

특집

기립성 저혈압(Orthostatic hypotension)

백한나^a, 윤현옥^{ab}

경상대학교 약학대학 약학과^a, 경상대학교 약학연구소^b

자율신경반사가 손상되거나 혈관 내 부피가 크게 감소하면, 서 있는 자세에서 유의한 혈압의 강하가 나타나는데 이를 기립성 저혈압이라 한다. 서 있을 때 혹은 식사 후 발생하는 혈압의 강하는 자주 발생하는 임상 문제이다.

많은 질환이 기립성 저혈압을 유발할 수 있으며, 항고혈압제 등의 약물 부작용에 의해 혹은 급성이나 만성적인 체액용적고갈(volume depletion)의 증상으로 기립성 저혈압이 발생한다. 기립성 저혈압은 현기증이나 실신, 협심증이나 뇌졸중의 원인이 되기도 한다. 기립성 저혈압 환자 대부분은 경증의 증상만을 가지나 중증의 기립성 저혈압은 치료에 반응하지 않을 수 있으며 이런 환자들은 휠체어에 의지해야 하거나 설 수 없는 상태에 이르기기도 한다.¹⁾

정의

서 있는 자세에서는 500-1000 mL의 혈액이 하지와 내장 혈류로 모이게 되며 다음과 같은 정상적인 생리 변화를 일으킨다.²⁾

- 정맥환류의 급격한 감소
 - 심실 충전감소와 그로 인한 심박출량 및 혈압의 저하
 - 혈압 저하 및 흉부부피 감소는 중추 및 말초신경계의 보상적 반응을 유발하여 교감을 활성화시키고 부교감을 저하시킴(ie, 압수용체반사)
 - 교감신경이 활성화되면 말초혈관저항과 정맥환류, 심박출량이 증가되어 혈압 강하를 제한함
- 이러한 보상 메커니즘에 의해 서 있을 때는 정상적

로 수축기 혈압이 약간 강하(5-10 mmHg)하고, 이완기 혈압이 상승(5-10 mmHg)하며 맥박수가 증가(분당 10-25회)한다. 이런 보상기전이 하나 이상 작동하지 않으면 기립성 저혈압이 나타나며, 기립 시 수축기 혈압이 20 mmHg 이상 혹은 이완기 혈압이 10 mmHg 이상 저하될 때 기립성 저혈압으로 정의한다.²⁾

병인

많은 질환이 자율신경 실조와 체액용적고갈의 두 가지 경로를 통해 기립성 저혈압을 유발할 수 있다. 미주신경 실신 혹은 신경매개 실신으로 불리는 반사 실신도 일시적이고 발작적인 자율신경계 기능부전을 일으켜 급성의 기립성 저혈압을 유발할 수 있다.^{3),4)}

자율신경반사가 손상되면 기립한 이후 혈압은 계속해서 떨어지는데, 이는 중력에 의해 다리로부터 혈액이 흘러나가는 것을 교감신경에 의한 혈관수축으로 보상할 수 없기 때문이다. 중증의 혈관 내 부피 부족 환자들은 정상적인 자율신경 반사에도 불구하고 기립성 저혈압을 경험할 수 있다.

(1) 자율신경 실조증(Autonomic failure)

자율신경 실조증은 신경절후 교감신경의 뉴런이 노르에피네프린을 적절히 방출하지 못하는 노르아드레날린성 신경전달의 장애이다. 저조한 노르에피네프린 방출은 혈관 수축 반응에 이상을 가져오고 흉부 혈관 내 부피를 감소시켜 기립성 저혈압을 유발한다. 혈압이 떨어짐에 따라 심박수가 증가하는 등의 반사가 나

타나지 않으면 자율신경 실조증의 임상증거로 볼 수 있다. 그러나 심박수가 증가한다고 해서 자율신경 실조증을 배제할 수 없다.

가장 높은 빈도로 자율신경 실조증을 유발하는 신경 퇴행성 질환은 synucleinopathy로 신경세포와 신경 아교세포에 alpha synuclein 단백질이 비정상적으로 축적되는 질환이다. 특히 alpha synuclein은 환자의 뇌와 말초 자율신경의 루이소체(Lewy bodies) 혹은 아교세포 포함체(glial inclusions)에서 발견된다.⁵⁾ Synucleinopathy로는 다음과 같은 질환이 있다.

- 파킨슨병(Parkinson disease)은 자율신경 실조증과 운동실조를 유발한다.
- 루이소체 치매(Dementia with Lewy bodies)는 자율신경 실조증을 동반한 인지장애 및 파킨슨 증상을 보인다.
- 다계통위축(Multiple system atrophy)은 중추 자율신경계에 영향을 주나 말초 자율신경세포에는 영향을 주지 않으며, 파킨슨 증상과 소뇌 증상의 두 가지 표현형이 있다.⁶⁾
- 순수성 자율신경 실조증(Pure autonomic failure, Bradbury-Eggleston syndrome)은 특발성 말초 자율신경 실조증으로, 기립성 저혈압을 비롯해 발기부전, 요로 증상, 위장관 증상이 나타난다.
- 소섬유 말초신경병증(Small fiber peripheral neuropathies)⁵⁾과 급성 염증성 탈수초성다발성 신경병증(Guillain Barre syndrome)에 의해서도 기립성 저혈압을 포함한 자율신경계 증상이 나타날 수 있다.
- 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR) 자가 항체에 의한 자가 면역성 자율신경 손상(autoimmune autonomic ganglionopathy)은 아급성 자율신경 실조의 발병과 관련된다. 이 환자들은 기립성 저혈압, 구강 건조, 상부 위장관 자율신경 실조, 부적절한 동공 반응, 신경인성 방광(neurogenic bladder)의 증상을 가진다.^{7,8)}
- 부신생물 자율신경병증(Paraneoplastic autonomic neuropathy)은 type 1 anti-neuronal nuclear antibody(ANNA-1)로 알려져 있는 anti-Hu 항체와 관련이 있으며, 소세포폐암 환자에서 가장 흔히 관찰되나 다른 종양 환자에서도 볼

수 있다. 장운동 저하, 장 폐색, 방광 기능부전, 기립성 저혈압, 동공운동 장애, 발한 장애, 안구 건조증이 임상증상이다.

- 가족성 자율신경 실조증(Riley Day syndrome)은 유전성의 감각신경병증 및 자율신경병증(HSAN type 3)으로, 구심성 압력반사 실조로 인한 자율신경 실조증과 통증 감각손상 및 온도 감각손상이 출생 시부터 발견된다. 환자들은 반복되는 고혈압 증상과 과도한 발한을 수반하는 기립성 저혈압 증상을 겪는다.

(2) 체액용적고갈(Volume depletion)

이노제, 고혈당, 출혈, 구토로 유발되는 급성 혹은 아급성 체액용적고갈은 쉽게 인지되는 기립성 저혈압의 원인이다.

만성적인 혈량 감소는 자율신경 실조증의 빈번한 특징으로 기립성 저혈압 증상을 악화시킨다. 정상인에서 노르에피네프린은 근위 세노관에서 나트륨 재흡수를 증가시킨다.⁹⁾ 이는 순환하는 혈액 부피가 감소될 때 교감활성을 자극해 나트륨 손실을 최소화하려는 적절한 반응이다. 그러나 자율신경 실조증과 같이 교감활성이 떨어지면 소변으로 나트륨 배설이 증가해 낮은 혈장용적 상태로 정상상태에 도달한다.¹⁰⁾

(3) 약물

기립성 저혈압은 약물의 흔한 부작용이다. 많은 약물이 말초 혈관확장이나 자율신경 실조증, 혈량 감소와 같은 다양한 기전을 통해 기립성 저혈압을 유발하거나 악화시킨다. 해당 약물의 예는 Table 1에 제시하였다.¹¹⁾

(4) 노화

위에서 언급한 자율신경계 질환과 더불어 압수용체의 민감도 감소가 노인에서 빈번하게 관찰되는 경증의 기립성 저혈압과 관련이 있다고 추정된다. 노인에서 압수용체 매개 반응인 기립경 검사 시 저조한 반응을 보인 반면, 한랭승압검사나 등척성 운동 같은 비압수용체 매개 자극에는 그렇지 않은 결과를 보인 연구가 있다.¹²⁾

Table 1. Examples of drugs that can cause or exacerbate orthostatic hypotension

Alcohol
Alpha blockers : Terazosin (eg)
Antidepressant drugs : Selective serotonin receptor reuptake inhibitors, trazodone, monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants
Antihypertensive drugs : Sympathetic blockers (eg)
Antiparkinsonism drugs : Levodopa, pramipexole, ropinirole (egs)
Antipsychotic drugs : Olanzapine, risperidone (egs)
Beta-blocker drugs : Propranolol (eg)
Diuretic drugs : Hydrochlorothiazide, furosemide (egs)
Muscle relaxant drugs : Tizanidine (eg)
Narcotic analgesic drugs : Morphine (eg)
Phosphodiesterase inhibitors : Sildenafil, tadalafil (egs)
Sedatives/hypnotic drugs : Temazepam (eg)
Vasodilator drugs : Hydralazine, nitroglycerin, calcium channel blockers (egs)

Reproduced with permission from : Perlmutter LC, Sarda G, Casavant V, Mosnaim AD. A review of the etiology, associated comorbidities, and treatment of orthostatic hypotension, Am J Ther 2013; 20:279. DOI: 10.1097/MJT.0b013e31828bfb7f. Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams &Wilkins. Unauthorized reproduction of this material is prohibited.

젊은 환자로 구성된 대조군에 비해 노인 환자에서의 낮은 압수용체 반응은 고혈압 환자와 정상혈압 환자 모두에서 관찰되었다.

또 다른 연구에서 Valsalva maneuver 시 혈압과 심박수를 측정 한 결과, 압수용체 반사의 미주신경과 아드레날린 구성요소는 노화에 따라 각각 독립적으로 둔화됨을 발견했다.¹³⁾

(5) 그 외

기립성 저혈압은 심장 펌프 기능부전(대동맥 협착, 심낭염/심근염, 부정맥)의 임상 증상일 수 있다.¹¹⁾ 부신 기능부전과, 빈도는 덜하나 크롬친화세포종의 임상 증상으로 기립성 저혈압이 나타날 수 있다.¹¹⁾

증상

기립성 저혈압의 증상은 갑작스러운 자세 변화뿐만

아니라 식사, 운동, 장시간 서 있는 것과 관련되어 나타난다.⁵⁾ 증상은 뇌 관류 저하의 결과이며 전신 쇠약, 어지러움, 시야가 흐려지거나 캄캄해짐 등이 있으며 심각한 경우 의식 소실(실신)이 나타나기도 한다. 빈도는 낮으나 기립성 저혈압이 협심증이나 뇌졸중을 일으킬 수도 있다.

저혈압의 증상으로 쉽게 생각하지 못하는 증상들 즉, 전신 무력감, 피로감, 인지 둔화, 다리 힘 풀림, 시야 흐림 또한 발생할 수 있다. 후두부와 목 뒤쪽, 어깨 영역에 국소적으로 나타나는 목의 통증과 두통(the “coat-hanger headache”)이 환자의 50-90%에서 발생한다는 보고도 있다.¹⁴⁾⁻¹⁶⁾

기립성 저혈압 증상의 심각도는 경증에서 일상생활을 하지 못하는 상태까지 다양하다. 심각하게 고통 받는 환자들은 전실신(presyncope)이나 실신 때문에 누운 자세를 유지해야 한다.^{17),18)} 드물지만 기립성 저혈압이 심혈관 사건이나 뇌혈관 사건과 연관되기도 한다.¹⁹⁾⁻

²⁰⁾ 그러나 일부 환자들은 기립성 저혈압임에도 증상이

없다.

많은 기립성 저혈압 환자, 특히 기저질환으로 자율신경 실조증을 가진 환자들은 앉거나 누운 자세에서 높은 수축기 혈압이 관찰된다.^{19),22),23)}

진단

똑바로 누운 자세에서 5분 동안의 휴식 후 기립 시 2분에서 5분 내에 다음의 증상이 하나 이상 나타나면 기립성 저혈압으로 진단한다.²⁾

□ 수축기 혈압의 최소 20 mmHg의 저하

□ 이완기 혈압의 최소 10 mmHg의 저하

정상적으로 심박수는 선 직후 바로 상승한다. 혈압 강하에 따른 심박동 증가와 같은 적절한 반사의 부재는 자율신경 실조증의 유용한 임상증거이다. 그러나 심박동이 증가한다고 해서 자율신경 실조증을 배제할 수 없다. 분당 30회 초과 심박동 증가가 있으면 기립성 빈맥 증후군(postural tachycardia syndrome)으로 볼 수 있으며, 기립성 빈맥 증후군의 경우 기립성 저혈압은 대개 나타나지 않는다.

평가

기립성 저혈압으로 진단된 환자를 평가할 때는 치료 가능한 원인 또는 유발요인을 식별하는데 초점을 둔다. 환자의 병력과 검사결과를 통해 다음의 사항을 확인해야 한다.²⁴⁾

- 처방약물과 비처방약물을 포함한 상세한 약력(기립성 저혈압을 유발하는 약물의 예는 Table 1에 제시)
- 체액 손실을 유발할 수 있는 최근의 의료기록(구토, 설사, 수분 제한, 발열)
- 울혈성 심부전, 악성 종양, 당뇨, 알코올 중독의 병력
- 신경 병력의 증거와 파킨슨병, 운동실조, 말초 신경병증 또는 자율신경 실조증의 검사기록(eg, 비정상적인 동공 반응, 변비나 발기부전의 병력)

빈혈이나 탈수 또는 심장질환이 의심되는 환자나 기립성 저혈압의 원인이 불분명한 환자의 경우, 기저질환으로 빈혈이나 탈수 또는 심장질환이 있는지 평가하기 위해 실험실적 검사(헤마토크릿, 전해질, blood urea nitrogen, 크레아티닌, 혈당)와 심전도 검사를 수행해

야 한다. 병력이나 검사결과상 신경병증(말초 감각소실, 무반사)으로 보이면 근전도 검사와 신경전도 검사가 비정상을 판별하는데 유용할 수 있다. 그러나 신경전도가 정상이라 해도 자율신경 실조증과 연관되는 소섬유 신경병증을 배제할 수 없다. 그 외 공복혈당검사, 매독혈청검사, 혈청 단백질 전기영동 등 여러 검사가 기저 원인을 식별하기 위해 수행될 수 있다.

기립성 저혈압 환자의 비정상적인 자율신경계 기능과 위치를 알아내고, 기립성 저혈압의 원인 중 체액용적고갈과 심각한 신체적 기능 이상을 배제하기 위해 검사를 실시하기도 한다. 이런 검사로는 Valsalva maneuver로 유도된 혈압변화와 심박동 변화를 측정하는 비침습적 방법부터 혈장 노르에피네프린을 측정하는 방법 등이 있다. 세부적인 자율신경계 검사는 널리 이용되지는 않지만 기저질환으로 자율신경 실조증을 진단하고 예후를 확립하는데 유용할 수 있다.

광범위한 검사 후에도 환자의 1/3까지는 식별되는 원인이 없을 수 있다.²⁵⁾

치료의 목표

일반적으로 치료는 기립 시 혈압치의 교정보다는 증상의 경감을 목표로 해야 한다. 기립성 저혈압의 치료는 원인과 관계없이 증상에 초점을 둔다.

비약물요법

치료에 관한 다음의 내용은 자율신경 실조증에 의한 만성 기립성 저혈압 환자를 대상으로 한다. 체액용적고갈로 인한 급성 기립성 저혈압 환자들은 체액 보충을 위한 치료가 필요하다.

비약물요법은 만성 기립성 저혈압 치료에 있어 중요하다. 비약물요법으로는 유발요인의 제거, 생활습관 변경, 환자 교육, 식이조절 등이 있다.

(1) 원인 약물의 제거

기립성 저혈압을 유발하는 약물을 인지하고 사용을 중단하는 것은 치료의 첫 단계이다. 가장 흔한 원인 약물로는 이노제, 교감신경 차단제, nitrates와 같은 항

협심증제, 알파-아드레날린 길항제, 항우울제이다 (Table 1).

(2) 생활습관 변경

환자 교육은 만성 기립성 저혈압 치료에서 매우 중요하다. 환자는 치료를 위한 간단하고 효과적인 생활수칙을 매일 실천해야 한다. 생활수칙은 다음과 같다.²⁹⁾

- 누운 자세에서 앉은 자세까지, 앉은 자세에서 선 자세까지 단계적으로 서서히 일어난다. 특히 기립 내성이 가장 낮은 아침에는 반드시 실천해야 한다.
- 수분을 충분히 섭취한다.
- 취침 시 머리를 10도에서 20도 정도 올린 상태로 잔다. 이는 신장관류를 감소시켜 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템을 활성화해 야간 뇨를 줄이고, 세포외액을 증가시켜 기립성 저혈압을 완화한다. 누운 자세 고혈압(supine hypertension)이 있는 경우 말단 장기의 손상도 줄인다.
- 맞춤형 탄성 스타킹의 착용은 하반신 및 하복부를 단계적으로 압박해 말초가 혈액을 끌어 당기는 것을 최소화한다. 말초의 혈액 끌어당김이 대부분 내장 혈류에서 이루어지기 때문에 스타킹을 허리까지 착용하는 것이 중요하다. 압박 스타킹은 말초 혈관 질환으로 인한 다리 허혈의 증세가 있는 환자들과 하반신에 광범위한 피부 병변이 있는 환자에서는 금기이다.

(3) 염분과 수분 섭취 증가

자율신경 실조증으로 인해 나트륨과 물의 배설이 증가되어 나타나는 혈량 부족은 염분과 수분을 충분히 섭취함으로써 완화할 수 있다.²⁶⁾⁻²⁸⁾

물을 마시는 효과는 마시고 한 시간 후에 최대로 나타난다. 식사 중에 물을 마시면 식후 혈압저하를 완화할 수 있으며, 운동 전에 물을 마셔 운동 후 기립 내성을 향상시킬 수 있다. 잠자리 근처에 물을 두고 아침에 자리에서 일어나기 전 빠르게 마시는 것도 좋다.²⁹⁾ 의사들이 권고하는 하루 물 섭취량은 1.5-3 L이다.³⁰⁾⁻³²⁾

고염분 음식이나 salt tablets도 도움이 된다. 최적 섭취량은 환자마다 다르나 일부 의사들은 나트륨 6-10

g/day 또는 소변 배설량으로 나트륨 150-200 mEq가 되도록 섭취할 것을 제안한다.³⁰⁾⁻³³⁾

(4) 식이조절

자율신경 실조증 환자나 노인에서 식사 후 뚜렷한 혈압의 저하를 보이는 경우가 많다.^{34),35)} 이를 식후 저혈압(postprandial hypotension)이라 하며, 식사를 하고 1-2시간 후 혈압이 떨어지는 것을 말한다.²⁾ 식후 저혈압은 다음에 의해 완화될 수 있다.^{34),36)}

- 많은 양의 식사를 피한다.
- 탄수화물 함량이 낮은 식단을 유지한다.
- 알코올 섭취를 피한다.
- 식사 중에 물을 마신다.
- 식사 후 활동을 자제한다.
- 식사 후 갑자기 일어나지 않는다.
- 식사 후 90분 동안 반좌위 자세로 휴식을 취한다.

약물요법

비약물요법은 환자가 중등도에서 중증의 기립성 저혈압일 때 증상을 예방하기에는 불충분하다. 이런 환자들은 약물학적 증제가 필요하다. 다양한 그룹에 속하는 많은 약물이 사용되어 왔으나(Table 2), 이런 약물의 사용을 지지하는 근거는 제한적이다.^{37),38)} 대부분의 환자에게 적용되는 fludrocortisone 단독요법으로 시작하는 단계적 접근법을 아래에서 설명하였다.

치료의 목표는 부작용은 피하면서 증상을 개선하는 것이다. 정상 혈압으로 완전하게 회복하는 것은 불가능하다. 혈압 수치보다는 증상에 초점을 맞추는 것이 중요하다.

기립성 저혈압 치료를 위해 약을 복용하는 환자들은 지시된 대로 혈압을 기록해야 하며, 누워있을 때와 앉아있을 때, 아침에 깨어 일어났을 때, 점심을 먹기 전과 먹고 한 시간 후에, 밤에 잠들기 전의 혈압을 며칠 동안 측정해 임상사에게 제공해야 한다.³⁹⁾

(1) Fludrocortisone

합성 무기질 코르티코이드인 fludrocortisone acetate

Table 2. Management of chronic orthostatic hypotension

Correct precipitating factors (eg, hypovolemia) and withdraw offending drugs (diuretics, vasodilators, tranquilizers and sedatives)
Physical measures
Raise the head of the bed by 10 to 20°
Arise slowly, in stages, from supine to seated to standing
Dorsiflexion of the feet, handgrip isometric, leg crossing/squatting before standing
Liberalize salt and fluid intake
Small meals and coffee only in the early morning
Fitted compression stockings and pressure suits (often not acceptable)
Drugs
Fludrocortisone
Sympathomimetic drugs – midodrine
Supplementary agents
Erythropoietin (if anemic)
Caffeine
Pyridostigmine
Nonsteroidal antiinflammatory drugs
Third-line and experimental drugs
Vasopressin receptor agonists – dDAVP, lysine vasopressin
Yohimbine
Somatostatin analogues – octreotide, especially for postprandial hypotension
Dihydroergotamine
Fluoxetine
Dihydroxyphenylserine
Dopamine antagonists – metoclopramide, domperidone
Monoamine oxidase inhibitor with tyramine – can produce severe hypertension

는 비약물요법으로 증상이 적절히 조절되지 않는 기립성 저혈압 환자에서 일차 선택약제이다.⁴⁰⁾ 이 약물은 작용지속시간이 길며 대부분의 만성 자율신경 실조증 환자에서 좋은 내약성을 보인다.

Fludrocortisone의 작용기전은 혈액 부피의 증가이다. 순환 카테콜아민에 대한 혈관의 민감도를 향상시키고,⁴¹⁾ 교감신경의 노르에피네프린 방출을 증가시키는 것 또한 작용기전으로 제안된다. Fludrocortisone은 말초혈관저항을 증가시켜 승압효과를 지속적으로 유지한다.⁴²⁾

Fludrocortisone acetate는 아침에 복용하며 일일용량 0.1 mg으로 시작해 하루 0.3 mg까지 증량할 수 있다. 그 이상으로 용량을 증가해도 이득은 없다. 증량은 주간 단위로 이루어져야 한다. Fludrocortisone을 복용하는 환자들은 부종이나 앉거나 누운 자세에서 고혈압이 나타나지 않는지 모니터링 해야 하며, 발생 시 약물을 중단하거나 감량해야 한다. 대개 칼륨 보충이 필요하며, 칼륨 수치는 용량 조절 후 1-2주 내에 확인해야 한다. 부작용은 누운 자세 고혈압(supine hypertension), 저칼륨혈증, 발목 부종, 울혈성 심부전이 있다.

(2) 교감신경 효능제(Sympathomimetic agents)

Fludrocortisone acetate 치료에도 증상이 남아있는 환자의 경우 직접 또는 간접적으로 작용하는 교감신경 효능제를 추가할 수 있다. Fludrocortisone acetate 치료를 견디지 못하는 환자에서는 교감신경 효능제를 단독으로 사용할 수 있다. 사용 가능한 알파-1 아드레날린 효능제는 다음과 같다.

- 직접효과와 간접효과는 모두 가지는 약물로는 ephedrine과 pseudoephedrine이 있다.
- 직접효과만을 가지는 약물은 phenylephrine과 midodrine이다.
- 간접효과만을 가지는 약물은 methylphenidate과 dextroamphetamine sulphate이다.⁴³⁾⁻⁴⁵⁾ 이들 약물은 CNS 부작용 때문에 기립성 저혈압의 치료에는 더 이상 사용하지 않는다.

교감신경 효능제의 사용은 반응급강화 현상(tachyphylaxis)으로 어려울 수 있으나, 대개 약물의 효능은 짧은 휴약기를 지나면 회복된다. Fludrocortisone과 알파 효능제를 병용하면 상승효과가 있어 두 약물 모두 용량을 줄여 사용할 수 있다.⁴⁶⁾

(가) Midodrine

말초 선택적 알파-1-아드레날린 효능제인 midodrine은 만성 기립성 저혈압에 가장 많이 사용된다. Midodrine은 혈관-뇌 관문을 통과하지 않으며 동맥과 정맥을 모두 수축해 혈압을 높인다. 전구약물(pro-drug)인 midodrine은 활성형의 알파 효능제인 de-glymidodrine으로 변환되며, 위장관에서 빠르게 흡수돼 20-40분 후 최고 혈장농도에 도달한다. 혈장 반감기는 30분이다.

용량은 2.5-10 mg씩 하루 세 번 복용하며, 이 약물에 대한 환자의 민감도가 다양해 개인별 적정화가 필요하다. 가능한 부작용은 pilomotor reactions, 소양증, 누운 자세 고혈압, 위장관 부작용, 뇨 저류이다.⁴⁷⁾ 혈액-뇌 관문을 통과하는 아드레날린 효능제를 복용할 때 나타나는 불안, 진전, 빈맥과 같은 교감신경성 부작용은 없다.

Midodrine은 중증의 심장질환, 조절되지 않는 고혈압 혹은 뇨 저류가 있는 환자에게 사용되어서는 안된

다. 저혈압 치료 시 부작용으로 나타나는 누운 자세 고혈압은 치료적 중재에서 제한점이다. 누운 자세 고혈압이 있다면 취침 시 머리는 10-20도 정도 올리는 것이 뇌를 보호할 수 있으며, 자기 전 네 시간 이내에는 복용을 피하는 것이 권장된다.²⁹⁾

(3) 보조적 약물

Pyridostigmine, NSAIDs, caffeine 및 erythropoietin은 지속적인 증상이 있는 환자에서 일차 또는 이차 선택약물과 병용해 사용할 수 있다.

(가) Erythropoietin

제조합 인간 에리트트로포이에틴은 빈혈을 동반한 자율신경 실조증 환자에서 기립 시의 혈압을 상승시키고, 기립 내성 또한 향상시킨다.^{48),49)} 혈압의 상승은 적혈구 무게 증가 및 혈액 부피의 증가, 혈관 벽에 작용하는 신경 호르몬의 직·간접 효과로 인한 것이다.

에리트트로포이에틴은 낮은 혈청 에리트트로포이에틴 수치를 보이는 빈혈을 동반한 모든 기립성 저혈압 환자에게 투여해야 한다. 제조합 인간 에리트트로포이에틴인 epoetin alpha는 피하주사나 정맥 내 주사가 가능하며, 25-75 units/kg의 용량으로 일주일에 세 번 헤마토크리트가 정상수준에 도달할 때까지 투여한다. 이후 낮은 용량(25 units/kg, 일주일에 세 번)으로 유지할 수 있다. 철분 보충제 또한 필요하며, 특히 헤마토크리트가 상승하는 시기에는 더욱 필요하다.

(나) 카페인(Caffeine)

Methylxanthine인 카페인을 혈관을 확장시키는 아데노신 수용체를 차단함으로써 혈압 상승의 효과를 가진다. 카페인은 자율신경 실조증 환자의 기립성 저혈압 뿐만 아니라 식후 저혈압에도 효과가 있다. 용량은 100-250 mg씩 하루 세 번 식사와 함께 복용하며, 정제(tablets)나 카페인이 함유된 음료(각각 50-85 mg의 카페인이 함유된 커피 한 잔과 차 한 잔, 총 두 잔 섭취)로 섭취할 수 있다.⁵⁰⁾

(다) Pyridostigmine

아세틸콜린은 자율신경에서의 신경전달물질이다. 따

라서 아세틸콜린에스테라아제 저해제는 신경전달을 향상시키고 신경절후 교감신경의 노르에피네프린 방출을 증가시켜 기립성 저혈압 증상을 개선한다. 신경절후 교감신경은 주로 기립 스트레스에 의해 활성화되기 때문에 아세틸콜린에스테라아제 저해제는 midodrine이나 다른 교감신경 효능제의 부작용인 누운 자세 고혈압을 유발하지 않고 기립성 저혈압을 완화할 수 있다. Pyridostigmine 30 mg씩 하루 세 번의 용량으로 시작하며, 최대 90 mg씩 하루 세 번까지 증량할 수 있다.

(라) NSAIDs

NSAIDs는 단독요법으로는 효과가 없으며, fludrocortisone이나 교감신경 효능제와 병용해 사용할 수 있다. NSAIDs는 순환하는 프로스타글란딘과 아라키돈산 유도체의 혈관확장효과를 제한하는 역할을 한다. 또한 NSAIDs는 혈액 부피를 증가시키고, 노르에피네프린에 대한 혈관의 민감도를 향상시킨다.⁵⁰

(4) 3차 선택약물과 실험적인 약물

기립성 저혈압의 증상이 가끔씩 나타나는 환자의 경우 증상 개선을 위해 3차 선택약물이나 실험적인 치료법이 필요하다. 이런 약물로는 바소프레신 유사체 (vasopressin analogues), yohimbine, somatostatin, dihydroergotamine, 도파민 길항제(eg, metoclopramide), dihydroxyphenylserine, 모노아민 산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitors)가 있다. 베타 차단제와 clonidine은 권장되지 않는다.

- 바소프레신 유사체 - 기립성 저혈압에서의 효과는 제한적이며, V1 수용체 효능제와 V2 수용체 효능제가 모두 사용된다. 서 있을 때 바소프레신 분비 감소로 인해 자율신경 실조증이 유발되는 환자에서 바소프레신에 대한 민감도를 향상시킨다. Desmopressin(dDAVP)은 집합관의 V2 수용체에 작용하나, V1 수용체의 혈관수축효과는 없다. 비강 또는 구강으로 투여하며, 야간 노와 야간의 체중감소를 방지하고 아침 기립 시의 혈압 강하를 줄이는 효과가 있다.⁵⁰ 저나트륨혈증 발생 시 투여를 중단한다.

V1 효능제로는 lysine-vasopressin 비강 스프레

이와 triglycyl-lysine vasopressin 근육 내 주사가 있으며 직접적인 혈압상승효과가 있다.⁵⁰ 그러나 V1 효능제에 대한 대조 임상시험이 수행된 적이 없어 사용이 권장되지 않는다.

- Yohimbine - 중추 활성화의 선택적 알파-2 길항제로서 중추와 전신냅스 알파-2 수용체를 차단해 원심성 교감신경계의 활성을 높인다. 부작용으로는 불안, 진전, 심계항진, 설사, 누운 자세 고혈압이 있다.
- Somatostatin - 위장관 펩티드의 분비를 저해해 위장 및 위장관 호르몬 반응을 감소시킬 뿐만 아니라 심박출량을 증가시키고 전완과 내장의 혈관저항을 높인다. Octreotide의 피하투여 용량은 25-200 mcg이며, 오심과 복부경련의 부작용이 있다.
- Dihydroergotamine - 맥각 알칼로이드로 알파-아드레날린 수용체와 상호작용해 정맥을 선택적으로 수축하는 효과가 있다. 그 결과 기립성 저혈압 환자에서 말초혈관저항의 증가 없이 정맥환류를 늘린다. 정맥 및 근육투여가 가능하나 경구 생체이용률은 낮아 경구 투여 시 효과가 일정하지 않다.⁵⁰
- Dihydroxyphenylserine - amino acid norepinephrine의 합성 전구체로, L-amino acid decarboxylase에 의해 탈카르복시화되어 노르에피네프린으로 전환된다. 노르에피네프린이 기립시의 혈압 유지에 중요한 역할을 한다는 점과, 파킨슨병에서 전구체 치료가 성공적으로 수행된다는 점이 신경인성 기립성 저혈압 치료에 L-dihydroxyphenylserine(DOPS, droxidopa)를 사용하는 근거가 된다. Droxidopa는 파킨슨병, 다계통 위축, 순수성 자율신경 실조증 등과 관련한 기립성 저혈압 치료에 FDA 승인을 받았으나, 누운 자세 고혈압을 유발할 수 있다는 블랙박스 경고를 표시해야 한다.
- 도파민 길항제 - metoclopramide와 domperidone은 만성 기립성 저혈압에 효과가 있다.⁵⁰ 이들 약물은 도파민의 혈관확장효과와 나트륨 이뇨효과를 저해하며, 절전신경의 억제성 도파민 수용체를 차단해 노르아드레날린 방출을 증가시킨다. 도파민 길항제는 파킨슨병 환자에서 금기이며, 지

발성 운동장애 및 다른 추체외로 부작용은 장기사용을 제한한다.

누운 자세 고혈압(Supine hypertension)

기립성 저혈압 환자들의 공통적인 문제는 누운 자세 고혈압의 병존이다. 고혈압 치료에 효과적인 약물은 기립성 저혈압을 악화시킬 수 있는 반면, 기립성 저혈압의 치료는 누운 자세 고혈압을 유발할 수 있다. 이 같은 환자에서 최상의 방법은 최대한 비약물요법으로 치료하고, 누운 자세 고혈압을 유발할 수 있는 약물은 환자가 기립성 저혈압으로 인해 거동이 불편하지 않을 정도로만 사용하는 것이다.

만성 자율신경 실조증 환자의 누운 자세 고혈압은 말단 장기손상을 유발할 수 있다.^{56),57)} 치료를 필요로 하는 혈압 수치는 불분명하다.

체계적으로 고찰된 누운 자세 고혈압의 치료법은 없다. 누운 자세 고혈압을 완화하기 위해 환자들은 낮 동안 누워있는 것을 피해야 하며, 피곤하다면 앉은 자세에서 휴식을 취해야 한다. 밤에는 상반신을 45도 일으킨 반좌위로 취침한다. 야간의 누운 자세 고혈압 치료를 위한 전략으로 nitroglycerin 경피 패취제(0.025-0.1 mg/hour)가 있다. 이는 아침에 깨어 기립하기 전 때야 한다.^{58),59)} Captopril이나 hydralazine 같이 단시간 작용하는 항고혈압 약물을 투여할 수도 있다.³⁰⁾ 그러나 일부 환자에서 현저한 저혈압이 발생할 수 있어 환자 개별적인 용량조절이 필요하다. 환자들은 기립성 저혈압이 악화돼 실신이나 낙상이 발생하지 않도록 밤에 일어나야 할 일이 있을 때는 극히 주의해야 한다.

참고문헌

- 1) Stevens M.J., Edmonds M.E., Mathias C.J., Watkins P.J. Disabling postural hypotension complicating diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 1991;8(9):870
- 2) Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B., et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syn-

- drome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69-72
- 3) Kaufmann H. Neurally mediated syncope and syncope due to autonomic failure: differences and similarities. *J Clin Neurophysiol.* 1997;14(3):183
- 4) Téllez M.J., Norcliffe-Kaufmann L.J., Lenina S., et al. Usefulness of tilt-induced heart rate changes in the differential diagnosis of vasovagal syncope and chronic autonomic failure. *Clin Auton Res.* 2009;19(6):375
- 5) Metzler M., Duerr S., Granata R., et al. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology, evaluation, and management. *J Neurol.* 2013;260(9):2212
- 6) Kaufmann H., Biaggioni I. Autonomic failure in neurodegenerative disorders. *Semin Neurol.* 2003;23(4):351
- 7) Klein C.M., Vernino S., Lennon V.A., et al. The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Ann Neurol.* 2003;53(6):752
- 8) Vernino S., Sandroni P., Singer W., Low P.A. Invited Article: Autonomic ganglia: target and novel therapeutic tool. *Neurology.* 2008;70(20):1926
- 9) DiBona G.F. Renal neural activity in hepatorenal syndrome. *Kidney Int.* 1984;25(5):841
- 10) GILL J.R. Jr, MASON D.T., BARTTER F.C. ADRENERGIC NERVOUS SYSTEM IN SODIUM METABOLISM: EFFECTS OF GUANETHIDINE AND SODIUM-RETAINING STEROIDS IN NORMAL MAN. *J Clin Invest.* 1964;43:177
- 11) Perlmutter L.C., Sarda G., Casavant V., Mosnaim A.D. A review of the etiology, associated comorbidities, and treatment of orthostatic hypotension. *Am J Ther.* 2013;20(3):279
- 12) Tonkin A.L., Wing L.M. Effects of age and isolated systolic hypertension on cardiovas-

- cular reflexes. *J Hypertens.* 1994;12(9):1083
- 13) Huang C.C., Sandroni P., Sletten D.M., et al. Effect of age on adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in normal subjects. *Muscle Nerve.* 2007;36(5):637
 - 14) Khurana R.K. Coat-hanger ache in orthostatic hypotension. *Cephalalgia.* 2012;32(10):731-7
 - 15) Robertson D., Kincaid D.W., Haile V., Robertson R.M. The head and neck discomfort of autonomic failure: an unrecognized aetiology of headache. *Clin Auton Res.* 1994;4(3):99-103
 - 16) Bleasdale-Barr K.M., Mathias C.J. Neck and other muscle pains in autonomic failure: their association with orthostatic hypotension. *J R Soc Med.* 1998;91(7):355-9
 - 17) Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* 1996;6(2):125
 - 18) Benrud-Larson L.M., Dewar M.S., Sandroni P, et al. Quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(6):531
 - 19) Rutan G.H., Hermanson B., Bild D.E., et al. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension.* 1992;19(6 Pt 1):508
 - 20) Galizia G., Convertino G., Testa G., et al. Transient ischemic attack caused by delayed orthostatic hypotension in an elderly hypertensive patient. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12(3):565-7
 - 21) Luukinen H., Koski K., Laippala P., Airaksinen K.E. Orthostatic hypotension and the risk of myocardial infarction in the home-dwelling elderly. *J Intern Med.* 2004;255(4):486-93
 - 22) de la Iglesia B., Ong A.C., Potter J.F., et al. Predictors of orthostatic hypotension in patients attending a transient ischaemic attack clinic: database study. *Blood Press.* 2013;22(2):120-7
 - 23) Kaplan N.M. The promises and perils of treating the elderly hypertensive. *Am J Med Sci.* 1993;305(3):183
 - 24) Gupta V., Lipsitz L.A. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2007;120(10):841
 - 25) Sathyapalan T., Aye M.M., Atkin S.L. Postural hypotension. *BMJ.* 2011;342:d3128
 - 26) Shannon J.R., Diedrich A., Biaggioni I., et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med.* 2002;112(5):355
 - 27) Young T.M., Mathias C.J. The effects of water ingestion on orthostatic hypotension in two groups of chronic autonomic failure: multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(12):1737
 - 28) Humm A.M., Mason L.M., Mathias C.J. Effects of water drinking on cardiovascular responses to supine exercise and on orthostatic hypotension after exercise in pure autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(10):1160
 - 29) Raj S.R., Coffin S.T. Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;55(4):425-33
 - 30) Nwazue V.C., Raj S.R. Confounders of vasovagal syncope: orthostatic hypotension. *Cardiol Clin.* 2013;31(1):89-100
 - 31) Fedorowski A., Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med.* 2013;273(4):322-35
 - 32) Shibao C., Lipsitz L.A., Biaggioni I. ASH

- position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2013;15(3):147-53
- 33) Lanier J.B., Mote M.B., Clay E.C. Evaluation and management of orthostatic hypotension. *Am Fam Physician*. 2011;84(5):527-36
 - 34) Jansen R.W., Lipsitz L.A. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med*. 1995;122(4):286
 - 35) Lipsitz L.A., Nyquist R.P. Jr, Wei J.Y., Rowe J.W. Postprandial reduction in blood pressure in the elderly. *N Engl J Med*. 1983;309(2):81
 - 36) Mills P.B., Fung C.K., Travlos A., Krassioukov A. Nonpharmacologic management of orthostatic hypotension: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(2):366-375
 - 37) Logan I.C., Witham M.D. Efficacy of treatments for orthostatic hypotension: a systematic review. *Age Ageing*. 2012;41(5):587-94
 - 38) Schoffer K.L., Henderson R.D., O' Maley K., O' Sullivan J.D. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(11):1543-9
 - 39) Low P.A., Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol*. 2008;7(5):451
 - 40) Campbell I.W., Ewing D.J., Clarke B.F. 9-Alpha-fluorohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1975;24(4):381
 - 41) Davies I.B., Bannister R.G., Sever P.S., Wilcox C.S. Fludrocortisone in the treatment of postural hypotension: altered sensitivity to pressor agents [proceedings]. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;6(5):444P
 - 42) Chobanian A.V., Volicer L., Tiffet C.P., et al. Mineralocorticoid-induced hypertension in patients with orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 1979;301(2):68
 - 43) Davies B., Bannister R., Sever P. Pressor amines and monoamine-oxidase inhibitors for treatment of postural hypotension in autonomic failure. Limitations and hazards. *Lancet*. 1978;1(8057):172
 - 44) Ghrist, D.G., Brown, G.E. Postural hypertension with syncope: Its successful treatment with ephedrine. *Am J Med Sci*. 1928;175:336
 - 45) Biaggioni I., Onrot J., Stewart C.K., Robertson D. The potent pressor effect of phenylpropanolamine in patients with autonomic impairment. *JAMA*. 1987;258(2):236
 - 46) Kaufmann H., Brannan T., Krakoff L., et al. Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist (midodrine). *Neurology*. 1988;38(6):951
 - 47) Izcovich A., González Malla C., Manzotti M., et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology*. 2014;83(13):1170-7
 - 48) Hoeldtke R.D., Streeten D.H. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med*. 1993;329(9):611
 - 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(4):211
 - 50) Onrot J., Goldberg M.R., Biaggioni I., et al. Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failure. Therapeutic implications for postprandial hypotension.

- N Engl J Med. 1985;313(9):549
- 51) Kochar M.S., Itskovitz H.D. Treatment of idiopathic orthostatic hypotension (Shy-Drager syndrome) with indomethacin. *Lancet*. 1978;1(8072):1011
 - 52) Mathias C.J., Fosbraey P., da Costa D.F., et al. The effect of desmopressin on nocturnal polyuria, overnight weight loss, and morning postural hypotension in patients with autonomic failure. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6543):353
 - 53) Kochar M.S. Hemodynamic effects of lysine-vasopressin in orthostatic hypotension. *Am J Kidney Dis*. 1985;6(1):49
 - 54) Jennings G., Esler M., Holmes R. Treatment of orthostatic hypotension with dihydroergotamine. *Br Med J*. 1979;2(6185):307
 - 55) Lopes de Faria S.R., Zanella M.T., Andriolo A., et al. Peripheral dopaminergic blockade for the treatment of diabetic orthostatic hypotension. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44(6):670
 - 56) Sandroni P., Benarroch E.E., Wijdicks E.F. Caudate hemorrhage as a possible complication of midodrine-induced supine hypertension. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(12):1275
 - 57) Kaufmann H. Primary autonomic failure: three clinical presentations of one disease? *Ann Intern Med*. 2000;133(5):382-4
 - 58) Shannon J., Jordan J., Costa F., et al. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension*. 1997;30(5):1062
 - 59) Jordan J., Shannon J.R., Pohar B., et al. Contrasting effects of vasodilators on blood pressure and sodium balance in the hypertension of autonomic failure. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(1):35