

LÄÄKKEIDEN ANTOAJANKOHDAT

26.11.2021 Outi Lapatto-Reiniluoto, oyl, HUS

SIDONNAISUUDET

- verkkokursseja Terveysporttiin ja Farmasian Oppimiskeskukselle
- luentoja Helsingin Yliopiston Lääketieteellisessä tiedekunnassa ja Farmasian tiedekunnassa
- luentoja erikoislääkäriyhdistyksille ja potilasjärjestöille
- sisätautien sekä kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
- Asiantuntijalääkäri HILAssa, TUKIJAssa ja Valvirassa
- lääkärikouluttajan erityispätevyys
- oyl HUSissa

- Ihmisen sisäinen keskuskello sijaitsee näköhermoristeyksen yläpuolella
 - n. 10 000 solun muodostamia tiivistymiä (nuclei suprachiasmatici)
 - Silmän verkkokalvosta on näihin kellosoluihin suora hermoratayhteys (radix retinohypothalamica)
- Keskuskellon toiminta huolehtii elimistön säännöllisistä toiminnoista
 - esim. lämpötila, verenpaine, uni-valverytmi (24 h 11 min)
- Elimistössä myös muita sirkadiaanista rytmiä noudattavia kelloja ja geenejä
 - jopa 43% proteiineja koodaavista geeneistä noudattaa sirkadiaanista rytmiä
 - ateroskleroosi, immunosysteemi
 - verapamiili, statiinit

TAUSTAA

Eläinkokeista huomattiin, että valon ja pimeän vaihtelulla voidaan vaikuttaa moniin endogeenisiin ja metabolisiin rytmeihin, esim kortisolin tuotanto

- merkitystä eläinlajilla, sukupuolella, terveystilalla jne
- esim. yölajeilla (hiiri, rotta) tasan 12 h ero ihmiseen

Tutkittu sekä farmakokinetiikan että –dynamiikan osuutta ”kronotoksisuuteen” ja ”kronotehoon”, ei ongelmattonta

- Lähinnä hiiri- ja rottatöitä
- Esim parasetamolin toksisuus suurempaa pimeään aikaan annettuna, toisaalta parasetamolin toksisuudessa suurta vaihtelua yksilötasolla

SISÄISTEN KELLOJEN MERKITYS

Farmakokinetiikan kautta

- Imeytyminen (**A**dministration)
- Jakautuminen (**D**istribution)
- Metabolia (**M**etabolism)
- Erittyminen (**E**xcretion)



IMEYTYMINEN

- Ihmis- ja eläinkokeissa todettu imeytymisen vaihtelevan vuorokauden ajan mukaan mm. indometasiinilla, siklosporiinilla, nifedipiinillä ja valproiinihapolla
- Vaikea sanoa varmasti, mikä osuus on suoralla sirkadiaanisella rytmillä
 - Mahan tyhjeneminen, mahan pH, suoliston motiliteetti
- Näyttää enemmän suoliston transportteriproteiinien roolista
 - Tiettyjen transportteriproteiinien (mm Octn1, PepT1) ilmaantumisessa on selvä vuorokausivaihtelu
 - Esimerkiksi gabapentiinin imeytymiseen vaikuttaa Octn1 niin, että selkeästi suurempaa pimeään aikaan kuin valoisaan
 - Irinotekaanin toksisuuden suhteen myös epäily vuorokausirytmien merkityksestä
 - Paljon kuitenkin vasta eläinkoeasteella

JAKAUTUMINEN

- Tästä vähemmän tutkimuksia
- Heijastaa lääkkeitä sitovien proteiinien vuorokausivaihtelua, albumiini tärkeimpänä
 - Esim. lidokaiinin vapaa osuus eroaa kaksinkertaisesti klo 10.00 ja 22.00, toistaiseksi tehossa ei ole todettu minkäänlaista eroa

METABOLIA

- CYP-entsyymien ilmaantumisessa on vuorokausivaihtelua
- Tasot ilmeisesti kuitenkin kliinisesti riittäviä koko ajan

ERITYMINEN

- Munuaistoiminnassa glomerulaarinen suodattuminen, aktiivinen tubuluseritys ja takaisin imeytyminen tubuluksista
- Vuorokausivaihtelu todettu GFR:ssä
 - Johtunee muutoksista munuaisten verenvirtauksessa
- Esim. asperiinin erittymisessä todettu selkeä vuorokausivaihtelu, johon virtsan pH vaikuttaa
 - Päivällä, kun virtsan pH on korkeampi, erittyminen on nopeampaa (ei tapahdu niin paljon takaisinottoa)

YHTEENVETO ENTSYIMITASOLLA

Tutkimukset lähinnä eläinkokeita

Ihmisen sisäiset kellot eroavat selkeästi jyrsijöiden kelloista, ei suoria johtopäätöksiä

Yksilölliset erot esim entsyymien kokonaistehossa voivat olla paljon suuremmat

Selkeitä eroja tehossa ja toksisuudessa kuitenkin todettu mm sytostaateilla

FARMAKODYNAAMISET VAIKUTUKSET

Sisäiset kellot vaikuttavat myös eräiden sairauksien oireiden esiintyvyyteen, esim sydäninfarkti

Säännöllistä yötyötä tekevillä todettu enemmän AMIa ja joitakin syöpiä

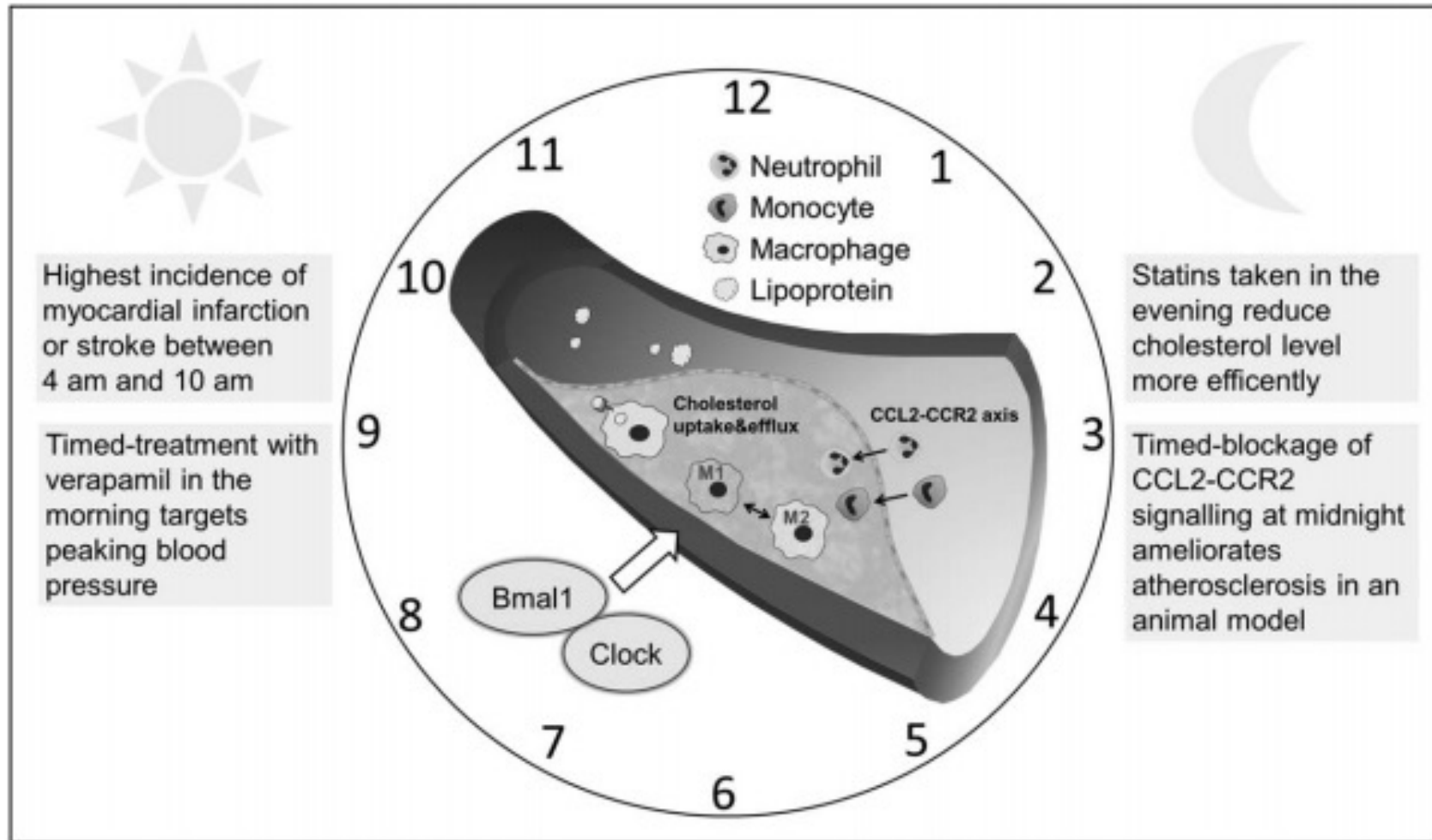
- Taustalla immuunisysteemin muuntuminen
- Useiden inflammatoristen prosessien oireissa on vuorokausivaihtelua

Sisäiset kellot ja niiden ajastamat prosessit aiheuttavat huomattavasti useammin plakkiruptuuran aamuyöstä ja samaan aikaan myös verenpaine on nousussa

Kelloproteiinit Bmal 1 ja Clock säätelevät mm leukosyyttien määrää veressä sekä sytokiinien vapautumista

Kalsiumsalpaaja verapamiili ja statiini illalla annettuna vähensivät tapahtumia aamuannosteluun verrattuna

Sisäisen kellon merkitys ateroskleroosissa ja sen hoidossa. Bmal1 ja Clock proteiinit tehostavat inflammaatiota ja ateroskleroottisten leesioiden ilmaantumista



SYÖVÄT JA KRONOFARMAKOLOGIA

Paksusuolen syöpä: hoitona oxaliplatiini, 5-FU ja leukovoriini. Annosteltu niin, että huippupitoisuudet klo 4.00. Saatu parempi teho, mutta osassa tutkimuksia myös haittavaikutukset lisääntyneet

NSCLC: Karboplatiini ja 5-FU. Annostelu kronofarmakologisesti lisännyt hieman siedettävyyttä grIII ja gr IV leukopenian vähentymisen kautta tehon kärsimättä

Ovariosyöpä: Doksorubisiini ja sisplatiini. 6.00 ja 18.00 vs 18.00 ja 6.00 parempi teho ja vähemmän toksisuutta.

Platinapohjaisissa sytostaateissa ja antrasykliineissä kronofarmakologiaa kannattanee tutkia lisää.

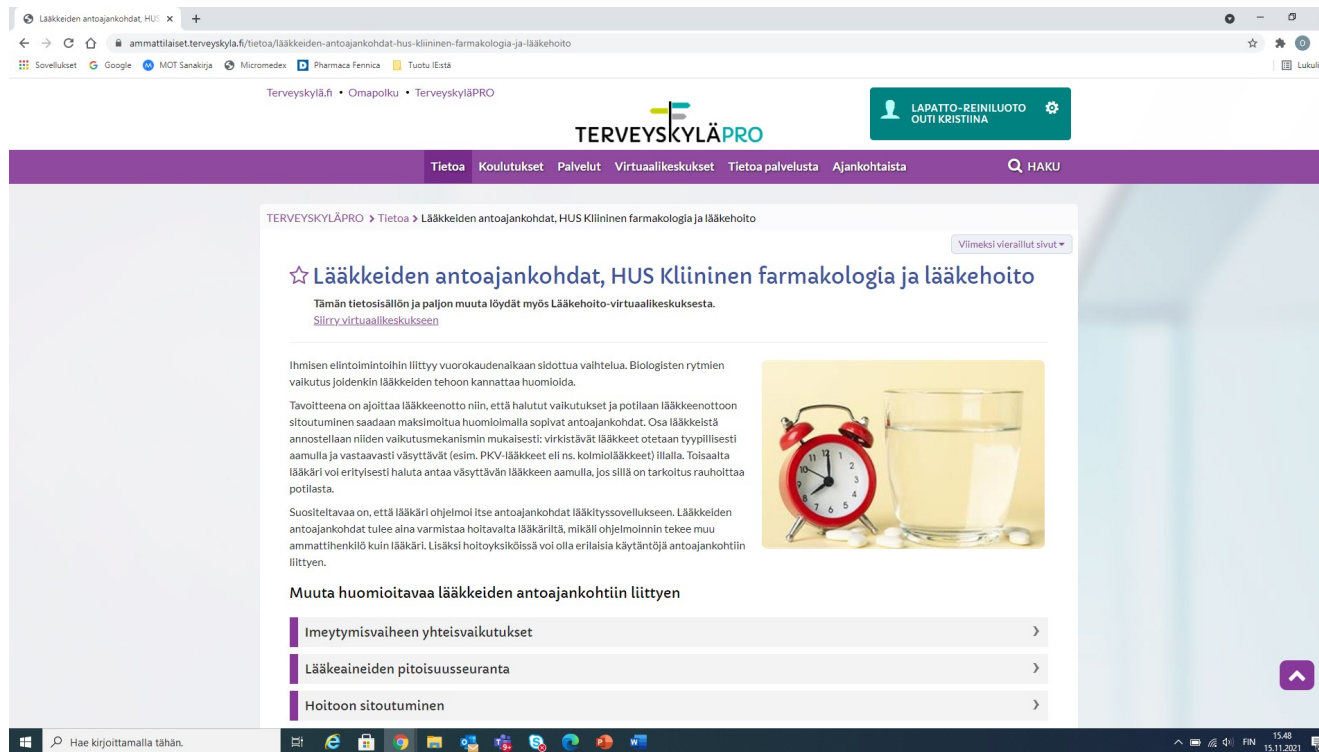
VERENPAINEEN HOITO

Verenpaineen vaihtelu on selkeää (kaikilla ihmisillä)

- Johtuu sekä aktiivisuudesta / päivärytmistä että sisäisistä kelloista
- Juuri ennen heräämistä alkavat katekoliamiinitasot nousta, reniinin, angiotensiini I ja II sekä aldosteronin tasot nousevat juuri ennen heräämistä

Useampi tutkimus, missä vuorokausiverenpaine saatu alemmaksi ACE-estäjien ja ATR-salpaajien ilta-annostelulla

TERVEYSKYLÄ: TIETOA TAI LÄÄKEHOIDON VIRTUAALIKESKUS



Terveyskylä.fi:n
ammattilaispuolell
a. Avoin kaikille
th:n ammatilaisille
Suomessa

Päivitetty
22.4.2021

VUOROKAUDEN AIKA KOTONA JA OSASTOLLA: ONKO VÄLIÄ

Kotona

- Suurimmalle osalle lääkkeitä ei ole
- Potilaita kannustetaan ottamaan ne kotona heille parhaiten sopivaan aikaan
 - Potilaskohtaiset erot; tarkat vs kannustettavat
 - Osastolla olisi hyvä huomioida tämä
- Oleellista (muistaa) ottaa ne joka päivä samaan kellonaikaan

Osastolla

- Osalle lääkkeitä ei ole
- Kahdesti päivässä otettavat jaetaan unirytmien mukaan n 12 tunnin välein
 - Osastoilla eri rytmi kuin kotona
- Kolmesti päivässä otettavat mahdollisimman tasaisesti
 - Yleensä aina kuuriluonteisia

IMEYTUMISVAIHEEN YHTEISVAIKUTUKSET

Joillakin lääkkeillä on imeytymisvaiheen yhteisvaikutuksia, jotka ovat vältettävissä eriaikaisella annostelulla.

Myös ruoka-aineet tai ruokailun ajoitus voivat vaikuttaa lääkkeen tehoon.

Lisätietoa haitallisista yhteisvaikutuksista löytyy potilastietojärjestelmien interaktiovaroitteista ja Terveysportin Lääkeinteraktiot ja haitat -tietokannasta.

LÄÄKKEIDEN PITOISUUSSEURANTA

Joihinkin lääkeaineisiin liittyy pitoisuusseuranta. Esimerkiksi levotyroksiini otetaan aamulla tyhjään vatsaan, koska viitearvot on laskettu tämän mukaisesti. Myös lääkkeitä, joissa on vielä tiheämpi pitoisuusseuranta, kuten hyljinnänestolääkkeet, otetaan tiettyihin vuorokauden aikoihin.

Tyypillisesti iltapäivällä otetaan mm. kerran vuorokaudessa annosteltavat hyljinnänestolääkkeet, varfariini ja digoksiini, koska silloin niiden aamuinen mittaustulos on käytössä. Katso tarvittaessa HUSLABin ohjeet pitoisuusmäärittämisestä kunkin lääkeaineen [ohjekirjatekstistä](#).

Liite 1 Esimerkkejä suositelluista antoajankohdista ja yleisesti käytössä olevista lääkeaineista perusteluineen

Suosittellemme ohjeistamaan antoajankohdat hoitoyksikkökohtaisesti, jos antoajankohdat ovat näistä poikkeavia.

Lääkeryhmä ja vaikuttava-aine	Antoajankohta	Perustelu
Glaukoomalääkkeet bimatoprosti latanoprosti tafluprosti travoprosti	ilta	Valmisteyhteenveto suositaa ilta-annostelua. ¹ Yhdistelmävalmisteet: Tutkimuksissa prostaglandiinin ja timololin yhdistelmät on todettu olevan hieman tehokkaampia ilta-annostelua kuin aamuannostelua käytettäessä, mutta ero on kliinisesti pieni. ²
Hengitysteiden lääkkeet, astma/COPD Montelukasti	ilta	Montelukasti suositellaan otettavaksi illalla, jolloin se hillitsee paremmin aamuyön astma-kohtauksia ja sen anti-inflammatorinen teho on myös parempi. ^{1,3}
Kolesterolilääkkeitä (lyhytvaikutteisia) fluvastatiini lovastatiini pravastatiini simvastatiini	ilta	Kolesterolisynteesi on voimakkainta yöllä, minkä vuoksi nämä lääkkeet otetaan illalla. ^{1,3-5}
Kortikosteroideja deksametasoni hydrokortisoni metyyliprednisoloni prednisoloni prednisoni	aamu	Tulehdusvälittäjäaineiden pitoisuudet suurimmillaan aamulla, voivat piristää etenkin hoidon alussa. Noudattavat elimistön omaa kortisolituotantoa aamulla annettuna. Jos annos jaetaan useampaan antokertaan, on suurempi annos aamulla. ^{1,4-6}
Masennuslääkkeitä esim. amitriptyliini doksepiini ketiapiini mianseriini mirtatsapiini	ilta klo 19–20 ilta ilta ilta ilta	Väsyttäviä. Jos annostellaan useita kertoja päivässä, suurin osa annoksista iltapainotteisesti. ^{1,7}

<u>Nesteenpoistolääkkeitä</u> furosemiidi hydroklooritiatsidi spironolaktoni	klo 8, 12 ja/tai 16 klo 8, 12 ja/tai 16 klo 8, 12 ja/tai 16	Yöllinen virtsaamistarve heikentää unen laatua. Jos kyseessä on yhdistelmälääkitys, annos voidaan ottaa myös illalla. Kts tarkemmin kohdasta verenpainelääkkeistä. Huom! Kestokatetripotilailla annos voidaan ottaa myös illalla.
<u>Osteoporoosilääkkeitä</u> alendronaatti ibandronaatti risedronaatti dinatriumklodronaatti	klo 7 (1x1/<u>viikko</u>) klo 7, 50 mg (joka päivä) klo 7, 150 mg (1x1/<u>kuukausi</u>) klo 7 (1x1/<u>viikko</u>) klo 7 joka päivä	Mahaan kulkeutumisen helpottamiseksi, mahan/ruokatorven ärsytyksen vähentämiseksi ja imeytymisen tehostamiseksi <u>tyhjään vatsaan</u> vähintään 30 min. ennen muita lääkkeitä ja ruokaa vesilasillisen (väh. 2 dl) kera. Dinatriumklodronaatin jälkeen yksi tunti syömättä ja juomatta muuta kuin vettä. Ruoka ja muut juomat kuin vesi heikentävät merkittävästi imeytymistä. Makuulle EI saa mennä 30 minuuttiin (ibandronaatin jälkeen 60 minuuttiin).¹
<u>Peräsuoleen ja emättimeen annosteltavia lääkkeitä</u> esim. budesonidi, fluokortoloni+lidokaiini estrioli, estradioli dekvaliini, klindamysiini, klotrimatsoli, metronidatsoli, mikonatsoli	ilta	Kerran vuorokaudessa emättimeen tai peräsuoleen annosteltavat lääkkeet suositellaan annosteltavaksi makuulle asetuttua, jotta lääkkeen valumiselta vältyttäisiin ja vaikutusaika olisi mahdollisimman pitkä.¹
<u>Pitkävaikutteiset nitraatit</u> Huom! Ei pikanitrot (=resoribletit tai nitrosuihke) isosorbidimononitraatti isosorbididinitraatti	tabletti klo 8 ja 16 (tai 8, 14 ja 20) depotkapseli klo 8 (ja 14)	<u>Tavallinen tabletti:</u> 1x2: annostellaan aamulla ja 8 h kuluttua iltapäivällä. 1x2: annostelu 6 h välein. Nitrotoleranssin ehkäisemiseksi tarvitaan yksi 12 h nitrotauko/vrk. <u>Depotkapseli:</u> annostellaan yleensä kerran päivässä. Mikäli annos on 1x2, annetaan toinen annos 6 h ensimmäisen jälkeen. Nitrotoleranssin ehkäisemiseksi tarvitaan vähintään 18 h nitrotauko/vrk.¹ Huom! Saatetaan annostella tästä poikkeavasti esim. kardiologisilla osastoilla.

<u>Ulostuslääkkeitä</u> laktuloosi naloksegoli natriumpikosulfaatti sennaglykosidi	aamu aamu ilta ilta	Nopeavaikutteiset laksatiivit suositellaan annosteltavaksi aamuisin potilaan mukavuuden vuoksi, jotta vältetään ulostustarve keskellä yötä. Pidemmän vaikutusajan (6–12 h) ulostuslääkkeet suositellaan annosteltavaksi iltaisin, jolloin vatsa toimii seuraavana aamuna. ¹
<u>Verenpainelääkkeitä</u> ACE-estäjät (esim. enalapriili, lisinopriili, perindopriili, ramipriili) ATR-salpaajat (esim. kandesartaani, losartaani, valsartaani)	ilta	Illalla otettuna nämä verenpainelääkkeet laskevat tehokkaammin aamuyöllä kohoamaan pyrkivää verenpainetta ja estävät paremmin aamuöisin tulevia sydäntapahtumia. Myös mahdolliset muut verisuonten toimintaan vaikuttavat tekijät kuten angiotensiinin tuotanto noudattavat ihmisen luontaista vuorokausittaista (sirkadianista) rytmiä. ⁸ Yhdistelmävalmisteet nesteenpoistolääkkeen kanssa: pieni nesteenpoistolisa ei haittaa moniaakaan potilaita, koska he heräävät joka tapauksessa öisin wc-käynnille.
<u>Virtsatieinfektioiden estohoitolääkkeitä</u> nitrofurantoiini, trimetopriimi	ilta	Lääke ehtii vaikuttaa virtsarakossa pidempään yöllä ja antibakteerinen pitoisuus virtsassa saavutetaan varmemmin. ^{1,9}

Montelukasti: VYV: otetaan illalla

tutkimuksissa ei juurikaan eroa otetaanko illalla vai aamulla, trendi siihen, että illalla voisi olla parempi

fysiologinen perusta mahdollisesti immunogeeninen

mahdollinen syy: pitoisuus oli korkeampi aamutesteissä kun otettu illalla ja anti-inflammatorinen teho myös parempi

Mielialalääkkeet: Suurin osa SSRI- ja SNRI-lääkkeistä piristää hieman suurinta osaa potilaista

myös potilasta syytä kuunnella, mikä on paras ottoajankohta, mirtatsapiini, doksepiini, amitriptyliini, nortriptyliini tyypillisesti väsyttäviä, annetaan iltapainotteisesti

AAMULLA OTETTAVIA

Ihmisen fysiologia tukee aamulääkitystä:

Kortikosteroidit: suuret annokset aamupainotteisesti, pieni annos kokonaan aamulla

Virkistävät valmisteet:

Kofeiinia sisältävät

Miellyttävyys:

Diureetit (ei haittaa kaikkia)

Tyroksiini (tyhjään vatsaan)

Osteoporoosilääkkeet (tyhjään vatsaan, pystyasento)

Muut syyt, esim.pitoisuusmittaukset:

Tyroksiini (mittauksen jälkeen),

ILLALLA OTETTAVIA

Ihmisen fysiologian tai vaikutusmekanismin mukaiset:

Kolesterolilääkkeet (pitkävaikutteisilla ei niin tarkkaa)

ACE-estäjät, ATR-salpaajat, kalsiumsalpaajat, (suurin osa verenpainelääkkeistä olisi tehokkaampia illalla otettuina)

Rivaroksabaani (yksi tutkimus), sopii paremmin aamuiseen hypofibrinolyysiin (12 h annostelusta C (plasma) 53,3 ng/ml ilta vs 23,3 ng/ml aamu)

ASA: laskee vuorokausiverenpainetta illalla otettuna paremmin koronaaripotilailla (päätemuuttujien suhteen ei tietoa), vähentää paremmin verihiutaleiden toimintaa aamulla, vaikutus mahdollisesti suurempi naisilla

Teho tai tarkoitus:

Vti-estolääkkeet

Unilääkkeet

Rauhoittavat lääkkeet

HOITOON SITOUTUMINEN

Lääkkeiden ottamisesta ei saa tehdä liian monimutkaista, sillä vain otettu lääke auttaa.

Potilaan toteuttaessa lääkehoitoa omatoimisesti kotona, tulee lääkkeiden otto sovittaa potilaan päivärytmiin.

Tavoitteena on, että sairauden hoito on optimaalista, potilas muistaa ottaa lääkkeet säännöllisesti eikä lääkkeen otto hankaloita turhaan potilaan elämää.

Esimerkiksi potilaan ei tarvitse kotona herätä ottamaan osteoporoosilääkettä klo 7, vaan riittää että se otetaan heräämisen jälkeen tyhjään vatsaan 30–60 minuuttia ennen aamiaista.

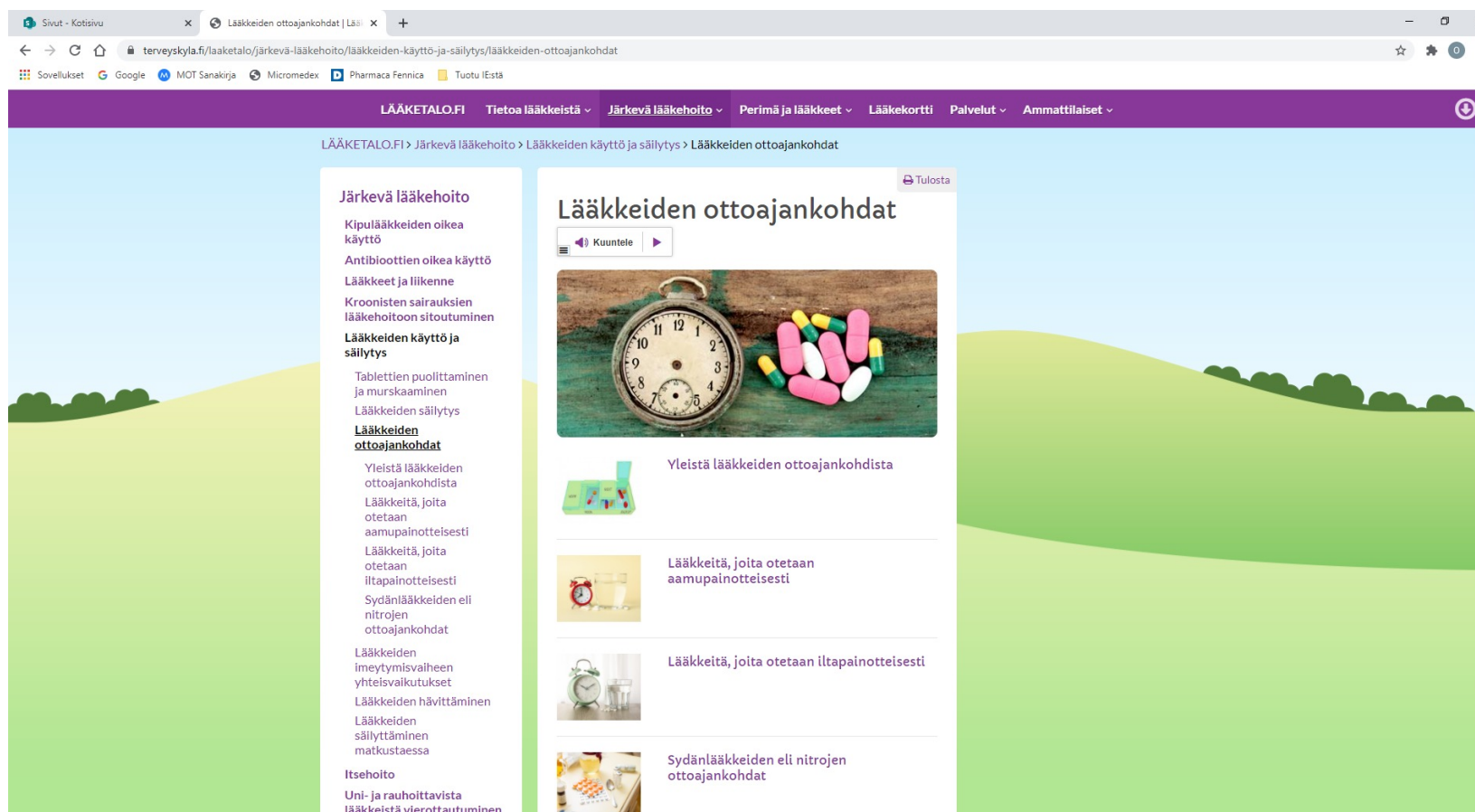
YHTEENVETO

Lääkkeiden säännöllinen ottaminen ja potilaiden motivoiminen siihen on tärkeintä

Kronofarmakologian tutkimus etenee ja uutta tietoa tulee koko ajan

Yhteisiä käytäntöjä vasta luodaan, osastoille samanlaiset ohjeet, ammattilaisilta saman suuntaiset ohjeet

KIITOS



The screenshot shows a web browser window with the URL terveyskyla.fi/laaketalo/jarkeva-laakehoito/laakkeiden-kayttö-ja-säilytys/laakkeiden-ottoajankohdat. The page is titled "Lääkkeiden ottoajankohdat" (Medication intake times) and is part of the "Järkevä lääkehoito" (Rational drug therapy) section. The left sidebar lists various topics related to medication use, including "Järkevä lääkehoito", "Kipulääkkeiden oikea käyttö", "Antibioottien oikea käyttö", "Lääkkeet ja liikenne", "Kroonisten sairauksien lääkehoitoon sitoutuminen", "Lääkkeiden käyttö ja säilytys", "Lääkkeiden ottoajankohdat", "Yleistä lääkkeiden ottoajankohdista", "Lääkkeitä, joita otetaan aamupainotteisesti", "Lääkkeitä, joita otetaan iltapainotteisesti", "Sydänlääkkeiden eli nitrojen ottoajankohdat", "Lääkkeiden imeytymisvaiheen yhteisvaikutukset", "Lääkkeiden hävittäminen", "Lääkkeiden säilyttäminen matkustaessa", "Itsehoito", and "Uni- ja rauhoittavista lääkkeistä vieroittautuminen". The main content area features a large image of a clock and several pills, with the title "Lääkkeiden ottoajankohdat" and a "Kuuntele" (Listen) button. Below the image, there are four sections with icons and text: "Yleistä lääkkeiden ottoajankohdista", "Lääkkeitä, joita otetaan aamupainotteisesti", "Lääkkeitä, joita otetaan iltapainotteisesti", and "Sydänlääkkeiden eli nitrojen ottoajankohdat".