신경성기립저혈압의 치료

강동경희대학교병원 신경과

변정익, 김상범

Treatment of Neurogenic Orthostatic Hypotension

Jung-Ick Byun, Sang Beom Kim

Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

• Received Aug 8, 2017
 Revised Aug 29, 2017
 Accepted Aug 31, 2017

• Corresponding Author:
 Sang Beom Kim
 Department of Neurology, Kyung Hee
 University Hospital at Gangdong, 892
 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 05278,
 Korea
 Tel: +82-2-440-6168
 Fax: +82-2-440-7242
 E-mail: sbkim@khu.ac.kr

• Copyright © 2017 by
 The Korean Balance Society.
 All rights reserved.

• This is an open access article distributed under the terms
 of the Creative Commons Attribution Non-Commercial
 License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)
 which permits unrestricted non-commercial use, dis-
 tribution, and reproduction in any medium, provided the
 original work is properly cited.

Orthostatic hypotension (OH) is a common feature of sympathetic autonomic dysfunction and can lead to lightheadedness, weakness, dizziness, and syncope. It is defined as decrease in systolic blood pressure of at least 20 mm Hg or diastolic blood pressure of at least 10 mm Hg within 3 minutes of standing. OH is associated with an increased incidence of cerebrovascular disease, myocardial infarction, and mortality. Non-pharmacological treatments may alleviate OH-related symptoms; however, are not sufficient when used alone. Pharmacological treatment is essential in managing OH. In this review, we aimed to discuss non-pharmacological and pharmacological treatment options for OH.

Res Vestib Sci 2017;16(3):73-79

Keywords: Hypotension; Orthostatic; Therapeutics; Supine position; Hypertension

서 론

기립어지럼(orthostatic dizziness)은 앉거나 바로 누운 상태에서 빠르게 일어설 때 현기증, 어지럼이 발생하고, 다시 앉거나 누우면 호전되는 증상이다[1]. 일반적으로 일어설 때 500-1,000 mL의 혈류가 복부나 하지 정맥으로 이동하게 된다. 이에 따라 수축기, 이완기 혈압의 감소와 심장으로의 정맥 환류량(venous return)이 줄어들게 되며 일시적으로 심박출량과 혈압이 감소한다. 정상적으로는 기립 시에 자율신경계, 심혈관계, 내분비계의 보상기전이 일어나 심박수가 빨라지고 말초혈관저항성이 커져 정맥 환류량을 증가

시킨다[2].

기립저혈압(orthostatic hypotension, OH)은 기립어지럼의 중요한 원인 중의 하나로 누워 있다가 일어서서 또는 60° 이상의 경사대 검사에서 3분 이내에 수축기 혈압이 20 mm Hg 이상 또는 이완기 혈압이 10 mm Hg 이상 떨어지는 경우로 정의한다[3]. 정상적으로 기립 시에 일시적으로 수축기 혈압은 10-15 mm Hg, 이완기 혈압은 5-10 mm Hg 정도 저하될 수 있으며 맥박은 분당 10-25회 증가할 수 있다. 자율신경장애 등의 원인에 의해 심박출량-말초혈관저항성의 부조화가 나타날 경우 이러한 정상적 혈압저하가 과장되게 나타날 수 있다[4]. 기립저혈압의 유병률은 지역사회 인구

의 5%-30%로 알려져 있으며[5,6], 요양원 또는 병원 환자 대상으로 41%-50%까지도 보고되고 있다[7,8]. 다양한 원인에 의하여 기립저혈압이 나타날 수 있으며, 임상에서는 흔히 탈수, 또는 전립선약, 혈압약 등의 약물에 의한 경우가 많다(Table 1) [9,10]. 신경성 기립저혈압(neurogenic OH)은 자율신경 기능 부전으로 인하여 나타나는 것으로 말초신경병(당뇨병성 또는 자가면역성 자율신경병 등)이나 중추성 병변(파킨슨병, 다계통위축증 등)과 동반하여 나타나는 것을 말한다[11].

기립저혈압은 일시적으로 뇌 혈류가 감소하는 것으로 기립어지럼뿐만 아니라, 전신쇠약, 심할 경우 의식소실을 일으킬 수 있으며[12], 심혈관질환 이환율과 사망률을 높이는 것으로 알려져 있다[13]. 적절한 치료는 어지럼 개선뿐만 아니라, 우울감을 해소하고 삶의 질을 높일 수 있으며, 기립저혈압과 동반된 위험성과 사망률을 낮출 수 있어 중요하다.

기립저혈압의 치료 목적은 단순히 기립 시 혈압저하를 방지하는 것뿐만 아니라 누운 자세에서 고혈압이 생기지 않으면서 기립 시 발생하는 증상과 실신, 낙상위험을 줄여서 삶의 질을 개선하는 데에 있다. 즉 기립저혈압의 동반증상을 완화하면서, 누운 자세에서 혈압이 180/110 mm Hg를 넘지 않도록 하고 있다[14].

본 종설에서는 신경성기립저혈압환자에서 적절한 비약물성과 약물성 치료에 대하여 논하고자 한다.

본 론

1. 비약물성 치료

혈압은 아침-저녁 시간, 식사, 온도 등에 따라 변하기 때문에 약물치료 단독으로는 부족한 경우가 많으며, 비약물성 치료를 먼저 시도하거나 병행하는 것이 필요하다[11]. 몇 가지 비약물성 치료가 연구되었으나, 환자 증상, 기저질환 등에 따라 개별적으로 선택하여야 하며, 환자 교육 또한 중요하다.

1) 행동치료 및 운동

우선 서서히 일어나도록 교육하는 것이 필요하다. 기립 시 가슴까지 고개를 숙인 채 일어나면 복부를 압박하여 정맥환류량을 증가시킬 수 있다[15]. 침대에서 일어날 때도 바로 일어나지 않고 침대에 수 분간 앉았다가 서서히 일어나는 게 좋다. 가능하다면 무리하지 않도록 운동하는 것이 좋으며 하지 근육 수축을 증가시키는 운동이 정맥환류량을 늘려 도움을 줄 수 있다. 다리 근육 수축하기, 발등 굽힘, 다리를 꼬고 일어나기[16], 웅크림(squatting) 등이 추천된다(Fig. 1) [11,15,17]. 심한 기립저혈압이 있는 노인의 경우 지팡이를 사용하는 것도 도움이 된다.

2) 압박스타킹

일부 환자에서 압박스타킹으로 기립저혈압과 동반된 증상을 호전시킬 수 있다. 발목 압력 40-60 mm Hg, 엉덩이 압력 30-40 mm Hg로 평균 압력 30 mm Hg 이상으로 조이는 스타킹이 기립 시 혈압저하와 동반증상을 호전시킨다는 보고가 있으며, 압박스타킹을 착용한 환자 60% 이상에

Table 1. Common cause that may cause or exacerbate orthostatic hypotension [9,10]

Medication	
Diuretics	Thiazide, furosemide, acetazolamide, spironolactone
Vasodilators	Amlodipine, nifedipine, hydralazine, alpha-1 antagonist (terazosin, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin), minoxidil
Anti-depressants	Tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desipramine)
Dopaminergic agents	Levodopa, ropinirole, pramipexole
Beta-blockers	Propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol (also vasodilator), nebivolol, carvedilol (also alpha-1 antagonist), labetalol (also alpha-1 antagonist)
Others	Nitroprusside, sildenafil, clonidine
Clinical states	
Hypovolemia	Dehydration, bleeding
Impaired cardiac output	Heart failure, cardiac arrhythmia, aortic stenosis
Venous pooling	Fever

Fig. 1. Physical countermeasures that can raise orthostatic blood pressure. (A) Leg-cross. (B) Toe-raise. (C) Squat. (D) Forward lean.

서 큰 불편감 없이 착용하였다[18]. 또한, 복대는 복부정맥으로 혈류가 물리는 것을 줄여 도움이 되며, 정맥혈전방지 스타킹이 일반적으로 흔히 사용되지만, 경한 기립저혈압에서만 연구되었다[19].

3) 수분, 염분 섭취 및 식이조절

일반적으로 하루 1.5-2 L의 물을 섭취하도록 권유하며 충분한 염분 섭취도 필요하다. 환자의 기저 질환을 고려하여 문제가 없다면 식사 중 소금을 첨가하거나 0.5-1 g의 소금을 추가로 섭취하도록 한다. 염분 부족이 원인인지 파악하려면 24시간 소변 나트륨 농도를 측정하여 판정할 수 있으며, 170 mmol 이하인 경우 나트륨 1-2 g을 하루 2-3회 복용하는 것이 도움이 된다[20]. 하지만 염분, 수분보충만

으로는 기립저혈압 치료에 부족할 수 있다[21]. 물을 500 mL 정도 마시면 30분 후 교감신경 활동이 증가하여 2시간 동안 수축기 혈압을 20 mm Hg 정도 높인다고 알려져 있으나[22], 자율신경장애가 있는 기립저혈압 환자에서 효과가 있는지에 대해서는 논란의 여지가 있다. 머리를 10-20 cm 정도 올려서 자면 신장 혈류량을 줄이고 밤중 이뇨작용을 줄여주어 효과가 있다는 보고가 있으나 증거가 충분하지 않다. 식사는 적은 양을 자주 복용하는 것이 필요하며 고탄수화물 식사와 술은 피하는 것을 추천한다.

2. 약물성 치료

비약물성 치료에도 증상이 지속된다면 약물치료를 시작할 수 있다. 흔히 사용하는 약물은 미도드린(midodrine), 피리도스티그민(pyridostigmine), 플루드로코티손(fludrocortisone)이 있다.

1) 미도드린(midodrine, Midron)

(1) 기전

미도드린은 섭취시에 활성 대사산물인 desglymidodrine으로 대사되어 직접 알파1 아드레날린 수용체(alpha 1 adrenoceptor)를 활성화하게 되며, 이는 말초 혈관저항성을 높여 하지, 복부 정맥으로 혈류를 줄이고 혈압을 유지한다[23,24]. 미도드린은 무작위비교 임상시험에서 효과가 검증되어 처음으로 기립저혈압에 대하여 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 약물이다.

(2) 용량

처음 2.5-5 mg 하루 2-3차례 복용하는 것으로 시작할 수 있으며 최대 10 mg 하루 3차례까지 사용할 수 있다. 최소 효능 용량은 5 mg이지만 이전 연구에 따르면 10 mg에서 효과가 있다고 알려져 있다. 미도드린의 효능은 30분-1시간 사이 나타나며 4시간까지 지속되며 작용시간이 길지 않다.

(3) 부작용

대표적인 부작용은 누운자세고혈압이다. 따라서 아침에 일어나서, 점심 전, 그리고 늦은 오후(늦어도 취침 4시간 전)에 복용해야 한다. 또한, 혈압이 180/110 mm Hg 이상으로 측정되면 약을 일시적으로 중단해야 한다[11]. 다른 부작용으로는 저림과 소름끼침, 가려움과 복부불편감이 있

으며, 심부전, 요폐쇄, 갑상선기능항진증, 급성심부전이 있는 경우 금기로 되어 있다. 또한, 베타차단제와 칼슘길항제와 병용할 때는 느린맥이나 부정맥이 악화될 수 있어 주의가 필요하다[14].

(4) 임상 근거

다양한 연구에서(Table 2) 미도드린의 효과를 검증하였으며[12,23,25-27], 최근 발표된 메타연구에 따르면 미도드린 투여 전후 기립 시 수축기 혈압이 21.5 mm Hg 변화하였으며, 미도드린 투여에 따라 유의한 증상 호전이 있었으나, 증거수준은 낮았다[28]. 다른 메타연구에서는 미도드린이 교차비(odds ratio) 3.9로 기립저혈압 증상을 호전시켰다[29].

2) 피리도스티그민(pyridostigmine, Mestinon)

(1) 기전

자율신경절에서 신경전달은 아세틸콜린으로 이루어지기 때문에 항콜린에스테라아제(anticholinesterase)인 피리도스티그민은 아세틸콜린을 증가시켜 자율신경절 신호전달을 증진시킬 수 있다. 자율신경계 압력반사(baroreflex)는 기립 시에 주로 작용하며, 바로 누운 자세에서는 거의 나타나지 않기 때문에 이론적으로 피리도스티그민 효과는 기립 시에만 작용하게 되며 누운 자세고혈압이 나타나지 않으면서 기립 시 혈압저하를 완화할 수 있다[30]. 피리도스티그민은 기립저혈압에 대하여 FDA와 국내에서 승인되지 않아 허가 외로 사용한다.

Table 2. Design and baseline characteristics of clinical trials

Study design	Year	Participants	Intervention/comparison	Follow-up	Level of evidence ^{a)} /results
Midodrine [29]					
RCT, parallel [25]	1993	97 Adults with symptomatic OH and history of syncope or near syncope	Midodrine 2.5, 5, 10 mg tid/placebo	4 wk	B/10 mg midodrine tid 4 wk: standing SBP drop ↑, OH Sx. ↑
RCT, parallel [26]	1997	171 Adults with symptomatic OH	Midodrine 10 mg tid/placebo	6 wk	B/10 mg midodrine tid 2 wk: standing SBP drop ↑, OH Sx. ↑
RCT, crossover [27]	1998	25 Adults with symptomatic OH	Midodrine 2.5, 10, 20 mg qd/placebo	6 day	B/10 mg midodrine: standing SBP drop ↑
Pyridostigmine					
Open label [30]	2003	15 Adults with neurogenic OH	Pyridostigmine 60 mg	1 hr	C/standing SBP, DBP drop ↑, OH Sx. ↑
RCT, crossover [31]	2006	58 Adults with neurogenic OH	Pyridostigmine 60 mg with and without 2.5, 5 mg midodrine/placebo	6 hr	B/60 mg pyridostigmine ±5 mg midodrine: standing DBP drop ↑
RCT, crossover [32]	2010	31 Adults with neurogenic OH	Pyridostigmine 60 mg; yohimbine 5.4 mg/placebo	1 hr	B/60 mg pyridostigmine: standing DBP drop→
RCT, crossover [33]	2017	9 Parkinson disease patients with OH	Fludrocortisone 0.2 mg qd; pyridostigmine 60 mg tid	2 wk	B/pyridostigmine 60 mg tid 2 wk standing DBP drop→
Fludrocortisone					
RCT, crossover [34]	1975	5 Adults with symptomatic OH	Fludrocortisone 0.1 mg bid/placebo	3 wk	B/fludrocortisone 0.1 mg bid 3 wk: standing SBP, DBP drop ↑
RCT, crossover [35]	2007	13 Parkinson disease with symptomatic OH	Fludrocortisone 0.1 mg; domperidone 10 mg/nonpharmacologic therapy	3 wk	B/fludrocortisone 0.1 mg qd 3 wk: autonomic Sx. ↑
RCT, crossover [33]	2017	9 Parkinson disease patients with OH	Fludrocortisone 0.2 mg qd; pyridostigmine 60 mg tid	2 wk	B/fludrocortisone 0.2 mg qd 2 wk: standing SBP drop ↑

RCT, randomized controlled trial; OH, orthostatic hypotension; tid, 3 times a day; SBP, systolic blood pressure; ↑, improved; Sx., symptom; qd, once a day; DBP, diastolic blood pressure; →, no change; bid, 2 times a day.

^{a)}Level of evidence A, data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses of such studies; B, data derived from one or more randomized or non-randomized trials or meta-analysis of such studies; C, non-randomized observational studies with limitation in design or consensus opinion of experts based on clinical experience.

(2) 용량

처음 30 mg 하루 2-3번으로 시작할 수 있으며, 60 mg 하루 3번까지 증량할 수 있다.

(3) 부작용

콜린성 기전으로 인한 설사, 메스꺼움, 구토가 있고 근육 경련 등이 나타날 수 있다. 드물지만 방실차단(atrioventricular block)이 나타날 수 있어 부정맥 환자에서 주의해야 하며, 신기능 장애, 천식과 같은 호흡기 장애 환자에서 주의해야 한다[14].

(4) 임상 근거

피리도스티그민 60 mg은 단기간 기립저혈압 증상을 호전시켰으며 말초 혈관저항성을 증가시켰다[30]. 이는 무작위 비교임상시험에서도 증명되었으며, 그 결과 피리도스티그민 단독 또는 피리도스티그민과 미도드린 5 mg을 병용하였을 때 기립저혈압 환자에서 이완기 혈압 저하가 감소하였으며, 혈압 저하 정도는 증상호전과 연관성이 있었다[31]. 또한 설문조사결과 85% 가량의 환자에서 피리도스티그민 단독 복용 후 중등도 이상으로 기립저혈압증상의 호전을 보고하였다[36].

3) 플루드로코르티손(fludrocortisone, Florinet)

(1) 기전

합성 광물코르티코이드(mineralocorticoid)로 신장에서 나트륨 재흡수를 촉진시켜 혈장량을 증가시키고 알파 아드레날린수용체의 민감도를 증가시켜 혈관수축제에 보완적인 역할을 할 수 있다[14,37]. 플루드로코르티손 또한 기립저혈압에 대하여 FDA와 국내에서 승인되지 않아 허가 외로 사용한다.

(2) 용량

처음 하루 0.1 mg 하루 1회부터 하루 0.3 mg까지 증량할 수 있다. 최고 용량은 하루 1 mg으로 알려져 있으나 0.3 mg 이상의 용량은 부작용이 심하여 추천하지 않는다[38].

(3) 부작용

플루드로코르티손 또한 누운자세고혈압이 나타날 수 있으며 특히 저칼륨혈증이 높은 용량에서 흔히 나타난다. 또한 체중증가, 부종이 나타날 수 있으며 심부전, 신부전, 고혈

압 환자에서 사용할 때 주의가 필요하다[14].

(4) 임상 근거

소규모의 임상 연구가 있었으며, 5명의 기립저혈압이 동반된 당뇨병환자에서 기립 시 혈압저하를 호전시켰으나[34], 다른 연구에서는 파킨슨병 환자에서 3분째 혈압저하에 유의한 차이가 없었다[35]. 최근 파킨슨병 환자에서 0.2 mg 플루드로코르티손 사용이 기립이완기혈압감소를 줄여주는 것으로 보고되었다[33].

4) 기타 약물성 치료

노르에피네프린(norepinephrine) 전구체인 드록시도파(droxidopa)가 2014년 원발자율신경부전(primary autonomic failure), 비당뇨병성자율신경병으로 인한 기립저혈압에 대한 치료제로 FDA의 승인을 받았으며 초기 100 mg 하루 3차례 복용하며 최대 600 mg 하루 3차례까지 복용할 수 있다. 최근 드록시도파의 효능성을 보고하는 메타연구도 나와 치료 1주차에 기립저혈압 증상과 기립 시 수축기 혈압저하의 감소를 보고하였다[39]. 이 외에 요힘빈(yohimbine)[32], 인도메타신(indomethacin), 소마토스타틴(somatostatin) 등의 약제가 연구되고 있다[14].

3. 기립저혈압과 누운자세고혈압

자율신경장애 환자에서는 압력반사작용이 손상되어 혈압변동이 크기 때문에 바로누운 자세에서 고혈압이 흔히 동반된다. 원발자율신경부전과 다계통위축증 환자의 절반 가량에서 누운자세고혈압이 동반된다고 알려져 있다[40]. 또한 기립저혈압에 대한 치료제는 혈압을 높이는 작용을 하기 때문에 모든 신경성기립저혈압 환자에서 누운자세고혈압 여부를 평가하여야 한다. 일반적으로 누운 자세고혈압은 바로 누운 자세에서 수축기 혈압 150 mm Hg 이상 또는 이완기 혈압 90 mm Hg 이상으로 정의한다. 하지만 일반적으로 고혈압은 장기적으로 건강에 영향을 주지만, 기립저혈압의 경우 즉각적인 영향을 주기 때문에 기립저혈압 치료를 우선하는 경향이 있다. 따라서 전문가들은 기립저혈압 환자에서 증상 호전이 있을 경우 수축기혈압 160 mm Hg까지는 치료 없이 보는 경우가 많다[10].

1) 비약물성 치료

누운자세고혈압에 대한 가장 좋은 치료는 예방이다. 적

어도 낮시간 동안 바로누운 자세를 최대한 피하는 것을 추천하며, 수면 중 최대한 머리를 높게 유지하여 자도록 교육해야 한다[41]. 잠들기 전 고탄수화물 간식을 먹거나 약한 혈관이완제인 포도주 등도 도움이 될 수 있다. 잠들기 1시간 전 수분 섭취는 자제하는 것이 좋다. 또한 미도드린과 플루르도코르티손은 잠들기 4시간 내에는 복용하지 말아야 한다[14].

2) 약물성 치료

수축기혈압 160-180 mm Hg, 이완기혈압 90-100 mm Hg 이상의 누운자세고혈압에서는 개인 특성에 따라 속효성 혈압약을 사용을 고려할 수 있다. 수축기혈압 180 mm Hg 또는 이완기혈압 110 mm Hg 이상의 심한 누운자세고혈압에서는 속효성 고혈압 약제를 저녁에 사용할 수 있으며, 이러한 환자에서는 기립저혈압도 심한 경우가 많아 낙상을 방지하기 위하여 밤중에 화장실 가는 것에 대한 주의가 필요하다. 약물은 취침 전 Losartan 50 mg, Captopril 25 mg, 또는 Hydralazine 25 mg을 사용할 수 있다[10,42].

결 론

신경성기립저혈압의 치료는 환자 특성에 따라 개별화되어야 하며, 일반적으로 운동, 압박스타킹 등의 비약물성 치료와 약물성 치료를 병행해야 한다. 기립저혈압에 대한 약물은 아직까지는 사용근거가 부족하지만 최근 미도드린에 대한 추가 임상시험이 진행 중이며, 드록시도파에 대한 연구도 시행되고 있다. 신경성기립저혈압의 경우 누운자세고혈압이 동반되는 경우가 많아 이에 대한 평가와 예방요법이 추천되며 심한 누운자세 고혈압이 나타날 경우 속효성 혈압강화제 투여에 대한 고려가 필요하다.

중심 단어: 저혈압, 기립, 치료, 누운자세, 고혈압

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Benarroch EE. The clinical approach to autonomic failure in

- neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10:396-407.
2. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519 Pt 1:1-10.
3. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy: The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46:1470.
4. Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:157-65.
5. Hiitola P, Enlund H, Kettunen R, Sulkava R, Hartikainen S. Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among home-dwelling elderly aged 75 years or older. *J Hum Hypertens* 2009;23:33-9.
6. Veronese N, De Rui M, Bolzetta F, Zambon S, Corti MC, Baggio G, et al. Orthostatic changes in blood pressure and mortality in the elderly: The Pro.V.A Study. *Am J Hypertens* 2015;28:1248-56.
7. Ooi WL, Barrett S, Hossain M, Kelley-Gagnon M, Lipsitz LA. Patterns of orthostatic blood pressure change and their clinical correlates in a frail, elderly population. *JAMA* 1997;277:1299-304.
8. Jodaitis L, Vaillant F, Snacken M, Boland B, Spinewine A, Dalleur O, et al. Orthostatic hypotension and associated conditions in geriatric inpatients. *Acta Clin Belg* 2015;70:251-8.
9. Jones PK, Shaw BH, Raj SR. Orthostatic hypotension: managing a difficult problem. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:1263-76.
10. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* 2017;264:1567-82.
11. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 2008;7:451-8.
12. Low PA, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Fealey RD, Benarroch EE, Willner CL, et al. Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc* 1995;70:617-22.
13. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J* 2015;36:1609-17.
14. Hale GM, Valdes J, Brenner M. The treatment of primary orthostatic hypotension. *Ann Pharmacother* 2017;51:417-28.
15. Wieling W, van Dijk N, Thijs RD, de Lange FJ, Krediet CT, Halliwill JR. Physical countermeasures to increase orthostatic tolerance. *J Intern Med* 2015;277:69-82.
16. Krediet CT, van Lieshout JJ, Bogert LW, Immink RV, Kim YS, Wieling W. Leg crossing improves orthostatic tolerance in healthy subjects: a placebo-controlled crossover study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1768-72.
17. Benditt DG, Nguyen JT. Syncope: therapeutic approaches. *J*

- Am Coll Cardiol 2009;53:1741-51.
18. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, Croci F, Incze A, Solano A, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1425-32.
19. Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Giuliani M, Felten J, Convertino VA, Low PA. Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 1997;7:321-6.
20. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996;75:134-40.
21. Bellard E, Fortrat JO, Custaud MA, Victor J, Greenleaf J, Leftheriotis G. Increased hydration alone does not improve orthostatic tolerance in patients with neurocardiogenic syncope. *Clin Auton Res* 2007;17:99-105.
22. Jordan J, Shannon JR, Grogan E, Biaggioni I, Robertson D. A potent pressor response elicited by drinking water. *Lancet* 1999;353:723.
23. Pittner H, Stormann H, Enzenhofer R. Pharmacodynamic actions of midodrine, a new alpha-adrenergic stimulating agent, and its main metabolite, ST 1059. *Arzneimittelforschung* 1976;26:2145-54.
24. Zachariah PK, Bloedow DC, Moyer TP, Sheps SG, Schirger A, Fealey RD. Pharmacodynamics of midodrine, an anti-hypotensive agent. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:586-91.
25. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993;95:38-48.
26. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA* 1997;277:1046-51.
27. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998;51:120-4.
28. Parsaik AK, Singh B, Altayar O, Mascarenhas SS, Singh SK, Erwin PJ, et al. Midodrine for orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Gen Intern Med* 2013;28:1496-503.
29. Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology* 2014;83:1170-7.
30. Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Bharucha AE, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1294-8.
31. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006;63:513-8.
32. Shibao C, Okamoto LE, Gamboa A, Yu C, Diedrich A, Raj SR, et al. Comparative efficacy of yohimbine against pyridostigmine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2010;56:847-51.
33. Schreglmann SR, Buchele F, Sommerauer M, Epprecht L, Kagi G, Hagele-Link S, et al. Pyridostigmine bromide versus fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2017;24:545-51.
34. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. 9-Alpha-fluorohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1975;24:381-4.
35. Schoffer KL, Henderson RD, O'Maley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1543-9.
36. Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Singer W, Low PA. Pyridostigmine for treatment of neurogenic orthostatic hypotension [correction of hypertension]: a follow-up survey study. *Clin Auton Res* 2005;15:51-3.
37. Hussain RM, McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Fludrocortisone in the treatment of hypotensive disorders in the elderly. *Heart* 1996;76:507-9.
38. Isaacson SH. Managed care approach to the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *Am J Manag Care* 2015;21:s258-68.
39. Strassheim V, Newton JL, Tan MP, Frith J. Droxidopa for orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2016;34:1933-41.
40. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003;42:136-42.
41. Wieling W, Raj SR, Thijs RD. Are small observational studies sufficient evidence for a recommendation of head-up sleeping in all patients with debilitating orthostatic hypotension? MacLean and Allen revisited after 70 years. *Clin Auton Res* 2009;19:8-12.
42. Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Raj SR, Robertson D, et al. Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension* 2013;61:701-6.