

清醒俯卧位的研究进展与展望

周锡鑫, 罗晓庆, 李琴, 陈贵华*

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年4月1日; 发布日期: 2023年4月11日

摘要

清醒俯卧位已被证明能提高低氧性呼吸衰竭患者的氧合, 降低气管内插管率, 在新型冠状病毒肺炎大流行期间得到广泛运用。本文对清醒俯卧位的研究进展进行了综述, 总结了清醒俯卧位的作用机制、适应证、禁忌证、实施细节、效果观察等, 同时提出了目前存在的问题, 并对其发展进行了展望, 以期为临床医务人员提供参考。

关键词

清醒俯卧位, 呼吸衰竭, 进展, 展望

Research Progress and Future Prospects of the Awake Prone Positioning

Xixin Zhou, Xiaoqing Luo, Qin Li, Guihua Chen*

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Apr. 1st, 2023; published: Apr. 11th, 2023

Abstract

The awake prone positioning has been proven to improve oxygenation in patients with hypoxic respiratory failure, reduce the endotracheal intubation rate, and has been widely used during the COVID-19 pandemic. This article reviews the research progress of the awake prone positioning, summarizes the mechanisms, indications, contraindications, implementation details, and effect observation of the awake prone positioning, and puts forward the existing problems as well as pointing out the possible future development directions, so as to provide a reference for clinical medical personnel.

*通讯作者。

Keywords

Awake Prone Positioning, Respiratory Failure, Progress, Prospect

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

清醒俯卧位(Awake Prone Positioning, APP)指患者在清醒状态下实施的俯卧位通气, 其多用于使用无创呼吸支持的呼吸衰竭患者, 又称无创俯卧位。由于既往俯卧位通气多运用于中重度急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)行有创机械通气并且处于深度镇静状态的患者[1], 为了与传统俯卧位通气相区别, 清醒状态下实施的俯卧位通气称为“清醒俯卧位”。为巩固和提高医务人员对清醒俯卧位的认识, 促进清醒俯卧位的应用, 现对清醒俯卧位的研究进展进行综述, 以供参考。

2. 清醒俯卧位的发展历史和应用现状

俯卧位通气最早于 1974 年由 Bryan 提出[2], 之后历经了 40 余年的研究与争论, 在 2013 年被 Guérin 等人发表的一项大型多中心随机对照试验中被证明, 中重度 ARDS 患者早期实施长时间的俯卧位通气能降低其死亡率[3]。在此之后, 学界不断完善相关研究并达成共识, 目前俯卧位通气已被公认是有助于有创机械通气患者降低病死率、改善预后的方式之一[4], 被广泛运用于临床。国内外指南均推荐氧合指数 ≤ 150 mmHg 行有创机械通气的中重度 ARDS 患者在深镇静状态下每日至少行 12 小时的俯卧位通气治疗[1][5]。然而, 俯卧位在轻中度 ARDS 和低氧性呼吸衰竭患者中的作用却一直未得到证实, 既往也较少用于使用无创呼吸支持的清醒患者。

清醒俯卧位的运用最早可追溯到 1977 年, 研究者指导一名使用面罩吸氧的呼吸衰竭患者采取俯卧位, 发现该患者氧合改善明显并避免了气管内插管[6]。后也有学者在使用氧气面罩、无创呼吸机(Non-Invasive Ventilation, NIV)或高流量呼吸湿化氧疗(High-Flow Nasal Cannula, HFNC)的患者中进行清醒俯卧位通气的小样本观察性研究, 发现清醒状态下的患者对俯卧位通气耐受性良好, 且早期联合俯卧位和机械通气能帮助中度 ARDS 患者避免气管内插管[7][8][9], 但并未受到重视。随着 2019 年新型冠状病毒肺炎(以后简称“新冠”)的暴发和大流行, 大量急性呼吸衰竭的患者涌现, 全球医疗资源紧缺, 且气管内插管可能增加医务人员职业暴露的风险, 医务人员急需一种新的解决方案。这时, 有学者报告, 清醒患者使用无创机械通气联合俯卧位能在短时间内改善氧合, 延迟甚至避免气管内插管的发生[10][11], 引起了广泛关注。由于使用无创呼吸支持的患者处于清醒状态, 可自行或配合医务人员采取俯卧位并调整体位至舒适状态, 不需要医护人员过多的帮助, 且能表达需求与不适, 发生不良反应的风险低[12]。这种简单、有效的方式很好地减轻了患者缺氧的症状, 提高了氧合指数, 节省了医疗资源, 为诊疗护理工作争取了更多的时间, 故越来越多的医疗机构选择指导患者在吸氧、使用 HFNC 或 NIV 时联合俯卧位通气[13][14], 以作为新型冠状病毒肺炎引起的低氧性呼吸衰竭的重要治疗手段。国内外的新冠肺炎诊疗指南均推荐清醒的、使用无创呼吸支持的患者早期采取俯卧位进行治疗[15][16]。

3. 清醒俯卧位的作用机制

目前, 清醒俯卧位的作用机制沿用经典俯卧位的机制, 即: 增加非重力依赖区肺组织的占比, 提升

背侧肺重力依赖区通气,改善通气血流比例,同时促进肺内胸腔压力梯度均一化,减少呼吸机相关性肺损伤的发生[17]。但较传统 ARDS,俯卧位通气对新冠肺炎患者促进肺复张和改善肺通气的能力减弱,但仍可改善背侧重力依赖区肺通气,提高肺泡大小均一性,同时增加肺总体的顺应性[18],从而改善通气血流比例,提高氧合,同时降低肺损伤。

4. 清醒俯卧位的实施

4.1. 适应证

对于清醒俯卧位的适应证,目前尚无统一意见。有学者建议在未吸氧时,患者一旦出现脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂) < 94%和呼吸频率 > 22 次/min,即可考虑实施俯卧位治疗,对使用鼻导管、氧气面罩、非重复呼吸面罩、HFNC 及 NIV 的患者,根据其耐受性、安全性和舒适度实施俯卧位治疗[19],上海市新型冠状病毒肺炎临床救治专家组采取了该建议[20]。而美国国立卫生研究院则推荐使用 HFNC 且无气管内插管指征的患者行清醒俯卧位治疗[15]。2023 年国内新冠诊疗指南(第十版)里推荐使用 HFNC 或 NIV 且氧合指数(PaO₂/FiO₂)低于 200 mm Hg 的患者使用清醒俯卧位[16]。从清醒俯卧位在全球范围内的运用来看,未行有创机械通气的患者均可成为清醒俯卧位的实施对象[21] [22] [23],但在相关的随机对照研究中,实施清醒俯卧位的患者氧合指数多小于 300 mmHg [24] [25] [26] [27],提示轻中度呼吸衰竭患者可能更能从清醒俯卧位治疗中获益。值得注意的是,对于有气管内插管指征的患者,应优先选择有创机械通气,而不能采用清醒俯卧位来避免气管内插管,避免延误病情[15]。

4.2. 禁忌证

清醒俯卧位实施的禁忌症与经典俯卧位无明显差异[28],即:1) 严重血流动力学不稳定;2) 未缓解的颅内压增高;3) 急性出血性疾病;4) 未稳定的颈椎、脊柱损伤;5) 有青光眼或气其他眼压急剧升高的情况[19];6) 近期腹部手术或严重烧伤;7) 存在明显的肺栓塞及高风险[19]。不同的是,既往妊娠为俯卧位通气的禁忌症之一,目前越来越多的专家和学者支持妊娠患者可以实施清醒俯卧位通气,并提出了具体实施指引,即将软枕置于患者宫底以上、耻骨联合水平及膝盖以下,保持患者腹部不受压[19] [20]。

4.3. 呼吸支持方式

由于新冠期间条件限制,多数报道中的清醒俯卧位未使用统一的无创呼吸支持方式。呼吸支持方式可以是 NIV、HFNC、普通氧疗及未行氧疗[21] [22] [23],但哪种呼吸支持方式联合清醒俯卧位效果最好仍需进一步研究。

4.4. 俯卧步骤

目前,国内专家建议采取 Stilma 等[19]研究者提出的清醒俯卧位治疗五步法:

1) 准备:与患者及家属沟通并取得同意,指导患者禁食至少 1 小时,准备足够减压用物品:如枕头、毛巾等,确保至少两人协助操作,确认氧疗装置连接良好并调高给氧浓度,将心电监护导联线及电极片取下。

2) 翻转:将床头摇平,协助患者侧卧,将衬垫置于患者胸部或腹部下方、小腿下方及前额下方,留出呼吸支持管路位置,再协助患者翻转至俯卧位,患者头部转向舒适位置。

3) 给氧:调整呼吸支持管路在可视范围内且不能压迫患者面部。

4) 优化体位:可抬高床头 10°,手臂与膝盖保持轻度弯曲,上臂与肩部保持水平,每 2 小时更换双

臂位置,鼓励患者自行调整至舒适卧位,并在有不适时及时求助。

5) 监护:将心电监护导联线移至背部对应位置,戴好血氧饱和度夹,监测血氧饱和度、呼吸频率及患者舒适度。目标为 $SpO_2 > 90\%$, 孕妇目标为 $SpO_2 > 92\%$ 。

4.5. 俯卧时长

目前,对于清醒俯卧位实施的有效时长尚无统一结论。国内新冠诊疗指南推荐清醒俯卧位的时长沿用经典俯卧位,即大于 12 小时[16]。专家推荐患者每次俯卧 2~4 小时,每天俯卧 3~6 次[20]。国外也有学者发现俯卧位 $> 4\sim 8$ 小时能降低医院内死亡率[29]。但在临床应用中发现,多数患者只能耐受 3 小时[30]。清醒患者对于俯卧位的耐受性差已成为阻碍清醒俯卧位推广和进一步研究的重要因素,但目前尚未发现研究报道参考性强的改善俯卧位在清醒患者中耐受性的有效措施。有学者将俯卧位与侧卧相结合使用,但治疗总时长仍偏短[31]。Ibarra-Estrada 等对该中心的成功因素进行了总结,但仅提到该中心的中位俯卧时间在 8.6 小时,其原因“医务人员持续不间断的鼓励和指导”[32],如何鼓励和指导尚未报道,可参考性欠佳。Fralick 等[22]报道了 Ibarra-Estrada 等的经验:首先,研究人员每天与现场医疗服务提供者通信三次,以强调坚持俯卧姿势。其次,指定一名重症监护医生,每天 24 小时待命,以确保遵守(试验)协议。第三,在患者的床头贴上标签,不断提醒患者和医疗团队。笔者认为,该方案需要有充足的人力资源,这对繁忙的临床来说是一个挑战,一个更加符合临床条件的解决方案亟需被提出。

4.6. 不良反应及预防

根据文献报道,行清醒俯卧位的患者发生严重不良事件的概率极低,报道的不良事件多集中在全身不适、肌肉酸痛、压力性损伤、意外拔管、呕吐等,少数文献有报道心血管事件的发生[24] [26]。

4.7. 效果观察与评估

清醒俯卧位效果评估主要指标为影像学指标、感染指标及动脉血气分析。对于本身使用无创呼吸支持失败风险高的患者,需加强病情观察,若患者短时间(1~2 小时)治疗后病情无改善,特别是接受俯卧位治疗后,低氧血症仍无改善,或呼吸频数、潮气量过大或吸气努力过强等,往往提示 HFNC 或 NIV 治疗疗效不佳,应及时进行有创机械通气治疗[16]。对于清醒俯卧位的停止指征,目前尚无专家推荐,但笔者认为,可参考经典俯卧位的撤离指征[28],即病情未改善或恶化、经评估继续进行清醒俯卧位通气弊大于利或患者病情改善、恢复仰卧后氧合指数 > 300 mmHg 或医生预设水平持续 6 小时以上。

5. 讨论

由于新冠的影响,清醒俯卧位在未得到充分研究证实的基础上便在全球范围内得到广泛运用,有专家质疑,氧合的改善并不是预后良好的可靠指标[33],且仅仅延迟插管时间,很有可能延缓病情,提升死亡率[34]。一个非随机对照试验报道,有潜在证据表明清醒俯卧位在该研究的第五天可能加重患者的临床结局[35],但被指出该结果可能是因为基线不平衡导致[36]。而目前全球最大的关于清醒俯卧位治疗的跨国多中心随机对照试验[24]表明,清醒俯卧位通气能提高患者的治疗成功率,即插管率及死亡率。但当我们单独看插管率及死亡率时,可以发现,仅插管率的改善有统计学意义,而死亡率的改善暂未发现有统计学意义。笔者认为,这可能与患者俯卧总时长有关。在该试验中,各中心患者的平均俯卧时长为 5 小时,但该试验中的墨西哥中心,其中位俯卧时长为 8.6 小时,而该中心的患者插管率的改善高于其他中心,提示更长的俯卧时间与更高的治疗成功率相关[24],但同时也推翻了既往研究提示的清醒俯卧位时长 ≥ 6 小时可能降低患者气管内插管率, ≥ 8 小时可能降低住院患者死亡率的结果[29]。经典俯卧位的推荐俯

卧时长为至少 12 小时[1] [5], 目前我国新冠诊疗指南也推荐患者行清醒俯卧位总时长 ≥ 12 小时[16], 笔者推测, 更长时间的清醒俯卧位可能与降低低氧性呼吸衰竭患者死亡率相关, 但患者对清醒俯卧位较差的耐受性一直影响着对清醒俯卧位时间 - 效应关系的探索。

6. 小结与展望

综上, 清醒俯卧位已被证实能改善低氧性呼吸衰竭患者的氧合, 降低插管率, 可能改善患者预后, 但其适应证、呼吸支持方式、最佳俯卧时长等均待进一步研究。然而, 患者对清醒俯卧位的耐受性欠佳, 限制了进一步探究。未来可以以提高患者耐受性为突破点, 加强对清醒俯卧位的研究。

基金项目

2022 年度重庆医科大学附属第二医院新冠病毒感染应急专项资助项目 2023IITXG15。

参考文献

- [1] Papazian, L., Aubron, C., Brochard, L., *et al.* (2019) Formal Guidelines: Management of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Annals of Intensive Care*, **9**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>
- [2] Bryan, A.C. (1974) Conference on the Scientific Basis of Respiratory Therapy. Pulmonary Physiotherapy in the Pediatric Age Group. Comments of a Devil's Advocate. *The American Review of Respiratory Disease*, **110**, 143-144.
- [3] Guérin, C., Reignier, J., Richard, J.C., *et al.* (2013) Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 2159-2168. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>
- [4] Matthay, M.A., Zemans, R.L., Zimmerman, G.A., *et al.* (2019) Acute Respiratory Distress Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0>
- [5] 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组. 急性呼吸窘迫综合征患者机械通气指南(试行) [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(6): 404-424. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.06.002>
- [6] Douglas, W.W., Rehder, K., Beynen, F.M., *et al.* (1977) Improved Oxygenation in Patients with Acute Respiratory Failure: The Prone Position. *The American Review of Respiratory Disease*, **115**, 559-566.
- [7] Valter, C., Christensen, A.M., Tollund, C., *et al.* (2003) Response to the Prone Position in Spontaneously Breathing Patients with Hypoxemic Respiratory Failure. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **47**, 416-418. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00088.x>
- [8] Scaravilli, V., Grasselli, G., Castagna, L., *et al.* (2015) Prone Positioning Improves Oxygenation in Spontaneously Breathing Nonintubated Patients with Hypoxemic Acute Respiratory Failure: A Retrospective Study. *Journal of Critical Care*, **30**, 1390-1394. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.07.008>
- [9] Ding, L., Wang, L., Ma, W., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Early Prone Positioning Combined with HFNC or NIV in Moderate to Severe ARDS: A Multi-Center Prospective Cohort Study. *Critical Care*, **24**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2738-5>
- [10] Elharrar, X., Trigui, Y., Dols, A.M., *et al.* (2020) Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients with COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA*, **323**, 2336-2338. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8255>
- [11] Coppo, A., Bellani, G., Winterton, D., *et al.* (2020) Feasibility and Physiological Effects of Prone Positioning in Non-Intubated Patients with Acute Respiratory Failure Due to COVID-19 (PRON-COVID): A Prospective Cohort Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 765-774. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30268-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30268-X)
- [12] Li, J., Luo, J., Pavlov, I., *et al.* (2022) Awake Prone Positioning for Non-Intubated Patients with COVID-19-Related Acute Hypoxaemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **10**, 573-583. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00043-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00043-1)
- [13] Padrao, E.M.H., Valente, F.S., Besen, B.A.M.P., *et al.* (2020) Awake Prone Positioning in COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure: Exploratory Findings in a Single-Center Retrospective Cohort Study. *Academic Emergency Medicine*, **27**, 1249-1259. <https://doi.org/10.1111/acem.14160>
- [14] Hallifax, R.J., Porter, B.M., Elder, P.J., *et al.* (2020) Successful Awake Prone Positioning Is Associated with Improved Clinical Outcomes in Patients with COVID-19: Single-Centre High-Dependency Unit Experience. *BMJ Open Respiratory Research*, **7**, e000678. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000678>
- [15] COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Insti-

- tutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
- [16] 医疗应急司. 关于印发新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)的通知[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a.shtml>, 2023-01-06.
- [17] Guérin, C., Albert, R.K., Beitler, J., *et al.* (2020) Prone Position in ARDS Patients: Why, When, How and for Whom. *Intensive Care Medicine*, **46**, 2385-2396. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w>
- [18] Fossali, T., Pavlovsky, B., Ottolina, D., *et al.* (2022) Effects of Prone Position on Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Matching in Patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: A Combined CT Scan/Electrical Impedance Tomography Study. *Critical Care Medicine*, **50**, 723-732. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005450>
- [19] Stilma, W., Åkerman, E., Artigas, A., *et al.* (2021) Awake Prone Positioning as an Adjunctive Therapy for Refractory Hypoxemia in Non-Intubated Patients with COVID-19 Acute Respiratory Failure: Guidance from an International Group of Healthcare Workers. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **104**, 1676-1686. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1445>
- [20] 上海市新型冠状病毒肺炎临床救治专家组. 新型冠状病毒肺炎患者俯卧位治疗上海专家建议[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(9): 513-521.
- [21] Rampon, G., Jia, S., Agrawal, R., *et al.* (2022) Smartphone-Guided Self-Prone Positioning versus Usual Care in Non-Intubated Hospital Ward Patients with COVID-19: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *Chest*, **162**, 782-791. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.05.009>
- [22] Fralick, M., Colacci, M., Munshi, L., *et al.* (2022) Prone Positioning of Patients with Moderate Hypoxia Due to COVID-19: A Multicenter Pragmatic Randomized Trial (COVID-PRONE). *BMJ*, **376**, e068585. <https://doi.org/10.1101/2021.11.05.21264590>
- [23] Alhazzani, W., Parhar, K.K.S., Weatherald, J., *et al.* (2022) Effect of Awake Prone Positioning on Endotracheal Intubation in Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **327**, 2104-2113. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.7993>
- [24] Ehrmann, S., Li, J., Ibarra-Estrada, M., *et al.* (2021) Awake Prone Positioning for COVID-19 Acute Hypoxaemic Respiratory Failure: A Randomised, Controlled, Multinational, Open-Label Meta-Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 1387-1395. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00356-8)
- [25] Jayakumar, D., Ramachandran Dnb, P., Rabindrarajan Dnb, E., *et al.* (2021) Standard Care versus Awake Prone Positioning in Adult Nonintubated Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to COVID-19 Infection—A Multicenter Feasibility Randomized Controlled Trial. *Journal of Intensive Care Medicine*, **36**, 918-924. <https://doi.org/10.1177/08850666211014480>
- [26] Rosen, J., Von Oelreich, E., Fors, D., *et al.* (2021) Awake Prone Positioning in Patients with Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: The PROFLO Multicenter Randomized Clinical Trial. *Critical Care*, **25**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03602-9>
- [27] Othman, S., El-Menshawly, A. and Mohamed, A. (2022) Effects of Awake-Prone Positioning on Oxygenation and Physiological Outcomes in Non-Intubated Patients with COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Nursing in Critical Care*. <https://doi.org/10.1111/nicc.12833>
- [28] 中华医学会重症医学分会重症呼吸学组. 急性呼吸窘迫综合征患者俯卧位通气治疗规范化流程[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 781-787.
- [29] Esperatti, M., Busico, M., Fuentes, N.A., *et al.* (2022) Impact of Exposure Time in Awake Prone Positioning on Clinical Outcomes of Patients with COVID-19-Related Acute Respiratory Failure Treated with High-Flow Nasal Oxygen: A Multicenter Cohort Study. *Critical Care (London, England)*, **26**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03881-2>
- [30] Fazzini, B., Page, A., Pearse, R., *et al.* (2022) Prone Positioning for Non-Intubated Spontaneously Breathing Patients with Acute Hypoxaemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Anaesthesia*, **128**, 352-362. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.09.031>
- [31] Chong, Y., Nan, C., Mu, W., *et al.* (2022) Effects of Prone and Lateral Positioning Alternate in High-Flow Nasal Cannula Patients with Severe COVID-19. *Critical Care*, **26**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03897-2>
- [32] Ibarra-Estrada, M., Li, J., Pavlov, I., *et al.* (2022) Factors for Success of Awake Prone Positioning in Patients with COVID-19-Induced Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Critical Care (London, England)*, **26**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03950-0>
- [33] Thompson, A.E., Ranard, B.L., Wei, Y., *et al.* (2020) Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients with COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Internal Medicine*, **180**, 1537-1539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3030>

- [34] Kangelaris, K.N., Ware, L.B., Wang, C.Y., *et al.* (2016) Timing of Intubation and Clinical Outcomes in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*, **44**, 120-129. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001359>
- [35] Qian, E.T., Gatto, C.L., Amusina, O., *et al.* (2022) Assessment of Awake Prone Positioning in Hospitalized Adults with COVID-19 A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Internal Medicine*, **182**, 612-621. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.1070>
- [36] Pavlov, I., Ibarra-Estrada, M. and Ehrmann, S. (2022) Awake Prone Positioning in COVID-19: Signal or Noise? *JAMA Internal Medicine*, **182**, 1013-1014. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.3575>