

Vraag 1 Hartfalen

Mevrouw T. (69 jaar) lijdt aan hartfalen ten gevolge van atriumfibrilleren. Zij wordt behandeld met de onderstaande geneesmiddelen:

1. verapamil (Calciumantagonist)
2. furosemide (lisdiureticum)
3. enalapril (ACE-remmer)
4. spironolacton (aldosteronantagonist)

a. Leg uit hoe atriumfibrilleren kan leiden tot hartfalen (0,3 pnt).

De neef van mevrouw T. is student farmacie en heeft net blok FA-204 gevolgd. Hij ziet de geneesmiddelen van zijn tante en vindt de toepassing van de calciumantagonist hier heel vreemd: een negatief inotroop middel is toch erg onlogisch bij een patiënt met deze cardiale aandoeningen!?

b. Leg uit wat het probleem zou kunnen zijn met een negatief inotroop middel bij mevrouw T. (0,2 pnt).

c. Toch is voor de keuze voor verapamil ook wel wat te zeggen. Welk effect van dit middel kan juist heel nuttig zijn voor deze patiënt? (0,2 pnt)

d. Het RAAS heeft *op lange termijn* een ongunstige invloed op de ontwikkeling van hartfalen. ACE-remmers verlagen onder meer de afterload en verbeteren zo de hemodynamiek. Welk ander effect is vooral van belang voor de gunstige invloed die deze middelen op de prognose van hartfalen hebben? (0,3 pnt)

Vraag 2 RAAS

De afgifte van renine uit het juxtaglomerulaire apparaat staat onder invloed van verschillende factoren. Wat zal de invloed zijn van de onderstaande geneesmiddelen op de renine-afgifte? Vermeld ook kort het mechanisme waardoor dit effect (dus beïnvloeding van de renine-afgifte) tot stand komt:

a. hydrochloorthiazide (een thiazidediureticum) (0,2 pnt)

b. metoprolol (beta-1-antagonist) (0,2 pnt)

Losartan wordt in het Farmacotherapeutisch Kompas aangeduid als een "Selectieve type 1 angiotensine II-receptor-(AT₁-)antagonist". In deze bron is verder te lezen: "*Bij bilaterale stenose van de arteriae renalis¹ (...) dient men rekening te houden met (acute) achteruitgang van de nierfunctie.*"

¹vernauwing van de arteriën die beide nieren van bloed voorzien

c. Wat is de achtergrond (het mechanisme) van deze waarschuwing? (0,3 pnt)

d. Enalapril is een "ACE-remmer". Een van de belangrijkste bijwerkingen van dit middel is hyperkaliëmie. Verklaar het ontstaan van deze bijwerking. (0,3 punten).

Vraag 3

Bij stabiele angina pectoris worden vaak nitraten ingezet als aanvalsbehandeling. Volgens farmacistudent Jaap verbeteren nitraten het coronaire zuurstofaanbod.

- Ben je het hiermee eens? Geef een korte toelichting. (0,2 pnt)
- Wat is de belangrijkste werking van nitraten bij angina pectoris? (0,3 pnt)

Er zijn verschillende nitraten en verschillende toedieningsvormen van nitraten beschikbaar. Een veel gebruikt nitraat is de oromucosaal toegediende nitroglycerinespray.

- Leg uit waarom nitroglycerine niet geschikt is voor orale toediening. (0,2 pnt)

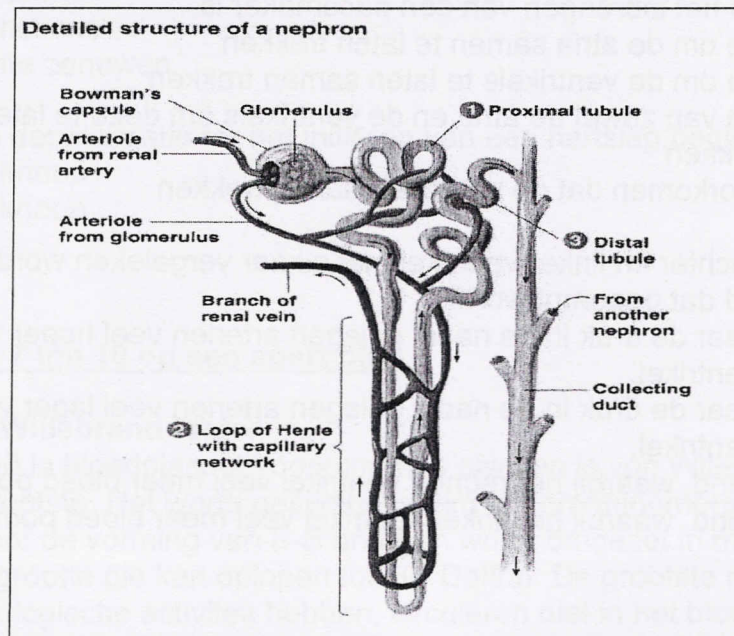
Een beginnend arts belt je op met de vraag of nitraten ingezet kunnen worden als langdurige profylactische behandeling bij Angina Pectoris. Hij vraagt zich af of bètablokkers geschikter zijn en wanneer nitraten ingezet kunnen worden.

- Wat adviseer je deze arts en waarom? (0,3 pnt)

Maak vragen 4 t/m 6 op een apart blad

Vraag 4

- Hieronder zie je een schematische weergave van een nefron. Neem schematisch de tekening over en geef van de volgende groepen diuretica in je tekening aan waar zij aangrijpen: *lisdiuretica*, *thiazidediuretica*, en *aldosteronantagonisten*. Beschrijf bovendien kort hun werkingsmechanisme. (0.5pnt)



Bron afbeelding: <http://www.cic-caracas.org/departments/science/images/08nephron1.jpg>

- b. Geef in je tekening aan waar zich het Juxtaglomerulaire apparaat bevindt. Beschrijf hoe het is betrokken bij het reguleren van de bloeddruk? (0.5pnt)

Vraag 5

Neem het juiste antwoord over op je antwoordvel. Elk onderdeel 0.2 pnt

1. De hartslag wordt geïnitieerd door
 - a) Het CNS
 - b) Het verbindingssysteem in het hart
 - c) Het sympatische zenuw stelsel
 - d) Het sympatische en parasympatische zenuwstelsel
2. Welke van de volgende is geen vasodilator
 - a) angiotensine II
 - b) atrial natriuretic factor (ANF)
 - c) nitric oxide (NO)
 - d) nitroglycerine
3. De hoeveelheid bloed die achter blijft in het hart na contractie noemt men
 - a) eind-diastolisch volume
 - b) eind-systolisch volume
 - c) isovolumetrisch ventrikulair relaxatie volume
 - d) stroke volume
4. Het doel van het inbrengen van een pacemaker is
 - a) Stimulatie om de atria samen te laten trekken
 - b) Stimulatie om de ventrikels te laten samen trekken
 - c) Stimulatie van zowel de atria en de ventrikels om deze te laten samentrekken
 - d) Om te voorkomen dat de ventrikels samentrekken
5. Indien het rechter en linker ventrikel met elkaar vergeleken worden dan is het volume bloed dat gepompt wordt
 - a) Gelijk, maar de druk in de naast gelegen arterien veel hoger voor het rechter ventrikel.
 - b) Gelijk, maar de druk in de naast gelegen arterien veel lager voor het rechter ventrikel.
 - c) Verschillend, waarbij het rechter ventrikel veel meer bloed pompt per slag.
 - d) Verschillend, waarbij het linker ventrikel veel meer bloed pompt per slag.

Vraag 6

Neem het juiste antwoord over op je antwoordvel. Elk onderdeel **0.2 pnt**

1. Tijdens de excitatie-contractie koppeling komt het calcium dat de contractie veroorzaakt door opening van
 - a) voltage-gevoelige calcium kanalen in het sarcoplasmatisch reticulum
 - b) calcium-gevoelige kanalen in het sarcoplasmatisch reticulum die de calcium hebben opgenomen uit de extracellulaire vloeistof
 - c) door de T-tubuli die alle beschikbare calcium binden
 - d) door calmoduline binding van Calcium

2. Parasympatische zenuwen zijn betrokken bij
 - a) vasoconstrictie van de meeste arteriën
 - b) vasodilatatie van de meeste arteriën
 - c) over het algemeen geen effect op arteriën
 - d) vasoconstrictie en vasodilatatie van bijna alle arteriën

3. Welke orgaan heeft naar alle waarschijnlijk capillairen die permeabel zijn voor eiwitten?
 - a) hersenen
 - b) nier
 - c) hart
 - d) lever

4. Actie potentialen kunnen zich verspreiden van de ene hartspiercel naar de andere hartspiercel door
 - a) Tight junctions
 - b) Interneuronen
 - c) Gap junctions
 - d) Afferente zenuwen

5. De initiële depolarizatie for het initiëren van een hartslag begint bij
 - a) de AV knoop
 - b) de SA knoop
 - c) CNS
 - d) Aorta

Maak vragen 7 t/m 10 op een apart blad

Vraag 7 Von Willebrand factor

Van de ca. 200 in bloedplasma voorkomende eiwitten is von Willebrand factor een van de grootste. Het wordt gesynthetiseerd in een monomere vorm, die vervolgens door de vorming van S-S bruggen wordt omgezet in multimeren met een molecuulgrootte die kan oplopen tot 10^7 Dalton. De grootste multimeren, die de hoogste biologische activiteit hebben, circuleren niet in het bloed, maar bevinden zich in karakteristieke opslagorganellen in endotheelcellen. Bij

stimulering van het endotheel wordt de inhoud van deze organellen in de circulatie uitgescheiden.

- a. Welke fysiologische functie(s) heeft von Willebrand factor en welke moleculaire interacties zijn daarvoor van belang? **(0,3 ptn)**
- b. Doordat het endotheel als bron van von Willebrand factor fungeert, heeft het in principe een stollingsbevorderend ("procoagulant") effect. Vind je dit een voor de hand liggende functie van de vaatwand? Motiveer je antwoord. **(0,3 ptn)**
- c. Beschrijf tenminste vier andere mechanismen waarmee het endotheel het bloedstelpingsproces beïnvloedt. Zijn deze effecten pro- of anticoagulant? **(0,4 ptn)**

Vraag 8 Dabigatran versus Warfarine

Op 6 december 2009 werden tijdens het 51^e congres van de American Society of Hematology in New Orleans de resultaten gepresenteerd van de studie "*Dabigatran etexilate versus Warfarin in the treatment of Venous Thromboembolism*". Het gepubliceerde samenvatting van deze presentatie meldt:

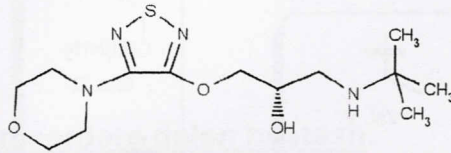
In dit onderzoek werden 2539 patiënten met acute Veneuze TromboEmbolie (VTE) ingesloten. Alle patiënten werden gedurende 5-11 dagen behandeld met heparine (ongefractioneerd of laag-moleculair gewicht). Vervolgens werden de patiënten gerandomiseerd over 2 groepen: 1274 van hen kregen gedurende 6 maanden een standaard dosis van een nieuw middel, dabigatran etexilaat, terwijl de overige 1265 op de gebruikelijke wijze met warfarine behandeld werden. Tijdens deze 6 maanden trad in de dabigatran groep bij 30 patiënten een recidiverende VTE op, tegenover 27 in de warfarine groep. In de dabigatran groep traden 207 bloedingen op, tegenover 280 in de warfarine groep. Op basis van deze minimale verschillen luidde de conclusie: "*Fixed-dose dabigatran etexilate is as effective and safe as warfarin in the treatment of acute VTE*".

Beantwoord naar aanleiding van deze samenvatting de volgende vragen:

- a. Wat is veneuze trombo-embolie (VTE)? **(0,2 pnt)**
- b. Beschrijf van zowel dabigatran als warfarine waarop het antistollend effect van deze middelen berust. Welke voor- of nadelen zouden de beweegreden voor bovenstaand onderzoek geweest kunnen zijn? **(0,3 pnt)**

- c. In deze studie werden de VTE patiënten eerst enkele dagen met heparine behandeld. Wat is het werkingmechanisme van heparine? (0,2 pnt)
- d. Waarom werden de patiënten in deze studie niet direct met dabigatran of warfarine behandeld? Motiveer je antwoord. (0,3 pnt)

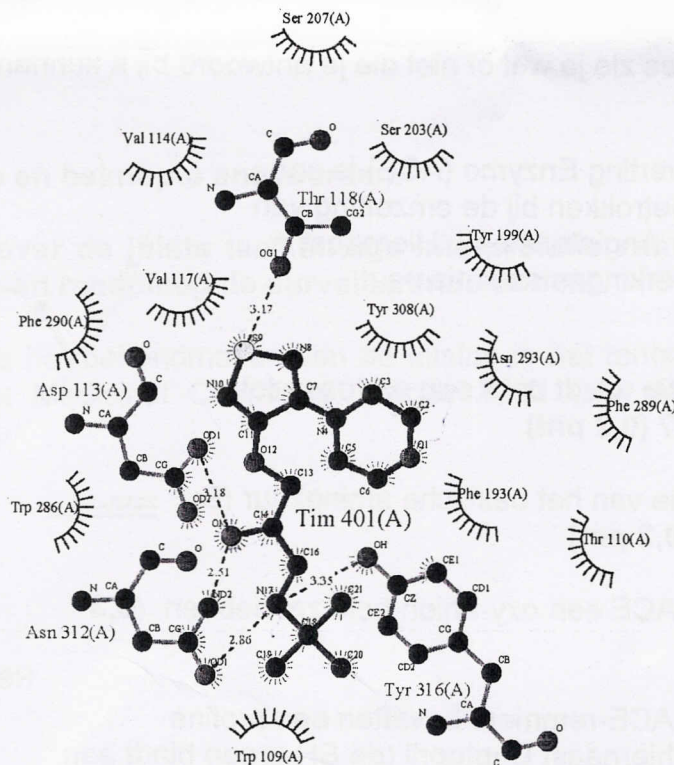
Vraag 9 Receptoren



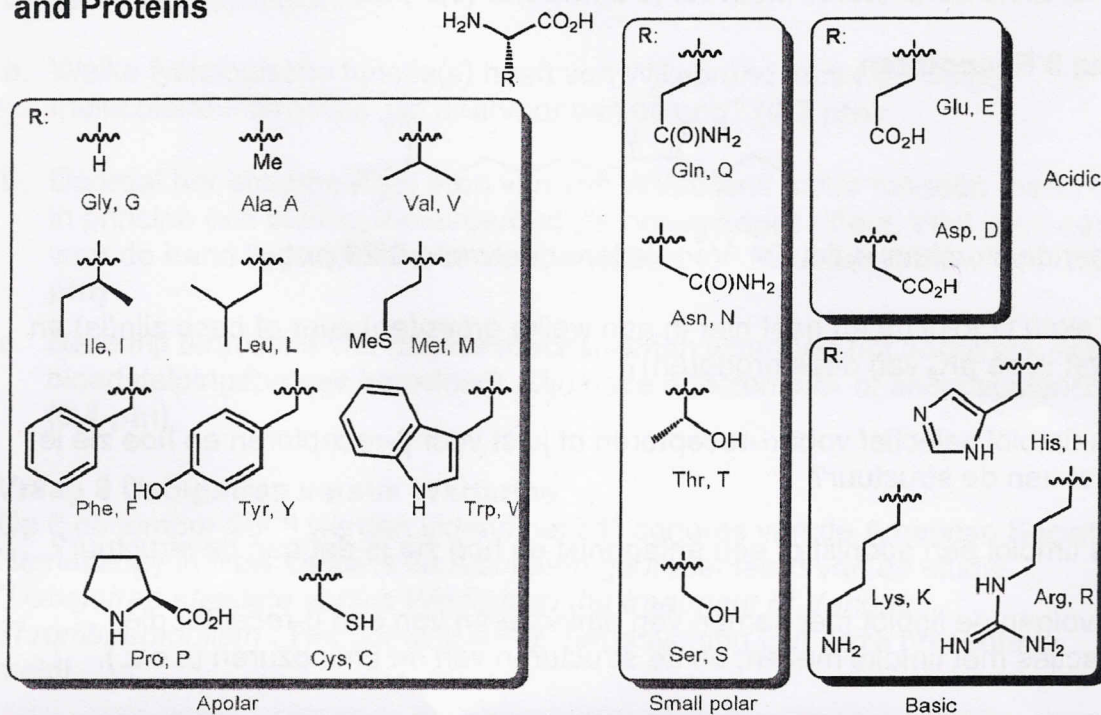
Bijgaande structuur is timolol. Voor iedere deelvraag 0.25 pnt.

- a. Teken timolol na en geef hier in aan welke groep(en) zuur of base zijn(is) en wat is de pK_a van deze groep(en)?
- b. Is timolol selectief voor α -receptoren of juist voor β -receptoren en hoe zie je dat aan de structuur?
- c. Is timolol een agonist of een antagonist en hoe zie je dat aan de structuur?

Hier volgen de ligplot met namen van aminozuren van een β -receptor die interacties met timolol maken, en de structuren van de aminozuren (z.o.z.).



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



d. Welke interacties zie je wel of niet die je antwoord bij a kunnen staven?

Vraag 10 ACE

Angiotensine Converting Enzyme (ACE) is een metallo-protease betrokken bij de omzetting van Angiotensinel naar Angiotensinell. Hiernaast is schematisch het werkingsmechanisme weergegeven

- Welk type reactie wordt door een protease tot stand gebracht? (0,2 pnt)
- Wat is de functie van het basische aminozuur (B: in de figuur)? (0,2 pnt)
- Beredeneer of ACE een oxy-anion hole zal hebben. (0,3 pnt)
- Nagenoeg alle ACE-remmers bevatten een proline residue, zie bv hiernaast Captopril (de SH groep bindt aan het zink atoom). Waar zou de aanwezigheid van deze proline op kunnen duiden? (0,3 pnt)

