

# Moderne farmakologiske prinsipper for intravenøs anestesi

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Anestesiologisk farmakologi er kjennetegnet ved at legemidler i store doser brukes over en kort tidsperiode. Farmakokinetisk kunnskap er viktig for presis styring av start, vedlikehold og opphør av effekt.

**Materiale og metode.** Artikkelen bygger på egen forskning, klinisk erfaring, undervisningserfaring og fortløpende lesing av nasjonal og internasjonal litteratur.

**Resultater.** Tradisjonelle farmakokinetiske begreper som «distribusjonsvolum», «clearance» og «halveringstid» er nyttige innen anestesiologien, men de må suppleres med to viktige konsepter: «forsinkelse av effektanslag» og «aktuell halveringstid». Forsinkelse av effektanslag (keO) er avhengig av hvor raskt legemidlet diffunderer fra plasma til effektstedet og hvor raskt den cellulære virkningsmekanismen aktiveres. Aktuell halveringstid ved doseringsopphør er avhengig av hvor lenge legemidlet har vært administrert og er kortere enn terminal halveringstid, som først gjelder etter mer enn 12–24 timers bruk. Ved kortvarig bruk skjer det en uttalt distribusjon av legemiddel ut i vev, i tillegg til eliminasjon. Ved langvarig bruk er det mer medikament som skal diffundere tilbake fra vevene ved avslutning og dermed lengre aktuell halveringstid. I datastyrt infusjonspumper (target control infusion, TCI) blir sovemiddel eller opioid dosert til et innstilt konsentrasjonsmål, enten i plasma eller på effektstedet.

**Fortolkning.** Kunnskap om farmakokinetiske prinsipper og modellering ut fra forsøk med pasienter og frivillige er grunnlaget for god klinisk styring av anestesieffekter.

**Johan Ræder**

*johan.rader@medisin.uio.no*

Anestesiavdelingen  
Oslo universitetssykehus, Ullevål  
og

Institutt for sykehusmedisin  
Det medisinske fakultet  
Universitetet i Oslo

**Siv Cathrine Høymork\***

Anestesi- og intensivavdelingen  
Vestre Viken, Sykehuset Asker og Bærum

\* Nåværende adresse:  
Medisinsk fagavdeling  
Den norske legeforening

Farmakologien inndeles ofte i farmakokinetikk (hvordan medikamenter absorberes, fordeles, metaboliseres og utskilles fra kroppen) og farmakodynamikk (hvilke effekter og bivirkninger man ser ved forskjellige typer medikamenter og doser). Generell anestesi eller narkose innebærer at man med intravenøse midler, inhalasjonsmidler eller kombinasjoner av disse fremkaller en bevisstløs tilstand. En slik tilstand kan sammenliknes med en kontrollert intoksikasjon eller overdose. Pasienten er i dypt komatøs tilstand etter for eksempel en kombinasjon av høye doser sovemidler og opioide analgetika. Dette gir oftest ledsagende apné, vasodilatasjon og noe redusert kardial pumpefunksjon. For å sikre muskelrelaksasjon og fravær av ufrivillige bevegelser vil man i en del tilfeller supplere med muskelrelaxerende midler av curaretypen, som gir paralysie av skjelettmuskulaturen ved å blokkere kolinerge reseptorer på overflaten. Disse midlene blir omtalt i en annen artikkel (1). Felles for anestesiologiske sovemidler og analgetika er at de virker i hjerne og ryggmarg. For å få cellulære effekter her er det nødvendig at midlene er fettløselige, slik at de kan trenge gjennom lipidlaget som omgir blodkar i sentralnervesystemet (blod-hjerne-barrieren).

Ved generell anestesi ønsker man seg svært kraftige legemiddeleffekter som kan styres raskt og presist. Under inngrepet må anestesieffekten justeres i takt med intensiteten av den kirurgiske stimuleringen og tilpasses individuelle forskjeller i doseringsbehov, som kan variere fra pasient til pasient. Når inngrepet er avsluttet, vil man ha en pasient som er stabilt våken og puster selv innen få minutter. Man ønsker god smertelindring og minst mulig bivirkninger. Det stilles store krav til anestesimidlenes

styrbarhet og til anestesørens kunnskaper om farmakokinetiske modeller for å få ønsket effekt i målorganene til enhver tid. I løpet av de siste 20–30 år har det utviklet seg en del konsepter knyttet til anestesiologisk farmakologi som er en videreutvikling av de tradisjonelle begrepene distribusjonsvolum, clearance, likevekt og halveringstid (2–5).

I denne artikkelen fremstilles moderne forståelse av farmakokinetikken opp mot klinisk anslag og opphør av effekter fra intravenøse anestesimidler (6).

## Materiale og metode

Artikkelen bygger på forfatterens egen forskning med måling av plasmakonsentrasjoner og anestesiologiske effekter, fortløpende oppdatering på norsk og utenlandsk litteratur samt møter og diskusjoner med internasjonale forskere innen fagfeltet.

## Modeller for anestesiologiske farmakologiske prinsipper

Et intravenøst anestesimiddel distribueres inn i sentralnervesystemet og utøver effekt der – i dynamisk likevekt med plasmanivået. Plasmanivået påvirkes hele tiden ved at legemidlet også diffunderer inn i andre vev og ved at det brytes ned og skilles ut. Anestesimidler er fettløselige og diffunderer derfor i stor grad gjennom cellemembraner. I vev vil mye av midlene bindes, spesielt mye i fettvev, som altså uttrykkes ved et stort fordelingsvolum. Fettløselige legemidler skilles tregt ut gjennom nyrene; for raskere utskilling er omdanning i leveren til vannløselige metabolitter en vanlig mekanisme.

Leveren har stor omdanningskapasitet for de fleste moderne anestesimidler, og metabolittene er hovedsakelig inaktive. Forde-

## Hovedbudskap

- Moderne anestesi krever medikamenter med raskt anslag og kort effektvarighet for god styring i forhold til hyppige variasjoner i behov
- En trekompartimentmodell med tillegg av effektkompartiment hjelper i forståelsen av anestesiologisk farmakokinetikk og dynamikk
- Datastyrt pumper med styring etter antatt plasmanivå eller effektnivå av medikamentet er nyttige hjelpemidler for enklere og mer presis dosering

ling pluss nedbrytning i leveren gir et logaritmisk fallende forløp for plasmakonsentrasjonen. Det forenkler tankegangen rundt fordeling og eliminasjon hvis man bruker en moderne trekompartimentmodell, som angitt i figur 1. Det er tre faktorer som til enhver tid styrer den aktuelle plasmakonsentrasjonen av medikamentet: intravenøs tilførsel av legemidlet, fordeling inn og ut av kroppens vev (diffusjon) og eliminasjon av effektivt legemiddel (clearance).

#### Intravenøs tilførsel

I prinsippet kan man gi én eller gjentatte bolusinjeksjoner intravenøst eller en infusjon. Ved en bolusinjeksjon vil man få meget høy initial plasmakonsentrasjon med diffusjon ut i vevet, slik at konsentrasjonen faller (fig 2). Fordi både kompartiment V2 og kompartiment V3 forsyner seg av medikamentet, med stor konsentrasjonsgradient mellom plasma og vev initialt, er fallet i plasmakonsentrasjon (= V1 i figur 1) raskt, men det avtar etter hvert som andre kompartiment (V2) kommer i likevekt med plasma (fig 2). Tredje kompartiment (V3) fylles langsommere. Leverens eliminering og inaktivering av legemidlet vil være kvantitativt ubetydelig initialt i forhold til det plasmakonsentrasjonsfallet som skyldes diffusjon. Ved en infusjon vil plasmanivået gradvis bygge seg opp over tid til det oppstår likevekt mellom det som per tidsenhet tilføres og det som elimineres eller inaktiveres (fig 3).

#### Fordeling i kroppen

Hvor fort et legemiddel tas opp i forskjellige vev, er avhengig av hvor mye blod som strømmer gjennom vevet, med hvilken hastighet legemidlet diffunderer ut i vevet samt hvor kraftig midlet binder seg eller løses ute i vevet. Hvis vi forutsetter jevn legemiddelkonsentrasjon i plasma over tid, vil det til slutt oppstå en stabil likevekt mellom vev og plasma (steady state).

Det tar mellom 12 og 24 timer å oppnå likevekt overfor alle vev med de fleste anestesimidler, og for praktiske formål trenger vi modeller for hva som skjer i løpet av et kortere anestesiforløp. Trekompartimentmodellen i figur 1 er en billedlig fremstilling utledet av matematiske modeller; den korrelerer ikke strengt med anatomisk definerte deler av kroppen. Kompartiment V1 har alltid plasmakonsentrasjon av medikamentet og ekvilibrering skjer umiddelbart, kompartiment V2 kan representere godt sirkulerte deler av kroppen hvor ekvilibrering skjer over minutter til timer mens kompartiment V3 kan representere resten av kroppen hvor ekvilibrering skjer langsomt og først er komplett etter 12–24 timer (fig 1).

#### Eliminasjon

Leverenzymmer bryter ned de fettløselige anestesimidlene til inaktive, vannløselige metabolitter. De begrensede faktorene er leverens blodtilførsel og leverenzymenes

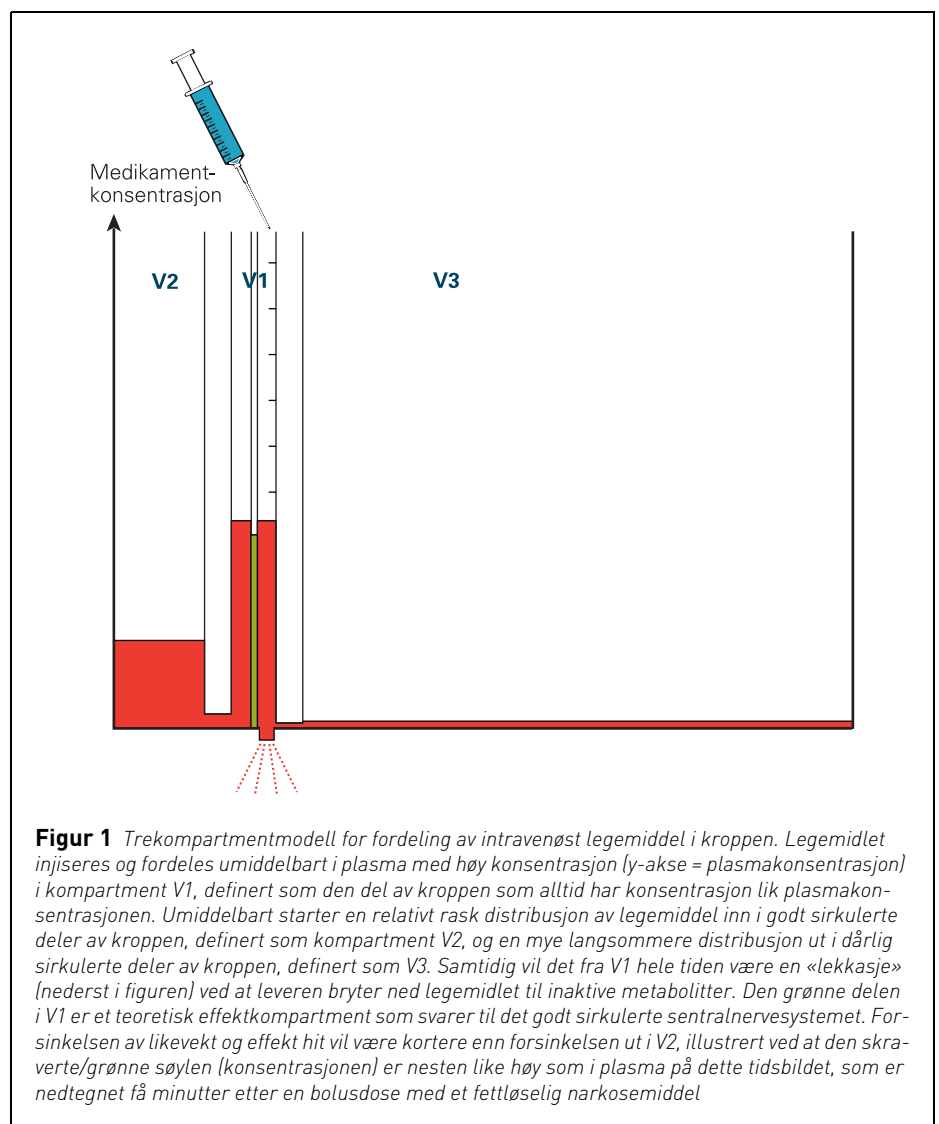
evne til å bryte ned legemidlet. Når det gjelder anestesimidler, renser leveren en nokså konstant fraksjon av blodet, uavhengig av om konsentrasjonen er høy eller lav. Det har vært et viktig mål for farmasøytisk forskning å utvikle fettløselige legemidler som elimineres enda raskere, ved nedbrytning også utenfor leveren. Et slikt legemiddel er opioidet remifentani, som metaboliseres av uspesifikke esteraser overalt i kroppsvesker og vev (7, 8). Høy grad av metabolisme gjør at remifentani i liten grad når å diffundere ut i vev før det blir brutt ned, dermed blir distribusjonsvolumet også lavt.

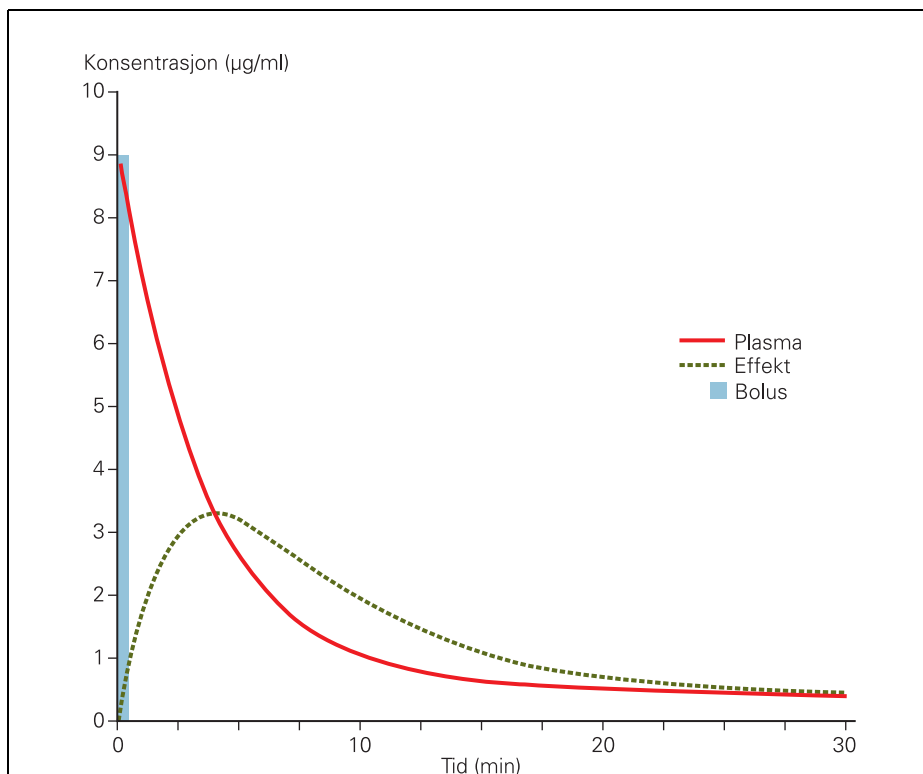
Etter å ha gitt en hurtig, definert bolusdose til en pasient eller en forsøksperson, kan man måle plasmakonsentrasjonen hyppig og få data til å lage en modell over kompartimentstørrelse, fordelingshastigheter og eliminasjon. Dette kan igjen brukes til å modellere hvilket plasmanivå man får på et gitt tidspunkt etter å ha gitt en bolusdose eller en infusjon til en annen aktuell pasient. Faktorer som kan påvirke den kinetiske modellen for fordeling og eliminasjon, og som man derfor må justere doseringsmodellen for, er vekt og eventuelt alder, kroppsfedme og

kjønn. Slik modellering kan i dag bygges inn i datastyrt pumper som leverer kombinasjoner av bolusdoser og infusjon som stadig justeres for å oppnå og vedlikeholde en plasmakonsentrasjon på det nivået anestesøren ønsker, kalt «target control infusion» (TCI) eller plasma-TCI (9).

Anestesøren kan justere ønsket plasmanivå i forhold til pasientrespons, kirurgiens forløp og administrasjon av andre medikamenter. Pumpen vil automatisk gi forhåndsregnet bolus sammen med infusjon hver gang man øker innstilt plasmanivå. Pumpen vil ta en pause (infusjonsstopp) før ny oppstart på lavere infusjonstakt når man stiller plasmakonsentrasjonen ned. Det er imidlertid viktig å være klar over at disse pumpene bare simulerer korrekt dosering ut fra en innebygd kinetisk modell og opplysninger om pasientens vekt og eventuelt andre variabler.

Mens det for remifentani finnes en god modell det er allmenn oppslutning om, er det for propofol flere modeller i bruk. De forskjellige modellene er basert på forskjellige farmakokinetiske forsøksresultater. Det er viktig å kjenne den modellen man benytter opp mot fornuftige målverdier, særlig der

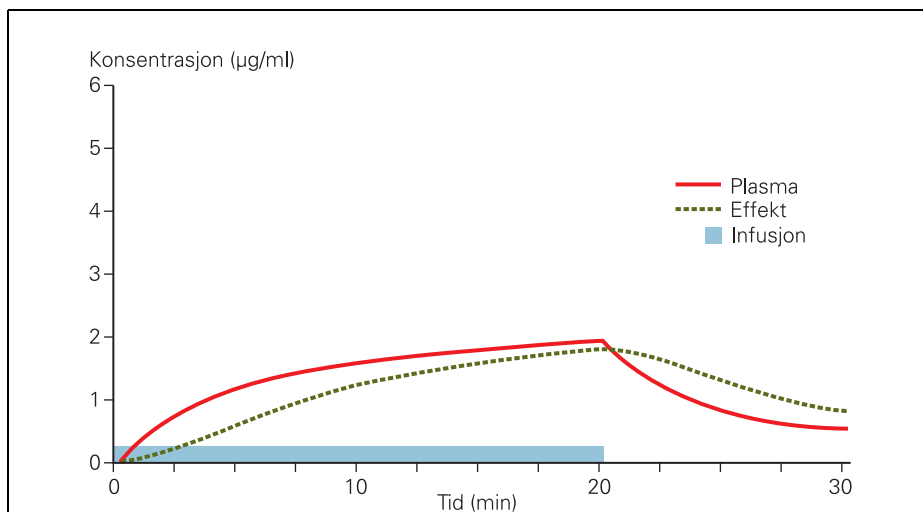




**Figur 2** Plasmakonsentrasjon og «effektstedkonsentrasjon» etter bolusdose med propofol. Rett etter en bolusdose er konsentrasjonen i plasma (rød/heltrukket) høy, mens konsentrasjonen på effektstedet (grønn/stiplet) i sentralnervesystemet er 0. Umiddelbart starter to prosesser: Ekvilibrering av konsentrasjonen mellom plasma og sentralnervesystemet samt et fall i plasmakonsentrasjon på grunn av fordeling fra plasma og ut i annet kroppsvev og noe metabolisme

det kan forventes farmakokinetiske avvik fra gjennomsnittet hos en normal voksen pasient: barn, eldre, overvektige, misbrukere etc. Det er i dag ikke mulig å måle den reelle plasmakonsentrasjonen direkte under klinisk anestesi, slik man indirekte kan via ekspirasjonskonsentrasjonen for inhala-

sjonsanestetika. Målinger i forsøks situasjoner viser at man treffer nokså nær det man har stilt inn, vanligvis godt innenfor +/-20–30 % av observert plasmanivå. Imidlertid kan spredningen rundt et simulert gjennomsnitt være betydelig større hos enkelte pasienter (opptil 50 %) (10).



**Figur 3** Plasmakonsentrasjon og «effektstedkonsentrasjon» under infusjon med propofol. Ved jevn infusjon over 20 minutter er konsentrasjonen i plasma (rød/heltrukket) stigende, mens konsentrasjonen på effektstedet (grønn/stiplet) i sentralnervesystemet henger noe etter. Når infusjonen stoppes etter 20 minutter, vil plasmakonsentrasjonen falle raskere enn effektstedkonsentrasjonen, som et resultat av distribusjon ut i annet vev og eliminasjon i leveren fra plasmafase

*Halveringstider*

Når man stanser jevn dosering av et medikament som er fordelt i hele kroppen med full likevekt overfor plasma, gjelder terminal halveringstid ( $T_{1/2}$  beta/gamma/steady state), som er proporsjonal med størrelsen av distribusjonsvolumet og omvendt proporsjonal med eliminasjonshastigheten (fig 1) (5). Jo større distribusjonsvolum og jo lavere eliminasjonshastighet, desto lengre tid tar eliminasjonen.

For fettløselige anestesimidler oppnår ikke pasienten likevekt i løpet av et par timers anestesi, og man er i en situasjon hvor tredje kompartiment og (ev. ved kortvarige anestasier) andre kompartiment ikke er i likevekt med medikamentkonsentrasjonen i plasma. Når medisineringen stoppes, vil derfor medikamentet fortsette å diffundere ut i tredje kompartiment (og ev. i andre kompartiment) fra plasma, i tillegg til den eliminasjonen som hele tiden skjer via leveren. Plasmakonsentrasjonen faller således raskere enn ved fullstendig likevekt. Vi snakker derfor om «*aktuell halveringstid*» (context sensitive elimination half-time) (11), som beskriver hvor raskt plasmakonsentrasjonen halveres ut fra den aktuelle doseringsvarigheten (fig 4). For barbituratet tiopental er «*aktuell halveringstid*» etter en rask bolusdose bare fire minutter, mens den vil være åtte timer etter jevn dosering i 12 timer.

En figur med «*aktuell halveringstid*» for forskjellige anestesimedikamenter plottet opp mot doseringsvarighet er svært nyttig for å forstå hvor raskt pasienten vil våkne og puste etter endt anestesi (fig 4). For propofol er «*aktuell halveringstid*» fire minutter etter en bolusdose, 20 minutter etter fire timers infusjon og to timer (= endelig halveringstid) etter mer enn 12 timers infusjon (fig 4). Remifentanil oppfører seg helt spesielt ved sin raske metabolisme i alt vev og i kroppsvæsker – halveringstiden er på bare 3–5 minutter, uansett om medikamentet har vært gitt over kort eller lang tid (fig 4) (7).

Ved normalt doseringsnivå vil en halvering av opioidnivået i plasma ofte være nødvendig for at pasienten skal kunne puste selv, tilsvarende vil en halvering av sovemiddelnivået være nødvendig for at pasienten skal våkne opp. Har man dosert spesielt høyt fordi det kirurgiske inngrepet krever det, vil man kanskje måtte halvere aktuelt plasmanivå 2–4 ganger for å komme ned på en plasmakonsentrasjon hvor pasienten våkner. Har man fått til tilrettet nedjustering av medikamenttilførselen under skånsom gjen-syning ved kirurgens slutt, behøves kanskje bare 25 % reduksjon for å nå ned til en konsentrasjon der man kan forvente at pasienten våkner.

*Anslag av effekt*

I en tradisjonell farmakokinetisk modell med nokså stabile plasmanivåer som endrer seg langsomt, forutsetter man at det er et konstant forhold mellom nivået i plasma og

klinisk effekt. Slik er det ikke ved oppstart av anestesi eller når man gir en rask bolusdose av et medikament intravenøst. Medikamentet vil først bruke minst 20–30 sekunder på å passere gjennom lungene og hjertet før det kommer ut i arterielt blod og er målbart i blodet som når hjernen. Deretter skal medikamentet diffundere gjennom blod-hjernebarrieren, ut i intercellulærvæsken og frem til nevronene. Her kan man få umiddelbare effekter på cellemembran, reseptorer og ionekanaler eller mer forsinkede effekter som er avhengig av at enzymeres proteinsyntese hemmes, eventuelt at gener må aktiviseres. Denne forsinkelsen mellom medikamentets tilstedeværelse i plasma og oppnådd effekt kan måles ved å ta hyppige blodprøver etter en bolusdose og korrelere disse mot tidspunkt for effektstart (f.eks. klinisk søvn, EEG-forandringer) og effektmaksimum.

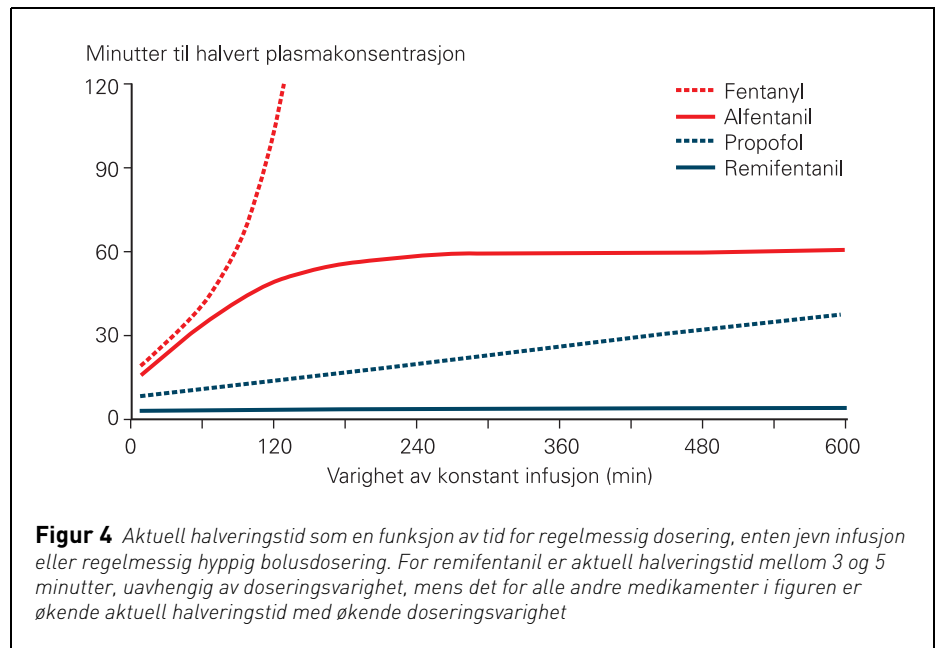
Ved slike forsøk kan man regne ut en konstant som uttrykker forsinkelsen,  $keO$ . Man kan også kalkulere en «effekthalveringstid» for hvor lang tid det tar å oppnå halvparten av maksimal effekt hvis plasmakonsentrasjonen holdes helt konstant,  $T^{1/2} keO$ . Slike  $keO$ -verdier vil være forskjellige, avhengig av hvilket organ og hvilken effekt man ser på. For propofol er  $keO$  lavere (og effektanslaget tregere) for blodtrykkseffekten enn for effekten på hjerne og søvn. Tall for  $T^{1/2} keO$ -verdier for effekter i sentralnervesystemet (søvn, analgesi) er satt opp i tabell 1 for noen vanlige anestesimidler. I praksis er det imidlertid slik at hvis man bare gir én bolusdose, vil plasmakonsentrasjonen falle nok så raskt. Dette har betydning for gradienten mellom plasma og effektsted, slik at tiden til maksimal effekt bestemmes både av fall i plasmakonsentrasjonen og medikamentets iboende  $keO$ -verdi. Tid til maksimal effekt etter bolus er angitt i kolonne 2 i tabell 1.

Forskjeller i anslagstid mellom medikamenter kan skyldes forskjellig evne til å trenge gjennom blod-hjernebarrieren, forskjellig fordeling og binding inne i hjernevev og forskjellig effektmekanisme.

Det er viktig å kjenne effektforsinkelsen når man skal koordinere en medikamentdose opp mot forventet endring i behov. Et eksempel er når kirurgen skal starte inngrepet: Fentanyl bolusdose må gis 3–4 minutter før kniven settes i huden, mens man med alfentanil kan nøye seg med å være 1–2 minutter i forkant.

Tid til maksimal effekt er også viktig å kjenne til ved alle typer titrering av intravenøse medikamenter. Titrering betyr at man gir en bolusdose og så venter til denne har maksimal effekt for å se om pasienten trenger mer. Venter man for kort tid, er det fare for å overdosere, fordi man da gir mer medikament før man har sett om forrige dose var tilstrekkelig.

Et praktisk viktig eksempel er bruk av morfin ved sterk akutt smerte. Siden morfin har maksimal effekt først etter minst 10–20 minutter (12) (fordi det penetrerer sent gjen-



**Figur 4** Aktuell halveringstid som en funksjon av tid for regelmessig dosering, enten jevn infusjon eller regelmessig hyppig bolusdosering. For remifentanil er aktuell halveringstid mellom 3 og 5 minutter, uavhengig av doseringsvarighet, mens det for alle andre medikamenter i figuren er økende aktuell halveringstid med økende doseringsvarighet

nom blod-hjernebarrieren), skal man optimalt vente like lenge for effektevaluering før man gir en ny dose. Derfor er morfin ikke noe ideelt medikament ved akutt smerte – midler med kortere effektforsinkelse (alfentanil, fentanyl, remifentanil, ketobemidon, oksykodon) (13) er lettere og hurtigere å titrere til god effekt. Faren med raskt anslag er imidlertid at også bivirkninger kommer hurtigere. Eksempelvis kan man få akutt respirasjonsstans etter ett minutt med en stor dose alfentanil, mens man etter morfin vanligvis vil se gradvis langsommere pustefrekvens over 10–20 minutter.

I vår farmakokinetiske kompartmentmodell (fig 1) kan man bygge inn et effekt-kompartiment inne i V1. Effektnivået ekvilibrerer raskt (men ikke umiddelbart!) mot plasmakompartiment, fordi sentralnervesystemet, i likhet med leveren og nyrene, har høy grad av gjennomblødning. Dette er illustrert med stiplede grønne linjer for effekt-

forløp etter bolusinjeksjon og infusjoner i figur 2 og figur 3. Man kan også i en datastyrt pumpe legge inn modeller for denne forsinkelsen og be pumpen levere medikament opp mot et angitt effektnivå i stedet for et angitt plasmanivå. I praksis ber man pumpen levere en gitt konsentrasjon i «hjernevev». For å få til dette vil pumpen levere en høy initial dose med høyt plasmanivå for å få en kortvarig høy gradient som driver medikamentet hurtig over mot sentralnervesystemets effektorceller, «effekt-TCI». Hvis man vil redusere nivået i hjernen, plotter man inn en lavere målverdi, og pumpen vil kalkulere inn automatisk stopp i infusjonen i et intervall som samsvarer med pumpens modell over fall i «hjernekonsentrasjon» etter infusjonsstopp. TCI-pumper har kommet til klinisk anvendelse i Norge og store deler av den vestlige verden. USA er et viktig unntak, der slike pumper foreløpig ikke er godkjent av FDA. TCI-prinsippet har et klart

**Tabell 1** Forsinkelse (i minutter) fra medikamentet er i plasma til klinisk effekt inntreffer

	Halveringstid for ekvilibrerings mellom plasma og effekt ( $T^{1/2} keO$ )	Tid til maksimal effekt etter en bolusdose
Barbiturater (tiopental)	1,2	1,0–2,0
Propofol	2,6	1,5–3,5
Midazolam	5,6	5–7
Diazepam	2	1–3
Opioider		
– Remifentanil	1,2	1–2
– Alfentanil	1,1	1,5–3
– Fentanyl	5,8	4–5
– Morfin	?	10–20
Ikke-steroid antiinflammatoriske midler	?	15–30
Kortikosteroid	?	60–120



potensial for bruk også i andre deler av farmakologien hvor man ønsker presis styring og justering av intravenøse medikamenter.

### Utvikling innenfor anesthesiologisk farmakologi

Høy fettløselighet og avhengighet av leveren for nedbrytning har vært en begrensning for hvor hurtig anestesieffekten avtar etter avsluttet medikamenttilførsel. Også etter oppvåkning er det en fase med langsomt fall i plasmakonsentrasjonen som gjør at pasienten kan være trett og uopplagt i mange timer. Et stort fremskritt var propofol som anestetisk sovemiddel, fordi dette stoffet blir fullrenset i leveren ved gjennomstrømming og i tillegg brytes noe ned i lunger og annet vev, slik at clearance er høy. Dette fører til et raskere fall i plasmakonsentrasjon, og dermed effekt, enn hva man så med de tradisjonelle barbituratene.

Blant opioidene representerte alfentanil et fremskritt, både fordi det har raskere anslag enn fentanyl, men også fordi det har et mindre distribusjonsvolum, slik at «tømming» av vevene og dermed fallet i plasmakonsentrasjon etter doseringsstopp skjer raskere (14). Et videre gjennombrudd var remifentanil med rask, leveruavhengig nedbrytning. Det arbei-

des i legemiddelindustrien med å fremskaffe andre anestesimidler med slik rask nedbrytning uten samtidige uakseptable bivirkninger. Slike midler vil være enklere å modellere og dosere presist opp mot ønsket effekt.

*Oppgitte interessekonflikter: Johan Ræder har mottatt foredragshonorar og/eller reisestøtte av produsentene av propofol, remifentanil og TCI-pumper (Astra-Zeneca, GSK, Cardinal Health, Fresenius Kabi). Siv Cathrine Høymork har mottatt foredragshonorar og/eller reisestøtte fra GlaxoSmithKline og fra Organon, som markedsfører hhv. remifentanil og muskelrelaksantia, og fra Fresenius-Kabi og Cardinal Health, som produserer sprøytepumper for intravenøse anestesimidler.*

### Litteratur

1. Heier T. Muskelrelaxerende midler. Tidsskr Nor Lægeforen 2010; 130: 398–401.
2. Slørdal L, Spigset O. Basal farmakokinetikk – absorpsjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 886–7.
3. Slørdal L, Spigset O. Basal farmakokinetikk – distribusjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1007–8.
4. Spigset O, Slørdal L. Basal farmakokinetikk – likevekt. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1344–5.
5. Spigset O, Slørdal L. Basal farmakokinetikk – eliminering. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1181–2.

6. Fisher DM. (Almost) everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong! *Anesth Analg* 1996; 83: 901–3.
7. Servin FS, Billard V. Remifentanil and other opioids. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 182: 283–311.
8. Servin FS, Raeder JC, Merle JC et al. Remifentanil sedation compared with propofol during regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 309–15.
9. Kenny GN. The development and future of TCI. *Acta Anaesthesiol Belg* 1997; 48: 229–32.
10. Høymork SC, Raeder J, Grimsmo B et al. Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanil and propofol for laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91: 773–80.
11. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334–41.
12. Dershowitz M, Walsh JL, Morishige RJ et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2000; 93: 619–28.
13. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53–63.
14. Raeder JC, Nilsen OG, Hole A. Pharmacokinetics of midazolam and alfentanil in outpatient general anesthesia. A study with concomitant thiopentone, flumazenil or placebo administration. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 467–72.

*Manuskriptet ble mottatt 15.12.2008 og godkjent 24.9.2009. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.*