

Statusartikel

Præmedicinsk behandling af børn og unge forud for smertefulde procedurer og generel anæstesi

Johanne Marie Holst¹, Asta Aliuskeviciene², Peter Ahlburg² & Hjördis Osk Atladottir²

1) Bedøvelse, Operation og Intensiv, Regionshospitalet Horsens, 2) Bedøvelse og Operation Øst 3, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2025;187:V06240439. doi: 10.61409/V06240439

HOVEDBUDSKABER

- Nonfarmakologiske tiltag og lokalbedøvelse bør altid appliceres før stikrelaterede procedurer.
- En længere række farmakologiske behandlinger er tilgængelige og kan eventuelt kombineres.
- Valget af præmedicinsk behandling vurderes individuelt hos hvert enkelt barn for at opnå den bedste behandling.

Præoperativ angst og smerte hos børn er associeret med postoperative komplikationer, herunder søvnforstyrrelser, smerte, ændret adfærdsmønster og posttraumatisk stress. Nonfarmakologisk behandling af præoperativ angst og stress spiller en væsentlig rolle og inkluderer skabelse af børnevenligt miljø, forældretilstedeværelse, klovneterapi, virtual reality, musik og andre former for afledning. Fordelene ved de nonfarmakologiske tiltag er reduktion af brug af medikamenter og deres bivirkninger [1]. Undertiden er der på trods af relevante nonfarmakologiske tiltag behov for tillæg af farmakologisk behandling forud for f.eks. indledning af general anæstesi, anlæggelse af intravenøs adgang, blodprøvetagning, øjenundersøgelse, skanninger samt diverse andre kortere procedurer. Formålet med denne artikel er at give en indføring og oversigt over de tilgængelige muligheder for præmedicinsk behandling af børn uden intravenøs adgang.

PRÆMEDICIN

I det følgende oplistes de tilgængelige farmaka inkl. deres virkning og administration. **Tabel 1** giver et samlet overblik over lægemidternes anbefalede dosis, tid til effekt, virkningsvarighed og farmakokinetik. **Tabel 2** giver et overblik over fordele og ulemper/bivirkninger ved de forskellige lægemidler.

TABEL 1 Administration, anbefalet dosis, tid til effekt, virkningsvarighed og farmakokinetik.

Indholdsstof	Administration	Dosis	Tid til effekt, min	Virkningsvarighed, min	Biotilgængelighed, %	Metabolisering og udskillelse
Midazolam [2, 3]	Intranasalt ^a	0,3 mg/kg Maks. 10 mg	5-10	30-60	55	Metaboliseres i leveren Udskilles renalt
	Oralt ^b /rektalt	0,5 mg/kg Maks. 15 mg	15-20	15-30	30-50/20	
Fremstillet til oralt brug [2, 3]	Oralt	0,25 mg/kg Maks. 20 mg				
Fentanyl [4]	Intranasalt	1,5-2 µg/kg	5-15	30-60	70	Metaboliseres i leveren 10% udskilles uomdannet renalt
Esketamin [5, 6]	Intranasalt	2 mg/kg	5-10	60	50	Metaboliseres i leveren Udskilles renalt (90%) og med fæces (5%)
	Oralt/rektalt	4-6 mg/kg Maks. 100 mg	10-20	180	20	
	Intramuskulært	2-4 mg/kg Maks. 100 mg	3-7	60-180	90	
Dexmedetomidin [7, 8]	Intranasalt	1-4 µg/kg afhængig af formål, ½ dosis kan gentages Maks. 200 µg	20-45	45-60	82	Metaboliseres i leveren Udskilles renalt
Clonidin [9, 10]	Oralt	4 µg/kg Maks. 150 µg	45-60	120-180	55	Metaboliseres i leveren Udskilles renalt, delvist uomdannet
Chloralhydrat [11]	Oralt/rektalt	50 mg/kg	15-60	60-120	Ukendt, men hurtig absorption	Metaboliseres hovedsagelig i leveren og udskilles renalt
Lattergas [12, 13]	Pulmonalt	- ^b	2-5	Få	Optagelse er afhængig af koncentration	Fordeling til hjernevævet afhænger af koncentrationen Undergår ikke biotransformation Elimineres ved udånding 4-5 min efter afbrudt tilførsel
Lidocain & prilocain [2]	Dermalt	- ^b	60-90	120	10	Metaboliseres i leveren
Tetracain [2]	Dermalt	- ^b	30-45	240-360	15	Metaboliseres i plasma

a) Injektionsvæsken anvendes off-label

b) Se artikeltekst under de enkelte lægemidler.

TABEL 2 Sammenligning af stoffer ved præmedicinering uden intravenøs adgang.

Indholdsstof	Fordele	Ulemper/bivirkninger
Midazolam [2, 14, 15]	Amnestisk, angstdæmpende og sederende effekt Reducerer evt. efterfølgende dosis af propofol og anæstetisas Antidot forefindes: flumazenil	Risiko for oversedering og desaturering, specielt ved kombination med opioider (dosisafhængig bivirkning) Risiko for paradokse reaktioner inkl. agitation og delirium umiddelbart efter administration samt postoperativt Mulige neuroudviklingsmæssige forstyrrelser hos neonatale
Fentanyl og sufentanil [4]	Analgetisk effekt. Antidot forefindes: naloxon	Respirationsdeprimerende Risiko for kvalme og opkastning Kun begrænset angstdæmpende effekt
Esketamin [6, 16]	Analgetisk, angstdæmpende og sedativ effekt Sikker hæmodynamisk profil Ikke respirationsdæmpende i mindre doser Kan gives til hjertesygge børn Studier viser, at stoffet reducerer det intracerebrale tryk	Risiko for delirium og hallucinationer Risiko for kvalme/opkast Hos børn med luftvejsinfektion er beskrevet laryngospasmer (øget salivation og bronkial sekretproduktion kan give irritation)
Dexmedetomidin [7, 8]	Analgetisk, angstdæmpende og sedativ effekt Traditionelt administreret nasalt Uden smag	Længere tid til effekt og længere opvågningstid Der ses sjældent hypotension, desaturation, luftvejsobstruktion, kvalme/opkastninger samt udslet Bradykardi er en kendt bivirkning Kontraindikationer: akutte cerebrovaskulære tilstande, svært påvirket venstre ventrikelfunktion, arytm, svær hjerteblok samt digoxinbehandling
Clonidin [9, 17]	Analgetisk, angstdæmpende og sedativ effekt Traditionelt administreret oralt pga. uberegnelig absorption nasalt Uden smag	Længere tid til effekt og længere opvågningstid Der ses sjældent hypotension, desaturation, luftvejsobstruktion, kvalme/opkastninger samt udslet Bradykardi er en kendt bivirkning Kontraindikationer: akutte cerebrovaskulære tilstande, svært påvirket venstre ventrikelfunktion, arytm, svær hjerteblok samt digoxinbehandling
Lattergas [18]	Lugtfri, hurtig effekt og kort virkningsvarighed efter seponering. Forårsager ikke luftvejsirritation. Tolereres oftest godt med en lav risiko for bivirkninger	Måske skal tolereres Forekomsten af kvalme er hyppigere ved længere anvendelse (> 30 min) Ved afslutning af tilførslen returnerer N ₂ O hurtigt til alveolerne fra vævet. Dette kan forårsage fortynding af O ₂ i alveolerne og dermed kortvarig diffusionshypoksi, som i så fald behandles med høj koncentration af O ₂ Lattergas kan forårsage øget gasvolumen og dermed øget tryk i lukkede rum og er derfor kontraindiceret ved f.eks. pneumothorax, nethindeoperationer, tarmobstruktion og sinusitis Lattergas kan forstyrre B ₁₂ -vitamin og folatmetabolismen og bør derfor undgås af gravidt sundhedspersonale i 1. trimester
Chloralhydrat [11]	Sedativ effekt	Risiko for desaturation, kvalme og opkastning
Lidocain/prilocain [2]	Plaster opbevares ved stuetemperatur, det er nemt at give med hjem og kan påsættes af forældre hjemmefra	Karkontraktion som forsvinder efter 10-15 min Lokal irriterabilitets reaktion Må ikke benyttes til præmature
Tetracain [2]	Tetracain virker lidt hurtigere end lidocain/ prilocain og har en længere virkningsvarighed	Skal opbevares i køleskab Er vasodilaterende og kan give rødme, ødem, hudkløe og blærer i huden Anbefales med forsigtighed til børn med epilepsi pga. enkelte cases om krampe Må ikke anvendes til børn < 1 md.

Midazolam

Virkning: Midazolam tilhører familien af benzodiazepiner og virker sedativ, analgetisk, antegrad amnestisk, angstdæmpende, antikonvulsivt og respirationsdeprimerende. **Receptor:** Midazolam binder til postsynaptiske gammaaminobutyric acid (GABA-A)-receptorer i centralnervesystemet (CNS) medførende øget negativ ladning og dermed reduceret udløsning af nerveimpulser [14, 15]. **Administration:** Intravenøst (i.v.), intranasalt (i.n), peroralt (p.o), intramuskulært (i.m.) samt rektalt [2].

Fentanyl

Virkning: Fentanyl er effektivt til håndtering af akutte moderate til svære smerter og har kun en let sedativ virkning i mindre doser [19]. For en mere angstdæmpende effekt kombineres det ofte med benzodiazepiner. **Receptor:** Fentanyl er en potent syntetisk opioidreceptoragonist med en hurtig indsættende virkning [20]. **Administration:** i.v. og i.n. [19].

Esketamin

Virkning: Esketamin har sedativ, amnestisk, analgetisk, neuroprotektiv, antiinflammatorisk, immunmodulerende og antidepressiv effekt. **Receptor:** Esketamin hæmmer N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorer, spændingsafhængige natriumkanaler (hypnotisk og lokal analgetisk), acetylcholinreceptorer (bronkodilaterende) samt påvirker opioid, adenosin- og purinerge receptorer [21]. **Administration:** i.v., i.n., p.o., rektalt og intramuskulært (i.m.) [5, 6].

Dexmedetomidin og clonidin

Virkning: Dexmedetomidin og clonidin har sederende og angstdæmpende effekt ved at hæmme aktiviteten af locus coeruleus i CNS, analgetisk ved at hæmme smerteimpulser i rygmarven samt sympatolytisk effekt. **Receptor:** dexmedetomidin og clonidin er alfa-2-receptoragonister. **Administration:** i.v., i.n. og p.o. [7, 9, 10, 22].

Chloralhydrat

Virkning: Chloralhydrat virker sedativt. Benyttes i begrænset omfang i Danmark efter introduktion af andre alternativer. **Receptor:** Binder formodentlig til postsynaptiske GABA-A receptorer i CNS. **Administration:** p.o. og rektalt [11].

Lattergas

Virkning: Lattergas inducerer let hukommelsestab og hypnose. **Receptor:** Lattergas er en NMDA-receptorantagonist. **Administration:** Lattergas administreres oftest i en 50:50 blanding af N₂O:O₂, men kan gives som høj koncentration op til 70% [12]. Lattergas er fundet sikkert til børn ned til etårsalderen [13].

Lokalanalgetisk plaster og creme

Virkning: Plaster og creme indeholdende lidocain 2,5% og prilocain 2,5% virker lokalanalgetisk. **Administration:** Appliceres på intakt hud som plaster eller creme. Børn på 0-2 måneder må maksimalt få appliceret 1 g/døgn og børn på 2-11 måneder maksimalt 2 g/døgn. Børn > 1 år må maksimalt få 10 g/døgn og > 5 år maksimalt 20 g/døgn. Plaster og creme må maksimalt sidde en time for børn < 1 år og maksimalt fem timer for børn > 1 år [2].

Virkning: Creme indeholdende tetracain 4% virker ligeledes lokalanalgetisk. **Administration:** Appliceres på intakt hud som creme. Maksimal dosering til børn en måned til fem år er 1,5 g/døgn og til børn på 5-12 år 3 g/døgn. Må maksimalt sidde en time [2].

Diskussion

En række farmaka kan anvendes med henblik på præmedicinsk behandling af børn uden intravenøs adgang. Der

er mulighed for forskellig administration af de enkelte midler, hvor virkning og bivirkningsprofil desuden er varierende. For at opnå størst mulig effekt er der således mulighed for individuel behandling af det enkelte barn afhængig af situationen, og hvilken virkning der ønskes [4, 8, 16-18].

Individuel vurdering og tillæg til nonfarmakologisk behandling

Nonfarmakologisk intervention er vist at have betydning for reduktion af angst og smerte hos børn og anbefales altid appliceret forud for eller samtidig med eventuel præmedicinsk behandling [1]. Ved en præanæstesiologisk samtale med barnet og familien anbefales barnet mødt i rolige rammer og et børnevenligt miljø på barnets præmisser. Information om barnets tidligere oplevelser indhentes og mulighed for intravenøs adgang vurderes. Med den rette forberedelse, herunder visning af udstyr til barnet samt udlevering af informationsmateriale (skriftligt og/eller digitalt), kan præmedicinsk behandling ofte undværes. Til samtalen planlægges eventuelt tillæg af præmedicinsk behandling, og valg af lægemiddel og administrationsmåde besluttet. I forbindelse med proceduren sikres ligeledes rolige omgivelser i et miljø på barnets præmisser, så risikoen for accelerering af angst minimeres og de planlagte tiltag, herunder præmedicinsk behandling, kan gennemføres.

Valg af det enkelte farmaka

Midazolam har de seneste mange årtier været det klassiske valg til præmedicinsk behandling af børn. Reduktion af neuronal aktivitet giver effektiv angstdæmpning, sedation og amnesi [14].

Clonidin har længere anslagsstid end midazolam, men medfører tilsvarende sedation. Samtidig har clonidin en bedre smagsprofil og reducerer risikoen for agitation [23]. Den lange virkningsvarighed forlænger muligvis opvågningsperioden efter kortere procedurer. Forekomsten af bradykardi er fundet lav efter p.o.-indtagelse af clonidin i en pædiatrisk population. Derfor synes det ikke rationelt at afholde sig fra at bruge clonidin som præmedikation af børn alene på grund af risikoen for bradykardi [24].

Esketamin og dexmedetomidin har en analgetisk og sederende effekt. Esketamin kan herudover foretrækkes ved behov for en sikker hæmodynamisk profil og virker samtidig ikke respirationsdæmpende i mindre doser [6, 21]. En nyere metaanalyse har påvist, at dexmedetomidin medfører bedre sedation, reducerer smertestillende medicinsk behov samt postoperativ kvalme og opkastning, når det sammenlignes med anden præmedicin [25]. Ved behandling med dexmedetomidin i.n. er tid til effekt dog lidt længere end for midazolam og esketamin i.n.

Fentanyl har primært analgetisk effekt i mindre doser og kan benyttes ved forventede smertefulde interventioner, men den anxiolytiske effekt er begrænset [19].

Kombination af flere slags præmedicin

Flere farmaka kan administreres samtidig for at opnå synergi og/eller kombinationen af forskellige virkningsprofiler. Samtidig administration af p.o. esketamin og i.n. dexmedetomidin har vist forbedret sedation og succes ved intervention samt færre komplikationer end ved behandling med monoterapi [26]. Det er vist, at kombinationen p.o. midazolam og p.o. esketamin medfører en hurtig indsættende virkning, tilfredsstillende sedation og hurtig recovery uden betydelige bivirkninger. Når præparaterne kombineres, anbefales halvering af dosis i forhold til monoterapi [27]. Kombinationen af i.n. sufentanil og i.n. esketamin er vist at have hurtig indsættende og god analgetisk effekt med få bivirkninger forud for f.eks. anlæggelse af intravenøs adgang. Dosis er vanligtvis 0,5 µg/kg sufentanil kombineret med 0,5 mg/kg esketamin [28]. Denne kombination findes i en præfabrikeret spray i ampuller af varierende koncentrationer afhængig af barnets vægt.

Hvis barnet kan kooperere til lattergas administreret ved maske, kan dette præparat udgøre et både sikkert og godt alternativ, eventuelt som addition til anden præmedicinsk behandling.

Uanset om der er givet præmedicin, anbefales altid applikation af lokalt virkende analgetika forud for

stikprocedurer [29]. Lidocain/prilocain kan anvendes til børn < 1 måned, herudover afhænger valg af præparat ofte af tid til stik, og om lokalbedøvelsen skal appliceres hjemmefra. For anlæggelse af intravenøs adgang er der ingen forskel på succesrate mellem lidocain/prilocain og tetracain [30].

Valg af administrationsmåde

Peroralt: De fleste farmaka har en bitter smag, med undtagelse af clonidin og dexmedetomidin, som er uden smag. Præmedicin kan med fordel blandes i koncentreret saft, juice eller cola i et forsøg på at skjule smagen. Der er udviklet en version af midazolam indeholdende γ -cyclodextrin til p.o.-indtagelse, som bedre accepteres grundet en forbedret smag med mindre bitterhed [3].

Nogle børn er vant til at få andet medicin administreret med sprøjte direkte i munden, og dette kan med fordel udnyttes. Enkelte børn i skolealderen foretrækker udelukkende en tablet, og her kan diazepam overvejes med opmærksomhed på, at både tid til effekt og virkningsvarighed er længere end for midazolam.

Intranasalt: Ved i.n.-administration bruges Mucosal Atomization Device (MAD) og 1 ml sprøjte (**Figur 1**). Der gives maksimalt 0,5 ml pr. pust. Ved større volumen administreres i begge næsebor. Beregnet dosis trækkes op, og der adderes 0,1 ml, som svarer til dead space af MAD. Spidsen af MAD placeres i næseboret og sigtes mod øverste del af ipsilateralt øre. Nasal administration giver som regel en sviende fornemmelse i næsen. For at reducere denne bivirkning, kan det overvejes 1-2 minutter forinden nasalt at administrere 0,5 ml lidocain 1% uden adrenalin [2].

FIGUR 1 Ved intranasal administration bruges Mucosal Atomization Device (MAD) og 1 ml sprøjte. Spidsen af MAD placeres i næseboret og sigtes mod øverste del af ipsilateralt øre.



Intramuskulært: I.m.-injektion er smertefuldt og bør reserveres til nødstilfælde uden mulighed for anden administrationsmåde. Injektionen kan f.eks. gives i armen eller låret, afhængig af tilgængelighed.

Rektalt: Rektal administration egner sig til blødbørn og kan give svie i slimhinden ved administration. Præmedicin gives som regel ufortyndet.

Konklusion

For at mindske smerte og angst kan der, på trods af relevante nonfarmakologiske tiltag, være behov for tillæg af

præmedicinsk behandling af børn uden intravenøs adgang. En række præparater kan anvendes alene eller i kombination. Fælles for alle farmaka er øget risiko for komplikationer ved gentagen administration. Det anbefales, at hver enkelt institution anvender et begrænset antal sedationsstrategier samt veldefinerede arbejdsgange, der er kendt af alle involverede personalegrupper.

Korrespondance *Hjördis Osk Atladóttir*. E-mail: hjoeatla@rm.dk

Antaget 22. januar 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 17. marts 2025

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V06240439.

doi 10.61409/V06240439

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Premedical treatment of children and adolescents prior to painful procedures and general anaesthesia

Preoperative anxiety and pain in children and adolescents are associated with postoperative complications. Despite relevant non-pharmacological treatment, the addition of premedical treatment may be needed. Traditionally, oral midazolam has been a favourite premedical treatment. However, several alternatives are available. Additionally, simultaneous administration of the medications to achieve synergy may be advantageous. The choice of premedical treatment and method of administration depends on the individual child, the situation, and the preferences of the medical staff.

REFERENCER

1. Pedro AJMS, Fisker LYV, Pedersen LK, Møller-Madsen B. Nonfarmakologisk smerte- og angstbehandling af børn. Ugeskr Læger. 2024;186:06230364. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/nonfarmakologisk-smerte-og-angstbehandling-af-born>
2. Søe JL, Søe ABL, Andersen LH et al. National vejledning i analgesi & sedation til akutte procedurer hos børn. DASAİM
3. Zadrazil M, Marhofer P, Schmid W et al. ADV6209 for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded, randomized controlled trial. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2062. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102062>
4. Prommer E, Thompson L. Intranasal fentanyl for pain control: current status with a focus on patient considerations. *Patient Prefer Adherence*. 2011;(5):157-64. <https://doi.org/10.2147/PPA.S7665>
5. Lang B, Wang H, Fu Y et al. Efficacy and safety of intranasal midazolam versus intranasal ketamine as sedative premedication in pediatric patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2022;22(1):399. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01892-2>
6. Bali A, Dang AK, Gonzalez DA et al. Clinical uses of ketamine in children: a narrative review. *Cureus*. 2022;14(7):e27065. <https://doi.org/10.7759/cureus.27065>
7. Weerink MAS, Struys MMR, Hannivoort LN et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893-913. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0507-7>
8. Freriksen JJ, van der Zanden TM, Holsappel IG et al. Best evidence-based dosing recommendations for dexmedetomidine for premedication and procedural sedation in pediatrics: outcome of a risk-benefit analysis by the Dutch pediatric formulary. *Pediatric Drugs*. 2022;24(3):247-257. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00498-y>
9. Larsson P, Nordlinder A, Bergendahl HTG et al. Oral bioavailability of clonidine in children. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(3):335-340. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03397.x>

10. Afshari A. Clonidine in pediatric anesthesia: the new panacea or a drug still looking for an indication? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(3):327-333. <https://doi.org/0.1097/ACO.0000000000000724>
11. Chen ML, Chen Q, Xu F et al. Safety and efficacy of chloral hydrate for conscious sedation of infants in the pediatric cardiovascular intensive care unit. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(1):e5842. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005842>
12. Brown SM, Sneyd JR. Nitrous oxide in modern anaesthetic practice. *British Journal of Anaesthesia Education.* 2016;16(3):87-91. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkv019>
13. Babl FE, Oakley E, Seaman C et al. High-concentration nitrous oxide for procedural sedation in children: adverse events and depth of sedation. *Pediatrics.* 2008;121(3):e528-32. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1044>
14. Manso MA, Guittet C, Vandenhende F, Granier LA. Efficacy of oral midazolam for minimal and moderate sedation in pediatric patients: A systematic review. *Pediatric Anaesth.* 2019;29(11):1094-1106. <https://doi.org/10.1111/pan.13747>
15. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;182:335-60. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_16
16. Poonai N, Canton K, Ali S et al. Intranasal ketamine for procedural sedation and analgesia in children: a systematic review. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173253. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173253>
17. Almenrader N, Passariello M, Coccetti B et al. Steal-induction after clonidine premedication: a comparison of the oral and nasal route. *Paediatr Anaesth.* 2007;17(3):230-4. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.02080.x>
18. Knuf K, Maani C V. Nitrous Oxide. *StatPearls.* 2023.
19. Pansini V, Curatola A, Gatto A et al. Intranasal drugs for analgesia and sedation in children admitted to pediatric emergency department: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2021;9(2):189. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5177>
20. Prescott MG, Lakovleva E, Simpson MR et al. Intranasal analgesia for acute moderate to severe pain in children - a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):405. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04203-x>
21. Simonini A, Brogi E, Cascella M, Vittori A. Advantages of ketamine in pediatric anesthesia. *Open Med (Wars).* 2022;17(1):1134-1147. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0509>
22. Sottas CE, Anderson BJ. Dexmedetomidine: the new all-in-one drug in paediatric anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(4):441-451. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000488>
23. Dahmani S, Brasher C, Stany I et al. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(4):397-402. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02207.x>
24. Larsson PG, Eksborg S, Lönnqvist PA. Incidence of bradycardia at arrival to the operating room after oral or intravenous premedication with clonidine in children. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(9):956-62. <https://doi.org/10.1111/pan.12695>
25. Jun JH, Kim KN, Kim JY, Song SM. The effects of intranasal dexmedetomidine premedication in children: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2017;64(9):947-961. <https://doi.org/10.1007/s12630-017-0917-x>
26. Qiao H, Xie Z, Jia J. Pediatric premedication: a double-blind randomized trial of dexmedetomidine or ketamine alone versus a combination of dexmedetomidine and ketamine. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):158. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0454-8>
27. Banerjee B, Bose A, Pahari S, Dan AK. A comparative study of paediatric oral premedication: midazolam, ketamine and low dose combination of midazolam and ketamine. *J Indian Med Assoc.* 2011;109(6):386-8.
28. Nielsen BN, Friis SM, Rømsing J et al. Intranasal sufentanil/ketamine analgesia in children. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(2):170-80. <https://doi.org/10.1111/pan.12268>
29. Rigshospitalet. Videnscenter for børnesmerter. 4 obligatoriske ved stik-procedurer hos børn. <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/videnscenter-for-boernesmerter/smerter-hos-boern/Sider/4-obligatoriske-ved-stik-procedurer-hos-boern.aspx>.
30. Pywell A, Xyrichis A. Does topical amethocaine cream increase first-time successful cannulation in children compared with a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA) cream? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Emerg Med J.* 2015;32(9):733-7. <https://doi.org/10.1136/emered-2014-204066>