

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło/Submitted: 24.11.2011 • Poprawiono/Corrected: 12.02.2012 • Zaakceptowano/Accepted: 01.03.2012

© Akademia Medycyny

Dożylna emulsja tłuszczowa w stanach zagrożenia życia

Intravenous lipid emulsions in life-threatening conditions

Dorota Klimaszyk¹, Anna Kluzik²

¹ Oddział Toksykologii z Ośrodkiem Informacji Toksykologicznej w Poznaniu

² Oddział Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Streszczenie

Dożylna emulsja tłuszczowa (intravenous lipid emulsions – ILE), a szczególnie Intralipid® mają status antidotum w stanach zagrożenia życia spowodowanych kardiotoksycznym działaniem leków miejscowo znieczulających. Doniesienia o efektywnym działaniu ILE uzyskane podczas badań przeprowadzonych na zwierzętach oraz w poszczególnych przypadkach zatruc u ludzi doprowadziły do wprowadzenia ILE do terapii zatruc kolejnymi ksenobiotykami o wysokim powinowactwie do lipidów. W publikacji przedstawiono aktualne poglądy dotyczące stosowania emulsji tłuszczowych w terapii ostrych zatruc. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 53-57.*

Słowa kluczowe: dożylna emulsja tłuszczowa, stany zagrożenia życia, ostre zatrucia, „ratunek lipidowy”, ksenobiotyki

Abstract

Intravenous Lipid Emulsions – ILE, and in particular Intralipid® enjoy the status of an antidote in life-threatening conditions brought about by local anaesthetics. Based upon the experimental evidence from animal studies and reports of their effective action in individual cases of human poisoning ILE are being introduced to the therapy of poisonings through successive highly lipophilic xenobiotics. The present publication sets forward current opinions concerning the use of lipid emulsions in the treatment of acute intoxications. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 53-57.*

Keywords: intravenous lipid emulsions, life-threatening conditions, acute poisonings, “lipid rescue”, xenobiotics

Wstęp

Dożylna emulsja tłuszczowa (z ang. *intravenous lipid emulsion*, ILE) zostały wprowadzone do leczenia jako preparaty do żywienia parenteralnego. Intralipid®, jeden z najpowszechniej stosowanych lipidów, podano po raz pierwszy w 1960 roku [1]. Lek ten jest obecnie uważany także za antidotum w zagraża-

jących życiu zaburzeniach krążeniowych wywołanych przez leki znieczulające miejscowo (LZM), chociaż ten mechanizm działania Intralipidu® nadal nie został dokładnie wyjaśniony. Skuteczność tej terapii, potwierdzona zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i w poszczególnych przypadkach u ludzi, spowodowała, że nazwano ją „ratunkiem lipidowym” (z ang. *lipid rescue*) [2,3]. Przed wprowadzeniem tej terapii powi-

kłania po znieczuleniach anestetykami miejscowymi nierzadko okazywały się śmiertelne, gdyż resuscytacja krążeniowa zwykle była nieskuteczna w zatrzymaniu krążenia spowodowanym LZM. Niekiedy jedynym sposobem uratowania chorego było podłączenie krążenia pozaustrojowego [4].

W opinii toksykologów klinicznych w zatruciach ksenobiotykami, czyli substancjami obcymi dla organizmu, które mogą nań wywierać działanie szkodliwe [5], innymi niż anestetyki znieczulające miejscowo, Intralipid® jest nadal lekiem eksperymentalnym [4]. Większość dowodów na jego skuteczność uzyskano w wyniku badań na zwierzętach; liczba doniesień opisujących efektywność tej terapii w zatruciach u ludzi jest nadal stosunkowo niewielka [4,6,7].

Dożylna emulsja tłuszczowa w stanach zagrożenia życia spowodowanych przez leki miejscowo znieczulające

Leki znieczulające miejscowo (LZM) są uważane za leki bezpieczne, jednak nawet w przypadku stosowania właściwych dawek i dróg ich podania możliwe jest wystąpienie groźnych efektów niepożądanych [8,9]. Najczęstszymi przyczynami wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu LZM są przypadkowe podanie donaczyniowe lub przedawkowanie [8,9]. Działanie toksyczne amidowych anestetyków miejscowych (m.in. bupiwakainy, ropiwakainy, mepiwakainy) wyraża się głównie zaburzeniami w obrębie układu krążenia. W przypadku bupiwakainy - anestetyku o wysokiej lipofilności i długim okresie działania - groźne objawy kardiotoxyczności mogą wystąpić przy dawce 1,1 mg/kg u osoby dorosłej [10]. Do objawów tych należą: bradykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy, tachyarytmie komorowe), wstrząs kardiogeny i zatrzymanie krążenia [8-10]. Toksyczność LZM może także dotyczyć ośrodkowego układu nerwowego i objawiać się nagłą zmianą stanu psychicznego, zaburzeniami świadomości, wystąpieniem drgawek [8-10].

Pierwszych dowodów na efektywność wlewow emulsji tłuszczowych w zaburzeniach spowodowanych przez LZM dostarczyły badania doświadczalne przeprowadzone przez zespół Weinberga na szczurach, a następnie na psach [11,12]. Pierwsze skuteczne zastosowanie ILE w resuscytacji po przedawkowaniu LZM zostało opisane przez Rosenblatt'a i wsp. w roku 2006 [13]. W 2007 roku, w związku z coraz większą liczbą zgłaszanych przypadków skutecznego działania

tych preparatów w postępowaniu resuscytacyjnym, Stowarzyszenie Anestezjologów Wielkiej Brytanii i Irlandii (The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland - AAGBI) wydało oficjalne wytyczne. Zalecono zabezpieczenie wszystkich stanowisk anestezjologicznych, gdzie stosuje się LZM, w odpowiednie dawki lipidów wraz z instrukcją ich stosowania. Kolejne zalecenia AAGBI i podsumowanie dotychczasowych efektów związanych z wdrożeniem wytycznych pojawiły się w roku 2009 [2,14]. W tym samym roku w Polsce Grupa Robocza Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii wskazała na potrzebę dostępności „do natychmiastowego użycia 20% emulsji lipidowej we wszystkich miejscach, gdzie stosuje się anestetyki przewodowe (włączając salę porodową)” [15]. W reanimacji po zatruciu LZM zastosowanie znalazła 20% emulsja tłuszczowa, zawierająca lipidy o długich łańcuchach - Intralipid® 20% [4]. W większości doniesień opisuje się skuteczność tego preparatu, opisano jednak skuteczne zastosowanie innych preparatów, m.in. Medialipidu® i Liposynu III® [16,17]. Propofol, emulsja tłuszczowa szeroko dostępna na salach operacyjnych, nie spełnił oczekiwań jako alternatywa dla preparatów lipidowych w odwracaniu toksycznych skutków działania LZM, bowiem w dawkach niezbędnych do „ratunku lipidowego” może wywołać groźne efekty niepożądane, tj. bradykardię czy hipotonię [18].

Obecnie uznaje się skuteczność „lipid rescue” w leczeniu powikłań po zastosowaniu bupiwakainy, mepiwakainy i ropiwakainy [2,3,14,19]. Według aktualnych zaleceń AAGBI, Intralipid® należy podać w trakcie prowadzenia standardowych procedur resuscytacyjnych [20]. Jednakże niektórzy autorzy, opierając się na wynikach badań eksperymentalnych oraz opisanych przypadkach skutecznego zastosowania u ludzi, rekomendują podanie ILE już przy wystąpieniu zwiastunów toksycznego oddziaływania anestetyków miejscowych [4,21].

Ostatnie zalecenia dotyczące dawkowania ILE w przypadku zatrzymania krążenia wywołanego LMZ, wydane przez AAGBI, zamieszczono w roku 2010 [4,20]:

- bolus 20% emulsji lipidowej 1,5 ml/kg mc w ciągu 1 minuty;
- włączenie jednocześnie wlewu 20% emulsji lipidowej 15 ml/kg/godz.;
- przy braku powrotu sprawnej hemodynamicznej czynności serca powtórzyć dawkę bolusową mak-

symalnie dwukrotnie, zachowując odstępy 5-minutowe pomiędzy dawkami (w sumie 3 bolusy) oraz kontynuacja wlewu wraz ze zwiększeniem dawki wlewu 20% emulsji lipidowej do 30 ml/kg/godz. po 5 minutach od początku wlewu;

- wlew 20% emulsji lipidowej należy kontynuować do momentu uzyskania stabilności hemodynamicznej lub przekroczenia maksymalnej dawki skumulowanej, tj. 12 ml/kg;
- w przypadku leczenia związanego z działaniem niepożądanym LZM, nie zaleca się stosowania propofolu jako substytutu emulsji lipidowych oraz lidokainy w celu leczenia zaburzeń rytmu.

Mechanizm działania dożylnych emulsji lipidowych w zatruciach

Dotychczas zaproponowano trzy możliwe mechanizmy detoksykującego działania dożylnych wlewów emulsji tłuszczowych: efekt określany jako tzw. „lipid sink/sponge” – „efekt gąbki w zlewie”, modulujący wpływ na metabolizm komórek mięśnia sercowego oraz aktywacja kanałów jonowych [4]. Najwięcej dowodów dostarczono dla pierwszego z wymienionych mechanizmów [4,7]. Tłumaczy on, że emulsja lipidowa - podobnie do gąbki - adsorbuje ksenobiotyki wysoce lipofilne, obniżając ich frakcję wolną w surowicy. Efektem jest ograniczenie dystrybucji z jednoczesnym wzrostem redystrybucji z tkanek do osocza [4]. Po podaniu ILE obserwowano szybki powrót czynności serca po nagłym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie asystolii, z jednoczesnym zmniejszeniem stężenia leku w tkankach i zwiększeniem jego stężenia w krwi żyłnej. Kolejnym dowodem potwierdzającym ten model działania lipidów są badania kinetyki stężenia klomipraminy po infuzji dożylnych emulsji tłuszczowej u królików. Wlew ILE u zwierząt w stanie hipotensji spowodował szybszy wzrost ciśnienia krwi w porównaniu z efektem uzyskanym po podaży soli fizjologicznej. Poprawie parametrów hemodynamicznych towarzyszył wzrost stężenia klomipraminy we krwi z jednoczesnym obniżeniem jej objętości dystrybucji [6].

Drugim postulowanym mechanizmem działania lipidów w zatruciach jest modulowanie wewnątrzkomórkowych procesów metabolicznych, zaburzonych toksycznym wpływem ksenobiotyków [4]. Według tej koncepcji podanie emulsji tłuszczowej umożliwia przełamanie blokady enzymatycznej oraz dostarczenie energii komórkom mięśnia sercowego, na którą

podczas zatrucia jest ogromne zapotrzebowanie. Usiłowano potwierdzić ten mechanizm w odniesieniu do innych leków, zaburzających produkcję energii w komórkach w przebiegu ostrego zatrucia. Jednakże w badaniach doświadczalnych w zatruciach u psów nie potwierdzono skuteczności działania ILE poprzez dostarczenie energii do mitochondriów [6].

Koncepcja aktywacji kanałów jonowych zakłada, że kwas oleinowy, linolowy i linolenowy miałyby aktywować kanały wapniowe, zwiększać prąd wapniowy i wzrost jego stężenia wewnątrzkomórkowego miocytach, z następowym efektem inotropowo dodatnim. Nie uzyskała one jednak potwierdzenia w badaniach eksperymentalnych [4].

Stosowanie emulsji lipidowych w leczeniu ostrych zatruc

Po uzyskaniu obiecujących efektów w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach w ostatnich latach zaczęto mówić o możliwości rozszerzenia zastosowania „ratunku lipidowego” poza dotychczasowe wskazania w zatruciach anestetykami miejscowymi u ludzi [14,21]. Szczegółne zainteresowanie budzi skuteczność tej terapii w zatruciach lekami nasercowymi, charakteryzującymi się wysokim powinowactwem do lipidów, tj. werapamilu czy propranololu [22-26]. Pierwszy przypadek podania ILE w ciężkim zatruciu preparatem werapamilu o przedłużonym uwalnianiu przedstawił Young i wsp. [26]. U 32-letniego pacjenta po zażyciu 13,44 grama werapamilu oraz innych leków (lewotyroksyna, bupropion, zolpidem, kwetiapina, klonazepam, benazepril) doszło do rozwoju wstrząsu kardiogenego. Autorzy opisywali spektakularną poprawę stanu pacjenta po podaniu Intralipidu® w dawce 100 ml w ciągu 20 minut oraz wlewu 0,5 ml/kg/h podawanym przez niespełna 12 godzin. W przytoczonym przypadku nie stosowano wlewów insuliny z glukozą, które obecnie są elementem standardowej terapii zatruc lekami z grupy beta-adrenolityków i blokujących kanały wapniowe [4,27]. Jednakże dotychczasowe obserwacje zdają się potwierdzać skuteczność wlewów insuliny z glukozą dopiero po kilkudziesięciu minutach od ich rozpoczęcia, podczas gdy według niektórych autorów zastosowanie wlewów emulsji lipidowych przynosi efekt niemal natychmiastowy. Taką sytuację przedstawia Stellpflug i współautorzy w opisie przypadku zatrucia nebiwololem, baklofenem i diazepamem [24]. Autorzy stawiają w podsumowaniu

opisu przypadku hipotezę, że dopiero po zastosowaniu ILE możliwe było efektywne działanie adrenaliny na receptory β -adrenergiczne, blokowane poprzednio przez nebiwolol. Przedstawiony przypadek potwierdza koncepcję mechanizmu tzw. „gąbki w zlewie”. Mimo pomyślnego przebiegu leczenia przedstawionego powyżej przypadku, lipidy nie są lekiem pierwszego rzutu, a ich podanie powinno być poprzedzone stosowaniem rutynowej terapii w zatruciu beta-blokerami, tj.: resuscytacji płynowej, wlewów dożylnych katecholamin i glukagonu, dożylniej podaży wapnia, infuzji insuliny z glukozą [4,24].

W ciągu ostatnich kilku lat opisano korzystne efekty stosowania Intralipidu® w zatruciach lekami: werapamilem i amlodypiną, beta-adrenolitykami o wysokiej lipofilności, tj. propranololem, metoprololem, nebiwololem, betaksololem, karwedilolem i tymololem, lekami przeciwpadaczkowymi (lamotryginą i kwetiapiną), trójcyklicznymi antydepresantami, baklofenem i bupropionem. Zaleca się także rozważenie podania emulsji tłuszczowych w zatruciach pestycydami, tj. związkami fosforoorganicznymi czy glifosatami z surfaktantem (Gly SH) [4,28-33].

Dawkowanie emulsji tłuszczowych w zatruciach zależy od rodzaju ksenobiotyku i ciężkości stanu klinicznego pacjenta [4]. W większości opracowań podkreśla się, że leczenie z reguły rozpoczyna się od dawki zalecanej w przypadku działania toksycznego anestetyków miejscowych, modyfikując ją w zależności od nasilenia zaburzeń, stosując jednocześnie standardowe zasady resuscytacji krążeniowo-oddechowej [34]. Na podstawie wieloletnich doświadczeń za całkowicie bezpieczne uważa się dawkowanie przyjęte w trakcie żywienia parenteralnego - 20% roztworu podawanego 1-2 g/kg/dobę lub 5-10 ml/kg/dobę [3].

Ze względu na ciągle niewystarczający zasób wiedzy o skutkach „ratunku lipidowego” istnieją różnice poglądów dotyczące dawkowania ILE. W przypadkach ciężkich zatruc ksenobiotykami eksperymentalnie stosowano dawkowanie przyjęte dla LMZ, zgodne z aktualnymi zaleceniami AAGBI: bolus 1,5 ml/kg, a następnie wlew dożylny z prędkością 15 ml/kg/godzinę w ciągu 30-60 minut [4]. Słuszność takiego postępowania argumentowano tym, że dotąd nie opisywano groźnych efektów niepożądanych po podaży ILE, zarówno w przypadkach związanych z toksycznością anestetyków miejscowych, jak i w ciężkich zatruciach spowodowanych przez inne ksenobiotyki.

Jednym z doniesień podnoszących problem powikłań po dożylniej podaży ILE jest przypadek jatrogenego przedawkowania Intralipidu® u 71-letniej pacjentki zatrutej amlodypiną. Ze względu na brak wyraźnej poprawy klinicznej, mimo stosowania standardowych metod resuscytacji, u pacjentki włączono wlew dożylny ILE. W wyniku błędu w ciągu 4,5 godziny pacjentce podano ogółem 2000 ml 20% roztworu emulsji tłuszczowych - dawka ta była pięciokrotnie wyższa od zalecanej u tej chorej [25]. Według autorów u pacjentki nie stwierdzono powikłań hemodynamicznych i płucnych bezpośrednio po zastosowaniu wlewu ILE. Obserwowano natomiast znaczne zagęszczenie krwi, która - według autorów - swoim wyglądem przypominała „gęstą zupę pomidorową” [25].

Spośród działań niepożądanych związanych z terapią ILE szczególną uwagę zwraca się na powikłania płucne, tj. zespół ostrej niewydolności oddechowej ARDS [4]. Większość tych doniesień dotyczy jednakże pacjentów długotrwale żywionych parenteralnie. Badania nad toksycznością płucną emulsji tłuszczowych wykazały mniejsze ryzyko zaburzeń przy stosowaniu kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha [4]. W przypadku podaży dużych dawek ILE, zwłaszcza przy znacznym tempie infuzji, należy także brać pod uwagę ryzyko wystąpienia tzw. „zespołu przeładowania”. Teoretycznie emulsje tłuszczowe mogą powodować reabsorbcję z przewodu pokarmowego ksenobiotyków o wysokiej lipofilności oraz zaburzać efektywność odtrutek, będących jednocześnie substancjami lipofilnymi. Bezwzględnie przeciwwskazaniami do podaży ILE są: alergia na soję i jaja, zaburzenia metabolizmu lipidów, schorzenia wątroby, niedokrwienie i zawał mięśnia sercowego [4].

Adres do korespondencji:

Anna Kluzik

Oddział Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu

Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 57

✉ akluzik@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Łyszowska M. Tłuszcz w żywnieniu pozajelitowym. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 1999;1:125-8.
2. Picard J, Ward SC, Zumpe R, Meek T, Barlow J, Harrop-Griffiths W. Guidelines and the adoption of "lipid rescue" therapy for local anesthetic toxicity. *Anaesthesia* 2009;64:122-5.
3. Rowlingson JC. Lipid rescue: a step forward in patient safety? Likely so! *Anesth Analg* 2008;106:1333-6.
4. Goldfrank LR, Nelson LS, et al. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. New York: McGraw-Hill; 2011.
5. Seńczuk W. *Toksykologia*. Warszawa: PZWL; 1999. str. 81.
6. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol* 2010;48:1-27.
7. Rotschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Res and Emer Med* 2010;18:51.
8. Kapitanyan R. Toxicity, Local Anesthetics. www.emedicine.medscape.com/
9. Maher AJ, Metcalfe SA, Parr S. Local anesthetic toxicity. *The Foot* 2008;18:192-7.
10. Levisky ME, Miller MA. Cardiovascular collapse from low dose bupivacaine. *Can J Pharmacol* 2005;12:240-5.
11. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:198-202.
12. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:296-303.
13. Rosenblatt MA, Abel M, Fisher GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
14. Picard J, Harrop-Griffiths W. Lipid emulsion to treat drug overdose: past, present and future. *Anaesthesia* 2009;64:119-21.
15. Mayzner-Zawadzka E, Kruszyński Z, Gaca M, Maciejewski D, Nowacka E; Grupa Robocza Zarządu Głównego PTAiIT. Analgezja zewnątrzoponowa porodu – wytyczne. *Anestezjol Intens Ter* 2009;2:114-8.
16. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008;106:1572-4.
17. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation for local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008;106:1578-80.
18. Weinberg G, Hertz P, Newman J. Lipid, not propofol, treats bupivacaine overdose. *Anesth Analg* 2004;99:1875-6.
19. Litz RJ, Roessel T, Heller AR, Stehr SN. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *International Anesthesia Research Society. Anesth Analg* 2008;106:1575-7.
20. http://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf
21. Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2009;16:815-24.
22. French D, Armenian P, Ruan W, Wong A, Drasner K, Olson KR, et al. Serum verapamil concentrations before and after Intralipid® therapy during of an overdose. *Clin Toxicol* 2011;49:340-4.
23. Jovic-Stosic J, Gligic B, Putic V, Brajkovic G, Spasic R. Severe propranolol and ethanol overdose with wide complex tachycardia treated with intravenous lipid emulsion: a case report. *Clin Toxicol* 2011;49:426-30.
24. Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, Cole JB, Holger JS. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin. *Clin Toxicol* 2010;48:227-9.
25. West PL, Mckeown NJ, Hendrickson RG. Iatrogenic lipid emulsion overdose in a case of amlodipine poisoning. *Clin Toxicol* 2010;48:393-6.
26. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009;80:591-3.
27. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J. High dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol* 2011;49:277-83.
28. Weinberg G. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008;106:1340-2.
29. Finn SDH, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid®. *Anaesthesia* 2009;64:191-4.
30. Grace RF, Newell SD. Paradoxical and severe hypotension in response to adrenaline infusions in massive quetiapine overdose: the case for lipid rescue. *Crit Care and Resuscitation* 2009;11:162.
31. Han SK, Jeong J, Yeom S, Ryu J, Park S. Use of lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol* 2010;48:566-8.
32. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412-15.
33. *ToxTidbits: Antidote Facts. Intravenous Fat Emulsions (Intralipid™)* Maryland Poison Center. www.mdpoison.com/education/antidotes.html
34. Weinberg G. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008;106:1340-2.