie, bradycardie, verergering van angina pectoris, moeheid, verergering van de symptomen van arteriële insufficiënte, koude extremiteiten en verergering van de ziekte van Raynaud, oedeem, bronchospasmen, psychose, depressie (zeker incidenteel, casuale relatie is twijfelachtig), duizeligheid, slaapproblemen, levendige dromen, stoornissen van de psychomotorische functie, maagdarmsstoornissen, hypoglykemie bij niet-diabeten (vooral bij langdurig vasten, zware lichaamsvoeding of bij patiënten met chronische niensufficiënte die met hemodialyse worden behandeld), verhoging van de kaliumspiegel ( $\beta_2$ -effect), impotentie, verminderde libido, exanthem, inductie van psoriasis, conjunctivitis, visusstoornissen en verminderde traanvochtopductie.

$\beta_2$ -blokkade kan astmatische aanvallen uitlokken bij patiënten met astma of chronische bronchitis in de anamnese.  $\beta_2$ -Receptorblokkerende stoffen kunnen ook de longfunctie verslechteren bij patiënten met niet-astmatische chronische longobstructie.  $\beta_2$ -Receptorblokkerende stoffen verhogen de plasmatriglyceridenspiegel en verminderen het HDL-cholesterol. Niet-selectieve  $\beta_2$ -receptorblokkerende stoffen doen dit het meest, daarna selectieve  $\beta_2$ -receptorblokkerende stoffen en  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen met intrinsieke  $\beta_2$ -sympathicomimetische activiteit het minst.

Lipofiele  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen passeren de bloed-liquorbarrière goed en zullen daardoor eerder centrale bijwerkingen veroorzaken dan niet-lipofiele  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen. Ook de bijwerkingen op de seksualiteit zouden eerder optreden bij lipofiele  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen. Niet-selectieve  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen kunnen het herstel uit een hypoglykemische periode vertraagen en de verschuivingsleiden, de tachycardie die bij hypoglykemie optreedt tegengaan, de perifere circulatie en de glucosetolerantie verminderen. Cardioselectieve  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen kunnen ook de tachycardie die bij hypoglykemie optreedt tegengaan, de perifere circulatie en de glucosetolerantie verminderen. Niet-selectieve  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen,  $\beta_1$ -receptorblokkerende middelen met ISA en labetalol kunnen de bloeddruk paradoxaal verhogen in situaties van verhoogde sympathische activiteit.

$\beta_1$ -Receptorblokkerende stoffen kunnen de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van anafylactische reacties verhogen. Patiënten die  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen gebruiken, kunnen bijvoorbeeld met een ernstige anafylactische reactie reageren op een bije- of wespestek.

**Interacties:**

Relevant: niet-selectieve  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen remmen het  $\beta_2$ -stimulerende effect van epinefrine, waardoor het overgebleven  $\alpha$ -effect hypertensie en bradycardie veroorzaakt. De bronchusverwijdende werking van epinefrine kan worden gemiddeld door cardioselectieve  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen en mogelijk ook door cardioselectieve  $\beta_2$ -receptorblokkerende stoffen in hoge dosering. Verder kunnen  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen een sympathicomimetica met een  $\beta_2$ -effect elkaars werking verminderen. Mogelijk relevant na toediening van de eerste dosis prazosine kunnen acute hypotensieve reacties optreden; deze reacties kunnen worden verergerd of vaker voorkomen bij gelijktijdig gebruik van een  $\beta_1$ -blokker. Bij de eerste dosis van een  $\alpha$ -blokker kan acute hypotensie optreden; bij toevoegen van een  $\alpha$ -blokker aan de behandeling met een  $\beta_1$ -blokker kan dit effect worden versterkt.

Verder gemeld: cimetidine remt het metaboolisme in de lever van propranolol, labetalol en mogelijk ook van metoprolol en andere  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen die door de lever worden gemetaboliseerd. De  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen kunnen het metaboolisme van lidocaine remmen. Het effect zou groter zijn bij lipofiele  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen. Lidocaine kan het negatieve inotropie effect van propranolol en mogelijk ook van andere  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen versterken. Ze kunnen ook het metaboolisme van theofylline remmen. Daarnaast heeft theofylline enige antagonistische farmacologische effecten. Gelijktijdig gebruik van clonidine met  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen kan het gevaar van een "rebound"-hypertensie vergroten. Het gebruik van  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen dient daarom te worden gestaakt voordat het gebruik van clonidine wordt gestaakt. Barbituraten en m-afampine versterken het metaboolisme in de lever van  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen die voornamelijk door de lever worden gemetaboliseerd. Antacida kunnen de absorptie van  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen versterken. Een interval van 2 uur tussen het innemen wordt aangebevolen. Fenothiazines en  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen kunnen elkaars werking versterken. Combinatie met ergotamine kan leiden tot excessieve vasoconstrictie. Vanwege de relatief grote kans op shock of hypotensie door gebruik van floctafenine is gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd.

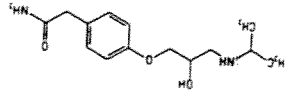
**Zwangerschap en lactatie:**

$\beta_1$ -Receptorblokkerende stoffen doen de placentaire doorbloeding afnemen, wat kan leiden tot intra-uteriene vruchtdood, partus immaturus en praematurus. Ook kunnen bijwerkingen, met name hypoglykemie en bradycardie, bij foetus en neonaat optreden. De kans op cardiale en pulmonale complicaties bij de neonaat in de postnatale periode is verhoogd.

**Kinnetek:**

Er is geen goede correlatie tussen de plasmaspiegel en het therapeutische effect. Hydrofiele  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen worden minder goed geabsorbeerd uit het maagdarmlkanaal dan lipofiele stoffen, ze worden niet in hoge mate gemetaboliseerd en hebben relatief lange plasmahalftwaardetijden. Hydrofiele  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen passeren de bloed-liquorbarrière minder gemakkelijk dan de lipofiele  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen. Om systemische absorptie via oculaire toediening te verminderen wordt wel aangeraden het oog 5 minuten dicht te houden en met een vinger te blokkeren. Op de binnenste ooghoek om de afvoer van traanvocht te blokkeren. **Bijzonderheden:** Ter preventie van een secundair myocardinfarct zijn  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen 3 maanden tot 3 jaar oraal toegepast. Gebruik van  $\beta_1$ -receptorblokkerende stoffen zonder sympathicomimetische activiteit met relatief hoge lipofiele, zoals timolol, propranolol en metoprolol, resulterende in een consistente mortaliteitsreductie van 20-25%.  $\beta_1$ -Receptorblokkerende stoffen met intrinsieke sympathicomimetische activiteit daarentegen veroorzaken geen significante vermindering.

**Atenolol**



Ook daalde het aantal niet-fatale tweede infarcten met ong. 25%. De patiënten met hypertensie was het best waarnaembaar bij reductie van het aantal re-infarcten in de anamnese of met verhoogde bloeddruk bij aanvang van de studie

Abrupt stoppen van de therapie kan bij patiënten met coronaire vaatziekten de verschijnselen van angina pectoris verergeren of het optreden van een myocardiinfarct versnellen.

Bij patiënten met hypertensie kunnen binnen 1 week na stoppen onder andere de volgende verschijnselen optreden: gespannenheid, angst, tachycardie en hevige transpireren.

Indien de therapie moet worden gestaakt, wordt, vooral bij ischemische hartziekten, aangeraden de dosis over een periode van ongeveer 2 weken geleidelijk te verlagen. Bovendien moet de patiënt nauwkeurig worden gecontroleerd en zijn activiteiten moeten worden beperkt. Zo nodig moet de  $\beta$ -receptorblokkerende stof opnieuw worden gegeven.

Hoge doses/diëten langzaam te worden opgebouwd

Bij het overschakelen op een andere  $\beta$ -receptorblokkerende stof moet geteld worden op eventuele verschillen in intrinsieke sympathicomimetische activiteit en op hydrofiliëit/lipofiliëit van het middel in verband met het optreden van centrale bijwerkingen.

$\beta$ -receptorblokkerende stoffen worden ook wel gebruikt bij vermoede of verwachte sympathicotomie (planckenkorts, examentvrees). Dit gebruik is echter niet volledig onderbouwd met goed onderzoek.

$\beta$ -receptorblokkerende sympatholytica worden door het Internationaal Olympisch Comité aangemerkt als dopingmiddel waarvan het gebruik aan bepaalde restricties is gebonden (groep III-E). Er kan gecontroleerd worden bij sporten waarbij zij de prestatie zouden kunnen bevorderen, zoals onder andere (hoog)schieten, bobsleeën, duiken, skispringen.

- C07AB03; 75 mg O.P.
- Ch. (+)-4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)-propoxy]-fenylacetamide
- T. Bij angina pectoris, hypertensie, hartaritmieën
- Vroege interventie (binnen 12 uur) bij verdenking op acuut myocardi-infarct
- Zie inleidende tekst  $\beta$ -receptorblokkerende stoffen.
- D. Oraal:
  - Bij angina pectoris: volwassenen 100 mg per dag in 1-2 doses;
  - Bij hypertensie: volwassenen 50-100 mg 1x per dag; anderen 50 mg 1x per dag;
  - Bij aritmieën (volgend op intraveneuze therapie): volwassenen onderhoudsdosering 50-100 mg per dag;
  - Vroege interventie bij myocardi-infarct: 10 min na stoppen van interventie met intraveneuze toediening (hartfrequentie groter of gelijk aan 40 slagen/min) 50 mg, gevolgd door nogmaals 50 mg 12 uur later, onderhoudsdosering 100 mg per dag in 1-2 doses
  - gedurende 6 dagen of tot ontslag uit het ziekenhuis;
  - Bij nierfunctiestoornis: bij creatinineklaring 35-15 ml/min max. 50 mg per dag; bij creatinineklaring kleiner dan 15 ml/min max. 50 mg elke 2 dagen; bij hemodialyse: na elke dialyse 50 mg onder klinisch toezicht.
  - Intraveneus, uitsluitend klinisch op geleide van het ECG en de bloeddruk;
  - Bij aritmieën: volwassenen 0,15 mg/kg lich.gewicht in 20 min, indien nodig elke 12 uur herhalen tot aritmie onder controle is, vervolgens orale onderhoudsdosering.
  - Bw. Zie inleidende tekst  $\beta$ -receptorblokkerende stoffen.
  - Centrale bijwerkingen zijn gemidd.
  - Zie inleidende tekst  $\beta$ -receptorblokkerende stoffen.
- Zw. Zie inleidende tekst  $\beta$ -receptorblokkerende stoffen.
- Serumconcentraties bij moeder en foetus zijn waarschijnlijk gelijk.
- Zwangerschapscategorie: C.
- De concentratie in de moedermelk is driemaal zo hoog als in bloed. Na innemen van atenolol wordt aangeraden de lactatie ten minste 4 uur te onderbreken.
- Lactatiecategorie: Afwezen.
- K. Wordt na orale toediening snel maar onvolledig geabsorbeerd. Ong. 50-60% wordt geabsorbeerd.
- Het effect op de hartfrequentie begint na 1 uur, is maximaal na 2-4 uur en houdt 24 uur aan.
- Het antihypertensieve effect houdt gewoonlijk 24 uur aan.
- 5-15% is gebonden aan plasma-eiwitten.
- Er vindt weinig tot geen metabolisme in de lever plaats.
- 40-50% van een orale dosis wordt in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. De rest wordt, voornamelijk als niet geabsorbeerd atenolol, in onveranderde vorm uitgescheiden met de faeces.
- Na intraveneuze toediening wordt ong. 95% met de urine uitgescheiden
- De plasmahalftwaardetijd bedraagt 6-7 uur en kan bij creatinineklaring van 35-15 ml/min ophopen tot 16-27 uur.
- B. Atenolol heeft vrijwel uitsluitend een  $\beta_1$ -blokkerend effect. Het bezit geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit en geen membraanstabiliserende eigenschappen.
- Atenolol is hydrofiel.
- Wordt in een combinatiepreparaat met nifedipine toegepast bij hypertensie en stabiele angina pectoris.
- Zie verder inleidende tekst  $\beta$ -receptorblokkerende stoffen.
- Sedert 1975 in de handel (internationaal)
- Tx. Zie inleidende tekst  $\beta$ -receptorblokkerende stoffen.

**Fysisch chemische eigenschappen**

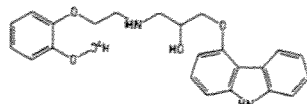
$\log P_{\text{octanol/H}_2\text{O}} = 0,16$

$pK_a = 9,6$

**Aanvullende gegevens**

Ctotaal =  $150 \pm 15$  ml/min

$VP = 70 \pm 11$  liter



- C07AC02; 37,5 mg
- (±)-1-(4-carbazoyloxy)-3-(2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino)-2-propanol

1. **Gegevens:** hypertonie, angina pectoris, als adjuvans bij standaardtherapie voor matig-ernstige decompensatie cordis (NYHA klasse II tot III), ernstige decompensatie cordis (NYHA klasse IV), ernstige hypertonie (systolische bloeddruk minder dan 85 mm Hg), zie inleidende tekst β-receptorblokkerende stoffen.

CI. **Voorzichtigheid** is geboden bij ernstige leverfunctiestoornis. Zie verder inleidende tekst β-receptorblokkerende stoffen.

D. **Oral:**  
 hypertonie: volwassene aanvankelijk 12,5 mg 1x per dag gedurende 2 dagen, vervolgens onderhoudsdosering 25 mg 1x per dag, zo nodig te verhogen tot 50 mg per dag in 1-2 doses, bij angina pectoris: volwassene aanvankelijk 12,5 mg 2x per dag gedurende 2 dagen, vervolgens onderhoudsdosering 25 mg 2x per dag, zo nodig te verhogen tot 50 mg per dag, bij ouderen op geleide van de bloeddruk: volwassene aanvankelijk 3,125 mg 2x per dag gedurende 2 weken tot de hoogst getolereerde dosis, max. 25 mg 2x per dag; bij een lich.gewicht tot 85 kg, daarboven max. 50 mg 2x per dag; incidenteel droge neus of kortademigheid bij geprepareerde patiënten.

BW. **Duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, misselijkheid en bradycardie** komen het meest voor, gewoonlijk voorbijgaand, vooral in het begin van de behandeling. Zien orthostatische hypotonie en huidreacties waaronder urticaria. Pijn in de extremiteiten en obstipatie zijn gemeld. Verandering van serumtransaminasen en leukopenie is in enkele gevallen gemeld.

patënten. Bij toepassing bij decompensatie cordis treden vaker bijwerkingen op dan bij toepassing bij hypertensie of angina pectoris. De frequentie van bijwerkingen is dosisafhankelijk, uitgezonderd duizeligheid, visusstoornissen en bradycardie. Zie verder inleidende tekst β-receptorblokkerende stoffen. Verder gemeld: hydataria en alcohol kunnen de biologische beschikbaarheid van carvedilol aanzienlijk verhogen. Zie inleidende tekst β-receptorblokkerende stoffen.

Zwangerschapscategorie: C (Zweden). Zie inleidende tekst β-receptorblokkerende stoffen.

Sucrose, lactose, povidon, colloïdaal siliciumdioxide, crospondon, magnesiumstearaat (6,25 en 25 mg tablet). Geel ijzeroxide (6,25 mg tablet)

Hulpstoffen in Carvedilol tabletten  
 Clotaal = 650 ± 125 ml/min  
 Vd = 112 ± 22 liter

**Aanvullende gegevens**

log P octanol/water = 3,81  
 pKa = 9,8

**Fysisch chemische eigenschappen**

Zie verder inleidende tekst β-receptorblokkerende stoffen. Sedert 1992 in de handel (internationaal). Het is sterk lipofiel.

normale dosering klinisch niet belangrijk is. Het heeft een zeer zwakke membraanstabiliserende werking, die bij het heeft geen intrinsieke sympatischomimetische activiteit. De hartfrequentie blijft ongewijzigd of wordt minimaal verlaagd. Het heeft de perifere doorbloeding normaal.

Zou voornamelijk het gevolg zijn van α<sub>1</sub>-receptorblokkade. Hierdoor blijft de perifere vaatweerstand normaal. De perifere vaatweerstand wordt verlaagd door vaatverwijding. Dit blokkeert de α-receptoren selectief, de β-receptoren niet-selectief. Heeft α<sub>1</sub>-, β<sub>1</sub>- en β<sub>2</sub>-sympathicolytische eigenschappen.

8. Zie verder inleidende tekst β-receptorblokkerende stoffen. Bij ouderen is de plasmaconcentratie ong. 50% hoger. plasma-spiegel 5x zo groot als bij gezonde personen.

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ong. 6 uur. Bij levercirrose is de biologische beschikbaarheid 4x en de maximale Het wordt voornamelijk uitgescheiden met de faeces. belangrijste metabool is een niet-actief glucuronideconjugaat.

Het wordt voor een belangrijk deel gemetaboliseerd in de lever. De De plasma-eiwitbinding bedraagt 95%. later op.

X. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ong. 22% door Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid, maar het tijdstip waarop de maximale plasma-spiegel wordt bereikt treedt Maximale plasma-spiegels worden bereikt na 1-3 uur.

2 mei 2003

9.00 - 12.00 uur

- schrijf op ieder vel uw naam en nummer collegekaart
- toegestane hulpmiddelen: rekenmachine en tentamenbijlage Informatorium
- de te behalen punten staan vermeld achter elke vraag
- succes!

Vraag 1.

a. Maak op het bijgevoegde millimeterpapier een grafiek van de lading (y-as) van acrivastine als functie van de pH (x-as). (5ptm)

b. Kan acrivastine met reversed phase HPLC geanalyseerd worden bij onderstaande pH's?

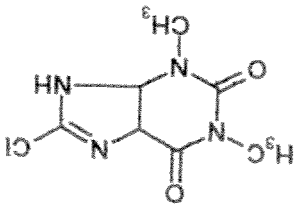
pH = 1

pH = 11 (10ptm)

c. Na orale toediening worden de maximale plasmaspiegels van zowel difenhydramine als acrivastine snel (binnen 2 uur) bereikt. Komt de snelheid waarmee de maximale plasma-spiegels van difenhydramine en acrivastine worden bereikt overeen met je verwachtingen, getet op de fysisch-chemische eigenschappen van beide farmaca? (10ptm)

Vraag 2.

Het antihistaminicum difenhydramine wordt ook als teoclaat toegepast bij reïsziekte. Het teoclaat is het zout met 8-chloortheophylline (zie structuur).



a. Teken de structuurformule (met juiste ladingsverdeling) van difenhydramine-teoclaat (5ptm)

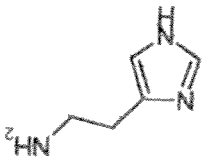
b. Door difenhydramine te binden aan chloortheophylline heeft men getracht de sedatieve werking te verminderen. Wat is hier de achterliggende gedachte? (10ptm)

c. De maximale bloedspiegel van difenhydramine wordt na ca. 2 uur bereikt. Waarom zou het teoclaat pas 30 minuten voor aanvang van de reis gegeven worden? (5ptm)

d. De meeste antihistaminica gaan in geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Voor acrivastine is niet bekend of het overgaat (zie informatie tekst). Geef met onderbouwde argumentatie aan wat je verwachtingen zijn t.a.v. acrivastine (neem in je argumentatie ook op langs welke weg stoffen in de moedermelk terecht komen). (10ptm)

Vraag 3.

De structuur van histamine tref je hierbij aan. In het algemeen is de blokkade van H<sub>1</sub>-receptoren competitief (zie informatie tekst).



a. Beschrijf het onderliggend mechanisme voor competitief antagonisme. (10ptm)

U.P. Tentamenbank Blok 1.4

168/92

Vraag 4.

- a. Schets zo nauwkeurig mogelijk de plasmaconcentratie-tijd curve na éénmalig gebruik van de gebruikelijke dosis activastine. Haal de gegevens over activastine uit de informatietekst. Geef in deze grafiek zoveel mogelijk farmacokinetische parameters aan. (10ptn)

- b. Verklaar waarom met name bij chronisch gebruik, voorzichtigheid met activastine is geboden bij een ernstige nierfunctiestoornis. (10ptn)
- c. Schets in de grafiek uit "a", de plasmaconcentratie-tijd curve na éénmalig gebruik van de gebruikelijke dosis activastine in geval van nierfunctiestoornis en geef aan of en hoe de farmacokinetische parameters veranderen. (5ptn)

- d. Diphenhydramine heeft een grotere klaring ( $Cl_{\text{ totaal}}$ ) dan activastine terwijl de plasmahalfwaardetijd van diphenhydramine aanzienlijk groter is dan die van activastine. Wat is de belangrijkste farmacokinetische reden voor deze schijnbare tegenstrijdigheid? (10ptn)

Vraag 5.

In een darmpreparaat veroorzaakt histamine een concentratie-afhankelijke contractie van de gladde spieren ( $EC_{50}$ -waarde is  $10^{-7}$  M). Dit preparaat wordt gebruikt om het effect van histamine-receptor antagonist te onderzoeken.

- a. Schets zo nauwkeurig mogelijk de log-concentratie effect curve van histamine tegen de contractie van het darmpreparaat. Geef daarbij duidelijk de  $EC_{50}$ -waarde aan. (10ptn)
- b. Er zijn zowel competitieve- als niet-competitieve histamine-receptor antagonist. Geef in de grafiek uit "a" aan hoe deze curve verandert indien een competitieve antagonist en indien een niet-competitieve antagonist aanwezig is tijdens het maken van de concentratie response curve met histamine. (10ptn)

Vraag 6.

Difenhydramine ondergaat fase-I en fase-II metabolisme.

- a. Beschrijf wat hieronder verstaan wordt. Wat is het doel van het metabolisme? (10ptn)
- b. Wat verwacht je t.a.v. het first-pass effect van difenhydramine en activastine? Wat zijn de gevolgen van een groot first-pass effect? (10ptn)
- c. Soms kunnen farmaca elkaars bloedspiegel beïnvloeden. Beschrijf minstens één mechanisme waarmee dat kan gebeuren. (10ptn)
- d. Wat verstaan we onder polymorfisme? (5ptn)

Vraag 7.

- a. Wat verstaan we onder ADME? (5ptn)

**Vraag 7**

Hoewel mevrouw C. te jong was om de oorlog bewust mee te maken, heeft de dood van haar vader in het concentratiekamp een zwaar stempel gedrukt op het leven van haar en haar moeder. Na het overlijden van haar moeder, inmiddels 15 jaar geleden, is mevrouw C. diep in de put geraakt. Sindsdien is zij ernstig aan de alcohol verslaafd geraakt. Sinds 3 weken slaapt zij zeer slecht, mede door het feit dat zij vlak voor het inslapen duidelijk de stem van haar vader tot haar hoort spreken. Haar behandelend huisarts wil haar 10 mg nitraxepam voorschrijven. 1-maal daags in te nemen 1 uur voor het slapen gaan.

a.

Geef 3 redenen waarom dit niet zo'n goed idee is en licht dit kort toe. (15ptm)

b.

Noem in het licht van bovengemelde problematiek 2 eisen waaraan een slaapmiddel voor mevrouw C. zou moeten voldoen. Is een dergelijk slaapmiddel haalbaar? Licht kort toe. (10ptm)

Algemene formules:

$$k_e = Cl/V_d$$

$$t_{1/2} = 0,693/k_e$$

$$AUC = F \cdot D / Cl$$

Intravenuze bolus-toediening:

$$C_1 = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$\ln C_1 = \ln C_0 - k_e \cdot t$$

$${}_{10} \log C_1 = {}_{10} \log C_0 - (k_e / 2,3) \cdot t$$

$$AUC = C_0 / k_e$$

Orale bolus-toediening:

$$C_1 = k_a / (k_a - k_e) \cdot (F \cdot D / V_d) \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$t_{max} = 1 / (k_a - k_e) \cdot \ln(k_a / k_e)$$

$$C_{max} = (F \cdot D / V_d) \cdot e^{-k_e \cdot t_{max}}$$

Fysiologische gegevens:

$$\text{leverdoorbloeding} = 80 \text{ L/uur}$$

$$\text{nierdoorbloeding} = 60 \text{ L/uur}$$

$$\text{glomerulaire filtratiesnelheid} = 7 \text{ L/uur}$$

toediening:

$$C_{av} = (F \cdot D_m) / (t \cdot Cl)$$

Meervoudige extravasculaire

$$C_{ss} = R_{inf} / Cl$$

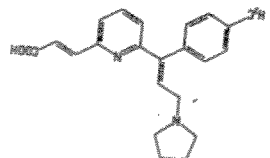
$$C_1 = C_{ss} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t})$$

Intravenus infuus/transcutaan pleister:



Actvastine

log P (pH = 7,4) = 0,2  
 pK<sub>a</sub> = 3,0 en 8,5  
 V<sub>d</sub> = 0,64 L/kg  
 Cl<sub>clear</sub> = 2,9 ml/min/kg



Actvastine

• R06AX18; 24 mg O  
 Ch. (E)-6-((E)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-p-tolylpropeny)-2-pyridinacrylzuur  
 T. Bij allergische aandoeningen, vooral bij allergische rhinitis, zie verder inleidende tekst Anthistaminica.

Cl. Voorzichtigheid is geboden bij nierfunctiestoornis (creatinineklaring kleiner dan 50 ml/min).

D. Oraal: volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar 8 mg 3x per dag. Zie verder inleidende tekst Anthistaminica.

Bw. Lichte slaperigheid, hoofdpijn en huiduitslag zijn gemeld. Zie verder inleidende tekst Anthistaminica.

I. Zie inleidende tekst Anthistaminica.

Zw. Over gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens is onvoldoende bekend. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid in dierproeven.

Zwangerschapscategorie: B1 (Zweden). Het is niet bekend of actvastine overgaat in de moedermelk.

K. Zie verder inleidende tekst Anthistaminica.

De werking treedt binnen 30 min in en is maximaal na ong. 2 uur. De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 50%.

Maximale plasmaspiegels worden na ong. 1,5 uur bereikt en bedragen 150 µg/l.

De plasmahalftwaardetijd bedraagt ong. 1,5 uur. De belangrijkste wordt voornamelijk met de urine uitgescheiden.

metaboleet is farmacologisch actief en heeft een plasmahalftwaardetijd van ong. 2,5 uur.

B. Anthistaminicum van de tweede generatie. Gezien de snel intredende werking is het geschikt voor acute of intermitterende symptomen.

Zie verder inleidende tekst Anthistaminica.

Sedert 1991 in de handel (internationaal).

2286

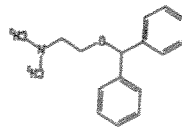
Producten/Synoniemen:

Actvastinum - INN  
 Semprex - Glaxo Wellcome

## Difenhydramine

log P	= 3,27
pK <sub>a</sub>	= 9,0
V <sub>d</sub>	= 4,5 L/kg
Cl <sub>locaal</sub>	= 6,2 ml/min/kg

### Difenhydramine



• R06AA02  
Ch. 2-(difenylmethoxy)-N,N-dimethyl-ethylamine

1. Bij hoest.

Profylaxe en behandeling van reisziekte.

Bij jeuk en pijn ten gevolge van urticaria, insectensteken en kwaliebeten.

Cl. Voorzichtigheid is geboden bij porfyrie in de anamnese en bij G6PD-deficiëntie.

D. Bij hoest.

oraal (hydrochloride): volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

16,8-25,2 mg elke 4 uur, max. 140 mg per dag; kinderen 6-12 jaar

8,4-16,8 mg elke 4 uur, max. 70 mg per dag; kinderen 2-6 jaar 8,4

Bij reisziekte:

oraal (teocdaat): volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar 50-100

mg 30 min voor vertrek, zo nodig elke 6 uur herhalen, max. 300 mg

per dag; kinderen 8-12 jaar 25-50 mg, 5-8 jaar 12,5-25 mg, zo nodig

Bij jeuk en pijn:

cutaan (hydrochloride): schudmixtuur 10 mg/ml,

Bw. Zie inleidende tekst Anthistaminica.

is in verband gebracht met uitlokking van een aanval van porfyrie.

Bij cutaan gebruik bij kinderen met waterpokken, al dan niet in

combinatie met oraal difenhydramine, is bizar gedrag gemeld, evenals

visuele hallucinaties en gehoorhallucinaties.

I.

Zie inleidende tekst Anthistaminica.

Zw. Zwanegenschapscategorie: A.

Over borstvoeding bij de mens tijdens gebruik van difenhydramine is

onvoldoende bekend.

Zie verder inleidende tekst Anthistaminica.

K. Na orale toediening worden maximale plasmaspiegels binnen 2 uur

bereikt.

Het wordt gemetaboliseerd in de lever en voornamelijk als

metabolieten met de urine uitgescheiden.

De plasmahalftwaardetijd bedraagt ong. 8 uur.

Kan in significante hoeveelheden worden geabsorbeerd na cutane

toepassing bij kinderen met waterpokken.

Ethanolaminederivaat met zwakke tot matig sterke anihistaminerge

werking, een sterke anticholinerge werking en een matig sterke tot

sterke anti-emetische werking.

Door difenhydramine te binden aan chloortheofylline

(difenhydraminetocdaat) heeft men getracht de sedatieve werking te

vermindern. Slaperigheid komt echter nog frequent voor.

Wordt voornamelijk vanwege de sederende werking toegepast bij

kinderen met nachtelijke hoestkrijden.

Zie verder inleidende tekst Anthistaminica en Hoestmiddelen.

Sedert 1946 in de handel (internationaal).

Producten/Synoniemen:  
Benodine

## ANTHISTAMINICA

### Algemene opmerkingen:

Histamine is een lichaamsseigen stof die vrijkomt uit mestcellen in de bronchiën en bloedvaten bij optreden van een directe allergische reactie en daarbij symptomen van bronchoconstrictie, vasodilatatie, kwadafels en juk veroorzaakt. Tevens reguleert het de secretie van maagzuur. Histamine oefent zijn werking uit door aanrijpen op histamine-receptoren.

Histamine-receptoren worden onderverdeeld in  $H_1$ -,  $H_2$ - en  $H_3$ -receptoren. Stof die de  $H_2$ -receptor blokkeren antagoneert de secretie van maagzuur; zij zijn opgenomen in de groep Maagdarminmiddelen.

Secretoreremmende middelen,  $H_2$ -receptorblokkerende antihistaminica.

Stof die de  $H_2$ -receptor blokkeren zijn niet als geneesmiddel in gebruik.

Stof die de  $H_1$ -receptor blokkeren worden veelal aangeduid als

antihistaminica. Vroeger werden de antihistaminica ingedeeld op grond van hun chemische structuur. Tegenwoordig wordt onderscheid gemaakt in antihistaminica van de eerste generatie, de oudere antihistaminica, en de antihistaminica van de tweede generatie.

In het algemeen is de blokkade van de  $H_1$ -receptor competitief; sommige antihistaminica van de tweede generatie vertonen een niet-competitieve remming.

Antihistaminica antagoneert de effecten van histamine op de gladde spieren van de bronchiën, de effecten op de bloedvaten en de effecten op de uitscheiden van de sensorische zenuwen. De werking is symptomatisch.

De oudere antihistaminica hebben een sedierend effect op het centraal zenuwstelsel. De antihistaminica van de tweede generatie onderscheiden zich hiervan doordat zij in therapeutische doses het centraal zenuwstelsel moeilijk bereiken.

### Toepassing:

Symptomatische behandeling of preventie van allergische aandoeningen die berusten op het vrijkomen van histamine, zoals allergische rhinitis en conjunctivitis (zowel seizoengebonden, als niet-seizoengebonden), urticaria en andere dermatosen die berusten op allergie van het directe type (bijvoorbeeld pruritus en oedeem na insectensteek of kwalienbeet), geneesmiddelenallergie en allergie voor voedingsmiddelen.

Bij angioneurotisch oedeem en anafylactische shock kunnen parenterale preparaten worden toegepast, slechts als adjuvans naast epinefrine en suportieve maatregelen.

Chlorcyclizine (in combinatie met cinnazine), difenhydramine, meclozine en promethazine worden toegepast bij reïszlekte, misselijkheid en braken.

Oxomemazine en promethazine worden nog wel toegepast bij hoest. Ketotifen en oxatomide, die tevens een histamine-afgriffiteremmende werking hebben, worden ook toegepast bij de profylaxe van allergisch astma.

#### Contra-indicaties:

Overgevoeligheid voor antihistaminica, vooral voor een chemisch nauw verwant antihistaminicum.

Bij kinderen jonger dan 1 jaar is gebruik van fenothiazinederivaten (gecontra-indiceerd (zie *Bijwerkingen*)).

Bij antihistaminica met een duidelijk anticholinerg effect is voorzichtigheid geboden bij nauwe-kamerhoekglaucoom en prostaathypertrofie met urine-retentie.

Bij de oudere antihistaminica is voorzichtigheid geboden bij deelnemers aan het gemotoriseerde verkeer. Bij antihistaminica van de tweede generatie hoeft hiervoor niet routinematig te worden gewaarschuwd.

#### Bijwerkingen:

De oudere antihistaminica veroorzaken in therapeutische doses zelden ernstige bijwerkingen. De bijwerkingen verdwijnen vaak na gebruik gedurende een paar dagen achtereen. Er is echter een groot individueel verschil in tolerantie.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn suftheid en slaperigheid. Andere uitingen van depressie van het centraal zenuwstelsel zijn duizeligheid, moeheid, apathie, spierzwakte, coördinatiestoornissen, trinitus en dubbeltzien.

Narcotische, restless legs, geelzucht en angio-oedeem zijn gemeld. Toediening van fenothiazinederivaten aan kinderen jonger dan 1 jaar is in verband gebracht met wiegedood.

Paradoxale stimulering van het centraal zenuwstelsel kan ook voorkomen, zoals euforie, nervositeit, verwardheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid, tremoren, tachycardie en verhoogde neiging tot convulsies, vooral bij kinderen en ouderen.

Maagdarmsstoornissen, zoals gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie en diarree kunnen voorkomen. Stoffen met een sterk antiserotonerg effect bevorderen de eetlust.

De meeste oudere antihistaminica kunnen anticholinerge bijwerkingen hebben, zoals droge mond, droge keel, droge neus, hartkloppingen, hoofdpijn, accommodatieverlies en unierentje.

Cutaan gebruik veroorzaakt vaak contactdermatitis, vooral bij gebruik van ethyleendiaminederivaten (tripelenamine) en fenothiazinederivaten (promethazine). Fenothiazinederivaten kunnen bovendien fotosensibilisatie veroorzaken.

Leukopenie, hemolytische anemie en agranulocytose zijn zeer zeldzaam. Antihistaminica van de tweede generatie vertonen veel minder frequent depressie van het centraal zenuwstelsel. Deze stoffen dringen in normale dosering niet of nauwelijks door de bloed-liquorbarrière heen, in individuele gevallen kunnen hogere dan de aanbevolen doses wel sedatieve effecten geven.

Antihistaminica van de tweede generatie vertonen nauwelijks anticholinerge bijwerkingen.

De bijwerkingen van de antihistaminica van de tweede generatie zijn vernield bij de atzonderlijke stoffen.

#### Interacties:

De sedatieve werking kan worden versterkt bij gelijktijdig gebruik van alcohol en andere centraal depressieve stoffen; dit geldt niet voor de antihistaminica van de tweede generatie.

Antihistaminica met een uitgesproken anticholinerg effect kunnen het anticholinerg effect van parasymptatholytica, parasymptatholytische parkinsonsmiddelen, antipsychotica en tricyclische antidepressiva versterken.

Voor interacties van astemizol en terfenadine zie de atzonderlijke stoffen.

#### Zwaangerschap en lactatie:

Van de meeste antihistaminica is onvoldoende bekend over gebruik tijdens de zwaangerschap bij de mens. Toch is met een behoorlijk aantal zwangercategorie A is toegekend.

Geen van de antihistaminica van de tweede generatie heeft

zwangercategorie A.

De meeste antihistaminica gaan in geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Over schadelijke effecten bij de zuigeling is zeer weinig literatuur voorhanden. Behalve voor loratadine ontbreken systematische studies.

In de bijzitter wordt meestal geadviseerd borstvoeding te staken.

#### Bijzonderheden:

Antihistaminica blokkeren de H<sub>1</sub>-receptor selectief en hebben geen effect op de H<sub>2</sub>- en H<sub>3</sub>-receptor. De oudere antihistaminica kunnen ook cholinerge, serotonerge- of α<sub>1</sub>-adrenerge receptoren blokkeren.

Antihistaminica van de tweede generatie hebben nauwelijks effect op deze receptoren.

Er bestaan interindividuele verschillen in effectiviteit en mate van bijwerkingen. Wisselen van middel kan dus zin hebben.

Bij allergische rhinitis en conjunctivitis verminderen of voorkomen de antihistaminica niezen, rinorroe, tranen en erytheem; ze hebben weinig effect op een verstopte neus. Ze worden oraal of nasaal gegeven indien intermitterend klachten bestaan. Bij samengaan van rhinitis en conjunctivitis hoeft in de regel alleen de rhinitis te worden behandeld, omdat dan meestal de conjunctivitis ook verdwijnt.

Bij urticaria verminderen de antihistaminica pruritus en de urticariele laesies. Hierbij worden hoofdzakelijk antihistaminica van de tweede generatie gebruikt of, in acute gevallen, indien een sedierend effect is gewenst, hydroxyzine.

Het effect van cutane toepassing (difenhydramine, tripelenamine) berust op een lokaal anesthesische werking; gezien de kans op sensibilisatie wordt deze toepassing ontreden.

Het effect van sommige antihistaminica bij misselijkheid en braken berust waarschijnlijk op de anticholinerge werking.

Het effect van sommige antihistaminica bij hoest berust waarschijnlijk op de sederende werking.

Antihistaminica hebben enig effect bij lichte symptomen van chronisch astma, maar dit effect is klinisch niet erg belangrijk en hiervoor zijn in het algemeen hogere doses nodig dan voor allergische rhinitis. Zij hebben geen effect bij de acute aanval van astma. Ketotifen en oxatomide, die profylactisch bij allergisch astma worden gegeven, kunnen wel ook een histamine-afgriffiteremmend effect hebben, kunnen wel

antihistaminicum in het algemeen gedurende 1 week van te voren te worden gestopt, in het geval van astemizol betreft het een periode van ten minste 1 maand.

Sommige antihistaminica worden misbruikt door drugsgebruikers. Daarbij kunnen stimulerende effecten optreden, al dan niet met hallucinaties en agressief gedrag.

29 april 2004

9.00 – 12.00 u

- schijf op ieder blad uw naam en nummer collegekaart
- toegestane hulpmiddelen: rekenmachine en tentamenbijlage vandaag uitgereikt
- de te behalen punten staan vermeld achter elke vraag
- geef bij elk antwoord een korte en bondige uitleg

Vraag 1

Onder K. staat vermeld dat cimetidine na orale toediening snel en volledig wordt geabsorbeerd.

- a. Maak een nauwkeurige schets hoe de lading (X-as) van cimetidine afhangt van de pH (Y-as) in het gebied van pH 0 tot 9. (5 ptm)

- b. Zijn de absorptie gegevens in overeenstemming met de fysische-chemische eigenschappen? (5 ptm)

- c. In wel gedeelte van het maagdarmlkanaal zal de absorptie voornamelijk plaatsvinden? Waarom in dat gedeelte en niet in andere delen? (5 ptm)

- d. Wat is first pass effect? Hoe groot is dit effect maximaal voor cimetidine? (10 ptm)

Vraag 2

De orale biologische beschikbaarheid bedraagt ong. 70% (zie tekst).

- a. Leg uit wat orale biologische beschikbaarheid is. Hoe is dit bepaald? (10 ptm)

- b. De maximale plasmaspiegels treden na innemen met voedsel een uur later op vergeleken met de nuchtere maag (zie tekst). Geef een mogelijke verklaring. Heeft dit effect invloed op de biologische beschikbaarheid? (5 ptm)

- c. Middelen die de pH van de maag verhogen (zoals bv. cimetidine), kunnen de biologische beschikbaarheid van nifedipine en nifedipine verhogen (zie tekst). Geef een mogelijke verklaring. (10 ptm)

Vraag 3

- a) Kennelijk zijn de absorptiegegevens en biologische beschikbaarheid van cimetidine relevant. Wat concludeer je hieruit met betrekking tot de remming van de maagzuursecretie? (8 ptm)

- a. Schets in één figuur de log-dosis effect curves van histamine die verkregen worden na toediening van oplopende concentraties van verneveld histamine in zowel gezonde personen als in patiënten met astma. Geef duidelijk aan welke curve bij welke personen hoort. Geef indien nodig een korte toelichting. (10 pt)

Histamine wordt in het ziekenhuis toegepast om de longfunctie van patiënten met ademhalingsklachten te onderzoeken. Hiertoe wordt een oplopende hoeveelheid histamine geïnhaléerd met behulp van een vernevelaar. Ten gevolge van histamine inhalatie ontstaat er een luchtwegvermauwing (bronchocoonstrictie), die gemeten kan worden. De luchtwegvermauwing komt tot stand via  $H_2$ -receptoren. Aan de vorm van de aldus ontstane dosis-respons curve kan men zien of en in welke mate de patiënt overgevoelige luchtwegen heeft. Patiënten met astma zijn overgevoelig voor histamine en reageren dus heftiger op een bepaalde dosis dan gezonde personen. Bij deze experimenten gaat men net zolang door met het vernevelen van oplopende doseringen tot een maximale luchtwegvermauwing is verkregen zonder dat de mensen daar al te lang hinder van ondervinden.

#### Vraag 5

- a) In het lichaam komen naast  $H_2$ - ook  $H_1$ - en  $H_3$ -receptoren voor. Waarop berust de selectieve werking van cimetidine op  $H_2$ -receptoren? (5 pt)
- b) Beschrijf een mechanisme voor de levertoxiciteit die met oxmetidine wordt gevonden. (10 pt)
- c) Wat zou de reden kunnen zijn dat slechts in 1 tot 4 % van de patiënten deze levertoxiciteit wordt aangetroffen? (5 pt)
- d) In de info staat dat cimetidine de spiegel van tricyclische antidepressiva kan verhogen. Welk mechanisme lijkt je daarvoor verantwoordelijk? Berekeneer je antwoord. (5 pt)

#### Vraag 4

- b) Neem de structuur van oxmetidine over en geef erin aan welk deel in ieder geval van belang is voor interactie met de  $H_2$ -receptor. (5 pt)
- c) Geef kort aan waarom de pK-waarde van een farmacon een rol kan spelen bij de volgende processen: 1 oplosbaarheid; 2 membraanpassage; 3 verdeling; 4 receptor binding; 5 hepatische klaring; 6 renale klaring. (6 pt)
- d) Noem minstens 3 redenen waarom men soms een meer lipofiel farmacon, zoals in dit geval oxmetidine, probeert te ontwikkelen. Geef steeds een korte toelichting. (6 pt)

b. Geef in de bij a) gescheerste figuur aan hoe je de  $PD_{25}$  kunt bepalen en wat de grootte van deze parameter zegt over het wel of niet overgevoelig zijn van de luchtwegen. (5 ptm)

Om de effecten van cimetidine en omeprazole te meten worden in gezonde personen de experimenten met verneveling van oplopende concentraties histamine herhaald, echter in aanwezigheid van een vaste hoeveelheid van cimetidine en omeprazole.

c. Schets, in dezelfde figuur als gemaakt bij a), de curves die verkregen worden nadat de experimenten worden herhaald in gezonde personen in de aanwezigheid van cimetidine en omeprazole. Geef duidelijk aan welke curve bij welke stof hoort. Geef indien nodig een korte toelichting. (10 ptm)

#### Vraag 6

Cimetidine wordt grotendeels onveranderd via de urine uitgescheiden. De maximale glomerulaire filtratiesnelheid (= de klaring die maximaal kan optreden via glomerulaire filtratie) is 125 ml/min.

a. Bereken de renale klaring van cimetidine. Verklaar hoe cimetidine wordt uitgescheiden via de nieren rekening houdend met de glomerulaire klaring. (5 ptm)

In de geneesmiddelinformatie van cimetidine staat vermeld dat dit geneesmiddel de renale excretie van procainamide kan verlagen. Procainamide is een anti-arrhythmicum met een smalle therapeutische breedte. Bij toxische spiegel kan een levensbedreigende ritmestoornis ontstaan.

b. Verklaar waarom deze interactie klinisch relevante gevolgen kan hebben. (5 ptm)

c. Geef aan wat de meest waarschijnlijke oorzaak is van deze interactie. Geef een duidelijke toelichting. (10 ptm)

d. Zou de interactie met procainamide ook optreden met omeprazole? Betrek bij je antwoord tevens de fysisch-chemische eigenschappen van omeprazole en cimetidine. (5 ptm)

#### Vraag 7.

Cimetidine wordt als parenterale bolusinjectie toegepast bij een acute ulcus pepticum. De farmacokinetiek kan beschreven worden met een 1-compartiment model. Ga bij de volgende vragen uit van een persoon van 80 kg.

a. Cimetidine kan zowel intramusculair als intraveneus worden gegeven. Verklaar aan de hand van de geneesmiddelinformatie of er een verschil te verwachten is in

de biologische beschikbaarheid van een intramusculaire of intraveneuze toediening. (5 ptm)

b. Bereken de eliminatiehalfwaardetijd van cimetidine bij een persoon van 80 kg. Geef bij de berekeningen duidelijk de eenheden weer. (5 ptm)

c. Bereken de concentratie in het bloed 3 uur na een eenmalige intraveneuze toediening van 200 mg cimetidine bij een persoon van 80 kg. Geef bij de berekeningen duidelijk de eenheden weer. (5 ptm)

d. Bij een nierfunctiestoornis wordt de dosering van cimetidine aangepast. Bij een (lichte) stoornis in de leverfunctie is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Verklaar dit. Hoe zou de dosering van oxmetidine moeten worden aangepast bij een nierfunctie- of leverfunctiestoornis? Ga hierbij ook in op de fysisch-chemische eigenschappen van oxmetidine. (5 ptm)

e. Bereken het verdeelingsvolume van oxmetidine. Verklaar aan de hand van de fysisch-chemische eigenschappen het verschil met het verdeelingsvolume van cimetidine. Komt het verschil overeen met je verwachting? Verklaar. (5 ptm)

### Vraag 8

a. Cimetidine kan de leverdoorbloeding verminderen. Berekeneer wat de invloed is op een aantal farmacokinetische parameters (klarings, halfwaardetijd, verdeelingsvolume) en de plasmaconcentratie van een "high clearance" geneesmiddel (dus hoge extractie ratio) dat door de lever wordt gemetaboliseerd en een geneesmiddel dat ook door de lever wordt geklaard maar met een lage extractie ratio. (8 ptm)

b. Cimetidine inhibeert een aantal CYP-families. Berekeneer in welke mate je een farmacokinetische interactie verwacht met een ander geneesmiddel dat substraat is voor één van die families waarbij de patient slow metaboliser dan wel extensieve metaboliser is voor dat betreffende enzym. Leg ook uit wat de verklaring is voor het feit dat er mensen zijn die slow metaboliser of extensieve metaboliser zijn. (10 ptm)

c. Een patient gebruikt oraal cimetidine. Dit middel wordt volledig door de darm opgenomen. Op een moment wordt hij opgenomen in het ziekenhuis en mag hij niets meer per os hebben (niets via de mond innemen). De ziekenhuisarts wil cimetidine intraveneus toedienen en dezelfde plasma concentraties bereiken als die tijdens de orale inname bestaan. Welke dosis cimetidine (hoeveel procent van de orale inname) dient de arts toe te dienen? (7 ptm)



blok 1.4 (FA-261) 'Geneesmiddel en patient'

bijlage bij tentamen  
april 2004

Algemene formules:

$$k_e = Cl/V_d$$

$$t_{1/2} = 0,693/k_e$$

$$AUC = F \cdot D / Cl$$

Intraveneuze bolus-toediening:

$$C_1 = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$\ln C_1 = \ln C_0 - k_e \cdot t$$

$${}^{10}\log C_1 = {}^{10}\log C_0 - (k_e/2,3) \cdot t$$

$$AUC = C_0/k_e$$

Orale bolus-toediening:

$$C_1 = k_a/(k_a - k_e) \cdot (F \cdot D/V_d) \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$t_{max} = 1/(k_a - k_e) \cdot \ln(k_a/k_e)$$

$$C_{max} = (F \cdot D/V_d) \cdot e^{-k_e \cdot t_{max}}$$

Intraveneus infuus/transcutaan pleister:

$$C_1 = C_{ss} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t})$$

$$C_{ss} = R_{inf}/Cl$$

Meervoudige extravasculaire

toediening:

$$C_{av} = (F \cdot D_m)/(t \cdot Cl)$$

Fysiologische gegevens:

leverdoorbloeding = 80 L/uur

nierdoorbloeding = 60 L/uur

glomerulaire filtratiesnelheid = 7 L/uur

van H<sub>2</sub>-receptoren. H<sub>2</sub>-receptoren zijn zowel in maagslijmvlies als centraal

zenuwstelsel als in bloedvaten aanwezig.

H<sub>2</sub>-antagonisten veroorzaken een afname in volume en concentratie

(waterstofionen en pepsine) van uitgescheiden maagzuur, zowel in rust

(basale zuursecretie) als na stimulatie door voedsel, histamine,

pentagastrine, insuline of cofeïne. Ze hebben geen effect op de

secretie van pancreas of galblaas.

Er zijn aanwijzingen voor een anderszins effect op H<sub>2</sub>-receptoren

waardoor na enige tijd een verminderde werkzaamheid op kan treden.

**Toepassing:**

Bij ulcus pepticum, zoals ulcus duodeni, benigne ulcus ventriculi en

anastomose-ulcus.

Profylaxe en behandeling van ulcus pepticum, veroorzaakt door

behandeling met prostaglandinesynthetaseremmers.

Profylaxe van stress-ulcera bij ernstig zieke patiënten.

Bij lichte tot matig ernstige reflux-oesophagitis.

Bij syndroom van Zollinger-Ellison.

**Contra-indicaties:**

Overgevoeligheid.

Voorzichtigheid is geboden bij nierfunctiestoornis of ernstige

leverfunctiestoornis.

**Bijwerkingen:**

Het afnemen van de zuurgraad in de maag kan aanleiding geven tot

kolonisatie met micro-organismen, bijvoorbeeld met Candida.

Psychische en psychomotorische bijwerkingen, zoals verwardheid kunnen

voorkomen, hoortakelijk bij hoge dosering, bij nierfunctiestoornis, bij

cirrose en bij ouderen. Deze bijwerkingen zijn voornamelijk gemeld bij

gebruik van cimetidine, maar ook bij de overige stoffen.

Enkele gevallen van bradycardie, tachycardie en atroventriculair block zijn

**Interacties:**

Relevant: H<sub>2</sub>-receptorblokkerende stoffen verhogen de pH in de maag

waardoor de absorptie van ketoconazol kan worden verlaagd.

Cimetidine kan door een remmend effect op microsomaal leverenzymen

het metabolisme van andere farmaea vertragen. Dit is vooral van belang

bij carbamazepine, fenytoïne, theofylline en cumarine-derivaten (met

uitzondering van fenprocoumon).

Mogelijk relevant: cimetidine kan de spiegel van tricyclische

antidepressiva, modobemide en bepaalde calciumantagonisten (diltazem,

nifedipine, verapamil) verhogen.

De absorptie van itraconazol kan afnemen door verhoging van de pH van

de maag; er wordt aangeraden itraconazol ten minste 2 uur voor de

H<sub>2</sub>-receptorblokker in te nemen.

Het effect van alprazolam, midazolam en triazolam kan worden verhoogd

en versterkt door cimetidine.

Cimetidine verhoogt de serumconcentratie van de remming van de

tubulaire secretie van creatinine. Verslechtering van de nierfunctie is

echter niet altijd waargenomen.

Cimetidine verskert mogelijk de otoxische bijwerking van erytromycine

(bij hoge doses: reversibel partiel gehoorverlies).

Verder gemeld: door verhoging van de pH in de maag kan bij langdurig

gebruik de respons op orale ijzertherapie worden vermindert.

De absorptie van cyanocobalamine kan worden verminderd door

langdurig gebruik van hoge doses H<sub>2</sub>-receptorblokkerende stoffen.

Antacid kunnen in hoge doses de absorptie van de

H<sub>2</sub>-receptorblokkerende stoffen verlagen. Het effect op de absorptie is

minimaal indien de H<sub>2</sub>-receptorblokkerende stoffen tijdens de maaltijd en

het antacidum 1 uur of meer na de maaltijd wordt ingenomen.

Metoclopramide en propantheline kunnen de absorptie van

H<sub>2</sub>-receptorblokkerende stoffen verlagen.

Cimetidine kan het metaboïsmen remmen van diazepam,

chloridiazepoxide, norazepam, propranolol, metoprolol en labetalol.

Ranitidine bindt zich slechts in geringe mate aan iso-enzymen van het

complex cytochrom P450. In enkele gevallen is remming van het

levertaboïsmen van theofylline gemeld.

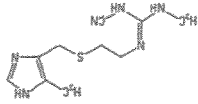
Famotidine, nizatidine en roxatidine hebben geen wisselwerking met

iso-enzymen van het complex cytochrom P450. Er wordt derhalve geen

interactie verwacht met stoffen die door dit systeem worden

gemetaboleerd.

**Cimetidine**



• A02BA01; 0,8 g O.P.

- Ch. 1-cyano-2-methyl-3-[(2-ethylthio)-ethyl]-4-imidazolyl)-methyl]-thio)-ethyl]-guanidine

1. **Gegevens:** ulcus pepticum, behandeling en profylaxe van peptische ulcera ten gevolge van prostaglandinesynthetaseremmers, profylaxe van chronisch recidiverende peptische ulcera, lichte tot matig ernstige reflux-oesophagitis, syndroom van Zollinger-Ellison, klachten door gastro-oesophageale reflux in combinatie met

alginzuur.

Behandeling van symptomen van brandend maagzuur en maagpijn.

Niet geregistreerd: profylaxe van stress-ulcera bij ernstig zieke

patiënten.

1. Zie inleidende tekst H<sub>2</sub>-receptorblokkerende antihistaminica.

2. Voorzichtigheid is geboden bij porfyrie in de anamnese.

**Oral:**

ulcus pepticum: volwassene 800 mg in 1 dosis voor het slapen gaan of na de avondmaaltijd of 400 mg 2x per dag 's morgens en voor het slapen gaan of 200 mg 3x per dag tijdens de maaltijd en 400 mg voor het slapen gaan, gedurende ten minste 4 weken, dosering zo nodig verhogen tot 400 mg 4x per dag; neonaten 10-15 mg/kg lich.gewicht per dag in meerdere doses elke 4-6 uur; kinderen tot 1 jaar 20 mg/kg lich.gewicht per dag in meerdere doses, kinderen van 1-12 jaar 20-25 mg/kg lich.gewicht per dag in meerdere doses elke 4-6 uur.

- \* Cimetidine - diverse fabrikaten
- \* Cimetidinum - INN; Ph. Eur.
- \* Tagamet - SmithKline Beecham F

weken, ter voorkoming van een recidief 400 mg in 1 dosis voor het

slapen gaan;

*prophylaxe van ulcus pepticum*: volwassene 400 mg 1x per dag voor na de avondmaaltijd; 400 mg 2x per dag of 800 mg 1x per dag na de avondmaaltijd, zo nodig 800 mg 2x per dag na het ontbijt en na de avondmaaltijd;

*gastro-oesophagale reflux in combinatie met alginezuur*: volwassene 200-400 mg 4x per dag gedurende 4-8 weken;

*syndroom van Zollinger-Ellison*: volwassene 200 mg 3x per dag tijdens de maaltijd en 400 mg voor het slapen gaan, zo nodig verhogen tot 400 mg 3x per dag tijdens de maaltijd en 400-800 mg voor het slapen gaan;

*hyperaciditeit*: 200 mg, bij onvoldoende effect binnen 1 uur nogmaals 200 mg, max. 400 mg per 4 uur, max. 800 mg per dag;

*prophylaxe van stress-ulcera*: volwassene 200-400 mg elke 4-6 uur. Bij nierfunctiestoornis bij volwassene:

*creatijneclearing* 50-30 ml/min 800 mg per dag in 2-4 doses;

*creatijneclearing* 30-15 ml/min 600 mg per dag in 2-3 doses;

*creatijneclearing* kleiner dan 15 ml/min 400 mg per dag in 1-2 doses.

*intramusc.*: volwassene 200 mg, zo nodig elke 4-6 uur.

*intraveneus*: volwassene 200 mg in 20 ml NaCl-opl. (9 g/l) in minimaal 2 min, zo nodig elke 4-6 uur.

*intraveneus als infusie*: volwassene 100 mg per uur gedurende 2 uur, zo nodig elke 4-6 uur herhalen, met infusiesnelheid van max. 2 mg/kg lich.gewicht per uur;

bij continue infusie gemiddelde infusiesnelheid niet hoger dan 75 mg per uur, max. 2 g per dag.

**Oraal, intraveneus als infusie**: kinderen 1-12 jaar 20-25 mg/kg lich.gewicht per dag in 4-6 doses, tot 1 jaar 20 mg/kg lich.gewicht per dag in 4-6 doses; neonaten 10-15 mg/kg lich.gewicht per dag in 4-6 doses.

Bw. Lichte en voorbijgaande diarree, vermoeidheid, duizeligheid, spierpijn en "rash".

Reversibele alopecia is gemeld.

Gynaecomastie en impotentie komen voor, vooral bij patiënten die gedurende lange tijd in hoge dosering behandeld worden. Stomgen in de spermatogeenese zijn gemeld.

Een aantal gevallen van neutropenie en leukopenie is gemeld, het voorkomen van vertraagde overgevoeligheidsreacties nam toe na 6 weken behandeling.

Bij oudere of ernstig zieke patiënten, die veelal leden aan niensufficiëntie, is reversibele gestelijke verwardheid gemeld.

Na snelle intraveneuze injectie kunnen bradycardie en hypotensie optreden.

Zie inleidende tekst H<sub>2</sub>-receptorblokkerende antihistaminica.

Zie inleidende tekst H<sub>2</sub>-receptorblokkerende antihistaminica.

Lactatbecategorie: Staken.

Zie verder inleidende tekst H<sub>2</sub>-receptorblokkerende antihistaminica.

Maximale plasmaspiegels treden 30-90 min na innemen op de nuchtere maag op, maar treden bij innemen met voedsel ong. 1 uur later op.

Bij jongere patiënten is de absorptie gewoonlijk beter dan bij ouderen.

De werkingsduur kan worden verhoogd door verhoging van de dosis. Hierdoor kan de maagzuursecretie tot 8 uur worden geremd.

De etwibinding bedraagt ong. 20%.

De orale biologische beschikbaarheid bedraagt ong. 70%.

Het passeert de bloed-liquorbarrière.

50-70% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden, ten dele door tubulaire secretie. De rest wordt grotendeels met de urine uitgescheiden in de vorm van de 5-hydroxymethyl- en/of sulfoxidemetabolieten.

De plasmahalftwaardetijd bedraagt ong. 2 uur.

Intraveneuze toediening moet worden vermeden bij cardiovasculaire aandoeningen.

Zie verder inleidende tekst H<sub>2</sub>-receptorblokkerende antihistaminica.

Sedert 1976 in de handel (internationaal).

1688

SECRETIEREMMENDE MIDDELEN

*Algemene opmerkingen:*  
Onder deze groep vallen middelen die in staat zijn de maagzuursecretie te remmen. Ze worden onder andere gebruikt bij de behandeling van ulcus duodeni en ulcus ventriculi en bij het syndroom van Zollinger-Ellison.  
Onder deze groep vallen de H<sub>2</sub>-receptorblokkerende antihistaminica en de protonpompremmers.  
Pirenzepine is door zijn parasymptolische werking in staat de maagzuursecretie te remmen.  
Het prostaglandine misoprostol remt de maagzuursecretie zowel direct als indirect.  
[857]

H<sub>2</sub>-RECEPTORBLOKKERENDE ANTHISTAMINICA

*Algemene opmerkingen:*  
H<sub>2</sub>-antagonisten werken selectief, reversibel en competitief ten opzichte

Vragen 1 + 2 op apart blad maken.

Vraag 1.

a) Onder 3.3.e. wordt gesproken over de biologische beschikbaarheid van I. Waarom kan de tabel op bladzijde 7 (bovenaan) formeel niet gebruikt worden om een uitspraak over de biologische beschikbaarheid te doen?

b) In de tabel bovenaan bladzijde 7 worden gegevens over de relatieve biologische beschikbaarheid opgegeven. Hoe kan men de absolute biologische beschikbaarheid bepalen?

c) Als men aanneemt dat de biologische beschikbaarheid (op AUC-basis) van I in de tabletvorm, suspensie en oplossing gelijk is, kan men dan stellen dat deze verschillende toedieningsvormen therapeutisch equivalent zijn? Motiveer je antwoord.

Vraag 2.

a) Gegevens over de oplosbaarheid van I in verschillende vloeistoffen en onder verschillende pH omstandigheden zijn terug te vinden onder 3.1. I is bijvoorbeeld slecht water oplosbaar bij "neutrale" pH en veel beter in zuur milieu. Verwacht je op basis van deze gegevens problemen met de farmaceutische beschikbaarheid van dit product? Motiveer je antwoord.

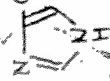
b) Noem twee methoden die men kan gebruiken om de farmaceutische beschikbaarheid vast te stellen. Geef aan wanneer ze beide gebruikt kunnen worden en wanneer slechts een van de twee geschikt is. Hoe zal men de test bij I moeten uitvoeren? Motiveer je antwoord.

Vragen 3 + 4 op apart vel maken.

Vraag 3.

a) Geef aan welke functionele groepen in het astemizol molecuul betrokken zijn bij de 2 genoemde pK overgangen.  
Namen de pH afhankelijkheid van de absorptie snelheidsconstante ( $k_{abs}$ ), ervan gaande dat de absorptie plaats vindt door diffusie over een lipid membraan op Y-as, pH op X-as.  
Astemizol heeft, zoals genoemd in de informatie slechts weinig of geen intrinsieke of sederende activiteit. Vindt je dat in overeenstemming met de sch-chemische gegevens van astemizol? Geef een korte toelichting.

Astemizol bindt aan histamine  $N$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> receptoren.



Geef in de astemizol structuur aan welk deel van het molecuul hoogst waarschijnlijk bij de binding aan de receptor is betrokken.

b) Welke interacties dragen bij tot binding van geneesmiddelen aan eiwitten. Geef van deze interacties ook steeds aan of ze ook bij astemizol van toepassing zijn. Zo ja geef dat aan samen met het type interactie in de structuurformule van astemizol.

c) De binding van astemizol aan eiwitten is tamelijk hoog. Geef aan wat de effecten van eiwitbinding zijn op de volgende farmacokinetische parameters:  $[A]_t$  (Concentratie in plasma direct na i.v. toediening),  $V_d$ ,  $K_{el}$ ,  $K_{tr}$ ,  $K_{ep}$ , biologische beschikbaarheid en AUC. Geef steeds een korte toelichting.

Vraag 5.

a. Noem het belangrijkste biotransformatie-orgaan voor astemizol.

b. Uit welk gegeven blijkt dat dit zo is?

c. Zijn de producten van bovengenoemde biotransformatie uit Fase 2- of Fase 1- reacties afkomstig? Verklaar kort.

d. Verklaar een consequentie hiervan (c.) voor de eliminatieconstante.

e. Noem 2 redenen waarom de dosering van astemizol "beperkt" kan zijn.

Vraag 6.

a. Zou men de uitscheiding van astemizol eenvoudig kunnen beperken. Verklaar kort.

b. Stel dat vraag 6.a. met ja beantwoord zou kunnen worden. Beschrijf kort hoe u te werk zou gaan.

c. Beschrijf kort wat in b. de consequenties zouden zijn voor de klaring.

Vraag 7.

a. Kan astemizol de bloed-hersen barrière goed passeren?

b. Waaruit blijkt dit?

c. Is dat in overeenstemming met uw verwachting?

d. Verklaar kort het antwoord onder c.

Vraag 8.

a. Geef aan of astemizol een wel of niet competitieve agonist of antagonist is.

b. Verklaar kort het antwoord onder a.

c. Beschrijf kort hoe men het antwoord onder a. m.b.v. een experiment afdoende kan aantonen.

Antwoordlijst FSI 12/79

Vraag 1.

- a) de definitie van BB zegt nadrukkelijk: "onveranderd in de circulatie komt"; hier worden ook metabolieten gemeten!
- b) i.v. AUC meten.
- c) verschil biologische beschikbaarheid en "bioavailability": absorptiesnelheidsfactor is niet meegenomen.

Vraag 2.a.

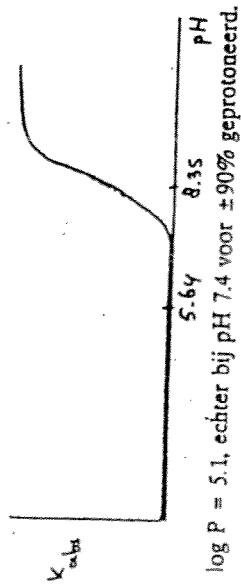
Nee. Bij lage pH neemt de oplosbaarheid sterk toe (maag), dus veel hogere oplosnelheid en de dosis is laag. Aan de andere kant is de verblijftijd in de maag kort na toediening op de nuchtere maag.

Vraag 2.b.

Desintegratie-test en de kooitjes/"paddle" test. Met de desintegratie test zijn alleen goed water oplosbare stoffen te testen. Hier is de stof slecht wateroplosbaar en je weet dus niet of uiteenvallen snelheidsbepalend is. De sterke pH afhankelijkheid van de oplosbaarheid speelt ook nog een rol. Als je desintegratie test bij pH 2 zou uitvoeren zou oplossen wel eens niet meer de snelheidsbepalende stap kunnen zijn. Dit zou je moeten onderzoeken. (Overigens zou er nog een probleem kunnen zijn met de oplostest: de oplosbaarheid van I in water is 10 mg/l. De dosering per table. 10 mg. "Sink" condities zijn op deze manier dus niet te verwezenlijken, tenzij bij zure pH gewerkt wordt).

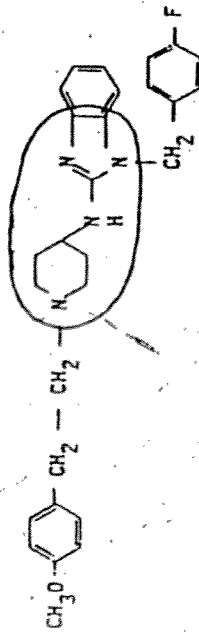
Vraag 3.

- a. De twee alifatische N-atomen
- b.

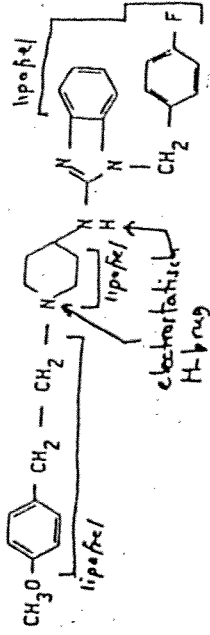


Vraag 4.

a.



b. Zie diktaat p. 36-37.



- c.  $[A]_0 <$  vanwege verdeling;  $V_1 >$ ,  $V_1 = D.F / [A]_0$ ;  $K_{el}$  geen effect, verwaarlozing [plasma];  $K_{el}$  geen effect, is renale klaring constante;  $K_{el} <$ ,  $= K_{el} / V_1$ ; BB geen effect, dat wat aan eiwit is gebonden komt op enig moment in het plasma; AUC geen effect, zie BB.

Vraag 5.

- a. Lever
- b. Uitscheiding in gal
- c. Fase 2-reacties
- d.  $K_{el}$  heel gering
- e. actieve metabolieten enterohepatische kringloop

Vraag 6.

- a. nee, uitscheiding nauwelijks via nieren.
- b. beïnvloeding pH urine
- c. uitscheiding via nieren, klaring groter; door beperking daarvan kleiner.

Vraag 7.

- a. nee
- b. Centraal effect ontbreekt.

Vraag 8.

- a. waarschijnlijk competitieve antagonist
- c. verschuiving van dosis-response-curve naar rechts

OPGAVEN TENTAMEN BLOK 1.4 'GENEESMIDDEL EN PATIENT'

3 mei 2002

9.00 - 12.00 uur

- schrijf op ieder vel uw naam en nummer collegekaart
- toegestane hulpmiddelen: rekenmachine en tentamenbijlage Informatorium
- de te behalen punten staan vermeld achter elke vraag
- succes!

*Miguel*

TENTAMENBLOK 1.4

Algemene formules:

$k_e = Cl/V_d$   
 $t_{1/2} = 0,693/k_e$   
 $AUC = F \cdot D/Cl$   
 $C_{ss} = R_{in}/Cl$   
 $C_1 = C_{ss} \cdot (1 - e^{-k_e t})$   
 $C_{av} = (F \cdot D_m)/(t \cdot Cl)$

Intraveneuze bolus-toediening:

$C_1 = C_0 \cdot e^{-k_e t}$   
 $\ln C_1 = \ln C_0 - k_e \cdot t$   
 ${}_{10} \log C_1 = {}_{10} \log C_0 - (k_e/2,3) \cdot t$   
 $AUC = C_0/k_e$

Meervoudige extravasculaire toediening:

$C_1 = k_a/(k_a - k_e) \cdot (F \cdot D/V_d) \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$   
 $t_{max} = 1/(k_a - k_e) \cdot \ln(k_a/k_e)$   
 $C_{max} = (F \cdot D/V_d) \cdot e^{-k_e t_{max}}$   
 Fysiologische gegevens:  
 leverdoorbloeding = 80 L/uur  
 nierdoorbloeding = 60 L/uur  
 glomerulaire filtratiesnelheid = 7 L/uur

Orale bolus-toediening:

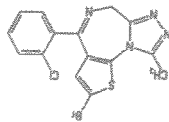
$t_{1/2} = \frac{t_{1/2} - t_{1/2}}{k_e}$   
 $t_R = t_m(1+k')$

$V_d = \frac{C}{Ad}$

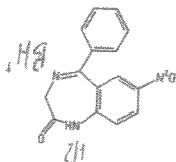
Voor dit farmacaan is belangrijk:  
 lipofiliteit }  
 gebonden / ongebonden }  
 gevolgen }



**Brotizolam**  
 $\log P = 2,79$   
 $pK_a =$  niet bekend  
 $V_d = 0,66$  liter/kg



**Nitrazepam**  
 $\log P = 2,25$   
 $pK_a (BH^+) = 3,2$   
 $pK_a (HA) = 10,8$   
 $V_d = 2$  liter/kg



- N05CD02; 5 mg  $\circ$
- Ch. 5-tenyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
- T. **Geregistreerd:** kortdurende behandeling van slapeloosheid, bepaalde vormen van epilepsie, met name infantiele spasmen met hyposaritmie (syndroom van West) en typische en atypische absences (syndroom van Lennox).
- CI. Zie inleidende tekst Anti-epileptica, Benzodiazepinen en Psychopharmaca, Hypnotica, sedativa en anxiolytica.
- Benzodiazepinen.
- Portyrie in de anamnese.
- D. **Oraal:**  
**slapeloosheid:** volwassenen 2,5-5 mg, zo nodig 10 mg, 5 avonds; kinderen 1-6 jaar 2,5-5 mg, 6-14 jaar 5 mg; bij ouderen en bij lever- of nierfunctiestoornis 2,5-5 mg;  
**epilepsie:** volwassenen 15-30 mg per dag; zuigelingen en kinderen tot 1 jaar 5-10 mg per dag; kinderen 1 tot 15 jaar 15 mg per dag, zo mogelijk in 3 doses.
- Bw. Zie inleidende tekst Anti-epileptica, Benzodiazepinen en Psychopharmaca, Hypnotica, sedativa en anxiolytica.
- I. Zie inleidende tekst Anti-epileptica, Benzodiazepinen en Psychopharmaca, Hypnotica, sedativa en anxiolytica.
- Uitloeking van een aanval van portyrie is gemeld.
- Zw. Zwangerschapscategorie: C.
- Lactatiecategorie: Beperken.
- Zie verder inleidende tekst Anti-epileptica, Benzodiazepinen en Psychopharmaca, Hypnotica, sedativa en anxiolytica.
- K. **Wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd.**  
 Maximale plasmaconcentraties worden na ong. 1,5-2,5 uur bereikt. Bij slaapproblemen duurt de werking 6-8 uur.  
 Bij ononderbroken dagelijks gebruik wordt rond de vierde dag "steady state"-plasmaconcentratie bereikt.  
 De plasma-eiwitbinding bedraagt 85-90%.  
 Het wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd, de belangrijkste metabole is het inactieve 7-acetamidonitrazepam.  
 De gemiddelde eliminatiewaardetijd bedraagt 30 uur en kan bij patiënten met een gestoorde leverfunctie toenemen tot 40 uur.  
 B. De grondstof moet als Opiumwettmiddel behandeld worden, de preparaten niet.
- TX. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.

- N05CD09; 0,25 mg  $\circ$
- Ch. 2-broom-4-(2-chloor-tenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f]1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]diazepine
- CI. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.
- Oraal: volwassenen 0,25 mg, 5 avonds; gedurende enkele dagen, max. 2 weken; bij ouderen en bij lever- of nierfunctiestoornis 0,125 mg.
- Bw. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.
- I. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.
- Zw. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.
- K. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid ong. 70%; maximale plasmaconcentraties worden na 1-2 uur bereikt. De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 92%. Wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliëten zijn het 1-methylhydroxy- en het 4-hydroxyderivaat; de 1-methylhydroxymetabolië wordt als glucuronide met de urine uitgescheiden. Deze metaboliëten dragen slechts weinig tot de werking bij.  
 De eliminatiewaardetijd bedraagt 3-6 uur bij jonge gezonde personen, ong. 9 uur bij ouderen, 7-8 uur bij nierfunctiestoornis (creatinineklaring kleiner dan 15 ml/min) en ong. 13 uur bij patiënten met levercirrose.  
 De eliminatiewaardetijd van de belangrijkste metaboliëten bedraagt ong. 3-6 uur.  
 B. De grondstof moet als Opiumwettmiddel behandeld worden, de preparaten niet.
- TX. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.

- Lendormin - Boehringer Ingelheim
- Producten/Synoniemen:  
 Brotizolamum - INN
- 1980
- K. **Wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd.**  
 Maximale plasmaconcentraties worden na ong. 1,5-2,5 uur bereikt. Bij slaapproblemen duurt de werking 6-8 uur.  
 Bij ononderbroken dagelijks gebruik wordt rond de vierde dag "steady state"-plasmaconcentratie bereikt.  
 De plasma-eiwitbinding bedraagt 85-90%.  
 Het wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd, de belangrijkste metabole is het inactieve 7-acetamidonitrazepam.  
 De gemiddelde eliminatiewaardetijd bedraagt 30 uur en kan bij patiënten met een gestoorde leverfunctie toenemen tot 40 uur.  
 B. De grondstof moet als Opiumwettmiddel behandeld worden, de preparaten niet.
- TX. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.

Producten/Synoniemen:  
 Nitrazepamum - INN; Ph. Eur.  
 • Mogadon - Roche

### Vraag 1

- a. Op welke groepen hebben de pKa waarden van nitrazepam betrekking? (5ptn)
- b. Schets het verloop van de lading (Y-as) van het nitrazepam molecuul als functie van de pH in het traject van 0 tot 14 (X-as). (10ptn)

c. Noem minstens 4 eigenschappen/lotgevallen, die in de tekst genoemd worden, waarvoor de ladingstoestand van nitrazepam direct of indirect van belang is. Geef daarbij steeds een korte toelichting hoe de ladingstoestand de betreffende eigenschap/lotgeval beïnvloedt. (8ptn)

d. Maak een schetsje van het reversed phase HPLC chromatogram van nitrazepam bij pH 7,0 (dode tijd 2,5 min, capaciteitsfactor is 1). Geef ook aan hoe het chromatogram verandert als de pH van het loopmiddel verandert van 7,0 naar 2,0. Geef een korte toelichting. (7ptn)

### Vraag 2

a. Verklaar waarom nitrazepam en brotizolam snel en volledig worden geabsorbeerd. (5ptn)

b. Welk proces, optredend na orale inname van een tablet nitrazepam, is snelheidsbepalend in het biologisch beschikbaar komen van het farmacon? (10ptn)

c. De biologische beschikbaarheid van brotizolam is gegeven (zie tentamenbijlage). Verwacht je voor nitrazepam een grotere of kleinere biologische beschikbaarheid. Beargumenteer je antwoord. (10ptn)

### Vraag 3

a. Noem de verschillende lichaamscompartimenten waar farmaca zich over kunnen verdelen. In welke zullen (zal) met name de concentratie van nitrazepam relatief hoger zijn? (15ptn)

b. Is het verschil in verdeelingsvolume tussen brotizolam en nitrazepam in overeenstemming met de gegeven fysisch-chemische eigenschappen? Geef een korte toelichting. (5ptn)

De tekst meldt voor nitrazepam "lactatiecategorie: beperken". Moedermelk bestaat uit ca 5% vet geëmulgeerd in een eiwitrijke waterige fase waarvan de pH waarde ca 0,2-0,4 lager is dan die van het bloedplasma.

c. Maak aannemelijk dat nitrazepam in deze lactatiecategorie is ingedeeld door te beschrijven hoe nitrazepam in de moedermelk terecht komt en hoe het zich daar verder verdeelt. (10ptn)

d. Maak een onderbouwde kwantitatieve schatting van de verhouding van de concentratie nitrazepam in moedermelk als geheel vergeleken met de vrije concentratie in plasmaswater. Daarbij mag je binding aan moedermelk eiwitten buiten beschouwing laten en neem je  $\log P$  (water/vet) = 2 voor nitrazepam. (10ptm)

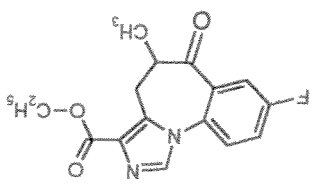
Vraag 4  
 Het werkingsmechanisme van brotizolam en nitrazepam berust op het aangrijpen op benzodiazepine bindingsplaatsen op GABA-receptoren in de hersenen. Door binding van benzodiazepinen aan deze plaatsen, neemt de affiniteit van de lichaamseigen stof GABA voor de GABA-receptor toe. Binding van GABA aan de receptor zorgt voor opening van de chloridiekanelen, waardoor hyperpolarisatie van de celmembranen en vervolgens remming van de neuronen optreedt.  
 Om de werking van nitrazepam te testen, worden hersencellen (neuronen) geïsoleerd uit een proefdier. Bekend is dat deze cellen de GABA-receptor bevatten. Men heeft een opstelling gemaakt, waarin hyperpolarisatie van de celmembranen van de hersencellen gemeten kan worden.

a. Men brengt neuronen in bovenvermelde opstelling. Na het toevoegen van verschillende stoffen meet men de mate van hyperpolarisatie. De volgende experimenten worden uitgevoerd:

- I meten van hyperpolarisatie na toediening van GABA
- II meten van hyperpolarisatie na toediening van GABA en nitrazepam

Schets in I figuur de log-dosis effect curves zoals die verkregen worden na uitvoering van experiment I en experiment II. Geef duidelijk aan welke curve bij welk experiment hoort. (10ptm)

b. De experimenten worden herhaald, maar dan in de aanwezigheid van flumazenil. Schets in de figuur van vraag a de curves die nu worden bepaald, zowel in aan- als afwezigheid van flumazenil. De werking van flumazenil staat vermeld in de geneesmiddelinformatie bij 'toxicologie', het heeft bijgaande structuur. (10ptm)



c. Brotizolam wordt in veel lagere dosering toegepast (zie tentamenbijlage). Noem minstens drie redenen waarom de dosering van nitrazepam en brotizolam verschillend kan zijn. Ga zo mogelijk voor elke genoemde reden na of het op basis van de informatietekst aannemelijk is dat die reden significant bijdraagt aan het verschil in dosering. (15ptm)

**Vraag 5**

- a. Verklaar waarom brotizolam grotendeels veranderd via de nieren wordt uitgescheiden. (5ptn)
- b. Beschrijf in grote lijnen hoe in het algemeen het metaboლისeringsproces in de lever verloopt. Geef aan welke elementen uit je beschrijving specifiek van toepassing zijn op het metaboლისisme van brotizolam. (10ptn)
- c. Wat zou ernstiger consequenties hebben voor de therapie met brotizolam, een leverstoornis of een nierstoornis? Beargumenteer je antwoord. (10ptn)

**Vraag 6**

Bij een benzodiazepine intoxicatie wordt flumazenil gebruikt (zie geneesmiddel-informatie). De gebruikelijke intraveneuze dosering van flumazenil is 3 ml van een 0,1 mg/ml oplossing. De farmacokinetiek van flumazenil kan beschreven worden met een 1-compartiment model. Het  $V_d$  van flumazenil is 70 liter. De eliminatiethalfwaardetijd is 50 minuten.

- a. Bereken de eliminatiesnelheidsconstante van flumazenil. (5ptn)
- b. Bereken de klaring van flumazenil. (5ptn)
- c. Bereken de concentratie in het bloedplasma direct na toediening van flumazenil volgens de gebruikelijke dosering. (5ptn)
- d. Bereken de concentratie flumazenil 3 uur na eenmalige toediening van de gebruikelijke dosering. (10ptn)

TENTAMEN OPGAVEN F.S.I. 10 juli 2000, 14.00 – 17.00 uur

Aanwijzingen:

1. Schrijf je volledige naam en inschrijvingsnummer op het eerste vel. Schrijf je naam en tentamennummer op alle andere vellen die je inlevert.

Maak de volgende combinaties op aparte bladen: blad 1 opg. 1+2, blad 2 opg. 3+4 en blad 3 opg. 5/mg. Het werk wordt door verschillende docenten nagekeken. Niet correct inleveren kan vertraging in het vaststellen van de uitslag tot gevolg hebben.

2. De tentamenuitslag wordt naar verwachting na ± 3 weken bekend gemaakt. Het tentamen ligt vanaf dat moment gedurende 3 weken, na telefonische afspraak ter inzage bij Dr N.J. de Mol (kamer Z709, tst 6989).

3. Lees de vragen goed. Geef korte en bondige antwoorden. Licht wel ieder antwoord kort toe en geef geen ongevraagde informatie.

4. Voor iedere vraag krijg je maximaal 25 punten, een eventuele bonus verkregen uit de tussentoetsen wordt in de uitslag verrekend.

5. Leg ter identificatie je collegekaart op tafel in de rechterbovenhoek.

Algemene formules:

$$AUC = D \cdot F / CI$$

$$t_{1/2} = 0,693 / k_{el}$$

$$k_{el} = CI / V_D$$

Intraveneuze bolus-toediening:

$$C_1 = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$\ln C_1 = \ln C_0 - k_{el} \cdot t$$

$$10 \log C_1 = 10 \log C_0 - (k_{el} / 2,303) \cdot t$$

Extravasculaire bolus-toediening:

$$C_1 = k_a / (k_a - k_{el}) \cdot (F \cdot D / V_D) \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$t_{max} = 1 / (k_a - k_{el}) \cdot \ln(k_a / k_{el})$$

$$C_{max} = (F \cdot D / V_D) \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{max}}$$

Intraveneus infuus:

$$C_1 = C_{ss} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot t})$$

$$C_{ss} = R_{in} / CI$$

Meervoudige extravasculaire

toediening:

$$C_{av} = (F \cdot D_m) / (r \cdot CI)$$

Fysiologische gegevens:

leverdoorbloeding = 80 L/uur

nierdoorbloeding = 60 L/uur

glomerulaire filtratiesnelheid = 7 L/uur

63. 4c. 2c) 3c) 7d)

Vraag 1.

- a) In de informatietekst rond chloorpromazine op blz. 4 staat vermeld onder K, dat de biologische beschikbaarheid na orale toediening slechts ong. 32% is ten opzichte van intramusculaire toediening. Tevens wordt aangegeven onder de 'Aanvullende gegevens' dat de absolute biologische beschikbaarheid 32% is ( $F=32\%$ ). Wat is je conclusie aangaande de biologische beschikbaarheid na intramusculaire toediening?  $AUC_{oral} > AUC_{i.m.}$
- b) Chloorpromazine wordt ook wel rectaal toegeëind. Noem een belangrijk voordeel van deze toedieningsweg. ~~Rectaal~~ ~~MDK~~ ~~rect.~~

- c) Zowel chloorpromazine als haloperidol worden volgens de informatietekst na orale toediening goed geabsorbeerd. Waar (d.w.z. in welk(e) maagdarmlkanaal-segment (en)) wordt het merendeel van de toegeënde dosis geabsorbeerd? Leg uit waarom. *Alteer beter in dunne darm*

Vraag 2.

- a) Hoe groot is - in geval van haloperidol - minimaal de farmacologische beschikbaarheid? Licht uw antwoord toe.  $\neq B = B_B - verlen$

- b) Geef aan wat naar uw mening de snelheidsbepalende stap is bij het in de bloedbaan beschikbaar komen van chloorpromazine na inname van een tablet. Geef aan door welke tekstgegevens u zich hebt laten leiden bij het geven van uw antwoord. *First-pass-effect*

- c) Na intramusculaire toediening van haloperidol worden maximale plasmaspiegels bereikt na ong. 20 minuten. Als echter de decanoaat-vorm (d.w.z. langketenige vetzuur-ester) wordt gebruikt, worden maximale plasmaspiegels pas na 3-9 dagen bereikt. Hoe kan dit verschil worden verklaard? *verschillen in vetzuren, duur van de werking*

Maak de vragen 3+4 op een apart blad

Vraag 3.

- a) De fysisch-chemische eigenschappen van psychofarmaca dienen aan speciale eisen te voldoen. Waarom is dat? *loof* *keed-keren*

- b) Voldoen chloorpromazine en haloperidol aan de bovengenoemde eisen? Geef een korte toelichting. *loof* *en ple* *beeld goed*

- c) Het chloorpromazine in chloorpromazine is belangrijk voor activiteit (zie de tekst op pag. 2). Leg uit waarom het chloorpromazine het beschreven effect heeft. Zou een methylgroep op dezelfde positie ook voldoen? Geef en korte toelichting. *loof* *tegen* *in + evolk*

Vraag 4.

- a) Verklaar in termen van de betrokken moleculaire interacties waarom veel psychofarmaca die een interactie aangaan met D<sub>2</sub>-receptoren, ook aangrijpen op adrenerge, histamine en serotonerge receptoren.

b.  $\checkmark$  Neem de structuren van dopamine, chloorpromazine en haloperidol over en geef in elk van de structuren aan welk deel van het molecuul in ieder geval bij interacties met de  $D_2$ -receptor is betrokken. Geef een korte toelichting hoe je tot je keuze komt. Geef ook aan met welk type moleculaire interactie het betreffende deel van het ligand aan de receptor bindt. N.B. Het gaat dus niet om alle interacties die in principe mogelijk zijn, maar interacties die specifiek met de  $D_2$ -receptor optreden. *alle 3 de interacties*

c.  $\checkmark$  Er zijn meerdere subtypen receptoren voor dopamine ( $D_1$  t/m  $D_5$ ). Deze receptoren herkennen elk specifieke agonist moleculen, die niet of veel minder aan de andere subtypen dopamine receptoren binden. Hoe zou je het feit, dat het dopamine molecuul in staat is te binden aan verschillende subtypen  $D$ -receptoren, kunnen verklaren?  $\checkmark$

Maak de vragen 5 t/m 8 op een apart blad

Vraag 5.

De verdeelingsvolumina van chloorpromazine en haloperidol zijn beiden groot (zie de geneesmiddel informatie). Ook binden beide farmaca goed aan plasma-eiwitten.

a. Bereken de verdeelingsvolumina van beide farmaca voor een volwassen persoon van 70 kg. Leg uit hoe het kan dat de verdeelingsvolumina groter zijn dan het fysieke lichaamsvolume. *22 L/mq  $\approx$  18 L/mq*

b. Zou je op basis van de fysisch-chemische gegevens van beide farmaca een groot  $V_d$  volume verwachten? Licht je antwoord toe. *Ja  $V_d$   $\rightarrow$   $V_d$   $\rightarrow$   $V_d$*

c. Is er een relatie tussen de mate van plasma-eiwitbinding en het verdeelingsvolume? Licht je antwoord toe. *Ja  $V_d$   $\rightarrow$   $V_d$   $\rightarrow$   $V_d$*

N.B. Plasma-eiwitbinding van 98% betekent dat 98% van het farmacon dat aanwezig is in het plasma gebonden is aan plasma-eiwitten.

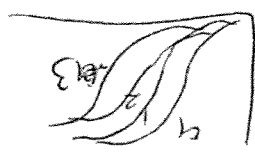
d.  $\checkmark$  Waarom wordt minder dan 1% van deze farmaca in de onveranderde vorm met de urine uitgescheiden (tekst onder K)? Geef een korte toelichting waarin je ook aandacht besteedt aan de onderliggende processen bij renale klaring.

Vraag 6.

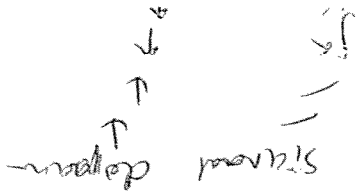
Chloorpromazine en haloperidol zijn beiden 'klassieke' of 'typische' antipsychotica ('high potency'). In de geneesmiddel informatie, onder het paragraafje *interacties*, wordt aangegeven dat 'De dopaminerge werking van levodopa en bromocriptine kan worden vermindert' door het gebruik van deze 'high-potency'-antipsychotica.

a. Beschrijf kort het werkingmechanisme van de bovengenoemde geneesmiddelen waarin je aangeeft aan welke receptor(en) deze farmaca binden, of het receptoragonisten of antagonist zijn, of deze farmaca aanzetten tot een signaaltransductieproces en wat het uiteindelijke effect is. Doe dit overzichtelijk, bijvoorbeeld in een tabel.

Schets in één figuur log-dosis-effect curves van de  $D_2$ -receptor na interactie met:

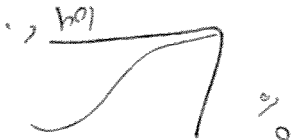


7  
 x  
 x  
 x  
 ago  
 cute  
 cute



Geef in de schets duidelijk aan met bovengenoemde nummers op welke situatie een curve slaat.

2. chloorpromazine
3. dopamine + haloperidol
4. dopamine + levodopa



Vraag 7.

Chloorpromazine wordt op verschillende manieren gedoseerd en toegevend.

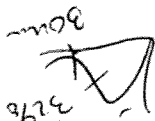
- a. Bij hardnekkige hik kan chloorpromazine eenmalig als bolus i.v. toegevend worden.  $C_0 = \frac{D}{V_d}$   
Bereken de concentratie in het bloedplasma direct na toedienen. Ga hierbij uit van een volwassen persoon van 70 kg.  $2,4 \rightarrow 2,2 \rightarrow 20 \rightarrow 1,4 \text{ mg/L}$
- Bereken ook de concentratie in het bloedplasma 4, 8 en 24 uur na i.v. bolustoediening.

Vanaf welk tijdstip zal orale vervolgtodiening ongeveer gestart moeten gaan worden?

Licht je antwoord toe.  $N_2$   $u_{0,5}$   $u_{0,7}$   
(N.B. er wordt geen exacte berekening van het tijdstip gevraagd).

c. Twee psychotische patiënten met hetzelfde gewicht, waarvan één patient een ernstige leverfunctiestoornis heeft, worden behandeld met een gelijke eenmalige orale dosis chloorpromazine. Geef aan of de ernstige leverfunctiestoornis effect heeft op de volgende farmacokinetische parameters:  $k_a$ ,  $k_e$ ,  $CL_{VD}$  en AUC. Geef steeds een korte toelichting.

d. Maak in één figuur een schets van de plasmaconcentratie – tijdcurves van deze twee psychotische patiënten, waarbij het effect op de kinetische parameters in overeenstemming is met je antwoord op vraag 7c.



Vraag 8.

a. Hoe kan verklaard worden dat parkinsonisme (= het optreden van op de ziekte van Parkinson gelijkkende bewegingsstoornissen) bij therapeutische doses van haloperidol vaker optreden dan bij equivalente doses van chloorpromazine? *anti cholinergie vermindert parkinsonisme*

Parkinson gelijkkende bewegingsstoornissen) bij therapeutische doses van haloperidol vaker optreden dan bij equivalente doses van chloorpromazine? *anti cholinergie vermindert parkinsonisme*

b. Orthostatiese hypotensie is een bijwerking van chloorpromazine. Op welk farmacologisch mechanisme berust deze bijwerking? Wat is een gevaar van deze bijwerking, met name bij oudere patiënten?

c. Een patient met schizofrenie gebruikt chronisch haloperidol. Welke van de onderstaande middelen is/zijn bij hem gecontra-indiceerd? Licht het antwoord kort toe.

1. een parasympatholyticum *→ vermindert anticholinergie*
2. een dopamine-agonist *= meet dopamine ontgevoel*
3. een dopamine-antagonist die niet in het centrale zenuwstelsel doordringt. *meet niet het CSF! maar*

*alle*



## ANTIPSYCHOTICA: CHLORPROMAZINE EN HALOPERIDOL

**Algemene opmerkingen:**  
De groep Antipsychotica wordt op de volgende wijze ingedeeld naar

chemische structuur:

1. fenothiazinederivaten
2. thioxanthenederivaten
3. butyrofenonderivaten
4. difenylbutylpiperidinederivaten
5. benzamidederivaten
6. overige stoffen.

De antipsychotische werking van deze stoffen berust waarschijnlijk hoofdzakelijk op blokkade van centrale dopamine(D<sub>2</sub>-)receptoren.

Dze receptorblokkade treedt snel in evenals de werking van antipsychotica bij acute opwindingsstoestanden. Andere symptomen van een psychotische aandoening, waren en denkstroomissen verbeterd.

Antipsychotica worden ook wel neuroleptica genoemd welke term duidt op neurologische effecten (extrapyramidale bijwerkingen) van deze middelen.

Ook wordt een onderscheid gemaakt in sterk werkende ("high potency") antipsychotica die een selectieve antidopaminerge werking op de dopaminereceptor hebben en zwak werkende ("low potency") antipsychotica waarbij de antidopaminerge werking minder selectief is ten opzichte van effecten op andere receptoren.

Clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon, sertindol, sulpiride, ziprasidon en zotepine worden ook wel atypische antipsychotica genoemd. Deze term wordt gebruikt voor antipsychotica waarbij equivalente antipsychotische effectiviteit de kans op extrapyramidale bijwerkingen kleiner is dan bij andere antipsychotica. Dit kan worden veroorzaakt door een afwijkende verhouding van de mate van blokkade van verschillende typen dopaminereceptoren, door een andere verdeling over het centrale zenuwstelsel of doordat tevens serotonine(5HT<sub>2</sub>-)receptoren worden geblokkeerd.

Antipsychotica anders dan atypische antipsychotica worden daarbij klassieke of typische antipsychotica genoemd.

**Toepassing:**  
Antipsychotica kunnen worden toegepast bij aandoeningen met psychotische symptomen:

1. Bij functionele psychosen waaronder niet-affectieve psychosen (schizofrenie, reactieve psychosen, waansstoornis) en affectieve psychosen (manie, psychotische depressie, schizoaffectieve stoornis).

2. Bij symptomatische psychosen indien behandeling van een organische oorzaak of andere behandelingsmogelijkheden onvoldoende effect hebben.

3. Bij ernstige gedragsstoornissen bij dementiërenden en geestelijk gehandicapten.

Verder worden antipsychotica toegepast bij acute opwindingsstoestanden, Droperidol en haloperidol worden toegepast als anti-emeticum. Vooral chlorpromazine en haloperidol worden toegepast bij hnk en bij bepaalde evenwichtsstoornissen indien andere middelen onvoldoende effectief zijn. Het gebruik van antipsychotica als co-analgeticum bij chronische pijnklachten is dubieus.

**Contra-indicaties:**  
Overgevoeligheid.  
Gebruik van fenothiazinederivaten is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar wegens een mogelijk verband tussen het gebruik van een fenothiazine en wiegedood.

Voorzichtigheid is geboden bij de ziekte van Parkinson, bij epilepsie en organische hersenbeschadiging (vooral bij clozapine en fenothiazinederivaten) en bij leverfunctiestoornis.

Bij stoffen met een  $\alpha_1$ -receptorblokkerende werking en/of bij fenothiazinederivaten is voorzichtigheid geboden bij cardiovasculaire aandoeningen.

Bij stoffen met een anticholinerge werking is voorzichtigheid geboden bij acuut nauwe-kameroecglaucoom en verhoogde intra-oculaire druk, bij pylorusstenoze en bij mictiestoornissen al dan niet ten gevolge van prostaathyperfofie.

Voorzichtigheid is geboden bij deelnemers aan het gemotoriseerde verkeer, vooral bij antipsychotica met een sederende werking.

**Bijwerkingen:**  
Veel voorkomende bijwerkingen van antipsychotica zijn extrapyramidale stoornissen die samenhangen met de antidopaminerge werking door blokkade van dopamine D<sub>2</sub>-receptoren in het nigrostriatale systeem. Tot de extrapyramidale bijwerkingen worden gerekend acute dystonien, parkinsonisme en acathisie die voorkomen met een incidentie van 10-50%, het rabbit-syndroom dat voorkomt met een incidentie van 2-10%, tardieve dyskinesien die voorkomen met een incidentie van ong. 15% en tardieve dystonie die voorkomt met een incidentie van ong. 2%. Acute dystonien treden in de eerste dagen van de behandeling op of bij dosisverandering, vooral bij jonge mannen en bij dehydratie of hypoparathyreoïdie en minder bij antipsychotica met een anticholinerge werking. Cocainegebruik lijkt ook een risicofactor te zijn voor het optreden van acute dystonien. Ter preventie van acute dystonien wordt de dosering zeer langzaam verhoogd en bij risicogroepen worden soms profylactisch parasympatholytica gegeven.

Parkinsonisme met symptomen van hypokinesie en rigiditeit en soms tremor en speekselvloed en acathisie met symptomen van bewegingsdang en onrust beginnen na enkele dagen tot weken, vooral bij hoge doses en minder bij antipsychotica met een anticholinerge werking.

Het rabbit-syndroom dat bestaat uit bepaalde kauwbevingen treedt na weken tot maanden in.

Bij optreden van parkinsonisme, acathisie of het rabbit-syndroom is dosisverlaging aangewezen en zo nodig wordt behandeld met parasympatholytica. Acathisie wordt ook behandeld met propranolol of benzodiazepinen.

Tardieve dyskinesien treden een half tot 3 jaar na het begin van de behandeling in of na dosisreductie en hangen mede samen met de cumulatieve dosis die is toegediend. Het inlassen van medicatievrije perioden heeft echter een averechts effect.

Het risico op tardieve dyskinesie is groter bij ouderen, bij vrouwen en mogelijk ook bij affectieve psychosen en psychosen ten gevolge van organische beschadiging. Parasympatholytica kunnen de symptomen verergeren.

Bij dosisverhoging van het antipsychoticum verdwijnen de symptomen aanvankelijk, maar komen later in een ernstiger vorm terug. Bij staken aan de behandeling verdwijnen de symptomen zeer langzaam en zijn bij een deel van de patiënten irreversibel.

Tardieve dystonie kan intreden na een aantal jaren behandeling met antipsychotica, lijkt ernstiger bij jonge patiënten en kan irreversibel zijn na staken van de behandeling. Hoge doses parasympatholytica hebben enig effect op tardieve dystonie.

Bij atypische antipsychotica zoals clozapine, risperidon en sulpiride lijkt het risico op extrapyramidale bijwerkingen kleiner te zijn.

Met een incidentie van ong. 1% kan zich binnen 2 weken na aanvang van een behandeling met antipsychotica het maligne neuroleptisch syndroom ontwikkelen met koorts, spierrigiditeit en andere extrapyramidale verschijnselen, bewustzijnsverandering, vegetatieve veranderingen zoals tachycardie, bloeddruksschommelingen en overmatige zweten en verhoogde serumcreatininefosfokinaseactiviteit.

Het syndroom is moeilijk te diagnosticeren maar kan onbehandeld fataal aflopen; het sterftecijfer is 4-14%. Bij optreden van het syndroom moet de behandeling direct worden gestaakt en maatregelen worden genomen voor herstel van de vocht- en elektrolytbalans en cardiovasculaire functies en voor afkolling. Er wordt soms behandeld met parasympatholytica en benzodiazepinen, bij ernstige vormen met anticholinerga, bromocriptine en danтролеен. Na herstel kan de behandeling met antipsychotica voorzichtig worden hervat. Sedering komt vooral voor bij stoffen met een antihistaminerge of  $\alpha_1$ -receptorblokkerende werking, in het bijzonder bij chlorpromazine, chlorpromazine, clozapine, periciazine, pipamperon en thioridazine, kunnen orthostatische hypotensie, duizeligheid en hartkloppingen optreden. De kans hierop is groter bij cardiovasculaire aandoeningen en bij ouderen. Via  $\alpha_1$ -receptorblokkade kunnen ook oververschilligheid en ejaculatiestoornissen optreden.

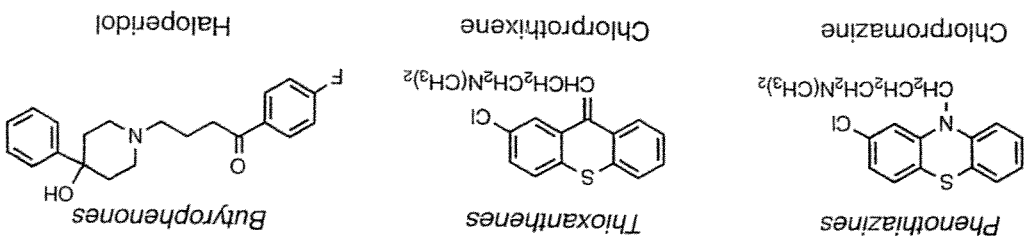
**Interacts:**

Parasympatholytica kunnen de werking van antipsychotica verzwakken  
 waarschijnlijk mede door vermindering van de absorptie. Ook kan een  
 versterkt anticholinerg effect optreden en kunnen de symptomen van  
 tardieve dyskinesie worden verergerd bij combinatie van  
 parasympatholytica en antipsychotica met anticholinerge werking.  
 Antipsychotica en  $\beta$ -receptorblokkerende stoffen kunnen elkaars effect  
 versterken door remming van elkaars metabolsme.  
 De dopaminerge werking van levodopa en bromocriptine kan worden  
 verminderd.  
 Antipsychotica en tricyclische antidepressiva kunnen elkaars effect  
 versterken, waarschijnlijk door remming van elkaars metabolsme. Ook  
 kan additie van anticholinerge effecten optreden.

De werking van epinefrine wordt verzwakt door antipsychotica met een  
 $\alpha_1$ -receptorblokkerende werking.  
 Lithiumzouten en chloorpromazine kunnen elkaars serumspiegel verlagen.  
 Ook zijn enkele gevallen van ernstige neurotoxiciteit gemeld bij  
 combinatie van lithiumzouten en antipsychotica bij acute manie.  
 combinatie van chloorpromazine en pethidine is hypotensie en sterke  
 centrale depressie opgetreden.  
 De bioedspegel van antipsychotica kan worden verhaagd door  
 barbituraten, waarschijnlijk ten gevolge van enzyminductie in de lever.  
 Antipsychotica kunnen de bloeddrukverhogende werking van  
 guanethidine verminderen, mogelijk door blokkering van de opname in  
 adrenerge neuronen.  
 De sedatieve werking van alcohol en andere centraal-depressieve stoffen  
 kan worden versterkt.

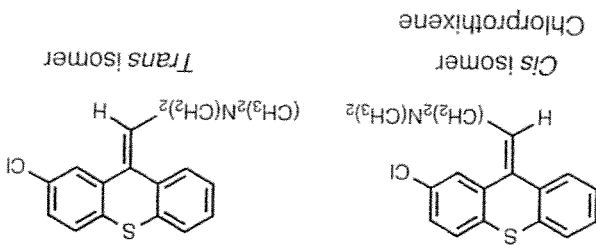
**DRUGS USED IN THE TREATMENT OF PSYCHOSES**

Several classes of drugs are effective in the treatment  
 of psychoses. They are mostly used in the therapy of schizo-  
 phrenia, organic psychoses, the manic phase of manic-  
 depressive illness, and other acute or chronic idiopathic  
 psychotic illnesses. They are also indicated in major  
 depression with psychotic features. Currently the most  
 important chemical classes of drugs having antipsychotic  
 or neuroleptic activity are the phenothiazines, thioxan-  
 thenes, and butyrophenones.



**Interactions of Phenothiazines and Thioxanthenes with Dopamine Receptors**

How do the phenothiazines, which are complex, multi-  
 ringed structures, interact with the receptor for dopa-



mine or norepinephrine? Examination of the x-ray struc-  
 tures of chlorpromazine and dopamine in what is  
 assumed to be the preferred conformation shows that  
 these two structures can be partly superimposed

Such studies provide clues as to the molecular  
 mechanism and site of action of the phenothiazines. In  
 the preferred conformation of chlorpromazine, its side  
 chain tilts away from the midline toward the chlorine-  
 substituted ring. When thioxanthenes derivatives that con-  
 tain an olefinic double bond between the tricyclic ring  
 and the side chain are examined, it can be seen that such  
 structures can exist in either the *cis* or *trans* isomeric con-  
 figuration. The *cis* isomer of the neuroleptic chlorpro-  
 thixene is several times more active than both the *trans*

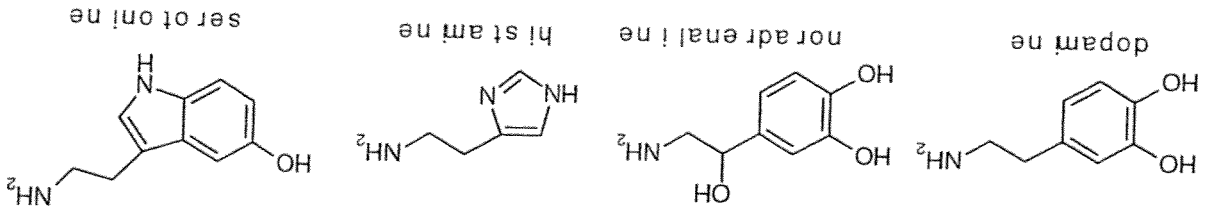
The chlorine atom on ring *a* is responsible for impart-  
 ing asymmetry to this molecule, and the tilt of the side  
 chain toward the ring containing the chlorine atom indi-  
 cates an important structural feature of such molecules.  
 Compounds lacking a chlorine atom are, in most cases,  
 inactive as neuroleptic drugs. In addition to the ring *a*  
 substituent, another major requirement for therapeutic  
 efficacy is that the side chain amine of phenothiazines  
 contains three carbons separating the two nitrogen atoms  
 . . . It should be borne in mind  
 that the side chain of dopamine possesses unlimited flexi-  
 bility and unrestricted rotation about the  $\beta$ -carbon-  
 phenyl bond. Thus, information concerning the confor-  
 mational requirements of both dopamine and the dopa-  
 mine receptor can be obtained from such drugs.

isomer and the compound obtained from saturation of  
 the double bond. Structure D in Figure 12-11 shows the  
 nonsuperimposability with dopamine of a possible con-  
 former of chlorpromazine that would be predicted to be  
 inactive.

**Long-Acting Neuroleptics**

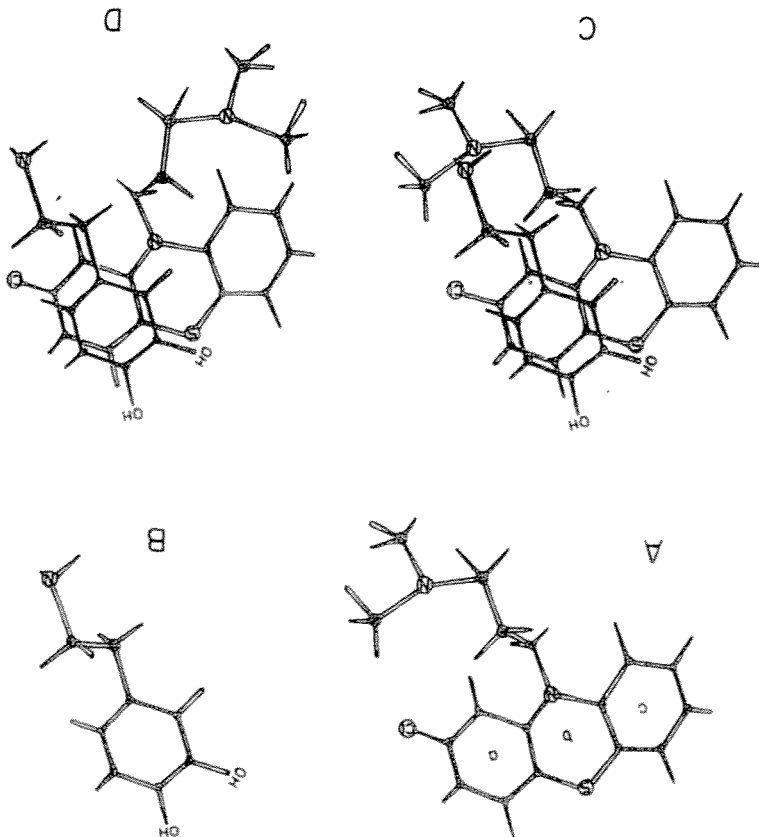
The duration of action of many of the neuroleptics with a free OH can be considerably prolonged by the preparation of long-chain fatty acid esters. Thus, fluphenazine decanoate and fluphenazine enanthate were the first of these esters to appear in clinical use and are longer acting with fewer side effects than the unesterified precursor. The ability to treat patients with a single intramuscular injection every 1 to 2 weeks with the enanthate or every 2 to 3 weeks with the decanoate ester means that

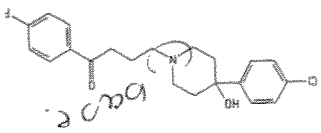
problems associated with patient compliance to the drug regimens and with drug malabsorption can be reduced. Long-acting forms of other phenothiazine, thioxanthene, and butyrophenone derivatives are also available. Only the fluphenazine esters are available in the United States, but other long-acting phenothiazines and thioxanthenes are marketed in other countries.



Onder de algemene opmerkingen staat dat antipsychotica naast dopamine receptoren ook kunnen aangrijpen op  $\alpha_1$ -adrenerge-, histamine- en serotonerge receptoren. Hieronder vind je de structuren van de natuurlijke agonisten van deze receptoren.

Conformations of chlorpromazine (A), dopamine (B), and their superposition (C), determined by x-ray crystallographic analysis. The a, b, and c in (A) designate rings. D shows another conformation in which the alkyl side chain of chlorpromazine is in the *trans* conformation (ring a and amino side chain), which is not superimposable on dopamine. (Adapted from A. S. Horn and S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 68, 2325[1971].)





Haloperidol

gafelaten  
 DH < LC  
 gdf ongetilssueterci

- N05AA01: 0,1 g p
- N05AA01: 0,3 g O.R
- Ch 2-chloor-10-(3-dimethylamino-propyl)-tenothiazine
- T. Zie inleidende tekst Antipsychotica.
- CI. Zie inleidende tekst Antipsychotica.
- D. Oraai:

bij psychosen: volwassenen 1-20 mg per dag, zo nodig verhogen tot 60 mg per dag of meer; kinderen en ouderen aanvankelijk 0,5-1 mg per dag, onderhoudsdosering bij ouderen 2-4 mg per dag;  
 bij hik: volwassenen 5-10 mg per dag;  
 bij braken: volwassenen tot 1,5 mg per dag, bij braken als bijwerking van opioïden tot 15 mg per dag in 2-4 doses;  
 als adjuvans bij matige tot ernstige pijn: volwassenen 0,5-2 mg per dag in 2-4 doses.  
 Intramusc.:  
 (-):  
 bij acute psychosen: volwassenen 5-10 mg, zo nodig na 30-60 min herhalen, max. 60 mg per dag;  
 bij hik: volwassenen 2 mg gevolgd door orale toediening;  
 profylaxe en behandeling postoperatieve misselijkheid en braken: volwassenen 1-2,5 mg elke 2 uur;  
 bij braken: volwassenen 2,5 mg per keer;  
 (als decanoaat):  
 bij psychosen: volwassenen aanvankelijk 10-15 x de orale dagdosering (als decanoaat):  
 elke 4 weken, veelal 25-75 mg, max. 100 mg; bij ouderen aanvankelijk 12,5-25 mg; vervolgens verhogen met 50 mg tot een optimaal therapeutisch effect is bereikt, onderhoudsdosering veelal 20x de orale dagdosering elke 4 weken, bij lichte psychosen veelal 50-150 mg; bij zware psychosen tot 300 mg elke 4 weken; bij dose hogere dan 300 mg kan verkorting van het injectie-interval overwogen worden.

Zw. Zwangerschapscategorie: C.  
 Gaat in zodanige hoeveelheden over in de moedermelk dat bij de zuigeling zuigeling sedate en lethargie kunnen optreden.  
 Lactatiecategorie: Staken.  
 Zie verder inleidende tekst Antipsychotica.  
 Wort na orale toediening goed geabsorbeerd, maar vanwege het grote "first pass"-effect is de biologische beschikbaarheid na orale toediening toediening slechts ong. 32% ten opzichte van intramusculaire toediening. Maximale plasmaspiegels worden 2-4 uur na orale toediening bereikt.  
 De werking begint na orale toediening binnen 30-60 min en houdt 4-6 uur aan. Na rectale toediening begint de werking meestal later en houdt 3-4 uur aan.  
 92-97% wordt aan plasma-eiwitten gebonden.  
 Passeert de bloed-liquorbarrière waarbij concentraties in de liquor hoger zijn dan in het plasma.  
 Chlopropromazine wordt omgezet in de lever in actieve en niet-actieve metabolieten, die met de urine en via de gal met de feces worden uitgescheiden. Minder dan 1% wordt in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden.  
 De plasmaplasmahalfwaardetijd bedraagt 16-37 uur.  
 De therapeutische plasmaspiegel bedraagt 30-100 µg/l.  
 De therapeutische plasmaspiegel bedraagt 2-20 µg/l.  
 Heeft ten opzichte van de antidepressivumwerking een sterke α<sub>1</sub>-receptorblokkerende en antihistaminergie werking en een matig α<sub>2</sub>-receptorblokkerende en antihistaminergie werking.  
 Zie verder inleidende tekst Antipsychotica.  
 Sedert 1951 in de handel (internationaal).

Aanvullende gegevens chlopropromazine  
 pK<sub>a</sub> = 9,3  
 log P = 5,35  
 F = 32%  
 CI = 8,6 mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>  
 Vd = 21 L·kg<sup>-1</sup>  
 t<sub>1/2</sub>(eliminatie) = 30 uur  
 effectieve concentratie 30-350 ng/mL  
 toxische concentratie 750-1000ng/mL

K.  
 Wort na orale toediening goed geabsorbeerd. Vanwege het "first pass"-effect is de biologische beschikbaarheid na orale toediening 60-70%. Maximale plasmaspiegels worden na orale toediening binnen 2-6 uur bereikt, na intramusculaire toediening na ong. 20 min.  
 Na intramusculaire toediening van het decanoaat worden maximale plasmaspiegels na 3-9 dagen bereikt, daarna nemen de spiegels af met een halfwaardetijd van ong. 3 weken. "Steady state"-plasmacentraties worden binnen 2-4 maanden bereikt. Ong. 92% wordt aan plasma-eiwitten gebonden. Wordt hoofdzakelijk in de lever omgezet in verschillende metabolieten. De metaboliet hydroxyhaloperidol zou enige farmacologische activiteit hebben.  
 Wordt in onveranderde vorm en in de vorm van metabolieten uitgescheiden met de urine (40%) en met de feces (60%). Ong. 1% wordt in onveranderde vorm en in de vorm van metabolieten uitgescheiden met de urine. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ong. 24 uur na orale toediening en ong. 21 uur na intramusculaire toediening.  
 De therapeutische plasmaspiegel bedraagt 2-20 µg/l.  
 Heeft ten opzichte van de antidepressivumwerking een relatief zwakke α<sub>1</sub>-receptorblokkerende werking en een te verwazen antihistaminergie, anticholinergie en antidepressivumwerking.

Ch 4-[4-(p-chloor-tenyl)-4-hydroxy-piperidino]-4'-fluor-butylrofenon  
 T. Zie inleidende tekst Psychopharmaca, Antipsychotica.  
 CI. Zie inleidende tekst Psychopharmaca, Antipsychotica.  
 D. Oraai:

8b) je hebt dan niet te maken met 'n first pass effect opwete.

g) dunne darm

9a) na orale toediening is de BB 60-70% BB:FB-verlies

dus de FB is minimaal 60-70% of groter (want elke nega invloed op de FB heeft 'n fete oor een nega invloed op de BB.

8b)  $\log P = 5,35$  heel lipofiel  
- snelheidsbepalende stap uiteenvalen = als stof zeer hydrofiel is en dus niet uiteenvalt  
- snelheidsbepalende stap oplossen = als stof slecht oplost hydrofiel is

snelheidsbepalende stap is oplossen

7c niet volledig

7c Decanoaatvorm = langketenige vetzuurster

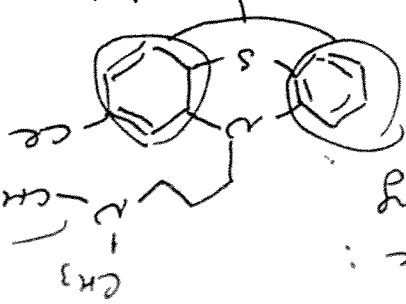
8a) De anti-psychotica die gegeven zijn hebben een werking dat berust is op blokkade v. cerebrale dopamine (D2-receptoren). Om dit te kunnen bereiken zou de stof dus de bloed-hersesbarriere moeten kunnen passeren. Een fysisch-chemische eigenschap dat vereist wordt is dus dat 't farmacon lipofiel moet zijn (en ongeladen) 't farmacon + bloedhersen-barriere passeren zou die dus lipofiel moeten zijn. De 2 stoffe zijn beide lipofiel en kunnen door de bloed-hersesbarriere.

met volleys  
3c)

Het  $\alpha$ -atoom zorgt voor de asymmetrie v.h. molecuul en de 'hilt' v.d. zwaarte naar de ring dat 't  $\alpha$ -atoom bevat  
 CH<sub>3</sub> groep van "dat niet" => geen cis-conformatie => inactieve "chlorpromazine"

5 4b.

chlorpromazine: N in benzering  
 door proton opnemen => geladen => elektrische aantrekking



vld waaswacht

haloperidol



door elektrische aantrekking

8 5.

chlorpromazine

$$vd = 21 \frac{kg}{L} \times 30 ug = 1470 L$$

Haloperidol

$$vd = 18 \frac{kg}{L} \times 70 ug = 1260 L$$

De vd's zijn groter dan de fysieke lichaamsvolume omdat deze farmaea goed aan plasma-eiwitten bindt, waardoor de vd groter wordt.

5b

5

Ja, want hoe groter de  $\log P$  des de grotere  $U_d$  en hebben deze farmaca dus grote  $U_d$

7bd

Omdat 92% v.d. farmaca gebonden is aan plasma eiwitte worden ze niet gefiltreerd in de glomerulus, waardoor er dus maar minc dan 10% uitgeschieden wordt  $\rightarrow$  Deze medecijn kan dan niet gebonden aan eiwitte

6a.

levo-dopa / bromocriptine

10

receptoren (antagonist) signal-schakel

2 receptor agonist wel

2 receptor antagonist niet.

7a

8

$$C_0 = \frac{\text{dosis}}{V_d} = \frac{50 \cdot 10^{-6} \text{ kg}}{21.70} = 2,4 \cdot 10^{-6} \text{ kg/L}$$

$$C_0 = 2,4 \cdot 10^{-6} \text{ kg/L} = 2,4 \text{ mg/L}$$

$$k_{el} = \frac{t_{1/2}}{0,693} = \frac{0,693 / 30}{0,693} = 0,0231 \text{ min}^{-1}$$

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

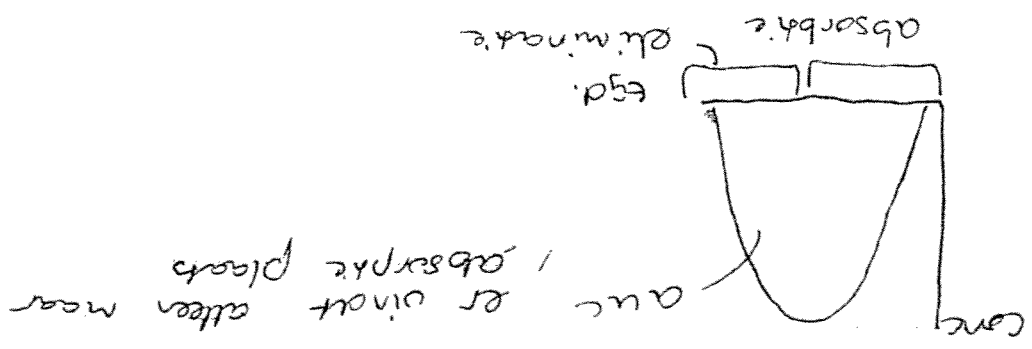
$$C(4 \text{ uur}) = 34 \cdot e^{-0,0231 \cdot 4} = 31 \text{ mg/L}$$

$$C(8 \text{ uur}) = 34 \cdot e^{-0,0231 \cdot 8} = 28 \text{ mg/L}$$

$$C(24 \text{ uur}) = 34 \cdot e^{-0,0231 \cdot 24} = 20 \text{ mg/L}$$

7d

8



3) 8c.

~~Chlorpromazine~~

algemeen a B bij farma ca.

info uit bijwerkingen in de bijlage

minder zijn

Omdat chlorpromazine een matige, sterke anticholinerge werking heeft zal + parkinsonisme

cholinerge werking heeft, zal bij haloperidol vaker te parkinsonisme voortkomen

Omdat Haloperidol een te verwaarlozen anticholinerge werking

heeft dus en kan minder worden bij antipsychotica met anticholinerge werking

Parkinsonisme kan veroorzaakt worden door

8)

mine genaakt

8a) Bij acute v. Parkinson wordt weinig dopa-



# Aanvulling op 't tentamen.

diffusie  
↑  
proces

opslagfunctie.

3c) opst geslagen in vet en komt daar langzaam

uit en kan pas daarna geneutraliseerd worden  
't wordt ook in 't vetweefsel (intramusculair)  
geïnjicteerd

3c) shikstof is posi en Ca is enigszins nega nega

en die trekken elkaar aan en dat zorgt voor  
de conformatie  
die CH<sub>3</sub>-groep wordt niet aangetrokken dus  
die zal die conformatie niet hebben  
De cis-conformatie wordt bevestigd door de  
positieve lading

4c) ~~ruimtelijke~~ Hoe kan 1 molecuul verschillende

ruimtelijke conformaties herkennen.  
Dopamine heeft conformateerigheid, kan verschil-  
lende vormen aannemen

6b) 2) chlorpromazine antagonist => gebreut niet

3) antagonist wordt competitief als ze op elkaar  
lijken qua structuur. Die 2 lijken op elkaar =>  
competitief => verschuiving naar rechts.

4) ~~low dopa doet niet~~ wordt opgevoerd door  
~~dopamine~~ wordt ook als antagonist gene dus  
conc antagonist want wordt meer dus bij bij  
kleinere conc dus lijn naar links

7d. elve parameter by C heeft effect op effect-  
curve

Ka = verpde

Ke = verpde. wordt kleiner dus t<sub>1/2</sub> wordt groter.

de ontlaag

id verandert niet

AUC zal toemenen