Hipotensiunea ortostatică

H.Lahrmann,[1] P. Cortelli,[2] M. Hilz,[3] C. J. Mathias,[4] W. Struhal,[5] M. Tassinari[2]

[1]Kaiser Franz Josef Hospital and L. Boltzmann Institute for Neurooncology, Vienna, Austria; [2]University of Bologna, Italy; [3]University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany, and New York University, School of Medicine, NY, USA; [4]Imperial College London at St Mary's Hospital, and National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, and Institute of Neurology, University College London, UK; [5]General Hospital (AKH), Linz, Austria.

Context

Hipotensiunea ortostatică sau posturală (HO) este o cauză frecventă de sincopă și poate contribui la morbiditate, dizabilitate și chiar deces, din cauza riscului potențial de leziuni semnificative [1]. Aceasta poate fi semnul inițial al disfuncției autonome și poate cauza simptome majore în multe boli primare și secundare ale sistemului nervos autonom (SNA) (de ex. disfuncția autonomă pură (DAP), atrofia multisistem (AMS), boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, ganglionopatia autonomă autoimună, amiloidoza, neuropatia vegetativă diabetică). Se întâlnește frecvent la persoanele vârstnice din cauza medicației (medicamente vasoactive, dopamină și agoniști dopaminergici, antidepresive), aportului hidric redus și diminuării funcției SNA. Prevalența raportată a HO la persoanele cu vârsta ≥ 65 de ani variază între 5% și 30% [2]. În boala Parkinson prevalența HO poate atinge chiar 60% [3]. Simptomele caracteristice ale HO includ "senzație de cap tulbure", vedere încețoșată, amețeli, slăbiciune generalizată, fatigabilitate, lentoarea funcțiilor cognitive, senzație de „tăiere a picioarelor", durere la nivelul cefei și umerilor („în umeraș") și pierderea bruscă sau treptată a stării de conștiență. Se pot produce căderi cu traumatisme. Totuși, un studiu recent a demonstrat că o treime dintre pacienți cu HO severă (scăderea cu mai mult de 60 mmHg a tensiunii arteriale sistolice) sunt asimptomatici în timpul testului tilt [4].

Hipotensiunea ortostatică este definită prin consens ca o scădere a tensiunii arteriale (TA) sistolice cu cel puțin 20 mmHg și/sau a TA diastolice cu 10 mmHg în 3 minute de la ridicarea în ortostatism [5]. Aceasta reduce presiunea de perfuzie a organelor, în special a celor de deasupra nivelului inimii, precum creierul. HO neurogenă se produce prin alterarea funcției adrenergice cardiovasculare. Leziunea poate fi postganglionară ca în DAP, sau preganglionară ca în AMS. Alte cauze ale HO sunt volumul intravascular scăzut (pierderi de sânge, plasmă, fluide sau electroliți), alterarea funcției cardiace datorită unei boli cardiace structurale și vasodilatația secundară medicației, alcoolului, sau căldurii [1].

Obiective

Hipotensiunea ortostatică este o afecțiune subdiagnosticată. Multe opțiuni terapeutice noi, farmacologice și non-farmacologice, au fost publicate recent. Ghidurile bazate pe dovezi pentru

evaluare diagnostică, clinică și de laborator și pentru managementul terapeutic al HO, sunt oferite medicilor implicați în îngrijirea acestui tip de pacienți.

Metode

Strategiile electronice de căutare au folosit următoarele baze de date: Cochrane, MEDLINE, PubMed și alte motoare de căutare pe internet pentru publicații în limba engleză. Termenii cheie pentru căutare au fost: "hipotensiunea ortostatică", "sincopa", "hipotensiunea" în combinație cu "tratament", "terapie" și "diagnostic" din primul an de disponibilitate al fiecărei baze de date din literatură, până în octombrie 2009. Referințele, clasificate pe nivele de dovezi, au fost selectate de către un investigator individual și verificate de un alt investigator. În cazurile în care dovezile au lipsit, dar consensul era clar, ne-am formulat opinia sub forma Recomandărilor de Bună Practică Medicală *(RBP)* [6].

Strategii de diagnostic

În documentul de față sunt luate în considerare testele paraclinice pentru HO și nu investigațiile generale pentru SNA. O limită a constituit-o numărul scăzut al studiilor randomizate și de tip „orb". Diversitatea metodelor, protocoalelor și dotărilor din laboratoarele autonome face dificilă compararea rezultatelor [7].

Anamneza este de o importanță deosebită și are o mare valoare diagnostică (antecedente patologice, descrierea detaliată a succesiunii simptomelor). Evaluarea clinică inițială trebuie să cuprindă un examen fizic și neurologic detaliat, înregistrare ECG în 12 derivații, teste de laborator uzuale, măsurarea TA în clinostatism și ortostatism. Ar trebui luate în considerare și cauzele non-neurogene ale HO întrucât acestea pot exacerba o HO neurogenă.

Răspunsul cardiovascular la ridicarea în ortostatism trebuie înregistrat prin măsurarea TA și a frecvenței cardiace (AV) în clinostatism și după 3 minute de ortostatism. Testul *tilt* pasiv este recomandat dacă testul activ de ridicare în ortostatism este negativ, în special dacă anamneza este sugestivă pentru HO, și la pacienții cu afectare motorie, precum în boala Parkinson, AMS și leziunile măduvei spinării. Sunt recomandate mesele *tilt* cu suport pentru picioare, și, dacă sunt disponibile, aparatele non-invazive automate de monitorizare continuă a AV și TA [8].

Protocol:

- Testarea în ortostatism trebuie să se desfășoare într-o cameră liniștită, cu temperatura camerei între 20 și 24^{o}C. Pacientul trebuie să fie în repaus în clinostatism timp de, ideal, 5 minute înainte de a începe testul mesei înclinate. Este recomandată golirea vezicii urinare înaintea testării.
- Pentru diagnosticul HO este recomandată înclinarea mesei la un unghi între 60 și 80^{o} pentru 3 minute [9,10].
- Testul mesei înclinate este considerat pozitiv dacă TA sistolică scade cu mai mult de 20 mmHg și TA diastolică cu mai mult de 10 mmHg față de valoarea inițială. Daca apar simptome, pacientul trebuie imediat adus înapoi în clinostatism.

- Măsurarea nivelurilor noradrenalinei plasmatice în clino- și ortostatism poate fi utilă.
- În contrast cu ghidurile cardiologice, provocarea farmacologică cu nitroglicerină sublingual sau izoproterenol intravenos nu este recomandată pentru a diagnostica HO deoarece reduce sensibilitatea și se vor obține rezultate fals-pozitive [9].
- Combinația dintre testul Tilt și testele fiziologice, precum aplicarea unei presiuni negative în jumătatea inferioară a corpului, folosită în sincopa mediată neural nu este recomandată pentru diagnosticul HO.

Testul mesei înclinate este o procedură sigură pentru diagnosticul HO [11]. Totuși, au fost descrise sincope și aritmii, astfel încât echipa medicală trebuie să fie instruită pentru a recunoaște astfel de probleme. Echipamentul de resuscitare și echipa cu experiență în resuscitarea cardiacă trebuie să fie disponibile în timp scurt.

Recomandări

Toate de nivel C

- Obținerea unei anamneze structurate.
- Examen clinic detaliat.
- Înregistrare ECG în 12 derivații.
- Analize de laborator uzuale.
- Măsurarea TA în clinostatism și ortostatism.
- Consult cardiologic, dacă este prezentă sau suspectată o boală cardiacă sau ECG-ul este anormal.
- Testarea în ortostatism sau testul mesei înclinate, ideal cu monitorizare continuă a TA și AV pentru 3 minute.
- Teste screening adiționale pentru SNA, alături de alte investigații adecvate, în funcție de etiologia posibilă a bolii subiacente [1].

Management

Mai multe opțiuni terapeutice noi pentru HO au fost studiate în ultimul deceniu. Au fost efectuate studii controlate pentru medicamente și terapii fizicale. Totuși, multe dintre aceste studii au inclus numai grupuri mici de pacienți cu o varietate de afecțiuni care cauzează HO, și au fost utilizate diferite criterii de diagnostic. Daca nu se menționează altfel, studiile sunt încadrate în clasa IV [6].

Principii generale

În afara modificării de poziție a capului în ortostatism, TA este influențată de mulți stimuli în viața cotidiană. Aceștia includ: un mediu ambiant cald, mese bogate în carbohidrați și efortul fizic. Mecanismele fiziologice și strategiile individuale pentru a evita HO ar trebui explicate

pacientului și aparținătorilor. Următoarele recomandări sunt în principal rezultatul unui consens al grupului de lucru și sunt clasificate drept Recomandări de bună practică medicală.

Trebuie evitate temperaturile ridicate ale mediului înconjurător, baia sau dușul cu apă fierbinte, și sauna deoarece determină congestie venoasă. Trebuie evitat clinostatismul prelungit în timpul zilei și trecerea bruscă într-o poziție cu capul ridicat, în special dimineața când TA poate fi scăzută ca urmare a poliuriei nocturne [12]. Hipotensiunea postprandială poate accentua HO (vasodilatație în vasele splanhnice). Trebuie evitate mesele abundente, în special cele bogate în carbohidrați și alcoolul. Un program de exerciții fizice bine controlat și individualizat (înot, aerobic și, dacă e posibil, ciclism și mers) adesea îmbunătățește HO.

Hipertensiunea în clinostatism

Hipertensiunea în clinostatism, ca rezultat al medicației și/sau constituind o componentă a bolii, poate reprezenta o problemă. Prin urmare, este indicată monitorizarea TA pe 24 ore înainte de inițierea unui tratament nou și, dacă e necesar, și după începerea acestuia. Pacienții își pot măsura singuri TA zilnic, aproximativ la aceeași oră și atunci când apar simptomele. Sunt de evitat medicamentele vasopresoare după ora 18.00 și se indică înclinarea planului patului (regiunea superioară să fie mai sus cu 20-30 cm). Ocazional, pot fi luate în considerare medicamente antihipertensive cu durată scurtă de acțiune (de ex. nitroglicerină sublingual).

Tratamentul non-farmacologic

O recomandare de prima linie, în particular în formele ușoare, o reprezintă evitarea factorilor ce induc HO. Este importantă educarea pacienților și aparținătorilor despre mecanismele HO. Următorul pas constă într-o gamă de strategii non-farmacologice.

Pacienții ar trebui sfătuiți să se ridice lent, să stea la marginea patului câteva minute după poziția culcată, și să contracte mușchii gambei în timpul clinostatismului. Manevre fizice pot fi aplicate imediat la debutul simptomelor presincopale. Este necesar să fie explicate și exersate în mod individual. În cazul dizabilităților motorii sau a tulburărilor de echilibru, ca în formele cerebeloase ale AMS, trebuie dezvoltate programe de ajutor adecvate. Încrucișarea picioarelor cu tensionarea coapselor, feselor și gambelor (poziția „de petrecere”), aplecarea spre înainte pentru a reduce diferența hidrostatică între inima și creier și compresia vaselor splanhnice prin creșterea presiunii abdominale, poziția ghemuită pentru a reduce umplerea venoasă sunt eficiente în reducerea temporară a HO [13-17]. Nu toți pacienții pot efectua astfel de manevre iar pentru aceștia poziția în șezut sau în decubit dorsal și folosirea unui baston care poate fi pliat într-un tripod pot fi utile. Ciorapii elastici și centurile de compresie abdominală reduc staza venoasă și s-au dovedit a fi eficiente în studii mici [18-19]. Dormitul cu capul patului ridicat (20-30 cm), în special în combinație cu o doză mică de fludrocortizon, îmbunătățește HO [20].

Pentru a compensa pierderea renală de sare, este recomandat aportul nerestrictiv de sare, cel puțin 8 g (150 mmol) de clorură de sodiu pe zi, dacă este necesar sub formă de tablete de sare (doza inițială 500 mg de trei ori pe zi). Este important aportul hidric (2-2.5 l/zi), având în vedere că 500 ml de apă sunt eficienți în creșterea imediată a TA [21].

Nu este recomandată implantarea unui pacemaker în HO neurogenă [22].

Tratamentul farmacologic

Expansiunea plasmatică

Fludrocortizonul

Fludrocortizonul acetat este un mineralocorticoid sintetic cu efecte glucocorticoide minime. Crește reabsorbția renală de sodiu și crește volumul plasmatic. Sensibilizarea alfa-adrenoreceptorilor poate potența acțiunea noradrenalinei. După administrarea orală, fludrocortizonul este rapid absorbit și atinge niveluri plasmatice maxime în 45 minute. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 7 ore.

Revizuire a studiilor clinice. Nu au fost identificate studii de clasă I și II. Un studiu de clasă III [23] și unul de clasă IV [24] au arătat o creștere a TA și ameliorarea simptomelor.

Recomandări

Toate de nivel C

- Fludrocortizon ca medicament de prima linie în monoterapia HO (0.1-0.2 mg/zi).
- Pentru a obține un beneficiu complet sunt necesare dieta hipersodată și aportul adecvat de fluide.
- Asocierea dintre dieta hipersodată, dormitul cu planul capului ridicat (20-30 cm) și doza mică de fludrocortizon (0.1-0.2 mg) este o măsură eficientă în ameliorarea HO [20].

Pot apărea ca reacție secundară edeme ușoare iar fludrocortizonul ar trebui folosit cu precauție la pacienții cu nivel plasmatic scăzut de albumine. Doze mai mari de fludrocortizon pot produce supraîncărcare hidrică și insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune severă în clinostatism și hipopotasemie [25]. Pentru a preveni hipopotasemia sunt indicate alimentele bogate în potasiu precum fructele, vegetalele, carnea de pasăre, pește și porc. Poate apărea cefalee, în special în clinostatism.

Agoniștii alfa-receptorilor

Există multe medicamente simpatomimetice care acționează pe alfa-receptorii adrenergici. Midodrina a fost cercetată extensiv. Adrenalina (epinefrina) și noradrenalina (norepinefrina) sunt inactive când sunt administrate oral și sunt rapid inactivate în organism după administrare intravenoasă. Efecte adverse comune ale simpatomimeticelor cu acțiune centrală precum efedrina sunt tahicardia, anxietatea, neliniștea, insomnia și tremorul. Pot apărea xerostomie, circulație deficitară la nivelul extremităților, hipertensiune în clinostatism și aritmii cardiace.

Midodrina

Midodrina este un prodrog cu metabolit activ, desglymidodrina, care este un agonist ce activează alfa-1 adrenoreceptorii periferici. Crește TA prin vasoconstricție. Midodrina nu traversează bariera hematoencefalică după administrarea orală și nu crește frecvența cardiacă. Biodisponibilitatea absolută este de 93% iar timpul de înjumătățire a desglymidodrinei este de 2-

3 ore. Durata medie de acțiune a midodrinei este de aproximativ 4 ore. Este excretată în principal prin urină.

Revizuire a studiilor clinice. Clasa I: au fost identificate un studiu doză-efect [26] și două studii cu un număr total de 259 de pacienți care analizează eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea administrării midodrinei pe termen lung [27,28]. Au fost raportate creșterea TA în ortostatism și ameliorarea simptomelor legate de HO.

Clasa III: Eficacitatea și siguranța au fost mai mari în cazul midodrinei decât în cazul efedrinei [29].

Clasa IV: Midodrina reduce HO indusă de efortul fizic, care apare în disfuncția autonomă pură [30].

Recomandări

Toate de nivel A

- Midodrina este recomandată pentru monoterapie sau terapie asociată (de ex. cu fludrocortizon).
- Doza inițială este de 2.5 mg per os de două sau trei ori pe zi, cu creștere treptată până la 10mg de trei ori pe zi.
- Hipertensiunea în clinostatism este un efect advers obișnuit (25%) și poate fi severă. Ultima doză trebuie administrată cu cel puțin 4 ore înainte de culcare iar TA ar trebui monitorizată.
- Reacțiile adverse sunt: piloerecția („piele de găină", 13%), prurit al scalpului sau generalizat (10, respectiv 2%), parestezii ale scalpului sau generalizate (fiecare în procent de 9%), retenția de urină (6%) și frisoanele (5%).

La unii pacienți simptomatologia se accentuează după administrarea de midodrină, probabil datorită desensibilizării adrenoceptorilor [31]. Trebuie administrată cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică și este contraindicată la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, insuficiență renală acută, retenție de urină, feocromocitom și tireotoxicoză [32].

DOFS

Dihidroxifenilserina (DOFS) este un prodrog care este convertit de către dopadecarboxilază la noradrenalină.

Revizuire a studiilor clinice Clasa I: administrarea zilnică a 200 mg și 400 mg L-DOFS a ameliorat simptomele HO la 146 pacienți hemodializați [33]. În studii de scurtă durată (4 săptămâni, $n = 86$) și de lungă durată (24-52 săptămâni, $n = 74$) a fost demonstrată eficacitatea L-DOFS (400 mg/zi) pentru HO după dializă [34].

Clasa III: la 20 pacienți cu neuropatie familială amiloidă L-treo-DOFS a îmbunătățit toleranța ortostatică [35]. DL-DOFS a ameliorat HO la 10 pacienți cu disfuncții centrale și periferice ale SNA [36]. La 19 pacienți cu HO severă, L-DOFS a îmbunătățit TA și toleranța ortostatică [37]. La 26 de pacienți cu AMS și 6 cu disfuncție autonomă pură, doza de 300 mg de două ori pe zi de L-treo-DOFS a fost eficientă pentru controlul HO simptomatice [38].

Recomandări

Nivel A

Administrată în doze între 200 mg și 400 mg pe zi, L-DOFS reduce HO. Este singurul tratament eficient în deficitul de dopamin beta-hidroxilază. În toate studiile revizuite, nu au fost raportate efecte adverse majore. Este necesar ca studiile viitoare să investigheze care grup de pacienți beneficiază cel mai mult de pe urma acestui medicament.

Octreotidul

Analog al somatostatinei, octreotidul inhibă eliberarea peptidelor gastrointestinale, unele dintre ele cu proprietăți vasodilatatoare. Este administrat subcutanat începând cu doze de 25-50 μg.

Revizuire a studiilor clinice. Au fost identificate patru studii de clasă III: la 18 pacienți cu DAP octreotidul a redus hipotensiunea posturală, postprandială, și cea indusă de efortul fizic, fără a determina sau crește hipertensiunea nocturnă [39]. Octreotidul a ameliorat HO la pacienții cu AMS după administrarea acută și cronică [40, 41]. Asocierea de midodrină și octreotid a fost mai eficientă în reducerea HO decât oricare dintre ele în monoterapie [42].

Recomandări

Nivel C

Pot fi utilizate doze de 25-150 μg administrate subcutanat, înainte de masă, pentru a reduce HO postprandială. Nu crește hipertensiunea de decubit. Pot apărea senzație de greață și crampe abdominale.

Alte opțiuni de tratament

Pentru medicamentele enumerate mai jos nu există dovezi clare pentru utilizarea la pacienții cu HO. Multe au Recomandări de bună practică medicală și necesită studii ulterioare.

Efedrina, care acționează pe receptori alfa- și beta-adrenergici, este recomandată de autori deoarece reduce HO la mulți pacienți, în particular la cei cu leziuni centrale precum AMS (15 mg de trei ori pe zi). *Yohimbina*, un antagonist al alfa-2-adrenoceptorilor cu efecte centrale și periferice, a fost folosită în HO refractară (6 mg zilnic) [43], (Clasă III). *Dihidroergotamina* (DHE), un agonist direct al alfa-adrenoceptorilor ce stimulează constricția vaselor de capacitanță, a dovedit că poate avea câteva beneficii și poate fi utilizată în HO severă (3-5 mg de trei ori pe zi, oral) (Nivel C: [44], Clasă III; [45], Clasă III; [46], Clasă IV). *Desmopresina*, un analog al vasopresinei, acționează pe receptorii tubulari renali de tip vasopresină-2, diminuând poliuria nocturnă, și poate fi administrată sub formă de spray nazal (10-40 μg) sau oral (100-400 μg) seara [12], (Clasă IV). *Eritropoietina* este recomandată la pacienții anemici [47-49], în special în amiloidoza familială [50]. *Indometacinul*, un inhibitor al prostaglandin-sintetazei, a fost utilizat în HO severă (75-150 mg/zi) [51], Clasă IV, [43], Clasă III. *Piridostigmina* poate fi eficientă în tratamentul HO prin potențarea transmisiei ganglionare simpatice colinergice, conducând la creșterea tonusului vascular în poziția verticală [52]. Într-un studiu dublu-orb, randomizat, cu patru brațe, cu design de tip încrucișat, au fost testate efectele acute ale piridostigminei bromide

în doză de 60 mg asupra TA în clino- și ortostatism în comparație cu midodrina și placebo. Piridostigmina a ameliorat semnificativ TA în ortostatism fără a agrava hipertensiunea de decubit [53]. Totuși, sunt necesare studii suplimentare referitoare la eficacitatea pe termen lung și la posibilele reacții adverse înainte ca acest tratament să poată fi luat în considerare.

Rezumat

- HO este definită ca scăderea TA în 3 minute de la ridicarea în ortostatism sau la testul mesei înclinate.
- Cheia pentru managementul HO este terapia adaptată individual. Scopul tratamentului este de a îmbunătăți capacitatea funcțională a pacientului și calitatea vieții și de a preveni traumatismele, mai degrabă decât de a atinge o TA țintă.
- Managementul pacienților cu HO constă în educarea, sfătuirea și instruirea acestora cu privire la variații factori ce influențează TA și la aspectele particulare care trebuie evitate (alimente, obiceiuri, poziții și medicamente).
- Măsurile fizice includ încrucișarea picioarelor, poziția ghemuită, centurile elastice abdominale și ciorapii lungi elastici și exercițiile prudente (*Recomandare de bună practică medicală*).
- Aport crescut de lichide (2-2.5 l/zi) și sare (>8g sau 150 mmol pe zi) ameliorează semnificativ HO.
- Fludrocortizonul este un medicament valoros de primă intenție (0.1-0.2 mg pe zi, Nivel C). Medicamentele de linia a doua includ simpatomimeticele, precum midodrina (începând cu 2.5 mg de două ori pe zi și crescând la 10 mg de trei ori pe zi, Nivel A) sau efedrina (15 mg de trei ori pe zi, *Recomandare de bună practică medicală*). DOFS (200-400 mg zilnic, Nivel A) reduce HO, având doar reacții adverse ușoare. Este un tratament eficace în deficitul de dopamin beta-hidroxilază.
- Hipertensiunea în decubit trebuie luată în considerație.
- Când măsurile menționate aici nu au fost satisfăcătoare, poate fi luată în considerare testarea individuală cu o serie de medicamente, ținându-se cont de riscul reacțiilor adverse, al interacțiunilor farmacologice și al probabilității de răspuns la pacientul individual.

Nevoia de actualizare

Aceste ghiduri vor fi actualizate atunci când noi date substanțiale referitoare la managementul HO vor deveni disponibile.

Conflicte de interese

Actualul ghid a fost efectuat fără suport financiar extern. Niciunul dintre autori nu a raportat conflicte de interese.

Bibliografie

1. Mathias CJ. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(Suppl. 3);iii31-41.
2. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. Clin Auton Res 2008;18(Suppl. 1):8-13.
3. Senard JM, Brefel-Courbon C, Rascol O, Montastruc JL. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease: pathophysiology and management. Drugs Aging 2001;18:495-505.
4. Arbogast SD, Alshekhlee A, Hussain Z, McNeely K, Chelimsky TC. Hypootension unawareness in profound orthostatic hypotension. Am J Med 2009;122(6):574-80.
5. Schatz IJ, Bannister R, Freeman RL, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. Neurology 1996;46:1470.
6. Brainin M, Branes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recomandations2004. Eur J Neurol 2004;11:577-81.
7. Lahrmann H, Magnifivo F, Haensch CA, Cortelli P. Autonomic nervous system laboratories: a European survey. Eur J Neurol 2005;12:375-9.
8. Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In: Mathias CJ, Bannister R (eds) Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System, 4th edn. Oxford: Oxford Univ. Press, 2002; pp. 169-95.
9. Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. Muscle nerve 1997;20:919-37.
10. Chandler MP, Mathias CJ. Haemodynamic responses during head-uop tilt and tilt reversal in two groups with chronic autonomic failure: pure autonomic failure and multiple system atrophy. J Neurol 2002;249:542-8.
11. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur Heart J 2001;22:1256-306.
12. Mathias CJ, Fosbraey P, da Costa DF, Thornlery A, Bannister R. The effect of desmopresin on noctural polyuria, overnight weight loss, and morning postural hypotension in patients with autonomic failure. Br Med J (Clin Res Ed)1986;293:353-4.
13. Bouvette CM, McPhee BR, Opfer-Gehrking TL, Low PA. Role of physical countermaneurvers in the management of orthostatic hypotension: efficacy and biofeedback augmentation. Mayo Clin Proc 1996;71:847-53.
14. ten Harkel AD, van Lieshout JJ, Wieling W. Effects of leg muscle pumping and tensing on orthostatic arterial pressure: a study in normal subjects and patients with autonomic failure. Clin Sci (Lond) 1994;87:553-8.
15. Wieling W, van Lieshout JJ, van Leeuwen AM. Physical manoeuvrees that reduce postural hypotension in autonomic failure. Clin Auton Res 1993;3:57-65.
16. Smit AA, Wieling W, Opfer-Gehrking TL, Emmerrik-Levelt HM, Low PA. Patients' choice of portable folding chairs to reduce symptoms of orthostatic hypotension. Clin Auton Res 1999;9:341-4.
17. van Dijk N, de Bruin IG, Gisolf J, et al. Haemodynamic effects of leg crossing and skeletal muscle tensing during free standing in patients with vasovagal syncope. J Appl Physiol 2005;98920:584-90.
18. Denq JC, Opfer-gehrking TL, Giuliani m, Felten J, Convertino VA, Low PA. Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostac hypotension. Clin Auton Res 1997;7:321-6.
19. Tanaka H, Yamguchi h, Tamai H. Treatment of orthostatic intolerance with inflatable abdominal band. Lancet 1997;349:175.
20. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wiehlng W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. Clin Auton Res 2000;10:35-42.
21. Mathias CJ, Young TM. Water drining in the management of orthostatic intolerance due to orthostatic hypotenion, vasovagal syncope and postural tahycardia syndrom. Eur J Neurol 2004;11:613-9.

22. Sahul ZH, Trusty JM, Erickson M, Low PA, Shen WK. Pacing does not improve hypotension in patients with severe orthostaic hypotension – a prospective randomized crossover pilot study. Clin Auton Res 2004;14:255-8.
23. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. 9-Alpha-fluorohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. Diabetes 1975;24:381-4.
24. Hoehn MM. Levodopa-induced postural hypotension. Treatment with fludrocortison. Arch Neurol 1975;32:50-1.
25. Schatz IJ, Miller MJ, Frame B. Corticosteroids in the management of orthostatic hypotension. Cardiology 1976; 61(Suppl. 1):280-9.
26. Wright RA, Kaufmann HC, Perera r, et al. A double-blind, dose response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension, neurology 1998;51:120-4.
27. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with midodrine. Am J Med 1993;95:38-48.
28. 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. JAMA 1997;277:1046-51. Correction, ibid.;278:388.
29. Fouad-Tarazi FM, Okabe M, Goren H. Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. Am J Med 1995;99:604-10.
30. Schrage WG, Eisenach JH, Dinenno FA, et al. Effects of midodrine on exercise-induced hypotension and blood presure recovery in autonomic failure. J Appl Physiol 2004;97:1978-84.
31. Kaufmann H, Brannan T, Krakoff L, Yahr MD, Mandeli J. Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist (midodrine). Neurology 1988;38:951-6.
32. McClellan KJ, Wiseman lR, Wilde MI. Midodrine; a review of its therapeutic use in the management of orthostaic hypotension. Drugs Aging 1998;12:76-86.
33. Akizawa T, Koshikawa S, IidaN, et al. Clinical effects of L-threo-3,4 dihydroxyphenylserine on orthostatic hypotension in hemodialysis patients. Nephron 2002;90:384-90.
34. Iida N, Koshikawa S, Akizawa T, et al. Effects of L-threo-3,4 dihydroxyphenylserine on orthostatic hypotension in hemodialysis patients. Am J Nephrol 2002;22:338-46.
35. Carvalho MJ, van den Meiracker AH, Boomsma F, et al. Improved orthostatic tolerance in familial amyloidotic polyneuropathy with unnatural noradrenaline precursor L-threo-3,4 dihydroxyphenylserine. J Auton Nerv Syst 1997;62;63-71.
36. Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. Neurology 1999;53:2151-7.
37. Kaufmann H, saadia D, Voustianiouk A, et al. Norepinephrine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension. Criculation 2003;108:724-8.
38. Mathias CJ, Senard JM, Braune S, et al. L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS, droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multi-center, dose-rangin study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. Clin Auton Res 2001;11:235-42.
39. Alam M, Smith G, Bleasdale-Barr K, Pavitt DV, Mathias CJ. Effects of the peptide release inhibitor, octreotide, on daytime hypotension and on nocturnal hypertensionin primary autonomic failure. J Hypertens 1995;13:1664-9.
40. Bordet R, Benhadjali J, Libersa C, Destee A. Octreotide in the management of orthostatic hypotension in multiple system atrophy: pilot trial of chronic administration. Clin Neuropharmacol 1994;17:380-3.
41. Bordet R, Benhadjali J, Libersa C, Destee A. Octreotide in the management of orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a contolled study of acute administration. Clin Neuropharmacol 1995;18:83-9.
42. Hoeldtke RD, Horvath GG, Bryner KD, Hobbs GR. Treatment of orthostatic hypotension with midodrine and octreotide. J Clin Endocrinol Metab 1998;105:116-24.
43. Jordan J, Shannon JR, Biaggioni I, Normann R, Black BK, Robertson D. Contrasting actions of pressor agents in severe autonomic failure. Am J Med 1998;105:116-24.

44. Conte JJ, Fournie GJ, Maurette MH, dihydroergotamine: an effective treatment for postural hypotension dur to antihypertensive drugs (ganglion-blocking agents excepted). Cardiology 1976;61 (Suppl. 1):342-9.
45. Lubke KO, a controlled study with Dihydroergot on patients with orthostatic dysregulation. Cardiology 1976;61(Supply. 1):333-41.
46. Victor RG, Talman WT. Comparative effects of clonidine and dihydroergotamine on venomotor tone and orthostatic tolerance in patients with severe hypoadrenergic orthostatic hypotension. Am J Med 2002;112:361-8.
47. Hoeldtke RD, Streeten DH. Treatment o orthostatic hypotension with erythropoietine. N Engl J Med 1993;329:611-5.
48. Biaggioni I, Robertson D, Krantz S, Jones M, Haile V. The anemia of primary autonomic failure ant its reversal with recombinant erythropoietine. Ann Intern Med 1994;121:181-6.
49. Perera R, Isola L, Kaufmann H. Effect of recombinant erythropoietin on anemia and orthostatic hypotension in primary autonomic failure. Clin Auton Res 1995;5:211-3.
50. Beirao I, Lobato L, Moreira L, et al. Long-term treatment of anemia with recombinant human erythropoietin in familial amyloidosis TTR V30M. Amyloid 2008;15(3):205-9.
51. Kochar MS, Itskovitz HD. Treatment of idiopathic orthostatic hypotension (Shy-Drager syndrome) with indometacin. Lancet 1978;1:1011-4.
52. SingerW, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hiltz MJ, Bhrucha AE, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. J Neurol Neurosurg Psyhiatry 2003;74:1294-8.
53. Singer W, Sandroni P, Ofer-Gehrking TL, et al. Pyridostimine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. Arch Neurol 2006;63(4):513-8.