

Jacek Piechocki^{1,2}
Tomasz Janus³
Robert Gałzowski⁴

ZASTOSOWANIE TLENOTERAPII HIPERBARYCZNEJ W CIĘŻKIEJ METHEMOGLOBINEMII WYWOŁANEJ ZATRUCIEM 1,4-DIAMINOBEZENE I DIFENYLOAMINĄ – OPIS PRZYPADKU

1,4-DIAMINOBEZENE AND DIPHENYLAMINE-INDUCED
SEVERE METHEMOGLOBINAEMIA
TREATED BY HYPERBARIC OXYGEN THERAPY – CASE REPORT

¹ Lotnicze Pogotowie Ratunkowe / Polish Medical Air Rescue, Wrocław, Poland

² Mazowieckie Centrum Terapii Hiperbarycznej / Mazovian Centre of Hyperbaric Therapy, Warszawa, Poland

³ Lotnicze Pogotowie Ratunkowe / Polish Medical Air Rescue, Warszawa, Poland

⁴ Warszawski Uniwersytet Medyczny / Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland
Zakład Ratownictwa Medycznego / Department of Emergency Medical Services

STRESZCZENIE

Methemoglobina jest utlenioną formą hemoglobiny, która nie ma zdolności do przenoszenia tlenu. Narażenie na egzogenne czynniki utleniające może spowodować rozwój ciężkiej methemoglobinemii z następującą hipoksją. W niniejszym artykule przedstawiono rzadki przypadek methemoglobinemii rzędu 54,2% u 23-letniego pacjenta, spowodowanej narażeniem w miejscu pracy na 1,4-diaminobenzen i difenyloaminę. Po leczeniu tlenoterapią hiperbaryczną pacjent został wypisany w stanie ogólnym dobrym i skierowany na obserwację do szpitala powiatowego. Med. Pr. 2018;69(3):345–350

Słowa kluczowe: zatrucie, methemoglobinemia, methemoglobina, tlenoterapia hiperbaryczna, komora hiperbaryczna, odtrutka

ABSTRACT

Methemoglobin is an oxidized form of hemoglobin that is not capable of carrying oxygen. Exposure to exogenous oxidizing agents can cause severe methemoglobinemia and subsequent hypoxia. This article presents the rare case of a 23-year old patient with methemoglobinemia of 54.2% of total hemoglobin, induced by workplace exposure to 1,4-diaminobenzene and diphenylamine. Following the hyperbaric oxygen therapy the patient was discharged in good general condition and referred to a district hospital for observation. Med Pr 2018;69(3):345–350

Key words: intoxication, methemoglobinemia, methemoglobin, hyperbaric oxygen therapy, hyperbaric chamber, antidote

Autor do korespondencji / Corresponding author: Tomasz Janus, Lotnicze Pogotowie Ratunkowe,
ul. Księżycowa 5, 01-934 Warszawa, e-mail: tomasz.janus.ratmed@gmail.com
Nadesłano: 18 września 2017, zatwierdzono: 9 stycznia 2018

WSTĘP

Methemoglobina (MetHb) jest utlenioną formą hemoglobiny, której hem zawiera żelazo na III stopniu utlenienia (Fe^{3+}) [1]. Niewielka ilość MetHb występuje w organizmie fizjologicznie, jednak jej stężenie jest utrzymywane przez system enzymatyczny w granicach około 1% hemoglobiny całkowitej [2,3]. Z powodu zmiany stopnia utlenienia żelaza methemoglobina nie uczestniczy w transporcie tlenu i dlatego – w przypadku ekspozycji na działanie licznych związków o wła-

ściwościach utleniających i przekroczenia możliwości redukujących układu enzymatycznego – może dojść do zagrażającej zdrowiu lub życiu hipoksji [4,5].

Obraz kliniczny pacjenta z methemoglobinemią zależy od stosunku stężenia MetHb do stężenia funkcjonalnej (przenoszącej tlen) hemoglobiny, a także od współwystępujących chorób podstawowych. U pacjentów z niedokrwistością, chorobami płuc czy układu krążenia można spodziewać się cięższego stanu. Objawy zatrucia są nieswoiste i odpowiadają reakcji organizmu na ostre niedotlenienie. Mogą wystąpić bóle

i zawroty głowy, niemożność koncentracji, zaburzenia pamięci, zmiany zachowania (np. pobudzenie psychoruchowe), nudności i wymioty, ogólne osłabienie i nietolerancja wysiłku, sinica, duszność, przyspieszenie oddechu, ból w klatce piersiowej, objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, niestabilność hemodynamiczna, zaburzenia świadomości, drgawki, zaburzenia oddychania i zaburzenia rytmu serca (do zatrzymania krążenia łącznie) [1,3,6].

Dotychczas zidentyfikowano bardzo wiele związków methemoglobinotwórczych, m.in. azotany, nitrobenzen, anilinę, niektóre leki (np. lidokainę, benzokainę, nitroglicerynę, nitroprusydek sodu, riluzol, sulfonamidy, metoklopramid, fenazopirydynę, leki przeciwmalarijne) czy środki biobójcze [1,3]. Z powodu mnogości związków mogących powodować methemoglobinemię warto pamiętać o możliwości konsultacji z ośrodkami informacji toksykologicznej.

W zależności od sytuacji terapia pacjenta zatrutego związkami methemoglobinotwórczymi powinna obejmować: przerwanie ekspozycji na środek methemoglobinotwórczy, dekontaminację, próbę identyfikacji związku odpowiedzialnego / związków odpowiedzialnych za zatrucie, leczenie objawowe (wysokoprzepływową tlenoterapię, zabezpieczenie drożności dróg oddechowych, respiratoroterapię, podanie leków wazopresyjnych itd.), a także kontakt z ośrodkiem informacji toksykologicznej. Leczeniem pierwszego rzutu jest podanie odtrutki swoistej – błękitu metylenowego/toluidynowego, który redukuje żelazo znajdujące się w hemie z Fe^{3+} do Fe^{2+} [5]. W przypadku niedostępności odtrutki leczeniem alternatywnym może być tlenoterapia hiperbaryczna (hyperbaric oxygen therapy – HBOT) i/lub transfuzja wymienna. Poniżej opisano użycie tlenoterapii hiperbarycznej u pacjenta w ciężkiej methemoglobinemii.

OPIS PRZYPADKU

Do mężczyzny w wieku 23 lat zadysponowano specjalistyczny zespół ratownictwa medycznego (ZRM). Powodem wezwania było zasłabnięcie w zakładzie prowadzącym recykling opon samochodowych. Z wywiadu wynikało, że pacjent został narażony na gazy przemysłowe po zdjęciu maski ochronnej. W badaniu przedmiotowym: drogi oddechowe drożne, duszność spoczynkowa z zaznaczoną sinicą obwodową, szmer pęcherzykowy prawidłowy, symetryczny, pacjent wydolny krążeniowo, w Skali Glasgow (Glasgow Coma Scale – GCS) – 15 pkt, bez ubytków neurologicznych. Pacjent został przywieziony przez ZRM do szpitalnego oddziału ratunko-

wego (SOR) znajdującego się w strukturach szpitala powiatowego. W SOR stwierdzono ciężką methemoglobinemię (54,2%, godz. 21:09). Zastosowano wysoko- przepływową tlenoterapię i płynoterapię, a także skonsultowano się z lekarzem dyżurnym Mazowieckiego Centrum Terapii Hiperbarycznej (MCTH) w Warszawie. Po konsultacji pacjent został przetransportowany (ok. 27 km, transport drogą naziemną) do MCTH. W trakcie transportu kontynuowano tlenoterapię.

Przy przyjęciu do ośrodka hiperbarycznego: pacjent przytomny, w pełnym kontakcie słowno-logicznym, drogi oddechowe drożne, duszność spoczynkowa, sinica obwodowa, szmer pęcherzykowy prawidłowy, symetryczny, tętno 93/min, ciśnienie tętnicze 150/100 mm Hg, bez ubytków neurologicznych. Pacjent bez wywiadu chorobowego, dotychczas niehospitalizowany, nie przyjmuje żadnych leków, neguje alergię. Poziom MetHb o godz. 22:21 wynosił 46,2%.

Ze względu na trudności z pozyskaniem błękitu metylenowego zdecydowano o wdrożeniu 2 sesji tlenoterapii hiperbarycznych ze wskazań życiowych:

- sprężenie 1.: początek o godz. 23:00, czas terapii tlenem – 68 min, czas trwania sprężenia – 80 min, ciśnienie: 2,5 atmosfer absolutnych (ATA);
- sprężenie 2.: początek o godz. 12:05, odpowiednio – 60 min, 90 min, ciśnienie: 2,5 ATA.

Po 65 min 1. sprężenia poziom MetHb spadł do 36,1%, a po 2. sprężeniu (godz. 13:35) wynosił 4,4%.

Pacjent w stanie ogólnym bardzo dobrym, bez ubytków neurologicznych, został wypisany do obserwacji w warunkach szpitala kierującego.

OMÓWIENIE

Tlenoterapię hiperbaryczną określa się leczenie z użyciem 100-procentowego tlenu w warunkach podwyższonego ciśnienia [7]. Jednym ze wskazań nagłych, które mogą wymagać HBOT, jest ciężka methemoglobinemia [8]. W przeciwieństwie do błękitu metylenowego/toluidynowego tlen hiperbaryczny nie ma właściwości redukujących (nie zmienia stopnia utlenienia Fe^{3+} na Fe^{2+}) [9–11]. Działanie tlenoterapii hiperbarycznej jest oparte m.in. na prawie Henry'ego, zgodnie z którym ciśnienie parcjale gazu rozpuszczonego / gazów rozpuszczonych w cieczy jest wprost proporcjonalne do ciśnienia otoczenia [12]. W warunkach fizjologicznych ok. 99,7% tlenu jest transportowane w postaci oksyhemoglobiny, a zaledwie 0,3% – w postaci fizycznie rozpuszczonej w osoczu [9]. W przypadku, gdy znaczna część hemoglobiny traci zdolność do przenoszenia

tlenu, ekspozycja hiperbaryczna powoduje znaczące zwiększenie ilości tlenu rozpuszczonego w osoczu (kompensacyjna oksygenacja niezależna od poziomu funkcjonalnej hemoglobiny) [5].

Podczas pobytu pacjenta w SOR szpitala powiatowego i transportu do MCTH prowadzono wysoko przepływową tlenoterapię normobaryczną. W trakcie 72 min – od 1. oznaczenia MetHb w szpitalu (godz. 21:09) do oznaczenia tego parametru w MCTH (godz. 22:21) – poziom methemoglobiny spadł o 8% (z 54,2% do 46,2%).

Po ok. 105 min (ok. 40 min od przyjęcia do MCTH do rozpoczęcia sprężenia + 65 min tlenoterapii hiperbarycznej) uzyskano spadek MetHb o 10,1% (do wartości 36,1%). Po zakończeniu 2. sprężenia (godz. 13:35) poziom methemoglobiny wyniósł 4,4%.

Podobnie jak w badaniach Glantsa i Tonkopiiewa [9], a także Goldsteina i Doulla [10,11], którzy eksperymentalnie indukowali methemoglobinemii u, odpowiednio, świnek morskich i szczurów, a następnie analizowali wpływ ekspozycji hiperbarycznej na szybkość redukcji methemoglobiny, w niniejszym przypadku zastosowanie HBOT nie wpłynęło na szybkość redukcji MetHb w porównaniu z konwencjonalną tlenoterapią w warunkach normobarycznych (Goldstein i Doull [10] stwierdzili spadek methemoglobiny o ok. 8% na godz. przy tlenoterapii hiperbarycznej prowadzonej przy ciśnieniu 2,2 ATA).

W tym przypadku niedostępność odtrutki swoistej spowodowała, że konieczne było zastosowanie tlenoterapii hiperbarycznej z powodu bezpośredniego zagrożenia zdrowia i życia pacjenta. Zidentyfikowanymi przez straż pożarną związkami, które u opisywanego pacjenta mogły wywołać methemoglobinemii, były difenylamina i 1,4-diaminobenzen (związki te opisano już w literaturze jako methemoglobinotwórcze) [13–15].

Literatura dotycząca zastosowania HBOT w przypadku ciężkiej methemoglobinemii jest ograniczona zaledwie do kilkunastu opisów przypadków. Nie przeprowadzono także kontrolowanych badań klinicznych nad zastosowaniem tlenoterapii hiperbarycznej u pacjentów zatrutych związkami methemoglobinotwórczymi.

Lindenmann i wsp. [5] opisali przypadek 35-letniej pacjentki z MetHb rzędu 75,2% po przyjęciu azotynów alkilu (tzw. poppers) w celach odurzenia się. Pacjentce podano błękit toluidynowy (odtrutka swoista), a po godzinie przeprowadzono sprężenie w warunkach komory hiperbarycznej. Pacjentka została wypisana ze szpitala bez ubytków neurologicznych. Podobny przypadek opisali Lindenmann i wsp. [16] – pacjentka

w wieku 23 lat, z MetHb 68% wywołaną tym samym czynnikiem (azotyny alkilu). Natychmiast po podaniu błękitu toluidynowego zastosowano tlenoterapię hiperbaryczną. Przy wypisie nie stwierdzono ubytków neurologicznych. Lukin-Butenko i wsp. [17] opisali przypadki 2 pacjentów – 40-letniego mężczyzny i 22-letniej kobiety, u których z sukcesem wdrożyli leczenie błękitem metylenowym połączone z tlenoterapią hiperbaryczną.

Jansen i wsp. [18] opisali przypadek pacjenta w wieku 18 lat, z methemoglobinemii wywołaną przyjmowaniem azotynów alkilu w celach rekreacyjnych (oznaczenie MetHb było niemożliwe). Po podaniu błękitu metylenowego nie uzyskano poprawy. Z powodu cech narastającego niedokrwienia mięśnia sercowego, stwierdzonego w badaniu elektrokardiograficznym, zdecydowano o zastosowaniu transfuzji wymiennej w trakcie HBOT. Pacjent został wypisany ze szpitala bez stwierdzonych ubytków neurologicznych.

Tlenoterapię hiperbaryczną można także zastosować podczas oczekiwania na odtrutkę swoistą lub krew potrzebną do przeprowadzenia transfuzji wymiennej. Kaifer i wsp. [19] opisali pacjenta w wieku 37 lat z MetHb na poziomie 51,8%, u którego wdrożono leczenie tlenem hiperbarycznym (uzyskując spadek do 38,6% po godzinnym sprężeniu do 3 ATA), a następnie przeprowadzono transfuzję wymienną (po której MetHb wynosiła 3,6%). Pacjent został wypisany ze szpitala bez ubytków neurologicznych.

Podobny przypadek opisali Desusclade i wsp. [20], którzy u pacjentki w wieku 76 lat, z MetHb rzędu 70% zastosowali HBOT w oczekiwaniu na krew. Po zakończeniu sprężenia (przy MetHb na poziomie 67%) wykonano transfuzję wymienną. Miesiąc po zatruciu kobieta zmarła na zapalenie płuc. Goulon i wsp. [21] wykonali u 80-letniej pacjentki transfuzję wymienną, po której zastosowano HBOT przez godzinę do ciśnienia 2 ATA, po czym podano błękit metylenowy (wartości MetHb nieznane, pacjentka wypisana bez ubytków neurologicznych).

Pacjenci zatruci środkami methemoglobinotwórczymi mogą wymagać złożonych, zintensyfikowanych działań, czego przykładem może być przypadek opisany przez Lareng i wsp. [22]. U mężczyzny w wieku 39 lat autorzy stwierdzili poziom MetHb rzędu 55%. Podali błękit metylenowy i uzyskali poprawę stanu chorego. Dodatkowo zastosowali HBOT (90 min, 2 ATA), w trakcie której kontynuowano terapię z użyciem błękitu metylenowego. Po 36 godz. poziom MetHb wyniósł 32,5%, później jednak wzrósł do wartości 47,8%

i stan pacjenta się pogorszył. Zdecydowano o przeprowadzeniu transfuzji wymiennej (po której poziom methemoglobiny spadł do 24,8%), a także wdrożono 2 sesje tlenoterapii hiperbarycznej. Po kolejnym wzroście MetHb do 38,9% przeprowadzono 2. transfuzję wymienną (po której poziom MetHb wynosił 13,93%), a także kolejne 2 sprężenia. Po kolejnym wzroście MetHb, do wartości 37,5%, przeprowadzono 3. transfuzję wymienną (po której poziom MetHb wynosił 10,2%). Pacjent został wypisany ze szpitala bez istotnych odchyłeń w stanie ogólnym [22].

W piśmiennictwie można także znaleźć nieliczne doniesienie dotyczące zastosowania tlenu hiperbarycznego w przypadku methemoglobinemii u dzieci. Panichev i wsp. [4] opisali użycie tlenu hiperbarycznego u 5 noworodków/niemowląt w wieku od 20 dni do 2 miesięcy, zatrutych związkami methemoglobinotwórczymi, których stan autorzy określili jako ciężki (N = 4) i skrajnie ciężki (N = 1). U wszystkich chorych zastosowano tlenoterapię hiperbaryczną (60 min, 2 ATA; u 2 pacjentów – 1 sprężenie, u 2 pacjentów – 2 sprężenia, a u 1 pacjenta – 5 sprężen). U wszystkich dzieci zaobserwowano znaczącą poprawę stanu ogólnego, a także wyników gazometrii krwi tętniczej po zakończeniu sprężenia. Jeden pacjent zmarł z powodu znaczącego opóźnienia przyjęcia do szpitala. Początkowy poziom MetHb został podany tylko dla 1 pacjenta i wynosił 49,6% [4]. Ol'mezov i wsp. [23] opisali pacjenta w wieku 10 lat (poziom MetHb nieznan), u którego zastosowali leczenie błękitem metylenowym w trakcie HBOT (60 min, 2 ATA). Po 12 godz. od zakończenia sprężenia ponownie podano błękit metylenowy. Pacjent został wypisany z oddziału w stanie ogólnym bardzo dobrym.

Podsumowując, tlenoterapia hiperbaryczna może być rozważana jako:

- leczenie podstawowe / drugiego rzutu / alternatywne – w przypadku ciężkiej methemoglobinemii i sytuacji, gdy podanie odtrutki swoistej jest przeciwwskazane (ciężka niewydolność nerek), w sytuacji braku odpowiedzi klinicznej po podaniu błękitu metylenowego/toluidynowego lub w przypadku ich niedostępności;
- terapia łączona: po podaniu / wraz z podaniem odtrutki swoistej lub wraz z transfuzją wymienną.

Tlenoterapię hiperbaryczną można także stosować ze wskazań życiowych w trakcie oczekiwania na odtrutkę swoistą lub transfuzję wymienną.

Na zakończenie warto wspomnieć, że standardowy pulsoksymetr działa na zasadzie spektrofotometrii absorpcyjnej (dokonuje pomiaru absorpcji światła

o 2 długościach fali – 660 nm i 940 nm) [24]. Pulsoksymetr rozróżnia 2 frakcje hemoglobiny: oksy- i deoksyhemoglobinę.

$$SpO_2 = \frac{\text{oksyhemoglobina}}{\text{oksyhemoglobina} + \text{deoksyhemoglobina}} \quad (1)$$

gdzie:

SpO₂ – saturacja krwi tętniczej.

Niestety standardowy pulsoksymetr nie rozróżnia innych form hemoglobiny (karboksy- i methemoglobiny). Z tego powodu wartość SpO₂ jest niemiarodajna w przypadku zatrucia tlenkiem węgla lub środkami methemoglobinotwórczymi. W przypadku methemoglobinemii typowy odczyt SpO₂ wynosi około 85%, a w zatruciu tlenkiem węgla karboksyhemoglobina jest odczytywana jako oksyhemoglobina (co fałszywie zawyża pomiar).

Niektóre ZRM są wyposażone w defibrylatory z CO-oksymetrami, które analizują absorpcję nie 2, a 4 długości fal, co umożliwia oszacowanie już w warunkach przedszpitalnych stężeń karboksy- i methemoglobiny [3]:

$$SpO_2 = \frac{\text{oksyhemoglobina}}{\text{oksy.} + \text{deoksy.} + \text{karbo.} + \text{met.}} \quad (2)$$

gdzie:

oksy. – oksyhemoglobina,

deoksy. – deoksyhemoglobina,

karbo. – karboksyhemoglobina,

met. – methemoglobina.

Zastosowanie CO-oksymetrii w ZRM może przyspieszyć rozpoznanie methemoglobinemii, a także umożliwić szybszy kontakt z ośrodkiem informacji toksykologicznej i przetransportowanie pacjenta do właściwego ośrodka umożliwiającego leczenie.

WNIOSKI

W światowym piśmiennictwie można znaleźć zaledwie kilkanaście opisów przypadków dotyczących zastosowania tlenu hiperbarycznego u pacjentów zatrutych związkami methemoglobinotwórczymi. W niniejszym artykule opisano pacjenta, u którego z powodu niedostępności odtrutki swoistej zdecydowano o wdrożeniu tlenoterapii hiperbarycznej ze wskazań życiowych.

Tlen hiperbaryczny nie ma właściwości redukujących stopień utlenienia żelaza z Fe^{3+} do Fe^{2+} , jednak jego użycie pozwala pokryć aktualne zapotrzebowanie tkankowe na tlen. Tlenoterapia hiperbaryczna, poprzez znaczące zwiększenie ilości tlenu rozpuszczonego w osoczu, pozwala zyskać czas potrzebny do spontanicznego spadku poziomu methemoglobiny do wartości niezagrażających zdrowiu i życiu lub do pozyskania odtrutki swoistej bądź krwi do transfuzji wymiennej.

U opisanego w niniejszym artykule pacjenta methemoglobinemia była spowodowana narażeniem w miejscu pracy na difenylaminę i 1,4-diaminobenzen. Mnogość związków methemoglobinotwórczych czyni niemożliwym ich zapamiętanie, stąd bardzo ważna jest odpowiednia prewencja i edukacja pracowników dotycząca zagrożeń związanych z pracą ze związkami o potencjale methemoglobinotwórczym, a także umieszczenie w dostępnych miejscach kart charakterystyki substancji niebezpiecznych. Przedszpitalne zastosowanie CO-oksymetrii przez zespoły ratownictwa medycznego może przyspieszyć rozpoznanie methemoglobinemii, jak również umożliwić przetransportowanie pacjenta do właściwego szpitala. Należy także pamiętać o możliwości kontaktu z ośrodkami informacji toksykologicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Rehman H.U.: Evidence-based case review: Methemoglobinemia. *West. J. Med.* 2001;175(3):193–196, <https://doi.org/10.1136/ewjm.175.3.193>
2. Veltri K.T., Rudnick E.: Benzocaine-induced methemoglobinemia: A case report. *P T* 2016;41(3):180–191
3. Janus T., Piechocki J., Janus A.: Ostra methemoglobinemia – przyczyny, objawy i leczenie. *Anest. Ratow.* 2015;9:215–221
4. Panichev K.V., Seredniak V.G., Karzhan M.V.: [Methemoglobin-forming agent poisoning in children]. *Anesteziol. Reanimatol.* 2000;(1):56–57. Po rosyjsku
5. Lindenmann J., Matzi V., Kaufmann P., Krisper P., Maier A., Porubsky C. i wsp.: Hyperbaric oxygenation in the treatment of life-threatening isobutyl nitrite-induced methemoglobinemia – A case report. *Inhal. Toxicol.* 2006;18(13):1047–1049, <https://doi.org/10.1080/08958370600904629>
6. Tarun G., Atif I.S., Lovely T., Abhilash P.K.: Severe methemoglobinemia due to insecticide poisoning. *Indian J. Crit. Care Med.* 2014;18(2):113–114, <https://doi.org/10.4103/0972-5229.126087>
7. Grupa Robocza Safety: Europejski kodeks dobrej praktyki w terapii tlenem hiperbarycznym [Internet]: Safety, 2014 [cytowany 12 lipca 2017]. Adres: <http://www.echm.org/documents/ECGP%20for%20HBO%20-%20May%202004%20-%20PL.pdf>
8. Toker I., Yesilaras M., Tur F.C., Toktas R.: Methemoglobinemia caused by dapsone overdose: Which treatment is best? *Turk. J. Emerg. Med.* 2016;9;15(4):182–184, <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2014.09.002>
9. Glants B.R., Tonkopi V.D.: On the effect of high oxygen and air pressure in experimental hypoxia evoked by acute poisoning due to methemoglobin-forming agents. *Voen. Med. Zh.* 1967;5:31–34
10. Goldstein G.M., Doull J.: Treatment of nitrite-induced methemoglobinemia with hyperbaric oxygen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1971;138(1):137–139, <https://doi.org/10.3181/00379727-138-35846>
11. Goldstein G.M., Doull J.: The use of hyperbaric oxygen in the treatment of p-aminopropiophenone-induced methemoglobinemia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1973;26(2):247–252, [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(73\)90258-5](https://doi.org/10.1016/0041-008x(73)90258-5)
12. Cross M.E., Plunkett E.V.E.: *Physics, pharmacology and physiology for anaesthetists: Key concepts for the FRCA.* Cambridge University Press, Cambridge 2008, <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544538>
13. Nomura A.: [Studies of sulfhemoglobin formation by various drugs (3rd report)]. *Nihon Yakuri. Zasshi* 1977;73(7):793–802, <https://doi.org/10.1254/fpj.73.793>. Po japońsku
14. Pubchem [Internet]: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, Bethesda 2018 [cytowany 10 lipca 2017]. Diphenylamine. Adres: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diphenylamine#section=Top>
15. Sitarek K., Wąsowicz W.: 1,4-Fenylendiamina. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Metod. Ocen. Środow. Pr.* 2010;3(65):5–25
16. Lindenmann J., Fink-Neuboeck N., Schilcher G., Smolle-Juettner F.M.: Severe methaemoglobinaemia treated with adjunctive hyperbaric oxygenation. *Diving Hyperb. Med.* 2015;45(2):132–134
17. Lukin-Butenko G.A., Luzhnikov E.A., Koldaev A.A.: Hyperbaric oxygenation in the complex treatment of acute poisoning with methemoglobin formers.. *Klin. Med. (Mosk).* 1983;61(9):121–125
18. Jansen T., Barnung S., Mortensen C.R., Jansen E.C.: Isobutyl-nitrite-induced methemoglobinemia; treatment with an exchange blood transfusion during hyperbaric oxygenation. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003;47(10):1300–1301, <https://doi.org/10.1046/j.1399-6576.2003.00246.x>
19. Kaiffer M., Helmer J., Jacob F., Genetet B., Larcen A.: [Acute toxic methemoglobinemia with anuria due to nitrocellulose and nitromethane handling]. *Nouv. Presse Med.* 1972;1;1(1):55–57. Po francusku

20. Desusclade S., Bedry R., Pillet O., Favarel-Garrigues J.C.: [Methemoglobinemia induced by sodium chlorate: Value of hyperbaric oxygen therapy]. *Presse Med.* 1994; 14;23(18):859. Po francusku
21. Goulon M., Nouailhat F., Gajdos P.: [On a case of acquired methemoglobinemia with coma, treated with hyperbaric oxygen and methylene blue]. *Rev. Neurol. (Paris)* 1966;114(5):376–378. Po francusku
22. Lareng L., Bierme R., Jorda M.F., Cathala B., Fabre M.: [Acute, toxic methemoglobinemia from accidental ingestion of nitrobenzene]. *Eur. J. Toxicol. Environ. Hyg.* 1974; 7(1):12–16. Po francusku
23. Ol'mezov V.V., Ostanin V.V., Borisov I.uP., Barinov A.V., Talalaev S.F., Tikhonov A.N., i wsp.: [Use of hyperbaric oxygenation and methylene blue in the treatment of a 10-year-old child with methemoglobin producer poisoning]. *Anesteziol. Reanimatol.* 2001;(1):69. Po rosyjsku
24. Duke J.: *Sekrety anesteziologii*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008