

SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

Preoxygenation: Physiologic Basis, Benefits, and Potential Risks

Usharani Nimmagadda, MD,*† M. Ramez Salem, MD,*† and George J. Crystal, PhD†

February 2017 • Volume 124 • Number 2

**ПРЕОКСИГЕНАЦИЯ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ, ПОЛЬЗА И
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ**
Перевод Рассоленко М.А.



Преоксигенация: физиологические основы, польза и потенциальные риски

Usharani Nimmagadda, MD, Ramez Salem, MD, and George J. Cristal, PhD

Преоксигенация перед индукцией анестезии и интубацией трахеи – это широко принятый маневр, разработанный в целях увеличения резерва кислорода и, тем самым, задержки, артериальной десатурации гемоглобина во время апноэ. Так как трудности вентиляции и интубации непредсказуемы, преоксигенация желательна для всех пациентов. Во время «выхода» из анестезии, остаточные эффекты анестетика и неадекватная реверсия нейромышечного блока могут привести к гиповентиляции, гипоксемии и нарушению проходимости дыхательных путей. Соответственно, рутинная преоксигенация перед экстубацией также может быть рекомендована. Цель этой статьи – обсудить физиологические основы, клиническую пользу и важность использования преоксигенации. Результативность преоксигенации оценивается по ее мощности и коэффициенту полезного действия. Показатель мощности включает увеличение фракции альвеолярного кислорода, увеличение напряжения артериального кислорода и уменьшения фракции альвеолярного азота. И точка максимальной преоксигенации (мощность) это концентрация кислорода в конце выдоха 90% или концентрация азота в конце выдоха 5%. КПД преоксигенации отражает темп десатурации оксигемоглобина во время апноэ. Все исследования продемонстрировали, что максимальная преоксигенация заметно задерживает десатурацию гемоглобина во время апноэ. У пациентов высокого риска время задержки может быть меньше. Для продления эффекта преоксигенации были представлены различные маневры. Они включают подъем головы, апноичную оксигенацию, режим ИВЛ постоянным положительным давлением (CPAP) и/или положительное давление конца выдоха (PEEP), двухфазное положительное давление в дыхательных путях (BiPAP) и TRIVE (Transnasal Humidified Rapid Insufflation Ventilatory Exchange) (Трансназальная увлажненная быстрая вентиляция). Польза апноичной оксигенации зависит от достижения максимальной преоксигенации, поддержания проходимости дыхательных путей и наличия высокой функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких по отношению к массе тела. Потенциальный риск преоксигенации включает задержку идентификации интубации пищевода, абсорбционный ателектаз, продукцию



реактивных метаболитов кислорода и нежелательные гемодинамические эффекты. Так как продолжительность преоксигенации небольшая, накопление реактивных метаболитов кислорода и гемодинамические эффекты недостаточно выражены для нивелирования ее пользы. Абсорбционный ателектаз является следствием преоксигенации. Для предотвращения ателектазирования было предложено два способа: умеренное снижение фракции вдыхаемого кислорода до 0,8 и использование рекрутмент-маневров, таких как CPAP, PEEP и/или маневр жизненной ёмкости легких (ЖЕЛ), которые обычно выполняются во время проведения анестезии. Несмотря на то, что незначительное снижение фракции кислорода во вдыхаемом воздухе уменьшает ателектазирование, это происходит за счет уменьшения степени защиты от гипоксии, предоставляемой во время апноэ.

Способность преоксигенации, используя высокую концентрацию кислорода на вдохе (FiO_2) перед индукцией анестезии и интубацией трахеи задержать начало десатурации гемоглобина артериальной крови вследствие апноэ, была признана в течение многих лет [1-3]. Для пациентов с риском аспирации во время быстрой последовательной индукции/интубации, когда ручная вентиляция нежелательна, преоксигенация стала неотъемлемым компонентом [4-7]. Преоксигенация также важна, когда ожидаются трудности с вентиляцией или интубацией трахеи, и когда пациент имеет ограниченный кислородный резерв [8,9]. В 2003 году, руководства American Society of Anesthesiologists Task Force по управлению трудными дыхательными путями включали «преоксигенацию через лицевую маску перед обеспечением проходимости трудных дыхательных путей» [10]. Так как ситуация «не могу интубировать, не могу вентилировать» непредсказуема, преоксигенация желательна для всех пациентов [8,11]. В 2015 году руководство, разработанное Difficult Airway Society, Соединенное королевство, по ведению ожидаемой трудной интубации, включала положение о том, что всем пациентам должна быть проведена преоксигенация перед индукцией в анестезию [12].

Остаточные эффекты анестетика или неадекватная реверсия нейромышечного блока могут осложнять выход из анестезии. Эти эффекты могут приводить к снижению функциональной активности мышц глотки, обструкции верхних дыхательных путей, неспособности к эффективному кашлю, в 5 раз возрастает риск аспирации, и снижается респираторный драйв за счет снижения



рефлексогенности периферических хеморецепторов [13,14]. За этими изменениями могут следовать гиповентиляция, гипоксемия и нарушения проходимости дыхательных путей. Преоксигенация может также минимизировать аритмии индуцированные неостигмином [15]. Соответственно, «рутинное» использование преоксигенации перед реверсией нейромышечного блока и экстубацией трахеи может быть рекомендовано, учитывая возможность возникновения проблем с вентиляцией и проходимостью дыхательных путей [16]. Руководства по управлению экстубацией трахеи, представляемые в 2012 году Difficult Airway Society в Соединенном Королевстве, включали положения о том, что преоксигенация перед экстубацией из-за различных периоперационных анатомических и физиологических изменений, которые могут компрометировать газовый обмен является жизненно важной [17]. Преоксигенация также может быть рекомендована перед любыми прерываниями вентиляции, такими как санация трахеобронхиального дерева [16].

Данный обзор описывает физиологические основы и клиническую пользу преоксигенации. Также рассмотрены важные взгляды на преоксигенацию у пациентов высокого риска. На протяжении многих лет в литературе был выражен интерес к потенциальным нежелательным эффектам преоксигенации. Эффекты включают задержку идентификации интубации пищевода, тенденцию к возникновению абсорбционных ателектазов, продукцию реактивных метаболитов кислорода и неблагоприятные гемодинамические изменения. Мы описываем данные эффекты и обсуждаем, влияют ли они на применение преоксигенации в некоторых клинических ситуациях.

ПРЕОКСИГЕНАЦИЯ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ, МОЩНОСТЬ И КПД.

Преоксигенация увеличивает запасы кислорода в организме: основное увеличение происходит за счет ФОЕ. Величину прироста объема кислорода в различных тканях сложно оценить с высокой точностью, но при условии, что коэффициент распределения для газов приближен к коэффициенту газ/вода, то оцениваемые величины поддаются оценке (Таблица 1; рис. 1) [18,19]. Результативность преоксигенации оценивается по ее мощности и КПД. Показатель мощности включает увеличение фракции альвеолярного кислорода



($F_{A}O_2$) [20-22], уменьшения фракции альвеолярного азота ($F_{A}N_2$) [23,24], и увеличение напряжения кислорода артериальной крови ($P_{a}O_2$) [25-27]. КПД преоксигенации отражает темп десатурации оксигемоглобина ($S_{a}O_2$) во время апноэ [28-30].

Таблица 1

Запасы O_2 в организме (в мл) при комнатной температуре и 100% дыхании O_2

| Запасы в организме | Воздух | 100 % O_2 |
|----------------------------------|--------|-------------|
| Легкие | 450 | 3000 |
| Кровь | 850 | 950 |
| Растворенный в тканевой жидкости | 50 | 100 |
| Связанный с гемоглобином | 200 | 200 |
| Общий | 1550 | 4250 |

Преоксигенация увеличивает $F_{A}O_2$ и уменьшает $F_{A}N_2$ (Рис. 2). Ключ к достижению максимальной преоксигенации - это «вымывание» альвеолярного азота (N_2). Термины «преоксигенация» и «денитрогенизация» могут быть использованы как синонимы для описания идентичных процессов. При нормальном функционировании легких, поглощение O_2 и вымывание N_2 состоят в экспоненциальной зависимости и регулируются константой времени (t) экспоненциальных кривых. Эта константа пропорциональна отношению альвеолярной вентиляции к ФОЕ. Так как преоксигенация перед индукцией анестезии обычно выполняется при использовании полузакрытого контура, заполнение контура также должно учитываться, беря во внимание константу времени контура, характеризующую быстроту заполнения всего объема контура. Таким образом, существуют две стадии преоксигенации (Таблица 2) [16]: заполнение контура потоком O_2 и заполнение ФОЕ при помощи альвеолярной вентиляции. Через $1t$, O_2 в ФОЕ увеличится на 63%, через $2t$ – на 86%, через $3t$ – на 95%, через $4t$ – практически на 98%. Конечные точки максимальной преоксигенации и денитрогенизации были определены как концентрация выдыхаемого O_2 ($E_{t}O_2$), равная около 90% и концентрация выдыхаемого N_2 ($E_{t}N_2$), равная 5% [19,20]. Для взрослых с нормальной ФОЕ и потреблением кислорода (V_{O_2}), $E_{t}O_2 > 90\%$ означает, что легкие содержат > 2000 мл кислорода, что в 8-10 раз превышает потребление кислорода (V_{O_2}) [8,32]. Поскольку в альвеолярном



газе обязательно содержится углекислый газ (CO_2) и пары воды, показатель $\text{EtO}_2 > 94\%$ достигается не легко.

Многие факторы оказывают влияние на мощность и КПД (Таблица 3) [16]. Факторы, воздействующие на мощность преоксигенации, включают FiO_2 , продолжительность преоксигенации и отношение «альвеолярная вентиляция/ФОЕ». Сложность в достижении FiO_2 равной 1,0 может быть обусловлена утечкой из-под лицевой маски, повторным вдыханием газа и использованием оборудования, неспособного обеспечить доставку высокого уровня FiO_2 . [31].

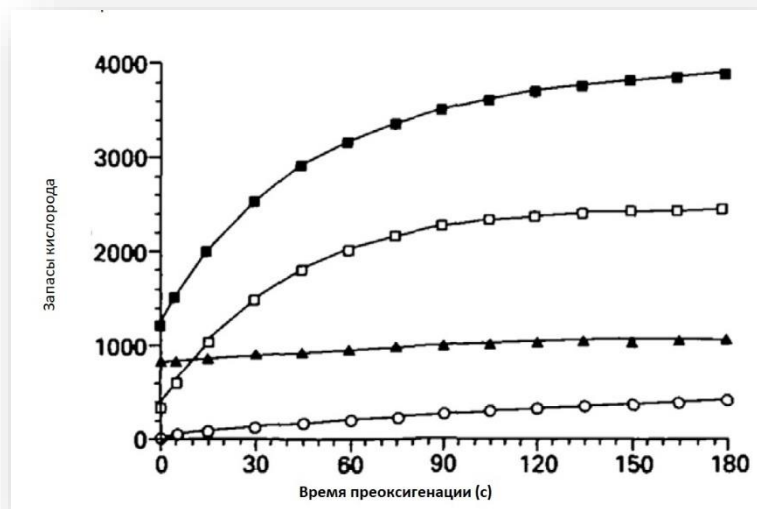


Рисунок 1. Изменения объема O_2 , сохраненного в функциональной остаточной емкости (□), крови (▲), ткани (○) и всем теле (■), в зависимости от продолжительности преоксигенации

Пациенты с бородой, пациенты без зубов, пожилые пациенты со впалыми щеками, неправильный размер маски, наличие желудочного зонда – общие факторы, являющиеся причиной утечки и более низкого уровня FiO_2 . Отсутствие нормального капнографической кривой и концентрация CO_2 на выдохе (EtCO_2) ниже ожидаемой должны настораживать анестезиолога в отношении утечки в дыхательном контуре [8]. На FiO_2 также может влиять продолжительность дыхания, техника дыхания, и величина потока свежей газовой смеси (СГС) [36]. Для достижения максимального уровня преоксигенации требуется определенное время. При FiO_2 около 1,0 у большинства здоровых взрослых при спокойном дыхании можно достичь целевого уровня $\text{EtO}_2 > 90\%$ в течение 3-5 минут. Период времени для экспоненциального изменения фракции F_AO_2 следующим за ступенчатым изменением FiO_2 задается уравнением:



$F_{AO_2} 0,693 \times \text{Объем газа в ФОЕ/альвеолярная вентиляция.}$

При $FOE = 2,5$ л данное время составляет 26 секунд, при альвеолярной вентиляции = 8 л/мин [8]. Эти сведения показывают, что гипервентиляция может сократить время, необходимое для увеличения запасов O_2 в легких, что обеспечивает основу для использования глубокого дыхания в качестве альтернативы спокойному дыханию. Описан широкий спектр методов преоксигенации (таблица 4) [16].

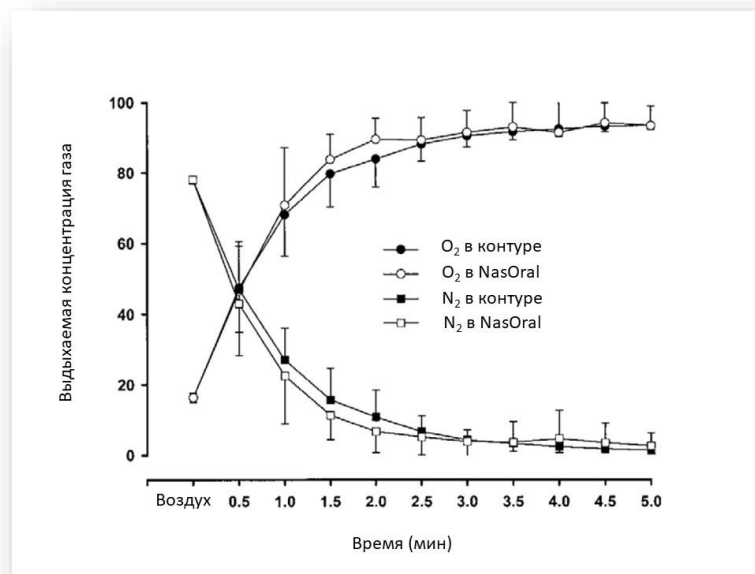


Рисунок 2. Сравнение концентрации O_2 и N_2 , полученной с 30-секундными интервалами в течение 5-минутного периода при спонтанной оксигенации с использованием сорбента и системы NasOral у 20 добровольцев.

Увеличение потока СГС от 5 до 10 л существенно не увеличивает FiO_2 во время спокойного дыхания, в то время как это происходит при глубоком дыхании [36]. Вследствие установленных параметров в дыхательном контуре, минутная вентиляция во время глубокого дыхания может превышать поток СГС, что приводит к повторному вдыханию N_2 , вследствие чего снижается FiO_2 . Однако во время спокойного дыхания повторное вдыхание N_2 незначительно, и, таким образом, увеличение потока СГС от 5 до 10 л оказывает минимальное влияние на FiO_2 [36]. Независимо от используемой методики, цель заключается в достижении конечной точки максимальной преоксигенации, которую можно легко измерить с помощью большинства анестезиологических мониторов.



Все исследования продемонстрировали, что преоксигенация существенно задерживает десатурацию артериального оксигемоглобина во время апноэ [8,21,23,28]. Величина задержки зависит от мощности преоксигенации, емкости для O_2 и VO_2 . Пациенты со сниженной способностью к транспорту O_2 (снижение ФОЕ, PaO_2 , содержания артериального O_2 или сердечного выброса) или пациенты с повышенным потреблением кислорода (VO_2) демонстрируют более интенсивную десатурацию оксигемоглобина во время апноэ, чем здоровые пациенты [8,28]. Farmerу и Roe [40] разработали и апробировали компьютерную модель, описывающую скорость десатурации оксигемоглобина во время апноэ.

Таблица 2

Стадии преоксигенации

| Стадия | Описание | Функция | Рекомендации |
|--------|---|--------------------------------|---|
| 1 | Заполнение наркозно-дыхательного контура с кислородом | Размер контура/Поток кислорода | Заполнение контура высоким потоком кислорода до наложения лицевой маски |
| 2 | Заполнение ФОЭ за счет альвеолярной вентиляции | ФОЭ/альвеолярная вентиляция | Использование потока кислорода для достижения оптимальной выдыхаемой концентрации |

Таблица 3

Факторы, влиявшие на эффективность преоксигенации

| Мощность | КПД |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Концентрация вдыхаемого кислорода.<ul style="list-style-type: none">✓ Наличие утечки.✓ Типа наркозного контура✓ Приток свежей газовой смеси.✓ Тип дыхания (дыхательный объем или глубокое дыхание).• Длительность дыхания.• Соотношение АВ/ ФОЭ. | <ul style="list-style-type: none">• Объем кислорода в легких<ul style="list-style-type: none">✓ Альвеолярное напряжение кислорода✓ ФОЭ• Доставка и потребление кислорода<ul style="list-style-type: none">✓ Артериальное содержание кислорода✓ Сердечный выброс✓ Потребление кислорода |

Модель особенно полезна для анализа значений десатурации оксигемоглобина ниже 90%. Подобные показатели опасно допускать у людей, так как при



значениях ниже 90% будет резкий спад PaO_2 вследствие S-образной формы кривой диссоциации оксигемоглобина. У здорового пациента массой 70 кг, когда F_AO_2 постепенно снижается с 0,87 (FiO_2 1,0) до 0,13 (воздух), время апноэ до 60% SaO_2 уменьшается с 9,9 до 2,8 минут (рисунок 3) [28].

ПРЕОКСИГЕНАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА

Беременные

Быстрая последовательная индукция/интубация как правило проводится у беременных женщин, которые подвергаются общей анестезии, и для таких пациентов необходима преоксигенация. Максимальная преоксигенация может быть достигнута быстрее у беременных, чем у небеременных женщин из-за более высокой альвеолярной вентиляции и более низкой ФОЕ [22,41]. Однако во время апноэ беременные женщины имеют тенденцию к более быстрому развитию десатурации оксигемоглобина из-за ограниченного объема O_2 в меньшей ФОЕ в сочетании с повышенным потреблением кислорода (VO_2). Было установлено, что время, необходимое для снижения SaO_2 до 95% при апноэ, составляет 173 секунды у беременных женщин и 243 секунды у небеременных женщин в положении лежа на спине [42]. Использование позиции поднятой на 45° головы приводит к увеличению времени десатурации у небеременных женщин, но не у беременных. Возможно, что при беременности увеличенная матка предотвращает экскурсию диафрагмы, что не допускает ожидаемого прироста ФОЕ в положении поднятой головы (Head-up). У беременных женщин техника 4-х глубоких вдохов уступает методу 3-минутного спокойного дыхания и не должна применяться, кроме чрезвычайных ситуаций [43]. Увеличенная минутная вентиляция у беременных женщин требует потока O_2 10 л/мин во время преоксигенации [44].

Пациенты, страдающие морбидным ожирением

Исследования показали, что, после преоксигенации при спокойном дыхании в течение 3 минут, время, необходимое для снижения SaO_2 до 90% при апноэ, заметно уменьшается у пациентов с морбидным ожирением ($ИМТ > 40$ кг/м²) по сравнению с пациентами без ожирения [45,46]. Во время апноэ, следующим за преоксигенацией, среднее время до достижения SaO_2 90% у пациентов с



нормальной массой тела составляло 6 минут, тогда как у пациентов с морбидным ожирением составляло только 2,7 минуты [47]. Эти данные особенно важны, так как на фоне данное заболевание часто осложняется обструктивным сонным апноэ, что может затруднить вентиляцию маской и интубацию. Быстрая десатурация оксигемоглобина при апноэ у больных с ожирением была связана с повышенным $\dot{V}O_2$ и значительным снижением ФОЕ. Положение на спине увеличивает снижение ФОЕ из-за краниального смещения диафрагмы. Было продемонстрировано, что укладка пациентов с тяжелым ожирением в положение поднятия головы на 25° во время преоксигенации пролонгирует время десатурации приблизительно на 50 секунд [48].

Таблица 4

Методики преоксигенации

| Методика |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Обычная вентиляция• Один вдох, равный ЖЕЛ, затем обычная вентиляция,• Один вдох, равный ЖЕЛ• Четыре глубоких вдоха• Восемь глубоких вдохов• Расширенное глубокое дыхание (12-16 глубоких вдохов) |

Некоторые анестезиологи могут предпочесть фиброоптическую интубацию в сознании, нежели быстро-последовательную индукцию/интубацию у пациентов с патологическим ожирением ($ИМТ > 50 \text{ кг/м}^2$), в особенности при имеющихся у них сопутствующих заболеваниях [49]. Преимуществом такого подхода является поддержание проходимости дыхательных путей во время спонтанного дыхания до тех пор, пока не будет возможна «неторопливая» интубация трахеи. Преоксигенация лицевой маской должна предшествовать попыткам интубации и должна быть продолжена с размещением носовой канюли или катетера O_2 в ротоглотке. Поток O_2 (до 5 л/мин) через рабочий канал фиброскопа имеет двойное преимущество при инсуффляции O_2 и улучшении визуализации гортани, так как предотвращает запотевание и выталкивает отделяемое. Важно осознавать, что обструкция дыхательных путей может препятствовать выведению газов из фиброскопа, что при пролонгации может привести к баротравме. Таким образом, при использовании этого подхода осторожность не будет излишней. Методы



увеличения преоксигенации, описанные ниже, особенно важны у пациентов с морбидным и патологическим ожирением.

Пациенты детского возраста

Исследования показали, что максимальная преоксигенация (E_{tO_2} 90%) достигается у детей быстрее, чем у взрослых [50,51]. При спокойном дыхании значение E_{tO_2} 90% может быть достигнуто в течение 100 секунд почти у всех детей, тогда как при глубоком дыхании - через 30 секунд. Тем не менее, поскольку у детей меньшая ФОЕ и более высокий уровень VO_2 , чем у взрослых, они подвергаются большему риску развития гипоксемии, при прерывании доставки O_2 , например, при апноэ или обструкции дыхательных путей [52-54]. При сравнении трех групп детей, которые дышали O_2 ($F_{iO_2} = 1,0$) при спокойном дыхании в течение 1, 2 и 3 минуты до апноэ, время, необходимое для снижения SaO_2 от 100% до 95%, а затем до 90% во время апноэ было меньше всего у тех, кто дышал O_2 в течение 1 минуты, и не было разницы между теми, кто дышал O_2 в течение 2 и 3 минут [55]. Основываясь на этих результатах, 2 минуты преоксигенации при спокойном дыхании кажутся достаточными для максимальной пользы и создания условий для безопасного периода апноэ [55].

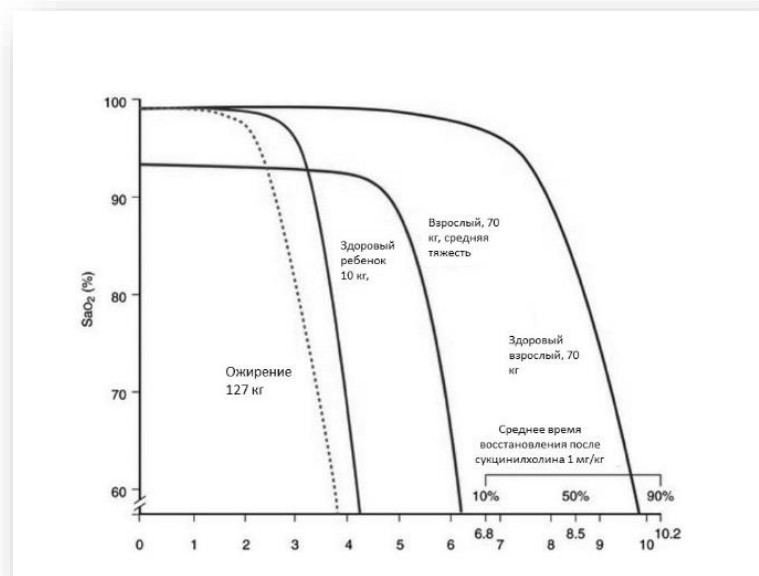


Рисунок 3. Время десатурации гемоглобина при изначальном значении $F_{iO_2} = 0,87$

Длительность данного времени при преоксигенации у ребенка старшего возраста выше, чем у младенца. Например, у 8-летнего ребенка продолжительность



безопасного периода апноэ может быть увеличена с 0,47 минуты без предварительного преоксигенации до 5 минут или дольше с преоксигенацией [56]. Чем младше ребенок, тем быстрее начинается десатурация [53,54,57]. Большинство младенцев достигают SaO₂ 90% через 70-90 секунд после начала апноэ (несмотря на преоксигенацию) [58], и этот период может быть еще короче при инфекции верхних дыхательных путей [59]. Детские анестезиологи выразили беспокойство по поводу использования «взрослой» версии быстрой последовательной индукции/интубации у детей [60]. В число волнующих проблем входят безопасная продолжительность апноэ и вероятность возникновения обструкции дыхательных путей, вызванной давлением на перстневидный хрящ. Модифицированная версия метода быстрой последовательной индукции/интубации с акцентом на полную мышечную релаксацию, «нежную» ручную вентиляцию с высокой концентрацией O₂ без давления на перстневидный хрящ и достаточную глубину анестезии перед интубацией представляется более уместной у детей [61].

Пожилые пациенты

Старение связано со значительными структурными и физиологическими изменениями в дыхательной системе [62,63]. Они включают в себя ослабление дыхательной мускулатуры и альтерацию паренхимы легких, сопровождающуюся уменьшением эластичности. Легочные объемы снижаются с увеличением объема закрытия, что приводит к вентиляционно-перфузионному несоответствию, уменьшению легочного резерва и нарушению поглощения O₂ легкими. Несмотря на то, что базальный уровень VO₂ уменьшается с возрастом, нарушение поглощения O₂ вызывает более быструю десатурацию при апноэ во время анестезии [63]. Было показано, что у пациентов пожилого возраста спокойное дыхание в течение 3 минут и более было более эффективно, чем техника четырех глубоких вдохов [64,65].

Пациенты с заболеваниями легких

Заболевания легких могут неблагоприятно влиять как на мощность, так и на КПД преоксигенации. Тяжелые заболевания связаны с уменьшением ФОЕ, ощутимым вентиляционно-перфузионным несоответствием и увеличенным VO₂, что может



снизить предел безопасности. Было показано, что анестезия вызывает дальнейшее ухудшение газообмена у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [66]. Даже кратковременное прерывание вентиляции, например, при аспирации, может привести к значительной десатурации. Однако, это не всегда приводит к ателектазированию, возможно потому, что хроническая гиперинфляция легких способствует устойчивости к уменьшению объема и спадению [67]. Максимальная преоксигенация, необходимая для этих пациентов, может занимать от 5 минут и более при технике спокойного дыхания [68].

Пациенты на большой высоте

Большая высота не изменяет концентрацию вдыхаемого O_2 (21%), но пониженное атмосферное давление приводит к уменьшению парциального давления альвеолярного и артериального PO_2 [69]. Например, в Флагстаффе, штат Аризона, с высотой 2100 м (примерно 7000 футов над уровнем моря) PaO_2 снижается с нормального значения 100 мм рт. ст. приблизительно до 74 мм рт. ст. [69]. По мере увеличения высоты PaO_2 уменьшается в экспоненциальной зависимости. По нашим сведениям, для оценки влияния большой высоты на преоксигенацию не проводилось никаких исследований. Прогноз затруднителен вследствие множества определяющих факторов преоксигенации и потенциального влияния компенсаторных механизмов, особенно у акклиматизировавшихся индивидуумов. Возможно, что пациентам на большой высоте потребуются более продолжительная преоксигенация для достижения приемлемой степени защиты, но это еще предстоит подтвердить экспериментально.

МЕТОДИКА ПРЕОКСИГЕНЦИИ

Для обеспечения эффективной преоксигенации необходим методический подход. Важность преоксигенации с плотно прилегающей маской должна быть объяснена пациенту заранее. С начала преоксигенации, значения EtO_2 и FiO_2 должны быть под тщательным наблюдением. Если значение EtO_2 не увеличивается в соответствии с ожидаемым, анестезиолог может удерживать маску обеими руками и/или заменять маску более подходящей. По возможности индукция не должна начинаться до тех пор, пока значение EtO_2 не приблизится или не превысит 90%.



МЕТОДЫ УЛУЧШЕНИЯ ПРЕОКСИГЕНЦИИ

Апно́йная оксигенация

Преоксигенация с последующей «апно́йной оксигенацией» является эффективным маневром для увеличения безопасной продолжительности апноэ [16,70-73]. Физиологическая основа этого маневра заключается в следующем: во время апноэ у взрослых $\dot{V}O_2$ составляет в среднем 230 мл/мин, тогда как доставка CO_2 в альвеолы составляет всего 21 мл/мин [16]. Оставшиеся 90% (или более) CO_2 находятся в тканях организма. В результате объем легких снижается первоначально на 209 мл/мин, что создает градиент давления между верхними дыхательными путями и альвеолами, и, при условии отсутствия обструкции дыхательных путей, O_2 попадает в легкие путем диффузии. Поскольку выдох CO_2 не может быть осуществлен, P_aCO_2 увеличивается с 8 до 16 мм рт. ст. на первую минуту апноэ с последующим линейным повышением приблизительно на 3 мм рт. ст./мин. [74].

Преимущество «апно́йной оксигенации» зависит от достижения максимальной преоксигенации до апноэ, поддержания проходимости дыхательных путей и наличия высокой по отношению к массе тела ФОЕ. Fraioli и др [75] продемонстрировали, что пациенты с низким прогнозируемым отношением ФОЕ/масса тела (37 ± 9 мл/кг) не могут переносить апно́йную оксигенацию более 5 минут, тогда как пациенты с высоким показателем (53 ± 8 мл/кг) могут переносить данную манипуляцию в течение 15 минут и более. Хотя P_aO_2 снижается прямо пропорционально P_AO_2 , SaO_2 остается больше 90% до тех пор, пока гемоглобин может быть реоксигенирован в легких [32,71,75]. SaO_2 начинает снижаться только после того, как запасы O_2 в легких истощаются, а P_aO_2 падает ниже 60 мм рт. ст. Когда $SaO_2 < 80\%$, скорость снижения насыщения составляет приблизительно 30 %/мин. При наличии обструкции дыхательных путей объем газа в легких быстро уменьшается, а внутригрудное давление снижается со скоростью, зависящей от комплаенса легких и $\dot{V}O_2$. Когда устранена обструкция дыхательных путей, возобновляется быстрый поток O_2 в легкие, и при высоком FiO_2 , восстанавливается преоксигенация [32]. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что при проходимых дыхательных путях при апно́йной оксигенации возможно поддержание SaO_2 выше 90% в течение до 100 минут [71].



При высоком уровне FiO_2 , небольшое увеличение может вызвать непропорциональную задержку десатурации гемоглобина; задержка в десатурации гемоглобина, достигаемая увеличением FiO_2 от 0,9 до 1,0, была выше, чем при увеличении FiO_2 от 0,21 до 0,9 (рисунок 4) [76].

Апноэная оксигенация может быть выполнена при максимальной преоксигенации лицевой маской с последующей инсуффляцией O_2 до 15 л/мин через назофарингеальную или орофарингеальную канюлю, или через иглу, введенную в крикотиреоидную мембрану. У здоровых пациентов без обструкции дыхательных путей этот метод может обеспечить как минимум 10 минут адекватной оксигенации. Клиническое применение включает пациентов, которых трудно интубировать или оксигенировать, и пациентов с ограниченным кислородным резервом. Эта методика также может быть использована во время бронхоскопии и может обеспечить достаточное время для коротких хирургических операций на голосовой щели, выполнению которых не препятствует наличие эндотрахеальной трубки или респираторная экскурсия пациента. Хотя оксигенацию можно поддерживать в течение более длительного периода времени, ограничивающим фактором апноэной оксигенации является прогрессирующее повышение $PaCO_2$ во время апноэ [74].

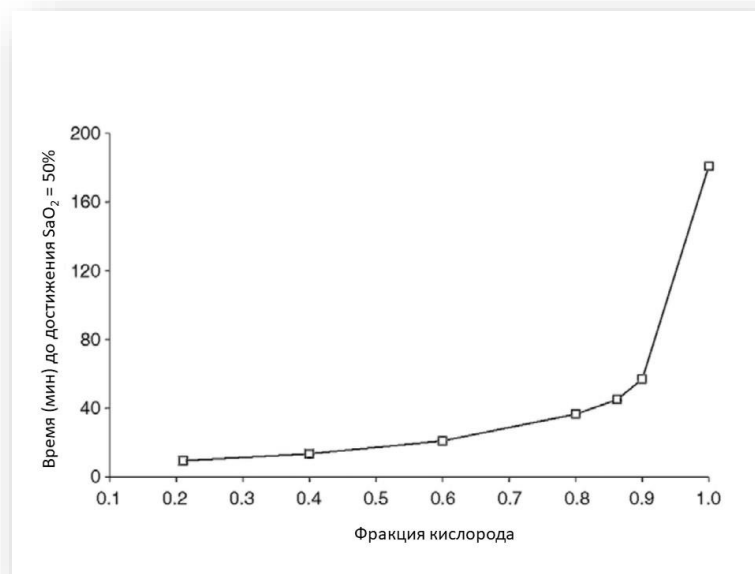


Рисунок 4. Время (продолжительность апноэ), необходимое для достижения 50% SaO_2 при открытых дыхательных путях, при использовании различных фракций O_2 в окружающей среде.

Постоянное положительное давление в дыхательных путях и давление в конце выдоха (CPAP и РЕЕР)



Использование постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) во время преоксигенации пациентов с ожирением не задерживало начало десатурации, поскольку ФОЕ возвращалась на уровень до CPAP при индукции и отнятии маски [78]. Тем не менее, использование CPAP во время преоксигенации с последующей механической вентиляцией с использованием положительного давления в конце выдоха (PEEP) в течение 5 минут перед удалением маски и обеспечением проходимости дыхательных путей задерживало десатурацию [78,79].

Неинвазивное двухуровневое положительное давление в дыхательных путях

BiPAP (двухуровневое положительное давление в дыхательных путях; положительное давление в дыхательных путях на вдохе и на выдохе) сочетает преимущества вентиляции с управлением по давлению и CPAP и удерживает легкие открытыми в течение всего дыхательного цикла. Маневр BiPAP использовался во время преоксигенации для уменьшения внутрилегочного шунтирования и повышения коэффициента безопасности при апноэ у больных с морбидным ожирением [80]. Эта методика также была использована для снижения послеоперационной дисфункции легких и лечения пациентов с дыхательной недостаточностью различной этиологии [81].

Трансназальная увлажненная быстрая вентиляция

Трансназальная увлажненная быстрая вентиляция (THRIVE - Transnasal Humidified Rapid Insufflation Ventilatory Exchange) — это новая методика, которая применима у пациентов в критическом состоянии, и у пациентов с трудными дыхательными путями. Этот метод сочетает в себе преимущества апноэной оксигенации и CPAP с уменьшением уровня CO₂ путем смешивания газов и омыванием мертвого пространства (рис. 5) [82]. THRIVE осуществляют через стандартную коммерчески доступную назальную высокопоточную систему подачи кислорода. Инсуффляция O₂ до 70 л/мин с помощью специально сделанной носовой канюли первоначально используется, чтобы обеспечить преоксигенацию, которая может быть продолжена во время внутривенной индукции и нейромышечной блокады до тех пор, пока не будет обеспечена проходимость дыхательных путей. CPAP около 7 см H₂O «армирует» верхние



дыхательные пути и снижает шунтирование [84]. Было продемонстрировано, что техника THRIVE значительно продлевает безопасную продолжительность апноэ, не вызывая при этом увеличения содержания CO_2 [83]

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ ПРЕОКСИГЕНАЦИИ

Отсроченная диагностика интубации пищевода

Хотя нераспознанная интубация пищевода в конечном итоге приводит к тяжелой гипоксемии, могут пройти минуты до того, как это произойдет. Преоксигенация продлевает период времени до возникновения гипоксемии и, таким образом, задерживает обнаружение неправильно установленной эндотрахеальной трубки, когда SpO_2 используется в качестве индикатора. Случаи, связанные с отсроченной диагностикой интубации пищевода до преоксигенации [85,86], побудили некоторых клиницистов предложить отказаться от маневра [84]. Однако это, по-видимому, является крайней степенью реакции, когда практика доказала свою пользу. Кроме того, следует подчеркнуть (1), что нормальные показания пульсоксиметрии после интубации не следует рассматривать как свидетельство правильного размещения эндотрахеальной трубки и (2) что выраженное падение SpO_2 является относительно поздним показателем интубации пищевода. Несмотря на случающиеся ложноположительные и ложноотрицательные результаты, идентификация CO_2 в выдыхаемом газе (CO_2 в конце выдоха), которая доступна на всех анестезиологических мониторах, является общепринятым и рутинно используемым показателем правильного размещения эндотрахеальной трубки [87].

Абсорбционный ателектаз.

Ателектаз возникает у 75% - 90% здоровых людей, подвергающихся общей анестезии [87,88], и абсорбционный ателектаз является общим побочным эффектом преоксигенации. Он инициируется двумя механизмами во время анестезии [89,92]. Одним из механизмов является уменьшение ФОЕ. Как положение на спине, так и индукция анестезии уменьшают легочный объем, так что он приближается к остаточному объему. Объем в конце выдоха может быть ниже, чем ёмкость закрытия, что ведет к обструкции дыхательных путей и



коллапсу зависимых участков легкого. Вторым механизмом - компрессионный ателектаз. Это связано с изменениями формы стенки грудной клетки, позвоночника и диафрагмы, которые вызывают увеличение внутрибрюшного давления, приводящего к компрессии грудной полости и закрытию дыхательных путей. Обычно O_2 разделяет альвеолярное пространство с другими газами, главным образом с N_2 , который плохо растворим в плазме и поэтому остается в высокой концентрации в альвеолярном газе. При наличии частичного или полного закрытия дыхательных путей газы постепенно диффундируют из альвеол и не происходит их замещения. Во время дыхания воздухом опорожнение легких ограничено пассивной диффузией N_2 . Однако, во время преоксигенации быстрое замещение азота кислородом способствует потере газа из легких в кровоток, что приводит к альвеолярному коллапсу, то есть абсорбционному ателектазу. Абсорбция газа сама по себе не вызывает ателектаз, но фактически ускоряет коллапс, если закрытие дыхательных путей происходит по одному из двух вышеуказанных механизмов [91,92].

Методы, которые были предложены для снижения частоты абсорбционных ателектазов после преоксигенации: (1) уменьшение концентрации FiO_2 и (2) различные рекрутмент-маневры. Исследования с использованием компьютерного моделирования, а также те, которые связаны с фактическими измерениями у пациентов с использованием компьютерной томографии (КТ), продемонстрировали, что снижение величины FiO_2 может оказать существенное влияние на частоту возникновения ателектазов [93-96]. Компьютерная модель ателектазирования предполагает, что преоксигенация с FiO_2 1,0 ускорит коллапс легкого [93]. КТ-исследование показало, что ателектазов было меньше, когда пациенты были вентилированы 30% O_2 во время индукции анестезии, чем при использовании 100% O_2 [94]. В другом КТ-исследовании оценивались эффект ателектазирования и время артериальной десатурации (таблица 5). [95]. Исследователи обнаружили (1), что число ателектазов было значимым у пациентов, получавших 100% O_2 , но было небольшим и практически отсутствовали ателектазы у пациентов, получавших 80% и 60% O_2 соответственно, и (2), что время до десатурации уменьшалось со снижением концентрации O_2 . Исследования также показали, что применение 100% O_2 во время чрезвычайных ситуаций при анестезии может увеличить степень



ателектазирования. Venoit и соавторы [96] обнаружили 6,8% ателектазов у пациентов, пробужденных на FiO_2 1,0, по сравнению с 2,6% у тех, кто был пробужден на FiO_2 0,4.

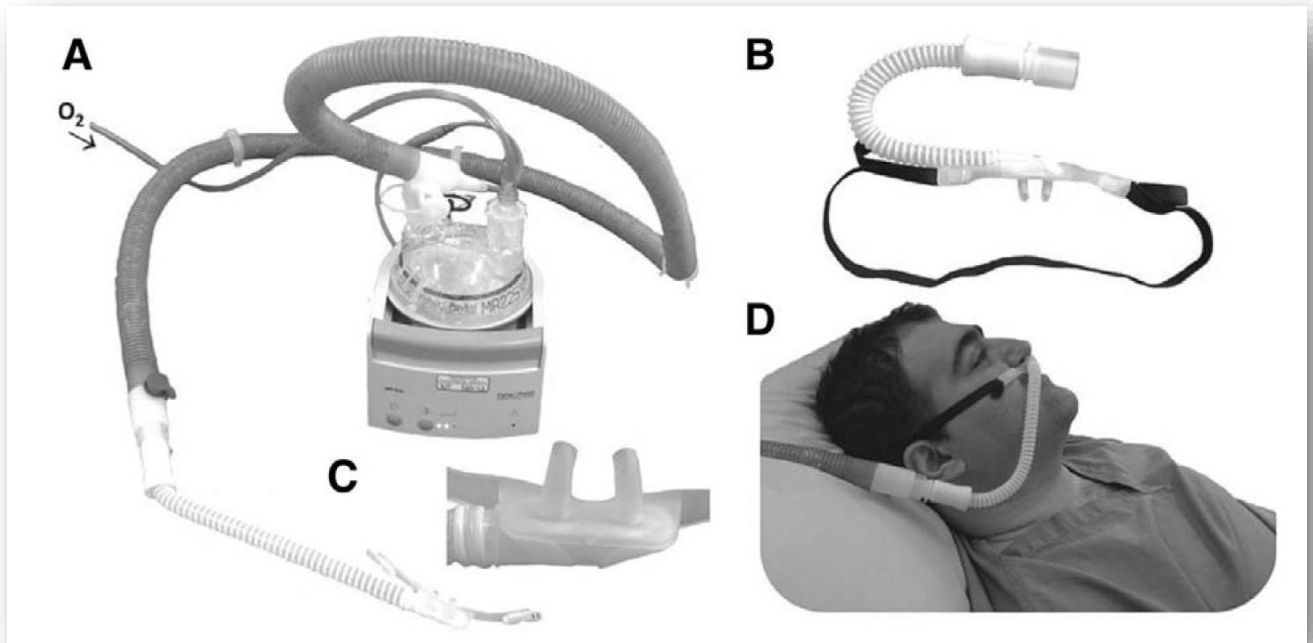


Рисунок 5. Высокопоточная система подачи кислорода OptiFlow. Блок увлажнения кислорода (А) получает газ от стандартного регулятора и доставляет увлажненный O₂ в трансназальную канюлю O₂ (В, С, D),

Рекрутмент-маневры обычно выполняются пациентам при общей анестезии, и они имеют особое значение в сочетании с преоксигенацией. Эти маневры включают СРАР, РЕЕР и/или маневр реэкспансии. КТ-исследование показало, что комбинированное использование СРАР (6 см H₂O) в течение 5 минут преоксигенации лицевой маской при спонтанном дыхании и РЕЕР (6 см H₂O) при вентиляции маской в течение дополнительных 5 минут при индукции анестезии предотвращало значительное увеличение числа ателектазов, что было доказано в контрольной группе [77]. Маневр реэкспансии — это маневр жизненной ёмкости легких. Rothen и соавторы [97]. оценили динамику реэкспансии ателектаза с маневром жизненной емкости во время общей анестезии. Они обнаружили, что повторное открытие альвеол происходит, главным образом, в течение первых 7-8 секунд применения давления в дыхательных путях 40 см H₂O. Как правило, этот маневр используется вскоре после интубации и перед экстубацией трахеи.



Таблица 5

Влияние FIO₂ до индукции на время развития SaO₂ = 90% связанная частота ателектазов

| FIO ₂ до индукции | Время (с) до развития SaO ₂ = 90 | % ателектазов |
|------------------------------|---|---------------|
| 0,6 | 213 (69) | 0,3 (0,3) |
| 0,8 | 303 (59) | 1,3 (1,2) |
| 1 | 411 (84) | 5,6 (3,4) |

Продукция реактивных метаболитов кислорода

Кислород представляет собой парамагнитный атом, содержащий 2 неспаренных электрона на своем внешнем уровне, который обычно существует в виде молекулы O₂. В биологических тканях молекула кислорода может быть случайно или намеренно разделена, вследствие чего образуются реактивные метаболиты кислорода, которые включают супероксид-анион, гидроксильный радикал и перекись водорода [98-100]. Реактивные метаболиты кислорода могут реагировать с важными молекулярными компонентами, такими как липиды, ДНК и белки, вызывая значительное повреждение клеток [101,102]. Хотя эндогенных антиоксидантных механизмов обычно достаточно для предотвращения высоких концентраций данных метаболитов, но их истощение приводит к окислительному стрессу [102,103]. Известно, что длительное использование Fio₂ = 1,0 может вызвать образование реактивных метаболитов кислорода. Клинические проявления - отек легких, острый респираторный дистресс-синдром, отслойка сетчатки, ретинопатия недоношенных и судороги [104]. Признаки раннего повреждения легких начинают проявляться после 12 часов дыхания O₂ в высоких концентрациях [105]. Таким образом, клеточное повреждение, связанное с реактивными метаболитами кислорода, не может быть применимо к преоксигенации.

Реакции сердечно-сосудистой системы

Сердечно-сосудистые реакции во время преоксигенации не получили достаточного внимания и не были хорошо охарактеризованы. Но было много исследований, как на людях, так и на животных моделях, оценивающих устойчивые сердечно-сосудистые реакции при дыхании высокими концентрациями O₂, которые могут помочь в понимании гемодинамических



изменений во время преоксигенации. Однако изменения P_{aO_2} во время преоксигенации являются динамическими и краткими, и, более того, они, как было продемонстрировано, варьируют в разных популяциях пациентов. Таким образом, следует проявлять осторожность при экстраполяции экспериментальных результатов, описанных ниже, на конкретного пациента, подвергающегося преоксигенации.

Некоторые исследования у здоровых мужчин продемонстрировали, что дыхание 100% O_2 вызывает умеренное снижение частоты сердечных сокращений, сопровождающееся параллельным снижением сердечного выброса. Системное сосудистое сопротивление и артериальное давление повышаются [106-108]. Эти изменения обусловлены рефлексом с хеморецепторов и с барорецепторов. Поскольку атропин нивелирует уменьшение ЧСС, данный ответ опосредуется блуждающим нервом [107].

В ряде физиологических исследований был оценен эффект ингаляции 100% O_2 на коронарное кровообращение [109-113]. Гипероксия последовательно вызывала заметное снижение коронарного кровотока (отражая коронарную вазоконстрикцию), сопровождающееся снижением потребления кислорода миокардом. Прямой коронарный вазоконстрикторный эффект гипероксии обусловлен окислительной инактивацией оксида азота [110,112] и других вазодилататоров, высвобождаемых из эндотелия сосудов, и закрытием АТФ-зависимых K^+ каналов [113,114]. Исследования у пациентов с нормальными коронарными артериями показали, что, несмотря на уменьшение коронарного кровотока, оксигенация на уровне кардиомиоцитов остается адекватной, о чем скорее свидетельствует продолжающаяся экстракция миокардом лактата, чем переход к его продукции [108,109].

Вероятно, это объясняется тем, что при увеличении содержания артериального O_2 замедляется редукция коронарного снабжения кислородом, вызванная снижением коронарного кровотока в сочетании с уменьшением потребности миокарда в O_2 , что вторично по отношению к гипероксия-индуцированной брадикардии. Данные исследования метаболизма у пациентов с тяжелыми заболеваниями коронарных артерий были противоречивы. В некоторых исследованиях было обнаружено, что дыхание O_2 этими пациентами приводит к переходу от продукции лактата миокардом в экстракцию [108], предполагая



положительный эффект, тогда как другие обнаружили, что дыхание O_2 ускоряет или усиливает продукцию лактата, что подразумевает ишемические изменения [110].

Хорошо известно, что ингаляция O_2 в высоких концентрациях также может уменьшить церебральный кровоток в связи с вазоконстрикцией [115-118]. Было высказано предположение, что этот эффект может быть вызван, по меньшей мере частично, связанным с этим уменьшением $PaCO_2$, которое сопровождает дыхание кислородом в высоких концентрациях, а не прямым воздействием кислорода. Механизм уменьшения $PaCO_2$ следующий: когда PaO_2 увеличивается при вдыхании 100% O_2 , кривая диссоциации CO_2 для крови изменяется (эффект Христиансена-Дугласа-Холдейна), так что уменьшается сродство крови к CO_2 . Это приводит к увеличению концентрации PCO_2 и концентрации ионов водорода в церебральной ткани, что стимулирует дыхание, в результате чего уменьшается $PaCO_2$, обуславливая церебральную вазоконстрикцию [117-118]. Исследователи также оценили с использованием МРТ влияние гипероксии на потребление O_2 головным мозгом [117]. Они обнаружили, что гипероксия вызывает снижение потребления мозгом O_2 примерно на 20%, что отражает снижение нейронной активности [117]. Допускалось, что снижение потребления O_2 мозгом объясняется способностью реактивных метаболитов кислорода повреждать липиды и белки и, в свою очередь, снижать активность ферментов в окислительных метаболических процессах.

Исследования на животных моделях показали, что гипероксия вызывает вазоконстрикцию и снижение кровотока в периферическом сосудистом русле, включая почки, желудочно-кишечный тракт и задние конечности [115,119,120]. Является ли данная вазоконстрикция результатом прямого воздействия O_2 на гладкие мышцы сосудов или опосредована рефлексом с артериальных хеморецепторов/автономных нервов, остается неясным. Невзирая на это, сомнительно, что изменения в периферическом сосудистом русле во время преоксигенации будут иметь какой-либо значимый клинический эффект. Данные о сердечно-сосудистой системе на сегодняшний день не дают оснований ограничивать использование преоксигенации.



ВЫВОДЫ

В литературе приводятся исчерпывающие доказательства того, что преоксигенация, независимо от того, провидится ли она перед индукцией или при выходе из анестезии, задерживает начало гипоксемии во время апноэ. Исходя из этого, преоксигенация должна быть проведена всем пациентам при общей анестезии. Преоксигенация также должна выполняться всякий раз, когда имеется ожидаемое прерывание подачи O_2 , например, при открытой трахеобронхиальной санации, а также до аспирации и во время фиброоптической интубации в сознании, особенно у пациентов высокого риска, например, с морбидным ожирением. Методика должна быть выполнена корректно, под контролем EtO_2 . Поскольку польза преоксигенации может быть ниже у пациентов высокого риска, возможны различные маневры, чтобы продлить ее эффект. Клиницист должен быть знаком с ними. Количество абсорбционных ателектазов во время преоксигенации достаточно просто может быть сведено к минимуму и, следовательно, это не должно быть сдерживающим фактором для рутинного использования методики.

Список литературы

1. Dillon JB, Darsi ML. Oxygen for acute respiratory depression due to administration of thiopental sodium. *JAMA*. 1955;159:1114–1116.
2. Hamilton WK, Eastwood DW. A study of denitrogenation with some inhalation anesthetic systems. *Anesthesiology*. 1955;16:861–867.
3. Heller ML, Watson TR Jr. Polarographic study of arterial oxygenation during apnea in man. *N Engl J Med*. 1961;264:326–330.
4. Snow RG, Nunn JF. Induction of anaesthesia in the foot-down position for patients with a full stomach. *Br J Anaesth*. 1959;31:493–497.
5. Sellick BA. Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. *Lancet*. 1961;2:404–406.
6. Wylie WD. The use of muscle relaxants at the induction of anaesthesia of patients with a full stomach. *Br J Anaesth*. 1963;35:168–173.
7. Salem MR, Wong AY, Collins VJ. The pediatric patient with a full stomach. *Anesthesiology*. 1973;39:435–440.
8. Benumof JL. Preoxygenation: best method for both efficacy and efficiency. *Anesthesiology*. 1999;91:603–605.
9. Kung MC, Hung CT, Ng KP, Au TK, Lo R, Lam A. Arterial desaturation during induction in healthy adults: should preoxygenation be a routine? *Anaesth Intensive Care*. 1991;19:192–196.
10. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for the management of the difficult airway. *Anesthesiology*. 2003;98:1269–1277.
11. Lake A. A response to ‘Avoiding adverse outcomes when faced with “difficulty with ventilation”’, Bell D, *Anaesthesia* 2003; 58: 945-948. *Anaesthesia*. 2004;59:202–203.
12. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, et al. Difficult airway society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth*. 2015;115:827–848.
13. Ericson LI. The effects of residual neuromuscular blockade and volatile anesthetics on the control of ventilation. *Anesth Analg*. 1999;89:243–251.
14. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology*. 1997;87:1035–1043.



15. Baraka A. Safe reversal. 1. Atropine followed by neostigmine. An electrocardiographic study. *Br J Anaesth.* 1968;40:27–29.
16. Baraka AS, Salem MR. Preoxygenation. In: Hagberg CA, ed. *Benumof and Hagberg's Airway Management*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2012:657–682.
17. Popat M, Mitchell R, Dravid R, Patel A, Swampillai C, Higgs A. Difficult airway society guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia.* 2012;67:318–340.
18. Nunn JF. Oxygen. In: Nunn JF, ed. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 4th ed. Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann; 1993:247–305.
19. Campbell IT, Beatty PC. Monitoring preoxygenation. *Br J Anaesth.* 1994;72:3–4.
20. Berry CB, Myles PS. Preoxygenation in healthy volunteers: a graph of oxygen “washin” using end-tidal oxygraphy. *Br J Anaesth.* 1994;72:116–118.
21. Bhatia PK, Bhandari SC, Tulsiani KL, Kumar Y. End-tidal oxygraphy and safe duration of apnoea in young adults and elderly patients. *Anaesthesia.* 1997;52:175–178.
22. Russell GN, Smith CL, Snowdon SL, Bryson TH. Pre-oxygenation and the parturient patient. *Anaesthesia.* 1987;42:346–351.
23. Carmichael FJ, Cruise CJ, Crago RR, Paluck S. Preoxygenation: a study of denitrogenation. *Anesth Analg.* 1989;68:406–409.
24. Berthoud M, Read DH, Norman J. Pre-oxygenation—how long? *Anaesthesia.* 1983;38:96–102.
25. Archer GW Jr, Marx GF. Arterial oxygen tension during apnoea in parturient women. *Br J Anaesth.* 1974;46:358–360.
26. Gold MI, Duarte I, Muravchick S. Arterial oxygenation in con-scious patients after 5 minutes and after 30 seconds of oxygen breathing. *Anesth Analg.* 1981;60:313–315.
27. Baraka AS, Taha SK, Aouad MT, El-Khatib MF, Kawkabani NI. Preoxygenation: comparison of maximal breathing and tidal volume breathing techniques. *Anesthesiology.* 1999;91:612–616.
28. Benumof JL, Dagg R, Benumof R. Critical hemoglobin desaturation will occur before return to an unparalyzed state following 1 mg/kg intravenous succinylcholine. *Anesthesiology.* 1997;87:979–982.
29. Hayes AH, Breslin DS, Mirakhur RK, Reid JE, O'Hare RA. Frequency of haemoglobin desaturation with the use of succinylcholine during rapid sequence induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:746–749.
30. Heier T, Feiner JR, Lin J, Brown R, Caldwell JE. Hemoglobin desaturation after succinylcholine-induced apnea: a study of the recovery of spontaneous ventilation in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2001;94:754–759.
31. Nimmagadda U, Salem MR, Joseph NJ, et al. Efficacy of preoxygenation with tidal volume breathing. Comparison of breathing systems. *Anesthesiology.* 2000;93:693–698.
32. Sirian R, Wills J. Physiology of apnoea and the benefits of pre-oxygenation. *Contin Educ Crit Care Pain.* 2009;9:105–108.
33. Baraka AS, Salem MR. Preoxygenation. In: Hagberg C, ed. *Benumof and Hagberg's Airway Management*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2007:306
34. McGowan P, Skinner A. Preoxygenation—the importance of a good face mask seal. *Br J Anaesth.* 1995;75:777–778.
35. Schlack W, Heck Z, Lorenz C. Mask tolerance and preoxygenation: a problem for anesthesiologists but not for patients. *Anesthesiology.* 2001;94:546.
36. Nimmagadda U, Chiravuri SD, Salem MR, et al. Preoxygenation with tidal volume and deep breathing techniques: the impact of duration of breathing and fresh gas flow. *Anesth Analg.* 2001;92:1337–1341.
37. Gold MI, Duarte I, Muravchick S. Arterial oxygenation in con-scious patients after 5 minutes and after 30 seconds of oxygen breathing. *Anesth Analg.* 1981;60:313–315.
38. Gambee AM, Hertzka RE, Fisher DM. Preoxygenation techniques: comparison of three minutes and four breaths. *Anesth Analg.* 1987;66:468–470.
39. Pandit JJ, Duncan T, Robbins PA. Total oxygen uptake with two maximal breathing techniques and the tidal volume breathing technique: a physiologic study of preoxygenation. *Anesthesiology.* 2003;99:841–846.
40. Farmery AD, Roe PG. A model to describe the rate of oxy-haemoglobin desaturation during apnoea. *Br J Anaesth.* 1996;76:284–291.
41. Byrne F, Oduro-Dominah A, Kipling R. The effect of pregnancy on pulmonary nitrogen washout. A study of pre-oxygenation. *Anaesthesia.* 1987;42:148–150.
42. Baraka AS, Hanna MT, Jabbour SI, et al. Preoxygenation of pregnant and non-pregnant women in head-up versus supine position. *Anesth Analg.* 1991;46:824–827.
43. Norris MC, Dewan DM. Preoxygenation for cesarean section: a comparison of two techniques. *Anesthesiology.* 1985;62:827–829.
44. Russel EC, Wrench J, Feast M, Mohammed F. Preoxygenation in pregnancy: the effect of fresh gas flow rates within a circle breathing system. *Anaesthesia.* 2008;63:833–836.



45. Berthoud MC, Peacock JE, Reilly CS. Effectiveness of preoxygenation in morbidly obese patients. *Br J Anaesth*. 1991;67:464–466.
46. Baraka AS, Taha SK, Siddik-Sayyid SM, et al. Supplementation of pre-oxygenation in morbidly obese patients using nasopharyngeal oxygen insufflation. *Anaesthesia*. 2007;62:769–773.
47. Jense HG, Dubin SA, Silverstein PI, O’Leary-Escolas U. Effect of obesity on safe duration of apnea in anesthetized humans. *Anesth Analg*. 1991;72:89–93.
48. Dixon BJ, Dixon JB, Carden JR, et al. Preoxygenation is more effective in the 25 degrees head-up position than in the supine position in severely obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology*. 2005;102:1110–1115.
49. Gil KSL, Diemunsch PA. Fiberoptic and flexible endoscopic aided techniques. In: Hagberg CA, ed. *Benumof’s and Hagberg’s Airway Management*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:184–198.
50. Butler PJ, Munro HM, Kenny MB. Preoxygenation in children using expired oxygraphy. *Br J Anaesth*. 1996;77:333–334.
51. Morrison JE Jr, Collier E, Friesen RH, Logan L. Preoxygenation before laryngoscopy in children: how long is enough? *Paediatr Anaesth*. 1998;8:293–298.
52. Kinouchi K, Fukumitsu K, Tashiro C, Takauchi Y, Ohashi Y, Nishida T. Duration of apnoea in anaesthetized children required for desaturation of haemoglobin to 95%: comparison of three different breathing gases. *Paediatr Anaesth*. 1995;5:115–119.
53. Laycock GJ, McNicol LR. Hypoxaemia during induction of anaesthesia—an audit of children who underwent general anaesthesia for routine elective surgery. *Anaesthesia*. 1988;43:981–984.
54. Patel R, Lenczyk M, Hannallah RS, McGill WA. Age and onset of desaturation in apneic children. *Can J Anaesth*. 1994;41:771–774.
55. Xue FS, Tong SY, Wang XL, Deng XM, An G. Study of the optimal duration of preoxygenation in children. *J Clin Anesth*. 1995;7:93–96.
56. Hardman JG, Wills JS. The development of hypoxaemia during apnoea in children: a computational modelling investigation. *Br J Anaesth*. 2006;97:564–570.
57. Patel R, Lenczyk M, Hannallah RS, McGill WA. Age and the onset of desaturation in apnoeic children. *Can J Anaesth*. 1994;41:771–774.
58. Dupeyrat A, Dubreuil M, Ecoffey C. Preoxygenation in children. *Anesth Analg*. 1994;79:1027.
59. Kinouchi K, Tanigami H, Tashiro C, Nishimura M, Fukumitsu K, Takauchi Y. Duration of apnea in anesthetized infants and children required for desaturation of hemoglobin to 95%: the influence of upper respiratory infection. *Anesthesiology*. 1992;77:1105–1107.
60. Weiss M, Gerber AC. Rapid sequence induction in children—it’s not a matter of time! *Paediatr Anaesth*. 2008;18:97–99.
61. Priebe HJ. Cricoid force in children. *Br J Anaesth*. 2010;104:511
62. Davies GA, Bolton CE. Age related changes in respiratory system. In: Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse KW, eds. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. *Brockhurst’s Text Book of Geriatric Medicine and Gerontology*, 7th ed. 2010:97–100.
63. Wahba WM. Influence of aging on lung function—clinical significance of changes from age twenty. *Anesth Analg*. 1983;62:764–776.
64. McCarthy G, Elliott P, Mirakhur RK, McLoughlin C. A comparison of different pre-oxygenation techniques in the elderly. *Anaesthesia*. 1991;46:824–827.
65. Valentine SJ, Marjot R, Monk CR. Preoxygenation in the elderly: a comparison of the four-maximal-breath and three-minute techniques. *Anesth Analg*. 1990;71:516–519.
66. Tarhan S, Moffit EA, Sessler A, Douglas WW, Taylor WF. Risk of anesthesia and surgery in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Anaesth*. 1973;74:720–726.
67. Gunnarsson L, Tokics L, Lundquist H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and anaesthesia: formation of atelectasis and gas exchange impairment. *Eur Respir J*. 1991;4:1106–1116.
68. Samain E, Biard M, Farah E, Holtzer S, Delefosse D, Marty J. Monitoring expired oxygen fraction in preoxygenation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002;21:14–19.
69. Leissner KB, Mahmood FU. Physiology and pathophysiology at high altitude: considerations for the anesthesiologist. *J Anesth*. 2009;23:543–553.
70. Baraka A, Salem MR, Joseph NJ. Critical hemoglobin desaturation can be delayed by apneic diffusion oxygenation. *Anesthesiology*. 1999;90:332–333.
71. Frumin MJ, Epstein RM, Cohen G. Apneic oxygenation in man. *Anesthesiology*. 1959;20:789–798.
72. Ramachandran SK, Cosnowski A, Shanks A, Turner CR. Apneic oxygenation during prolonged laryngoscopy in obese patients: a randomized, controlled trial of nasal oxygen administration. *J Clin Anesth*. 2010;22:164–168.
73. Teller LE, Alexander CM, Frumin MJ, Gross JB. Pharyngeal insufflation of oxygen prevents arterial desaturation during apnea. *Anesthesiology*. 1988;69:980–982.



74. Eger EI, Severinghaus JW. The rate of rise of PaCO₂ in the apneic anesthetized patient. *Anesthesiology*. 1961;22:419–425.
75. Fraioli RL, Sheffer LA, Steffenson JL. Pulmonary and cardio-vascular effects of apneic oxygenation in man. *Anesthesiology*. 1973;39:588–596.
76. McNamara MJ, Hardman JG. Hypoxaemia during open-air-way apnoea: a computational modelling analysis. *Anaesthesia*. 2005;60:741–746.
77. Cressey DM, Berthoud MC, Reilly CS. Effectiveness of continuous positive airway pressure to enhance pre-oxygenation in morbidly obese women. *Anaesthesia*. 2001;56:680–684.
78. Rusca M, Proietti S, Schnyder P, et al. Prevention of atelectasis formation during induction of general anaesthesia. *Anesth Analg*. 2003;97:1835–1839.
79. Herriger A, Frascarolo P, Spahn DR, Magnusson L. The effect of positive airway pressure during pre-oxygenation and induction of anaesthesia upon duration of non-hypoxic apnoea. *Anaesthesia*. 2004;59:243–247.
80. El-Khatib MF, Kanazi G, Baraka AS. Noninvasive bilevel positive airway pressure for preoxygenation of the critically ill morbidly obese patient. *Can J Anaesth*. 2007;54:744–747.
81. Joris JL, Sottiaux TM, Chiche JD, Desai CJ, Lamy ML. Effect of bi-level positive airway pressure (BiPAP) nasal ventilation on the postoperative pulmonary restrictive syndrome in obese patients undergoing gastroplasty. *Chest*. 1997;111:665–670.
82. Patel A, Nouraei SA. Transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange (THRIVE): a physiological method of increasing apnoea time in patients with difficult airways. *Anaesthesia*. 2015;70:323–329.
83. Ritchie JE, Williams AB, Gerard C, Hockey H. Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39:1103–1110.
84. Howells TH, Riethmuller RJ. Signs of endotracheal intubation. *Anaesthesia*. 1980;35:984–986.
85. McShane AJ, Martin JL. Preoxygenation and pulse oximetry may delay detection of esophageal intubation. *J Natl Med Assoc*. 1987;79:987, 991–992.
86. Salem MR, Baraka A. Confirmation of tracheal intubation. In: Hagberg CA, ed. *Benumof and Hagberg's Airway Management*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier. 2007;697–216.
87. Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, Hedenstierna G. Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1991;66:423–432.
88. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol*. 1995;36:626–632.
89. Joyce CJ, Baker AB. What is the role of absorption atelectasis in the genesis of perioperative pulmonary collapse? *Anaesth Intensive Care*. 1995;23:691–696.
90. Nunn JF, Williams IP, Jones JG, Hewlett AM, Hulands GH, Minty BD. Detection and reversal of pulmonary absorption collapse. *Br J Anaesth*. 1978;50:91–100.
91. Lumb AB, Pearl RG. Anaesthesia. In: Lumb AB, ed. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier. 2010;327–354.
92. Hedenstierna G, Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24:157–169.
93. Joyce CJ, Williams AB. Kinetics of absorption atelectasis during anaesthesia: a mathematical model. *J Appl Physiol (1985)*. 1999;86:1116–1125.
94. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet*. 1995;345:1387–1391.
95. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anaesthesia. *Anesthesiology*. 2003;98:28–33.
96. Benoît Z, Wicky S, Fischer JF, et al. The effect of increased FIO₂ before tracheal extubation on postoperative atelectasis. *Anesth Analg*. 2002;95:1777–1781.
97. Rothen HU, Neumann P, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Dynamics of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999;82:551–556.
98. Jamieson D, Chance B, Cadenas E, Boveris A. The relation of free radical production to hyperoxia. *Annu Rev Physiol*. 1986;48:703–719.
99. Turrens JF, Freeman BA, Levitt JG, Crapo JD. The effect of hyperoxia on superoxide production by lung submitochondrial particles. *Arch Biochem Biophys*. 1982;217:401–410.
100. Turrens JF, Freeman BA, Crapo JD. Hyperoxia increases H₂O₂ release by lung mitochondria and microsomes. *Arch Biochem Biophys*. 1982;217:411–421.
101. Chandel NS, Budinger GR. The cellular basis for diverse responses to oxygen. *Free Radic Biol Med*. 2007;42:165–174.
102. Crystal GJ, Malik G, Yoon SH, Kim SJ. Isoflurane late preconditioning against myocardial stunning is associated with enhanced antioxidant defenses. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:39–47.



103. Jenkinson SG. Oxygen toxicity. *New Horiz.* 1993;1:504–511.
104. Lumb AB, Walton LJ. Perioperative oxygen toxicity. *Anesthesiol Clin.* 2012;30:591–605.
105. Lumb AB. Just a little oxygen to breathe as you go off to sleep... is it always a good idea? *Br J Anaesth.* 2007;99:769–771.
106. Eggers J, Paley HW, Leonard JJ, Warren JV. Hemodynamic responses to oxygen breathing in man. *J Appl Physiol.* 1962;17:75–79.
107. Daly WJ, Bondurant S. Effects of oxygen breathing on the heart rate, blood pressure, and cardiac index of normal men—resting, with reactive hyperemia, and after atropine. *J Clin Invest.* 1962;41:126–132.
108. Ganz W, Donoso R, Marcus H, Swan HJ. Coronary hemodynamics and myocardial oxygen metabolism during oxygen breathing in patients with and without coronary artery disease. *Circulation.* 1972;45:763–768.
109. Neill WA. Effects of arterial hypoxemia and hyperoxia on oxygen availability for myocardial metabolism. Patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1969;24:166–17
110. Bourassa MG, Campeau L, Bois MA, Rico O. The effects of inhalation of 100 percent oxygen on myocardial lactate metabolism in coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1969;24:172–177.
111. McNulty PH, King N, Scott S, et al. Effects of supplemental oxygen administration on coronary blood flow in patients undergoing cardiac catheterization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:H1057–H1062.
112. Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, et al. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J.* 2009;158:371–377.
113. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol.* 1986;250:H822–H827.
114. Mouren S, Souktani R, Beaussier M, et al. Mechanisms of coronary vasoconstriction induced by high arterial oxygen tension. *Am J Physiol.* 1997;272:H67–H75.
115. Bergofsky EH, Bertun P. Response of regional circulations to hyperoxia. *J Appl Physiol.* 1966;21:567–572.
116. Purves MJ. Regulation of cerebral vessels by oxygen. *The Physiology of the Cerebral Circulation.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1972:232–252.
117. Xu F, Liu P, Pascual JM, Xiao G, Lu H. Effect of hypoxia and hyperoxia on cerebral blood flow, blood oxygenation, and oxidative metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1909–1918.
118. Lambertsen CJ, Dough RH, Cooper DY, Emmel GL, Loeschcke HH, Schmidt CF. Oxygen toxicity; effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. *J Appl Physiol.* 1953;5:471–486.
119. Kainuma M, Kimura N, Shimada Y. Effect of acute changes in renal arterial blood flow on urine oxygen tension in dogs. *Crit Care Med.* 1990;18:309–312.
120. Flemming B, Seeliger E, Wronski T, Steer K, Arenz N, Persson PB. Oxygen and renal hemodynamics in the conscious rat. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:18–24