Zastosowanie emulsji tłuszczowych do leczenia zatruc oraz ocena ich bezpieczeństwa w świetle wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji 2021

Michał Mazuchowski¹

¹Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska (student)

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Michał Mazuchowski (student), Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, Polska; e-mail: mazuchowskim@gmail.com

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.08.04

Zaakceptowano: 2021.09.26

Opublikowano on-line: 2021.09.30

DOI

10.32383/farmpol/142621

ORCID

Michał Mazuchowski (ORCID iD: 0000-0002-0502-2976)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

The application of fat emulsions for the treatment of poisoning and evaluation of they safety in the light of the guidelines of the European Resuscitation Council 2021

The main application of intravenous lipid emulsions (ILE) is parenteral nutrition. However, in the literature data we can find many indications for the supply of ILE in case of poisoning, which was reflected in the guidelines of the European Resuscitation Council 2021. The most frequently presented mechanism of ILE action in poisoning is the model referred to as "lipid sink" ("fat absorber" or "sponge-in-sink effect"), which involves passing highly lipophilic toxic substances from tissues into the blood and dissolving them in a new intravascular compartment created by ILE.

ILE are the treatment of choice in case of poisoning with local anesthetics with well-documented effects. ILE can bring therapeutic benefits in case of poisoning: tricyclic antidepressants, beta-blockers, calcium channel blockers and other drugs when other previous treatments have failed. When cardiac arrest in the course of poisoning is diagnosed, advanced resuscitation procedures combined with high-quality chest compressions should be implemented as soon as possible according to the standard protocol of the European Resuscitation Council, followed by the treatment of choice, specific for the poison. If this does not work, consider the administration of ILE for lipophilic substances where administration of ILE may be of therapeutic benefit.

The dosage of ILE in cardiac arrest in poisoning includes a bolus of 1.5 mL of 20% ILE/kg b.w. within 1–2 minutes, followed by a continuous infusion at a rate of 0.25 mL of 20% ILE/kg b.w./min for 10–60 minutes, until the maximum dose is 12 mL/kg b.w. If necessary, the bolus can be repeated after 5 minutes, and the continuous infusion can be increased to 0.50 mL of 20% ILE/kg b.w./min.

ILE should be available in all places where large doses of local anesthetics are used and in the hospital emergency department due to the possibility of admitting a poisoned patient. Consultation with a poison control center prior to administration of ILE is indicated but not required.

Keywords: toxicity, LAST, lipid emulsion.

© Farm Pol, 2021, 77(8): 471–476

Dożylna emulsja lipidowa została pierwszy raz opracowana w 1955 r., a wprowadzone do użycia klinicznego w 1961 r., w USA [1]. Oprócz podstawowego zastosowania do żywienia pozajelitowego, ILE mogą zostać użyte w leczeniu ostrych zatruc wysoko lipofilnymi ksenobiotykami. Jest to użycie pozarejestrowane, jednak dobrze udokumentowane w danych literaturowych oraz obecne w wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji z 2021 r. [2].

Właściwości fizykochemiczne ILE

Pod względem fizykochemicznym, ILE są to rozproszone w wodzie oleje: sojowy, kokosowy, rybny lub oliwa z oliwek, które tworzą emulsję o/w o odpowiedniej wielkości kropelek fazy rozproszonej. Krople te mają przypominać budowę endogenne chylomikrony. Oprócz żywienia pozajelitowego ILE są używane również jako nośnik lipofilnych leków, np. propofolu [1, 3, 4]. W Polsce dostępnych jest wiele preparatów przeznaczonych do żywienia pozajelitowego będących emulsją lipidową, ale w zatruciach najczęściej rekomendowany jest 20% roztwór ILE [5] – ILE zawierająca 20% olej sojowy oraz oczyszczone fosfolipidy jaja (1,5%), stanowiące emulgator emulsji. Do kwasów tłuszczowych zawartych w preparacie zawartych w 20% ILE należą: kwas linolowy (44–62%), oleinowy (19–30%), palmitynowy (7–14%), lino-lenowy (4–11%) i stearynowy (1,4–5,5%) [6].

Wskazaniem do stosowania 20% ILE jest dostarczenie energii u pacjentów żywionych pozajelitowo oraz suplementacja nienasyconych kwasów tłuszczowych u pacjentów z ich niedoborem. Produkt dostarcza 1 g trójglicerydów i 10 kcal w każdych 5 mL. Preparat jest przeciwwskazany w ostrym wstrząsie, ciężkiej hiperlipidemii, ciężkiej niewydolności wątroby, zespole hemofagocytarnym oraz u pacjentów z nadwrażliwością na białko jaja kurzego, soję, orzeszki ziemne oraz którąkolwiek z substancji czynnych lub pomocniczych. Do niezbyt częstych działań niepożądanych (1–10/1000) należą: ból głowy, wzrost temperatury ciała, drżenia mięśni, dreszcze, uczucie zmęczenia, bóle brzucha, nudności, wymioty; a do bardzo rzadkich (<1/10 000): reakcje anafilaktyczne, objawy krążeniowe (np. niedociśnienie lub nadciśnienie), przejściowe podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, bóle brzucha, małopłytkowość, hemoliza, retikulocytoza, priapizm, pokrzywka, swędzenie [7], arytmie, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, ostre uszkodzenie nerek, kwasica metaboliczna, ostre uszkodzenie płuc, ARDS, zamknięcie cewników i linii naczyniowych, zator tłuszczowy, sepsa, zapalenie trzustki [4]. Ponadto, u niektórych pacjentów może wystąpić zespół przedawkowania tłuszczu, objawiający się hiperlipidemią, gorączką, żółtaczką i zaburzeniami narządowymi. W przypadku wystąpienia ciężkich powikłań, należy przerwać infuzję ILE [1, 7, 8]. Podawanie

Tabela 1. Leki w zatruciu którymi zastosowanie ILE jest korzystne terapeutycznie – na podstawie wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji 2021.

Table 1. Use of ILE is beneficial for patients poisoned by drugs belowed – based on European Resuscitation Council Guidelines 2021.

Grupa leków	Leczenie ILE	Substancje czynne
Leki znieczulenia miejscowego	ILE leczeniem z wyboru zatrucia lekami znieczulenia miejscowego	Bupiwakaina Mepiwakaina Ropiwakaina Levobupiwakaina Prilokaina Lidokaina
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	ILE leczeniem kolejnego rzutu zatruc trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi	Amitriptylina Doksepina Dotiepina Klomipramina Imipramina
Blokery kanałów wapniowych	ILE leczeniem kolejnego rzutu zatruc blokerami kanałów wapniowych	Amlodypina Felodypina Nifedypina Diltiazem Werapamil
β-adrenolityki	ILE leczeniem kolejnego rzutu zatruc β-adrenolitykami	Atenolol Bisoprolol Karwedilol Labetalol Metoprolol Nebivolol Propranolol

ILE może wpływać na wartości badań laboratoryjnych, głównie: elektrolitów, hematokrytu, koagulologii, poziomu lipidów i parametrów funkcji wątroby. Należy pamiętać o konieczności odwirowania krwi przed wykonaniem badań laboratoryjnych [4, 9]. Preparat ma postać mlecznobiałego płynu (emulsji) i jest konfekcjonowany w butelkach oraz workach po 100 mL, 250 mL i 500 mL.

Teoretyczny mechanizm działania dożylnych emulsji lipidowych

Do najczęściej przedstawianego mechanizmu działania ILE w zatruciach ksenobiotykami należy hipotetyczny model określany jako „lipid sink” (efekt „pochłaniacza tłuszczu” lub „efekt gąbki w zlewie”), polegający na przechodzeniu wysoko lipofilnych substancji toksycznych z tkanek do krwi i rozpuszczanie się ich w nowym, utworzonym przez ILE wewnątrznaczyniowym kompartmentcie. Powoduje to oddzielenie ksenobiotyków od miejsca ich działania na receptory w organizmie, redukcję stężenia w osoczu, a następnie przetwarzanie w wątrobie i wydalanie w postaci nieaktywnych metabolitów [4, 6, 8–15].

Drugim hipotetycznym mechanizmem działania jest bezpośrednie dostarczanie przez ILE nienasyconych kwasów tłuszczowych do mitochondriów miokardium, gdzie są przekształcane w procesie beta-oksydacji oraz cyklu Krebsa do ATP, którego zwiększone stężenie przerywa blokadę przewodnictwa nerwowego, wywołaną przez leki znieczulenia miejscowego (ang. *local anesthetics*, LA) [6, 8, 9].

Pozostałe, rzadziej wymieniane mechanizmy działania ILE to: bezpośredni inotropowo dodatni wpływ kwasów tłuszczowych na miokardium poprzez otwarcie kanałów wapniowych i zwiększenie jego napływu do komórki [4, 6, 8, 11–14] oraz zapobieganie uszkodzeniom związanym z reperfuzją miokardium [6]. Warto podkreślić, że aktualnie żaden z proponowanych mechanizmów nie został potwierdzony lub uznany za najbardziej prawdopodobny.

Dawkowanie dożylnych emulsji lipidowych w omawianych wskazaniach

Najlepiej przebadanym i najczęściej rekomendowanym użyciem dożylnych emulsji lipidowych jest leczenie zatrucia bupiwakainą oraz innymi środkami znieczulenia miejscowego. Zastosowanie ILE jest korzystne terapeutycznie w przypadku zatrucia lekami wymienionymi w **tabeli 1** oraz może być korzystne terapeutycznie w przypadku

Tabela 2. Leki w zatruciu którymi zastosowanie ILE może być korzystne terapeutycznie – na podstawie [5, 9, 17].

Table 2. Use of ILE may be beneficial for patients poisoned by drugs belowed – based on [5, 9, 17].

Grupa leków	Substancje czynne
Inne leki kardiologiczne	Flekainid Propafenon Detomidyna Klonidyna Romifidyna
Leki przeciwdepresyjne	Bupropion Citalopram Deswenlafaksyna Dosulepina Escitalopram Wenlafaksyna
Leki przeciwpsychotyczne	Acepromazyna Kwetiapina Olanzapina Trazodon
Środki odurzające	Amfetamina Metamfetamina Kokaina
Inne leki	Baklofen Karbamazepina Difenhydramina Endosulfan Glifosfat Haloperidol Iwermektyna Lamotrygina Malatonina Pentobarbital Fenobarbital Tiopental Bromadiolon Dimenhydrinat Hydroksyzyna Cyklobenzapiryna Zolpidem Zopiklon Fenytoina Meperydyna

zatrucia lekami wymienionymi w **tabeli 2**, co zostało potwierdzone, w wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji 2021 i innych dostępnych danych literaturowych.

Podstawowym zastosowaniem ILE w praktyce klinicznej jest żywienie pozajelitowe. Innym potencjalnym zastosowaniem jest podaż ILE w przypadku zatrzymania krążenia w przebiegu zatruc wywołanych licznymi lipofilnymi lekami, co zostało potwierdzone w wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji z 2021 r. [2].

Dawkowanie ILE w niestabilności hemodynamicznej i zatrzymaniu krążenia spowodowanym ksenobiotykami jest zgodne w większości prac i obejmuje: początkowy bolus 1,5 mL ILE/kg m.c. w ciągu 1–2 minut, a następnie wlew z prędkością 0,25 mL ILE/kg m.c./min przez 10–60 minut, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 12 mL/kg m.c. W razie utrzymywania się zatrzymania krążenia, bolus można dwukrotnie powtórzyć po 5 min

od poprzedniego, a dawkę wlewu zwiększyć do 0,50 mL ILE/kg m.c./min. [2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 16]. Ten sam schemat dawkowania może zostać zastosowany u pacjentów pediatrycznych [11]. Najlepszą drogą podania ILE jest ciągły wlew centralny, natomiast w przypadku jego braku należy wykorzystać obwodowy dostęp dożylny [14]. Maksymalna dawka dzienna trójglicerydów wynosi od 2,0 g do 3,0 g/kg m.c./dzień [1, 3, 7]. Dawka śmiertelna 20% ILE, określona w badaniach na gryzonach, wyniosła 67 ± 11 mL/kg m.c., co znacznie przekracza rekomendowaną maksymalną dawkę 12 mL/kg m.c. [4].

Zastosowanie ILE w leczeniu zatruc lekami

Zastosowanie w zatruciu lekami znieczulenia miejscowego

Leki znieczulenia miejscowego czasowo przerywają przewodnictwo nerwowe poprzez blokadę kanałów sodowych, uniemożliwiają propagację potencjałów czynnościowych wzdłuż aksonów komórek nerwowych [4]. Są wysoko rozpuszczalne w tłuszczach (w postaci niezjonizowanej), a ich wchłanianie z miejsca podania można ograniczyć poprzez dodanie do nich adrenaliny [17]. Są szeroko stosowane w celu znieczulenia do małych zabiegów chirurgicznych, zabiegów stomatologicznych i innych procedur medycznych. W badaniach prowadzonych na szczurach udowodniono, że zastosowanie ILE zwiększa dawkę śmiertelną bupiwakainy z 12,7 mg/kg m.c. w grupie kontrolnej do 111,0 mg/kg m.c. w grupie, która otrzymała wcześniej 30% ILE [15]. Przy podawaniu LA ważne jest, by nie podać ich przypadkowo do naczynia, co może skutkować wystąpieniem ogólnoustrojowej toksyczności (ang. *Local Anesthetics Systemic Toxicity*, LAST) oddziałującej na cały organizm poprzez zaburzanie gradientu jonów wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych [4, 15]. LAST klinicznie charakteryzuje się: zawrotami i bólem głowy, zaburzeniami widzenia, metalicznym smakiem w ustach, drętwieniem w jamie ustnej, drgawkami, hipoksją, bradykardią i kwasicą. Początkowo może wystąpić pobudzenie układu krążenia: arytmie, tachykardia, hipertensja. W EKG może wystąpić wydłużenie odcinka PR i poszerzenie zespołów QRS [4, 12]. Po stwierdzeniu zatrzymania krążenia w przebiegu LAST należy jak najszybciej wdrożyć zaawansowane zabiegi resuscytacyjne połączone z wysokiej jakości uciśnięciami klatki piersiowej według standardowego protokołu Europejskiej Rady Resuscytacji 2021, a następnie jako leczenie z wyboru podać ILE według schematu

dawkowania przedstawionego powyżej. Jest to jedyne specyficzne leczenie LAST [2, 4, 5, 8, 9].

Zastosowanie w zatruciu trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) oddziałują na wiele receptorów w OUN, blokują kanały sodowe i wapniowe, zmniejszają zwrotny wychwyt noradrenaliny, blokują receptory α -adrenergiczne oraz mają efekt antycholinergiczny. Obraz zatrucia tymi lekami obejmuje zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca, arytmie, hipotensję, senność, drgawki, śpiączkę, depresję układu oddechowego i asystolię. Po stwierdzeniu zatrzymania krążenia w przebiegu przedawkowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych należy jak najszybciej wdrożyć zaawansowane zabiegi resuscytacyjne połączone z wysokiej jakości uciśnięciami klatki piersiowej według standardowego protokołu Europejskiej Rady Resuscytacji 2021 oraz podać dwuwęglan sodu w dawce 1–2 mmol/kg m.c., do osiągnięcia pH krwi w zakresie 7,45–7,55 [2]. Jeżeli powyższe działania nie przyniosą efektu, można rozważyć zastosowanie ILE według schematu dawkowania przedstawionego powyżej [2, 4, 8, 9].

Zastosowanie w zatruciu lekami β -adenolitycznymi oraz blokerami kanałów wapniowych

Leki β -adenolityczne przerywają napływ jonów Ca^{2+} do miocytów, działając ujemnie inotropowo i chronotropowo. W przypadku zatrucia, najszybciej wystąpią bradykardia i hipowolemia, a następnie hiperglikemia, drgawki, wstrząs kardiogeny oraz bronchospazm w wyniku blokowania receptorów β_2 w oskrzelach. Po stwierdzeniu zatrzymania krążenia w przebiegu przedawkowania leków β -adenolitycznych należy jak najszybciej wdrożyć zaawansowane zabiegi resuscytacyjne połączone z wysokiej jakości uciśnięciami klatki piersiowej, według standardowego protokołu Europejskiej Rady Resuscytacji 2021, a następnie wdrożyć euglikemiczną terapię insulinową. Jeżeli powyższe działania nie przyniosą efektu, można rozważyć zastosowanie ILE według schematu dawkowania przedstawionego powyżej. [2, 4, 8]

Blokery kanałów wapniowych blokują kanały wapniowe typu L, blokując napływ jonów Ca^{2+} , działając ujemnie inotropowo i chronotropowo. Do klinicznych objawów zatrucia należą: poważne zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, hipowolemia, hiperglikemia, rozedma płuc wstrząs kardiogeny i zatrzymanie krążenia. Po stwierdzeniu zatrzymania krążenia w przebiegu

przedawkowania blokerów kanałów wapniowych należy jak najszybciej wdrożyć zaawansowane zabiegi resuscytacyjne połączone z wysokiej jakości uciśnięciami klatki piersiowej według standardowego protokołu Europejskiej Rady Resuscytacji 2021, a następnie podać dożylnie preparaty wapnia w postaci jego chlorku lub glukonianu, wdrożyć euglikemiczną terapię insulinową. [2] Jeżeli powyższe działania nie przyniosą efektu, można rozważyć zastosowanie ILE według schematu dawkowania przedstawionego powyżej, a także pozaustrojową oksygenację mechaniczną (ECMO) i czasową stymulację serca [2, 8, 9]. Wykazano, że kwasy tłuszczowe zawarte w ILE zwiększają napływ jonów Ca^{2+} do miokardium, działając inotropowo dodatnio, co może zwiększać efektywność ILE w leczeniu zatruciu blokerami kanałów wapniowych [4, 6].

Zastosowanie w zatruciu środkami fosforoorganicznymi

Zablokowanie acetylocholinoesterazy (AChE) przez środki fosforoorganiczne (ŚFO) może być odwrócone przez oksymy, jednak muszą zostać podane szybko zanim dojdzie do trwałych zmian konformacji AChE. Blokuje to oddziaływanie ŚFO z AChE i zmniejsza ich toksyczny wpływ na organizm, jednak oksymy nie są dostępne w każdym szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR), a jedynie w ośrodkach toksykologii. Wczesne podanie ILE może zwiększyć przeżywalność pacjentów z ciężkim zatruciem ŚFO, poprzez rozpuszczanie w ILE ŚFO, a następnie usunięcie pozostałych ŚFO za pomocą pozaustrojowej hemofiltracji z użyciem filtra węglowego [10]. Po stwierdzeniu zatrzymania krążenia w przebiegu zatrucia środkami fosforoorganicznymi, należy jak najszybciej wdrożyć zaawansowane zabiegi resuscytacyjne połączone z wysokiej jakości uciśnięciami klatki piersiowej według standardowego protokołu Europejskiej Rady Resuscytacji 2021, a następnie zastosować specyficzne odtrutki (atropina, oksymy). Jeżeli powyższe działania nie przyniosą efektu, można rozważyć zastosowanie ILE według schematu dawkowania przedstawionego powyżej. [2, 10]

Podsumowanie

Personel medyczny powinien pamiętać o możliwości podania ILE u pacjentów z zatrzymaniem krążenia zatrutych innymi lekami charakteryzującymi się wysoką lipofilnością, gdy leczenie pierwszego wyboru nie przyniosło efektów.

ILE powinny być dostępne wszędzie, gdzie używane są duże dawki środków znieczulenia

miejscowego (m.in. bloki operacyjne, trakty porodowe) oraz w każdym szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR), ze względu na możliwość przyjęcia pacjenta zatrutego LA [2]. Jak wynika z obserwacji własnych autora szpitale w celu redukcji kosztów i optymalizacji polityki lekowej przechowują ILE w aptece szpitalnej, skąd mogą być natychmiast wydane w razie potrzeby. Inną metodą uniknięcia marnowania ILE jest ich przechowywanie w miejscach docelowych i wymiana z apteką szpitalną na nowe pod koniec terminu przydatności do użycia. Worki z ILE mogą być wtedy zużyte do żywienia parenteralnego na innym oddziale [8], jednak ze względu na relatywnie niską cenę [18] i odpowiedzialność farmaceuty z apteki szpitalnej za przygotowanie preparatów żywienia pozajelitowego oraz możliwość wystąpienia problemów z przechowywaniem ILE, autor skłania się do zasugerowania niewymieniania worków przechowywanych poza apteką i utylizacji niezużytych worków po upływie terminu ważności. Ważnym aspektem jest konieczność natychmiastowej utylizacji pozostałości worka, ponieważ ze względu na swój skład ILE stanowią doskonałą pożywkę dla drobnoustrojów i mogą powodować ogólnoustrojowe zakażenia po podaży. Należy zaznaczyć, że ILE w SOR nie mogą zostać samodzielnie podane przez ratownika medycznego, a jedynie przez lekarza, co może ograniczać częstotliwość ich stosowania.

Konsultacja z ośrodkiem leczenia zatruc przed podaniem ILE w przebiegu zatruc innych niż środkami znieczulenia miejscowego jest wskazana, ale nie jest wymagana [8, 16]. Należy pamiętać, że ILE są niepotwierdzoną w badaniach randomizowanych metodą leczenia zatruc. Mogą być jednak użyteczne w sytuacjach zatrzymania krążenia w przebiegu zatrucia różnymi lipofilnymi substancjami, gdy inne standardowe metody leczenia nie przyniosły skutku.

Podziękowania

Autor składa serdeczne podziękowania doktorowi Łukaszowi Puchale za krytyczne uwagi i wsparcie podczas pisania tej pracy.

Piśmiennictwo

1. Driscoll DF. Pharmaceutical and Clinical Aspects of Lipid Injectable Emulsions. *J Parenter Enter Nutr.* 2016; 41(1): 125–134. DOI: 10.1177/0148607116673187.
2. Lott C, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2021; 161: 152–219. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.011.
3. Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(4): 688–700. DOI: 10.1345/aph.1M626.
4. Tampakis K, Vogiatzakis N, Kontogiannis C, Spartalis M, Ntalianis A, Spartalis E, et al. Intravenous lipid emulsion as an antidote in clinical toxicology: A systematic review. *Eur Rev Med*

- Pharmacol Sci.* 2020; 24(12): 7138–7148. DOI: 10.26355/eur-rev_202006_21708.
5. Gosselin S, Hoegberg LCG, Hoffman RS, Graudins A, Stork CM, Thomas SHL, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning*. *Clin Toxicol.* 2016; 54(10): 899–923. DOI: 10.1080/15563650.2016.1214275.
 6. Motayagheni N, Phan S, Nozari A, Atala A. From Bupivacaine to Intralipid: Leading Edge. *J Anesth Crit Care Open Access.* 2016; 4(6): 329–331. DOI: 10.15406/jaccoa.2016.04.00164.
 7. Charakterystyka Produktu Leczniczego INTRALIPID 20%, Dostępny w internecie: http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-06_intralipid_20_25_chpl.pdf. Dostęp 15.06.2021.
 8. Schultz AE, Lewis T, Reed BS, Weant KA, Justice SB. That's a phat antidote: Intravenous fat emulsions and toxicological emergencies. *Adv Emerg Nurs J.* 2015; 37(3): 162–175. DOI: 10.1097/TME.0000000000000067.
 9. Cao D, Heard K, Foran M, Kozyfman A. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: A systematic review of recent literature. *J Emerg Med.* 2015; 48(3): 387–397. DOI: 10.1016/j.jemermed.2014.10.009.
 10. Zhou Y, Zhan C, Li Y, Zhong Q, Pan H, Yang G. Intravenous lipid emulsions combine extracorporeal blood purification: A novel therapeutic strategy for severe organophosphate poisoning. *Med Hypotheses* 2010; 74(2): 309–311. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.09.001.
 11. Presley JD, Chyka PA. Emulsión lipídica intravenosa para revertir la toxicidad farmacológica aguda en pacientes pediátricos. *Ann Pharmacother.* 2013; 47(5): 735–743. DOI: 10.1345/aph.1R666.
 12. Ciechanowicz SJ, Patil VK. Intravenous lipid emulsion – Rescued at LAST. *Br Dent J* 2012; 212(5): 237–241. DOI: 10.1038/sj.bdj.2012.187.
 13. Cave G, Harvey M, Graudins A. Review article: Intravenous lipid emulsion as antidote: A summary of published human experience. *EMA – Emerg Med Australas.* 2011; 23(2): 123–141. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2011.01398.x.
 14. Zeballos JL, Strichartz GR. Tuning Up the Life Saver: An Experimental Approach to Optimizing the Delivery of Intravenous Lipid Emulsions. *Anesth Analg.* 2019; 128(2): 199–201. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003863.
 15. Guy L, Weinberg MD, Timothy VadeBoncouer MD, Gopal A, Ramaraju MD, Marcelo F, Garcia-Amaro MD, Michael J, Cwik P. Pretreatment or Resuscitation with a Lipid Infusion Shifts the Dose-Response to Bupivacaine-induced Asystole in Rats. 1998.
 16. Cherobin ACFP, Tavares GT. Safety of local anesthetics. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2020; 95(1): 82–90. DOI: 10.1016/j.abd.2019.09.025.
 17. Lam SHF, Majlesi N, Vilke GM. Use of Intravenous Fat Emulsion in the Emergency Department for the Critically Ill Poisoned Patient. *J Emerg Med* [Internet]. 2016; 51(2): 203–214. DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.02.008.
 18. Gdzie po lek – sprawdź dostępność i cenę w internecie. Dostępny w internecie: gdziepolek.pl/produkty/38092/intralipid-20-iniekcja/apteki. Dostęp 15.06.2021.