

Lustgasinhalation bra behandling vid procedursmärta hos barn



TINA HOLMBERG, underläkare, barnkirurgiska kliniken, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg tina.holmberg@vgregion.se
INGEMAR BRUNSSON, med dr, överläkare, området för anestesi

och intensivvård, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg, styrelseledamot, Svensk barnsmärtförening ingemar.brunsson@vgregion.se

Barn genomgår i olika grad diagnostiska och terapeutiska, smärtsamma procedurer inom sjukvården. Exempel är venös provtagning/venflösnättning, rengöring av sår, lumbalpunktion och intraartikulära punktioner. Ett litet barn har svårt att förstå syftet med proceduren och kan då uppleva situationen som skrämmande. Det finns idag flera metoder att lindra procedurrelaterad smärta. Som exempel kan nämnas generell anestesi, lokalbedövning (EMLA, infiltrationsanestesi), paracetamol, NSAID och opiater. Även sedativa som midazolam (Dormicum) används vid procedursmärta. Inom barnsjukvården är avledning en viktig och vanlig metod. Tyvärr tvingas man ändå ibland att hålla fast barnet med motiveringen att »det är snabbt gjort«.

Att låta barnet inhalera en blandning av lustgas/syrgas medför både analgesi och sedering. En stor fördel med metoden är att den har snabbt tillslag (ca 3 minuter för full effekt) och att lustgasens effekter avklingar snabbt när man avslutat inhalationen. Dessutom behövs ingen intravenös infart. Metoden är vedertagen i bland annat Frankrike. På senare år har den även börjat tillämpas på sjukhus i Sverige. Syftet med denna artikel är dels att belysa vikten av att behandla procedursmärta, dels, och framförallt, att sammanfatta de aktuella studier som finns publicerade i ämnet lustgas-/syrgasinhalation (fortsättningsvis kallad lustgasinhalation) som behandling hos barn vid procedurrelaterad smärta.

Definition av smärta

Enligt International Association for the Study of Pain (IASP) är all smärta subjektiv och definieras som »en obehaglig sensorisk och emotionell upplevelse associerad med faktisk eller hotande vävnadsskada«. IASP säger också att »varje individ lär sig vad begreppet smärta innebär genom erfarenheter och upplevelser relaterade till skador tidigt i livet«. IASP poängterar dessutom att smärtlindrande behandling inte får utebli på grund av att en individ saknar förmågan att verbalt uttrycka sin upplevelse av smärta [1].

Barns reaktion på smärta

Barn i alla åldrar upplever smärta, även prematura och nyfödda. Barn har också ett smärtminne, som kan påverka barnets beteende på mycket lång sikt. Det är bl a visat att barn som vårdats på neonatalvårdsavdelning, och där utsatts för repetitiva smärtsamma procedurer, reagerar kraftigare vid smärta än fullgångna barn som inte utsatts för repetitiva nociceptiva stimuli neonatalt [2]. Det är också beskrivet att pojkar som omskurits neonatalt reagerade starkare på den smärta som uppstod vid rutinvaccination vid fyra månaders ålder än icke-om-



Prototyp av mobil enhet som kan användas vid behandling av procedursmärta med lustgasinhalation.

skurna pojkar. Detta gällde oavsett om barnen premedicerades med EMLA eller med placebo preoperativt [3].

Barn kan uppvisa förändringar i sitt beteende även efter kortare sjukhusvård. I dessa fall är förekomst av smärta och låg ålder (<4 år) de parametrar som starkast korrelerar med graden av beteendeförändringar. Exempel på beteendeförändringar är att barnet söker uppmärksamhet, gråter mer än vanligt, är svårare att natta om kvällen och har nattliga uppvaknanden. Förändringarna kan ses i direkt anslutning till vårdtillfället och efter flera veckor. Man tror att detta reflekterar den psykiska stress som barnet upplevt i samband med sjukhusvistelsen. Har barnet negativa erfarenheter (t ex smärta, fasthållning) från tidigare möten med sjukvården kan vårdpersonalen på förhand utgå

från att barnet vid det aktuella vårdtillfället kommer att ha svårare att samarbeta [4].

Lustgas vid procedursmärta

Slutsatsen efter en fransk multicenterstudie (1 019 barn mellan 0 och 18 år) var att lustgas (50 procent N₂O/50 procent O₂) fungerade väl och fortfarande är kraftigt under använt som analgetikum och sedativum vid procedursmärta. Exempel på procedurer var lumbalpunktion, benmärgsaspiration, suturering, frakturposition och endoskopiska undersökningar. Ofta användes andra läkemedel tillsammans med lustgas för att uppnå bättre effekt: EMLA i samband med lumbalpunktion och benmärgsaspiration och lidokain i samband med suturering. Barn >6 år skattade sin smärta till median 9 (variationsvidd 0–30) på en visuell analog skala (VAS) graderad 0–100. Av de barn som kunde svara på frågan om de skulle acceptera lustgas vid nästa tillfälle svarade 93 procent »ja«. De yngre barnens procedurrelaterade smärta skattades av sjuksköterska och/eller förälder till median 1 (0–3) på en numerisk skala graderad

SAMMANFATTAT

Smärtlindring för barn vid korta och smärtsamma procedurer är viktig men ofta otillräcklig.

Lustgas-/syrgasinhalation fungerar analgetisk och sedativ effekt med snabbt tillslag och kort duration. Metoden är utvärderad på barn som säkert och effektivt med mycket liten risk för allvarliga biverkningar. Metoden bör ingå bland våra rutinmetoder för att behandla

procedursmärta. **Lustgas-/syrgasinhalation** kan enligt flera studier med fördel användas

- i samband med venpunktion i situationer där EMLA inte är tillräcklig (stickräd- da eller svårstuckna barn)
- som tillägg vid anläggning av lokalbedövning och under suturering
- vid ledpunktion/injektion.

0–10. Av personalen angav 88 procent att de var nöjda eller mycket nöjda med hur lustgasinhalation fungerat i samband med den smärtsamma proceduren [5].

Barnens smärtrelaterade beteende minskade i samband med lustgasinhalation vid smärtsamma procedurer. Parametrar såsom gråt, verbalt motstånd och behov av fasthållning observerades med hjälp av OSBD-R (Observational Scale of Behavioral Distress-Revised) i en studie där lustgaskoncentrationen varierades mellan 50 och 70 procent. Författarna refererar även till andra artiklar där OSBD-R påvisat ökad förekomst av smärtrelaterat beteende vid procedursmärta när midazolam och ketamin användes för att lindra smärta och oro [6].

Nedan refereras ett antal studier som redogör för lustgas vid en enskild procedur. En samlad bedömning försvåras av att man i dessa studier har olika studiedesign och utvärderingsverktyg.

Provtagning och perifer venkateter

Att EMLA och lustgasinhalation är lika effektiva avseende analgetisk effekt vid venpunktion är visat i flera studier [7-9]. En kombination av EMLA och lustgasinhalation med 50 procent N₂O/50 procent O₂ ger lägst självskattad smärta och mest nöjda patienter vid insättning av perifer venkateter och venös provtagning. Samma studie, som är den största inom området, med 120 inkluderade barn mellan 8 och 15 år, visade också att EMLA och lustgas var för sig var likvärdiga. Lustgasinhalation minskade det smärtrelaterade beteendet i större utsträckning än EMLA ensamt enligt CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale) [7]. Ytterligare en studie med 108 inkluderade barn (3 månader–16 år) har jämfört lustgas 50 procent N₂O/50 procent O₂ och EMLA eller ingen behandling alls. Resultaten antyder att EMLA fungerade bättre i gruppen av barn mellan 1 och 4 år, medan lustgas och EMLA i övriga åldersgrupper var lika effektivt [8].

I vissa studier har man jämfört lustgas i högre koncentration, 70 procent N₂O/30 procent O₂, med EMLA vid venpunktion. Resultaten är då inte entydiga: I den mer omfattande studien (40 barn, 6–11 år) hade lustgasinhalation likvärdig effekt med EMLA [9], medan i den andra studien angavs lustgas ha bättre analgetisk effekt än EMLA [10].

Suturering

Lustgas, 50 procent N₂O/50 procent O₂, medförde signifikant lägre grad av smärtrelaterat beteende i samband med suturering i ansiktet, enligt en studie där 204 barn (2–6 år) inkluderades. Suturerande kirurg angav oftare att sederingen var mycket tillfredsställande vid lustgasinhalation. I studien jämfördes standardvård ensamt (tröst, bedövningssalva lokalt och infiltrationsanestesi), standardvård med tillägg av lustgas eller midazolam och en kombination av dessa. Kombinationen av lustgas och midazolam gav inte bättre effekt än lustgas ensamt. Midazolambehandling medförde också längre återhämtningstid, högre frekvens av sidoeffekter (yrsel, ataxi, svårt att gå) och att barnet var mer ledset än vanligt dygnet efter sutureringen än vad lustgasinhalation gjorde [11]. Lägre grad av smärtrelaterat beteende och mycket lägre grad av fasthållning av barnet, både vid anläggning av infiltrationsanestesi och under sutureringen, noterades, enligt en nyligen publicerad artikel, när lustgas (50 procent N₂O/50 procent O₂) användes som tillägg till infiltrationsanestesi [12].

Att fasthållning av barnet behövdes i mindre utsträckning visades även i en randomiserad, dubbelblindad studie. Man jämförde lustgas (50 procent N₂O/50 procent O₂) med 100 procent syrgas utöver lokalbedövning vid suturering. Det smärtrelaterade beteendet minskade under proceduren om lustgas in-

hålerades, medan det ökade om syrgas inhalerades. Dock påpekar författarna svårigheten med att blinda personalen på grund av lustgasens uppenbara effekt [13].

Ortopediska procedurer

När lustgasinhalation, 50 procent N₂O/50 procent O₂, ensamt utvärderades ansågs lustgasens analgetiska effekt vara oförutsägbar vid frakturreposition. Genom att kombinera lustgasinhalation och hematomblockad (lokalbedövning i frakturhematomat) i en uppföljande studie med 100 deltagande barn (4–17 år), noterades en tydlig minskning av smärtupplevelsen jämfört med enbart lustgas. Blockaden lades under lustgasinhalation. Smärta skattades av akutläkare enligt CHEOPS under det enda repositionsförsök som gjordes. Enligt CHEOPS erhöles 52 av barnen adekvat analgesi. Tretton barn visade tecken på svår smärta, och för tre barn blev generell anestesi nödvändig då de inte upplevde någon analgesi alls [14]. Lustgasinhalation och hematomblockad efter premedicinering med peroralt oxykodon (0,2 mg/kg) hade bättre analgetisk effekt, enligt barn och föräldrar, än intravenöst ketamin (1 mg/kg) och intravenöst midazolam i kombination efter samma premedicinering. Detta i samband med reposition av underarmsfrakturer, enligt en studie med 102 inkluderade barn (5–17 år) [15].

Övriga procedurer

För enskilda procedurer finns bara enstaka artiklar publicerade. I samband med endoskopi (gastro- respektive rektosigmoidoskopi) gav lustgas snabb och effektiv analgesi och adekvat avslappning så att undersökningarna kunde genomföras [16]. Lustgasinhalation är också utvärderad vid intraartikulära injektioner. Man fann att metoden var säker och att de flesta upplevde god analgesi [17]. I en vuxen population (n=31) fungerade lustgas bättre än intraartikulärt lidokain avseende analgetisk effekt i samband med reposition av främre axelledsluxation, enligt en randomiserad studie [18].

Borttagande av toraxdränage hos barn är exempel på enskild procedur där lustgasinhalation (50 procent N₂O/50 procent O₂) utvärderats och enligt författarna ger otillräcklig effekt [19].

Risker och sidoeffekter

Den största studien, med data från 7 511 procedurer, är en prospektiv multicenterstudie genomförd i Frankrike. Sammanfattningsvis angavs att lustgasinhalation som singelbehandling innebär mycket låg risk för allvarliga biverkningar och att sjuksköterskor på ett säkert sätt kan administrera lustgas till barn över 1 års ålder utan närvarande läkare [20].

Lustgas med koncentrationen 50 procent N₂O/50 procent O₂ användes. Induktionen pågick i tre minuter. Läkare eller särskilt utbildade sjuksköterskor administrerade lustgasen. En mängd olika procedurer registrerades: suturering, fraktur-reposition och dränering av abscess, lumbalpunktion, såromläggning, benmärgsaspiration, endoskopiska undersökningar, venpunktion, urinvägskateterisering och njur-/leverbiopsi. Tid för inhalation var i medeltal 11 minuter (variationsvidd 3–50 minuter, SD 6,6). Allvarliga biverkningar, som dock hävdades när lustgasen togs bort, sågs i 0,3 procent av fallen. Som allvarliga biverkningar angavs respiratoriska (desaturation, apné), kardiiovaskulära (bradykardi) och översedering (definierat som lång återhämtningstid och/eller frånvaro av verbal kontakt under inhalationen). Ingen patient behövde assistans för att bibehålla fria luftvägar. Som vanliga biverkningar angavs eufori, illamående, yrsel och parestesier, och sådana registrerades i 5 procent av fallen. Man avbröt proceduren på grund av inadekvat analgesi eller sidoeffekter vid 1 procent av

påbörjade procedurer. Ålder lägre än 1 år angavs som största riskfaktorn för att allvarliga biverkningar skulle uppträda. Samtidig medicinering med bensodiazepin och opioid gav signifikant fler sidoeffekter, dock inte om preparaten gavs var för sig. Studien visade att särskilt utbildad sjuksköterska kan administrera lustgas lika säkert som läkare i ovan angivna situationer. Författarna ansåg däremot att läkares närvaro krävs vid lustgasadministration till patienter yngre än 1 år eftersom biverkningsrisken då är större [20]. En annan fransk multicenterstudie med 1 019 inkluderade barn rapporterade »minor side effects« i totalt 37 procent av fallen. Eufori (20,1 procent) var då vanligast, följt av bland annat drömmar (5,7 procent), illamående och kräkning (3,7 procent), djup sedering (2,1 procent) och mardrömmar och hallucinationer (1,2 procent) [5].

Lustgas inaktiverar kobalamin, det aktiva derivatet av vitamin B₁₂ och essentiell kofaktor i bildningen av metionin. Låga nivåer av vitamin B₁₂ innebär risk för uppkomst av neuropatier och anemi. En dominerande riskfaktor för detta är dåligt näringsstatus. Därför rekommenderas att man följer B₁₂-status vid upprepade lustgasprocedurer i utvalda fall [21].

Risken för personalen vid administration är i det närmaste obefintlig om adekvat utsug finns. I början av 1980-talet infördes strängare skyddsåtgärder i samband med hantering av olika narkosgaser, varefter rapporter om negativa hälsoeffekter har minskat. Arbetsmiljööverkets föreskrifter förebygger säkert och effektivt de risker som diskuterats och beskrivits hos personal som exponerats för lustgas. Samtliga dessa rapporter härrör från tiden innan dagens föreskrifter togs i kliniskt bruk, såsom den omdiskuterade undersökningen avslutad 2001 som visade att sjuksköterskor som exponerats för anestesigaser (inte bara lustgas) mellan 1963 och 1987 hade en ökad risk för att insjukna i multipel skleros (MS) [22, 23].

Lustgasens fördelar och nackdelar

Litteraturen visar entydigt att det är en säker metod att låta barn inhalera lustgas som analgetikum och sedativum vid kortvariga och smärtsamma procedurer. Risken för allvarliga biverkningar är låg, 0,3 procent, och i nivå med risken med andra sedativa läkemedel som används på liknande indikationer hos barn. De biverkningar som lustgasinhalation medför är reversibla [20]. Ett krav för lustgasinhalation är att barnet accepterar att andas genom en mask.

Ytterligare en begränsning är den relativt låga analgetiska effekten. Det är därför viktigt att notera att den totala analgetiska effekten av lustgasinhalation ökar om lustgasinhalation kombineras med andra analgetika såsom lokal bedövning (EMLA, infiltrationsanestesi), paracetamol och/eller NSAID [7, 13, 14]. Midazolam som tillägg till lustgas ger ingen ökad analgesi [11]. Lustgas passar inte till alla patienter trots lämplig indikation. Vissa erhåller inte adekvat analgesi medan andra bryter på grund av sidoeffekter [20]. Därför bör man ha en alternativ metod att tillgripa om proceduren misslyckas.

Det saknas en entydig bild av vilken koncentration lustgas som är lämplig. Sannolikt är det så att en högre halt lustgas ger ökad frekvens av sidoeffekter: En studie där 50–70 procent N₂O används rapporterade kräkningar i 7,8 procent av fallen [6], en annan i 3,7 procent av fallen där endast 50 procent N₂O används [5].

Egna erfarenheter

Barn med juvenil idiopatisk artrit, JIA, erhåller ofta intraartikulära kortisoninjektioner som ett led i behandlingen av ett akut skov. Som ett samarbete mellan två discipliner, barnmedicin (reumatologi) och anestesi vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, utformades en pilotstudie för att utvärdera

TABELL I. Analgetisk och sedativ effekt enligt barnen median (variationsvidd). CAS: coloured analogue scale. FAS: facial analogue scale.

	Före	Under	Efter
Smärta (CAS 0–10)	2 (0–8,6)	1,4 (0–8,5)	0 (0–4,5)
Oro (FAS 0–1)	0,67(0,04–0,97)	0,37(0,04–0,97)	0,37(0,04–0,59)

om lustgasinhalation är ett alternativ för att uppnå analgesi och sedering vid ledinjektioner på barn med JIA. Studien godkändes av etikprövningsnämnden i Göteborg.

METOD

Studien designades som en öppen studie utan kontrollgrupp och var inte konsekutiv. Barnen (4–18 år) premedicerades två timmar före proceduren med EMLA lokalt, peroral NSAID (maxdos enligt Fass) och paracetamol 30 mg/kg kroppsvikt. Lustgasen administrerades av anestesijuksköterska i en blandning av 50 procent N₂O/50 procent O₂. Barnet övervakades med pulsoximeter, och endtidalt N₂O mättes. Lustgas administrerades tre minuter före (induktion) och under eventuell infiltrationsanestesi och vid ledinjektionen/-erna. Efter avslutad procedur andades barnet 100 procent syrgas i tre minuter.

Som självskattningsinstrument för smärta användes coloured analogue scale (CAS, graderad 0–10), där 0 motsvarar ingen smärta alls och 10 innebär värsta tänkbara smärta. Oro skattades av barnen med facial analogue scale (FAS, graderad 0–1), en ansiktsskala, där 1 innebär mest oro. Barnen tillfrågades vad gäller subjektiva sidoeffekter och om de skulle välja lustgas igen vid eventuell framtida ledinjektion.

RESULTAT

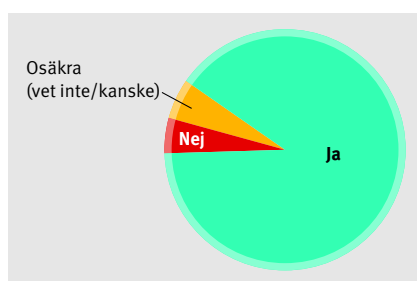
Antal procedurer uppgick till 41 (31 olika barn), varav 37 fullföljdes. Duration av lustgasinhalationen var i median 8 minuter, variationsvidd 1–18.

Beräknade medianvärden sjönk avseende smärta och oro under proceduren (ledinjektionen) jämfört med före, trots att barnet vid ledinjektionen förväntades ange högre värden för smärta och oro. Dock var endast reduktionen i FAS-värde statistiskt signifikant (P<0,05). Se Tabell I.

Många barn beskrev en känsla av kontrollförlust och yrsel under den första fasen av lustgasinhalationen. Dessa känslor försvann efter cirka en minut. I övrigt sågs samma panorama av biverkningar som rapporterats från de stora studierna. Efter varje avslutad procedur fick barnen besvara frågan om de skulle vilja använda lustgas igen vid en eventuell framtida ledinjektion, se Figur 1.

DISKUSSION

I tillgänglig litteratur saknas dokumenterad kunskap om hur barnen själva uppfattar lustgasinhalation i samband med procedursmärta. Vi vet inte heller vid vilka procedurer lustgas är



Figur 1. Antal barn som, efter avslutad procedur vill ha lustgas igen vid framtida ledinjektion (n=41). (Alla tillfrågade föräldrar föredrog lustgas till sina barn.)

sämre, bättre eller lika bra som andra tillgängliga metoder. Därför är det viktigt att fler studier med enskilda procedurer publiceras. Även studier som visar exempel på procedurer där lustgasinhalation ger otillräcklig effekt, såsom vid borttagande av toraxdränage, är av stor vikt.

I Sverige pågår nu en uppföljande multicenterstudie efter ovan refererade pilotstudie, där lustgasinhalation (50 procent N₂O/50 procent O₂) i samband med intraartikulära kortisoninjektioner till barn med JIA ska utvärderas djupare. Dessa barn har ofta tidigare erfarenheter av andra metoder än lustgas, varför de till viss del kan besvara frågan om vilken metod de själva föredrar. Vi studerar bl a barnens subjektiva upplevelse i samband med proceduren och barnens tankar om upplevelsen en vecka senare. Även vid ledinjektioner saknas en jämförande studie med andra smärtstillande metoder.

Efter pilotstudiens avslutande har vi vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus administrerat lustgas (50 procent N₂O/50 procent O₂) tillsammans med en form av verbal avledning benämnd GAN (guided association and nitrous oxide). Denna innebär att sjuksköterskan talar med barnet i monologform om något barnet tycker om under lustgasinhalationen och på så sätt skapar en visuell berättelse med positiva associationer under proceduren. Exempel på procedurer där vi använt denna metod är sårrevisioner, brännskadebehandling och vissa ortopediska procedurer, främst stiftextraktioner.

En förutsättning för att lustgasinhalation som behandling av procedursmärta ska kunna utnyttjas effektivt i framtiden är att den är lättillgänglig i alla de sammanhang där procedursmärta uppstår. Detta innebär att metoden kommer att behöva delegeras till icke-narkospersonal såsom barnsjuksköterskor. För detta ändamål finns nu ett utbildningsmaterial avseende lustgasens egenskaper, teknisk apparatur och administrationsteknik inklusive GAN-metoden (upphovsman/kontaktperson anestesijüksköterska Inga-Lill Wester, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus). Ett enkelt handhavande är också en förutsättning för att metoden efter utbildning ska kunna delegeras till sjuksköterskor utanför anestesioch operationsavdelning. Vi förespråkar därför att man använder en färdig blandning av 50 procent N₂O/50 procent O₂, vilket eliminerar risken för hypoxi på grund av felblandning.

I den nu pågående multicenterstudien har vi tillsammans med AGA tagit fram en prototyp på en mobil enhet. Den mobila enheten består av en vagn med en tub 100 procent syrgas samt en tub med färdigblandad lustgas/syrgas (50 procent N₂O/50 procent O₂). På vagnen finns även inhalationsmasker, on-demand-ventil och pulsoximeter. Enheten saknar punktut-sug och kan därför tills vidare användas bara på rum där adekvat gasevakuering finns.

Lustgasinhalation vid procedursmärta är idag enligt vår bedömning underanvänd. Metoden är enkel att använda, effektiv vid rätt utvalda procedurer och säker. Metoden kan användas på såväl akutmottagningar som vårdavdelningar och inom primärvården. Som vid all läkemedelsbehandling ska den ordineras av läkare men kan utföras av utbildad sköterska om barnet är över 1 år, accepterar inhalationsmasken, inte samtidigt medicinerar med andningsnedsättande mediciner eller uppvisar någon kontraindikation mot lustgas.

Lustgasens icke-invasiva profil med snabbt tillslag, kort duration och samtidig analgetisk och sedativ effekt gör den lämplig att använda till barn vid procedursmärta. Lustgasinhalation är också en säker och lättstyrd metod med få, lindriga och reversibla sidoeffekter.

Jämfört med andra farmakologiska behandlingsmetoder innebär lustgasinhalation även besparing i tid för både patient och personal. Sammantaget talar detta starkt för att lustgasin-

halation bör ingå bland våra rutinmetoder för att behandla procedursmärta hos barn.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: båda författarna har erhållit forskningsstöd från Linde GasTherapeutics.*

REFERENSER

- Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH, Fryer EL. Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: A prospective study of extremely premature and fullterm children. *Pain*. 1994;56(3):353-9.
- Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*. 1997;349(9052):599-603.
- Kotiniemi LH, Ryhanen PT, Moilanen IK. Behavioural changes in children following day-care surgery: A 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia*. 1997; 52(10):970-6.
- Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat I. Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: A French survey. *Pediatrics*. 2000;105(4): e47.
- Kanagasundaram SA, Lane LJ, Cavallo BP, Keneally JP, Cooper MG. Efficacy and safety of nitrous oxide in alleviating pain and anxiety during painful procedures. *Arch Dis Child*. 2001;84:492-5.
- Hee HI, Goy RW, Ng AS. Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children: A comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination. *Paediatr Anaesth* 2003;13(3):210-6.
- Gall O, Annequin D, Ravault N, Murat I. Relative effectiveness of lidocaine-prilocaine emulsion and nitrous oxide inhalation for routine preoperative laboratory testing. *Paediatr Anaesth*. 1999;9(4):305-10.
- Paut O, Calmèjane C, Delorme J, Lacroix F, Camboulives J. EMLA versus nitrous oxide for venous cannulation in children. *Anesth Analg*. 2001;93:590-3.
- Vetter TR. A comparison of EMLA cream versus nitrous oxide for pediatric venous cannulation. *J Clin Anesth*. 1995;7(6):486-90.
- Luhmann JD, Kennedy RM, Porter LF, Miller JP, Jaffe DM. A randomized clinical trial of continuous flow nitrous oxide and midazolam for sedation of young children during laceration repair. *Ann Emerg Med*. 2001;37(1):20-7.
- Bar-Meir E, Zaslansky R, Regev E, Keidan I, Orenstein A, Winkler E. Nitrous oxide administered by the plastic surgeon for repair of facial lacerations in children in the emergency room. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(5):1571-5.
- Burton JH, Auble TE, Fuchs SM. Effectiveness of 50% nitrous oxide/50% oxygen during laceration repair children. *Acad Emerg Med*. 1998;5(2):112-7.
- Hennrikus WL, Shin AY, Klingelberger CE. Self-administered nitrous oxide and a hematoma block for analgesia in the outpatient reduction of fractures in children. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77(3):335-9.
- Luhmann JD, Schootman M, Luhmann SJ, Kennedy RM. A randomized comparison of 50% nitrous oxide plus hematoma block versus ketamine plus midazolam for emergency department forearm fracture reduction in children. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1078-86.
- Michaud L, Gottrand F, Ganga-Zandzou PS, Ouali M, Vetter-Lafargue A, Lambilliotte A, et al. Nitrous oxideseidation in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(3):310-4.
- Cleary AG, Ramanan AV, Baildam E, Birch A, Sills JA, Davidson JE. Nitrous oxide analgesia during intra-articular injection for juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2002;86(6):416-8.
- Gleeson AP, Graham CA, Meyer AD, McR. Intra-articular lignocaine versus Entonox for reduction of acute anterior shoulder dislocation. *Injury*. 1999;30(6):403-5.
- Bruce E, Franck L, Howard RF. The efficacy of morphine and Entonox analgesia during chest drain removal in children. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(3):302-8.
- Gall O, Annequin D, Benoît G, Van Glabeke E, Vrancea F, Murat I. Adverse events of premixed nitrous oxide and oxygen for procedural sedation in children. *Lancet*. 2001;358:1514-5.
- Smith I. Nitrous oxide and vitamin B12. [letter]. *Arch Dis Child*. 2001; 85:510.