

Publisert: 1.2.2017

## Når på døgnet bør man innta legemidler?

Døgnrytmer er av betydning for legemidlers effekt og bivirkninger. For noen få legemidler foreligger forslag til optimalt tidspunkt for inntak i løpet av døgnet.

Kronobiologi er vitenskapen om livsrytmer eller periodiske variasjoner i en organismes liv (1, 2). De viktigste rytmene er cirkadiane som foregår i løpet av et døgn. Andre rytmer har lengre syklus som f.eks. menstruasjon. Cirkadiane rytmer er iboende og kan eksistere uten miljøpåvirkning, men rytmen synkroniseres av ytre stimuli som lys. Rytmen kan forstyrres av sykdom og atferd. Jetlag etter reiser gjennom tidssoner og skiftarbeid er eksempler på endret synkronisering av biologiske klokke.

Cirkadiane rytmer styres av en overordnet biologisk klokke (pacemaker) i nucleus suprachiasmaticus i hypothalamus nær nervus optikus (1-3). Klokken styrer en rekke biologiske prosesser, inkludert søvn-våkenhets-syklusen, hormonelle endringer og appetitt. Nyere forskning beskriver et underordnet system av klokke fordelt på organer, vev og celler (1-3). Klokken er ikke nødvendigvis innbyrdes synkroniserte og de påvirkes av legemidler og sykdom (1-3).

Kronofarmakologi beskriver hvordan døgnrytmer påvirker legemidlers farmakodynamikk og farmakokinetikk (1, 3-5). Uttrykk og funksjon av reseptorer og signalveier endres gjennom døgnet, og cirkadiane endringer i absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminering er beskrevet for en rekke legemidler (3, 5). Teofyllin har for eksempel høyere og raskere maksimal konsentrasjon ved administrasjon om morgenen i forhold til kvelden (4). Glukokortikoider gitt som morgendose etterligner endogen kortisolrytme og reduserer suppresjon av binyrebarken (4).

Medikamentell kronoterapi anvender kronofarmakologi i behandling og forebygging av sykdom, spesielt når risiko for symptomer og hendelser kan predikeres gjennom døgnet (2, 4). Målet er å bestemme optimale tidspunkt for å innta legemidler i forhold til effekt og bivirkninger. Motivasjonen for å prøve kronoterapi er beskrivelse av inntil tifoldige gevinster i effekt og reduksjon av bivirkninger i dyrestudier (3). Nytteverdi av medikamentell kronoterapi synes å være avhengig av normalisering av biologiske rytmer, og et eksempel er hypertensjon hvor antihypertensiva kan gjenopprette cirkadian blodtrykksvariasjon gjennom døgnet (4). Adjuvant behandling for å normalisere eller manipulere rytmer er også et aktuelt tiltak. Tillegg av melatonin til psykotrope legemidler for å normalisere søvn-våkenhetssyklus ved psykiske lidelser er et eksempel (1).

Denne kortfattede oversiktsartikkelen er basert på et ikke-systematisk utvalg oversiktsartikler (1-5) med eksempler på originalstudier for noen viktige legemidler.

Forslag til tidspunkt for inntak av legemidler er begrunnet i effekt på symptomer, fysiologi eller biomarkører, men det mangler data på hvordan dette påvirker sykkelighet og dødelighet. I tillegg kan forslagene gi dårlig medikamentetterlevelse. Figur 1 viser eksempler på døgnrytmer knyttet til fysiologi, sykdom og hendelser, og forslag til optimalt inntak for noen legemidler.



Figur 1. Eksempler på døgnrytmer knyttet til fysiologi, sykdom og hendelser med forslag til optimalt inntak for noen legemidler (1, 2, 4). Simvastatin og H2-blokkere er mest effektive om natten mens protonpumpehemmere absorberes best om morgenen. Manglende blodtrykkfall, eller uttalt pH-fall i magesekken, om natten er tilstander hvor henholdsvis antihypertensiva og midler mot ulcus- og refluksykdom er studert kronofarmakologisk.

### Statiner

Kolesterolsyntesen er størst ved faste, som er om natten for de fleste av oss. Flere av statinene virker av den grunn best dersom de tas på kvelden (lovastatin, fluvastatin, simvastatin og pravastatin) og dette anbefales i produktomtaler. Unntak er statiner som finnes som depottabletter eller som har lang halveringstid (atorvastatin, rosuvastatin). Disse kan tas når som helst på døgnet uten at det påvirker effekten. Simvastatin og atorvastatin er mest studert og da for lipidsenkende effekt (5). For simvastatin har de fleste, men ikke alle, studier vist størst effekt på LDL-kolesterol ved administrasjon til kvelden.

Tidspunkt for administrasjon av kombinasjonspreparat med simvastatin og ezetimib for effekt på serumkolesterol var for eksempel irrelevant ifølge en studie (6). Enkelte forfattere hevder at statinenes gunstige kardioprotektive egenskaper ikke bare kan tilskrives effekten på blodlipider, men også deres effekt på endotel-funksjonen, fibrinolyse og immunsystemet. I en randomisert cross-over studie hvor 25 pasienter fikk simvastatin om morgenen eller om kvelden målte man både effekten på blodlipider (LDL-kolesterol og total kolesterol) og CRP som en markør på statinets kardioprotektive egenskaper. Både total kolesterol og LDL-kolesterol var signifikant høyere om dosen ble gitt om morgenen enn om kvelden, mens effekten på CRP var uavhengig av når på dagen dosen ble gitt (7). Forfatterne av denne studien stiller spørsmål ved om gevinsten man får på blodlipidene ved å ta simvastatin om kvelden oppveier ulempen med at man lettere glemmer en kveldsdose enn en morgendose. Trass i at det er utført flere studier av når på døgnet statiner fortrinnsvis bør administreres for best mulig effekt, vet vi ikke nok til å kunne gi klare anbefalinger om optimalt doseringstidspunkt.

### **Antihypertensiva**

Blodtrykket er høyest på morgenen og tidlig på kvelden, og kardiovaskulære hendelser skjer gjerne på morgenen. Manglende reduksjon i blodtrykk om natten (nocturnal blood pressure dip) er en viktig prognostisk faktor for kardiovaskulære hendelser (8) og tilsier dosering til kvelden. Dokumentasjonen er best for ACE-hemmere og All-reseptorblokkere hvor flere studier har vist at kveldsdose kan normalisere cirkadiane blodtryksprofiler ved hypertensjon (2, 4, 8). For kalsiumkanalblokkere synes det som om tidspunkt for dosering er uten betydning. For øvrige antihypertensiva, inkludert betablokkere og diuretika, gir ikke dokumentasjonen grunnlag for konkrete anbefalinger. Et viktig moment er at kveldsdose av diuretika er assosiert med nokturni som kan redusere etterlevelse (8). Kombinasjonsbehandling er vanlig ved hypertensjon. I en studie med pasienter med kronisk nyresykdom og hypertensjon fant man at risiko for kardiovaskulære hendelser var redusert med en tredjedel hos pasienter som tok minst en blodtryksmedisin ved leggetid (9). En anbefaling fra American Diabetes Association er at når man kombinerer blodtryksmedisin bør minst et av legemidlene (ACE-hemmer eller All-reseptorblokker) tas til kvelden (8).

### **Antikoagulantia og blodplatehemmere**

Blodplater og koagulasjonsfaktorer er forbundet med optimal hemostase om morgenen da akutte tromboemboliske hendelser som lungeemboli, hjerteinfarkt og slag gjerne inntreffer (1, 2). For hepariner, warfarin og acetylsalicylsyre foreligger få studier, og de som har blitt utført har vært så små at det ikke finnes noe grunnlag for anbefalinger om optimalt doseringstidspunkt (2).

### **Analgetika og legemidler i endokrinologien**

Revmatoid artritt er forbundet med mest smerte på morgenen mens artrosesmerter er mest uttalte på ettermiddagen (1, 2). Biotilgjengelighet er størst for NSAIDs om morgen, men studier har vist at subjektive forhold i stor grad påvirker pasienters preferanser for doseringstidspunkt (2). Dyrestudier tyder på økt toksisitet ved overdose av paracetamol om natten fordi faste gir lav glutation (5). For paracetamol, opioider og andre analgetika vil pasientens smerteintensitet gjennom døgnet være styrende, og det mangler studier i forhold til optimalt doseringstidspunkt av disse legemidlene (2). Kortikosteroider for smerte skal gis om morgenen på grunn av den iboende cirkadiane rytmen for kortisol. Kveldsdose av levotyrosin er like effektivt som morgendose, og kveldsdose er egnet hos pasienter hvor tidspunkt for frokost og inntak av andre legemidler gjør morgendose uegnet (10).

### **H2-blokkere og protonpumpehemmere**

Den cirkadiane rytmen for magesekkens pH viser en topp mellom klokken 18 og 22 med en gradvis reduksjon gjennom natten. Protonpumpehemmere kan disponere for nattlig syreproduksjon (nocturnal acid breakthrough) med pH lavere enn 4 i minst 60 minutter mellom klokken 22 og klokken 6 . H2-blokkere til kvelden er vist å redusere nattlig syreproduksjon mest effektivt, men dokumentasjonsgrunnlaget er for svakt til å rutinemessig anbefale disse som tilleggsbehandling til protonpumpehemmere ifølge en Cochrane-utredning (11). For protonpumpehemmeren lanzoprazol er det vist at morgendoser hadde større effekt på pH enn kveldsdose og tilsvarende er funnet for protonpumpehemmerne omeprazol og pantoprazol. Enkelte kilder foreslår å gi kveldsdoser av H2-blokkere og morgendoser av protonpumpehemmere (2, 4).

### **Lungemedisin**

Forverring av astma skjer gjerne om natten inkludert tidlig morgen. Økt kolinerg tonus, økt inflammasjon og nedsatt utskillelse av kortisol fra binyrer er beskrevet som årsak (2). Bronkodilatatorer foretrekkes på dagtid, mens man skulle tro at antikolinergika egner for kveldstid. En studie fant ikke noen forskjell på muskarinreseptorantagonisten tiotropium gitt klokken 9 eller klokken 21 ved stabil kronisk obstruktiv lungesykdom (12). For inhalasjonspreparater synes effekt å være uavhengig av doseringstidspunkt (2).

### **Legemidler ved kreft**

Kreft og medikamentell kreftbehandling forstyrrer cirkadiane rytmer som søvn og appetitt. Kombinasjon av medikamentelle og atferdsmessige tiltak som trening og regelmessige måltider for å normalisere rytmene

er aktuelt (13). Samtidig er det viktig å gi medikamentell kreftbehandling på et tidspunkt hvor effekten på kreftceller er størst med minst mulige bivirkninger i friskt vev. En kronomodulert protokoll med 5-fluorouracil, leucovorin og oksaliplatin viste bedre overlevelse sammenlignet med konvensjonell protokoll for metastatisk kolorektal cancer hos menn ifølge en metanalyse (14). En kohortstudie med gemcitabin viste at kreftpasienter som fikk gemcitabin klokken 9 hadde mindre hematologiske bivirkninger enn de som fikk samme dose klokken 15. Forfatterne spekulerer i om dette skyldes økt antall celler i S-fase og økt uttrykk av proapoptotiske faktorer i benmarg på ettermiddagen (15).

### Perspektiv

Kronofarmakologisk kunnskap er i liten grad inkludert i klinisk rutine, produktomtaler og pakningsvedlegg. Legemiddelutvikling og -utprøving baseres ikke på resultater fra kronobiologisk basalforskning, og kunnskap om sirkadiane molekylære mekanismer er trolig begrenset hos de fleste klinikere. Fagfeltet er dominert av dyrestudier og kliniske studier med pseudoendepunkter (laboratieverdier m.m.). Foreløpig mangler overbevisende dokumentasjon på viktige endepunkter. Design av kliniske studier med tanke på å sammenligne effekt og bivirkninger av ulike doseringstidspunkt eller formuleringer synkronisert med døgnrytmer er lite belastende for pasienter og dermed etisk akseptabelt. Kronofarmakologisk kunnskap vil øke i årene som kommer, og dette vil forhåpentligvis styrke medikamentell kronoterapi som et element i persontilpasset medisin.

### Referanser

1. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62: 859-75.
2. De Giorgi A, Mallozzi Menegatti A, Fabbian F et al. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? *Eur J Intern Med* 2013; 24: 698-706.
3. Dallmann R, Brown SA, Gachon F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 339-61.
4. Kaur G, Phillips CL, Wong K et al. Timing of administration: for commonly-prescribed medicines in Australia. *Pharmaceutics* 2016; 8: E13.
5. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-time makes the poison: circadian regulation and pharmacotherapy. *Trends Mol Med* 2016; 22: 430-45.
6. Yoon HS, Kim SH, Kim JK et al. Comparison of effects of morning versus evening administration of ezetimibe/simvastatin on serum cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 841-49.
7. Lund TM, Torsvik H, Falch D et al. Effect of morning versus evening intake of simvastatin on the serum cholesterol level in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 784-6.
8. Stranges PM, Drew AM, Rafferty P et al. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother* 2015; 49: 323-34.
9. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2313-21.
10. Geer M, Potter DM, Ulrich H. Alternative schedules of levothyroxine administration. *American Journal of Health-System Pharmacy* ; 2015: 72 373-377.
11. Wang Y, Pan T, Wang Q et al. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 7: CD004275.
12. Calverley PM, Lee A, Towse L et al. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 855-60.
13. Innominato PF, Roche VP, Palesh OG et al. The circadian timing system in clinical oncology. *Ann Med* 2014; 46: 191-207.
14. Giacchetti S, Dugué PA, Innominato PF et al. Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012 23: 3110-6.
15. Iwata K, Aizawa K, Sakai S et al. The relationship between treatment time of gemcitabine and development of hematologic toxicity in cancer patients. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 1765-8.