



Postoperative orthostatic intolerance: a common perioperative problem with few available solutions

Øivind Jans, MD, PhD · Henrik Kehlet, MD, PhD

Received: 23 June 2016/Revised: 18 July 2016/Accepted: 25 August 2016/Published online: 14 September 2016
© Canadian Anesthesiologists' Society 2016

Over the past decade or so, several procedure-specific Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs have been documented to have beneficial effects, including reduced length of stay (and fewer medical complications) without increasing hospital readmission rates. Early mobilization has been a key element in the multimodal concept of fast-track surgery and ERAS programs, with subsequent positive effects on pulmonary and thromboembolic complications and avoidance of loss of muscle function through immobility. Although postoperative orthostatic intolerance (OI), characterized by symptoms of dizziness, nausea, vomiting, blurred vision, or syncope during sitting or standing,¹ is a well-known clinical problem that can delay early mobilization, relatively few data are available on its mechanism and possible treatment. Consequently, the aim of this freestanding editorial is to provide an update and perspective on the current knowledge regarding the pathogenesis and mechanisms of OI and potential future treatment strategies.

Prevalence and mechanisms

Although reports have indicated that OI was not a problem after relatively minor surgery (e.g., mastectomy),² prospective studies of major surgery have reported that

OI is a common problem during early postoperative mobilization, with a prevalence of 42–50%.^{3,4} Retrospective studies with less well-defined mobilization protocols have reported an OI prevalence in the range of 12–60% across surgical procedures.^{5–7}

The few existing studies with detailed recordings of hemodynamic changes during early postoperative mobilization and with a preoperative control—i.e., in prostatectomy and total hip arthroplasty (THA)—suggest that orthostatic hypotension (OH) with a concomitant decrease in cerebral perfusion is the main mechanism for the OI symptoms experienced in most cases.^{3,4,8} Furthermore, the results from these studies suggest that OH is caused by a postoperative attenuated postural vasopressor response during early mobilization. Thus, in both prostatectomy and THA patients, the normal increase in total peripheral resistance during postural change was impaired compared with a preoperative evaluation.^{3,4} In a separate study in 42 prostatectomy patients, norepinephrine concentrations were measured during early mobilization, and the increase in norepinephrine during transition from supine to standing was impaired during early postoperative mobilization in OI patients. This suggests an attenuated vasopressor response compared with preoperative levels.⁸ Finally, a secondary analysis of heart rate variability between pre- and early postoperative mobilization in 23 THA patients found autonomic dysregulation during early mobilization. When compared with the preoperative evaluation, there was a paradoxical shift towards increased vagal activity with movement from the supine to the standing position in OI patients six and 24 hr postoperatively.⁹ Thus, a state of impaired cardiovascular regulation and autonomic dysfunction may be present in the early postoperative period with undesirable consequences for orthostatic competence. Nevertheless,

Ø. Jans, MD, PhD · H. Kehlet, MD, PhD (✉)
Section of Surgical Pathophysiology 4074, Copenhagen
University Hospital, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9,
2100 Copenhagen, Denmark
e-mail: henrik.kehlet@regionh.dk

Ø. Jans, MD, PhD · H. Kehlet, MD, PhD
The Lundbeck Foundation Centre for Fast-Track Hip and Knee
Arthroplasty, Copenhagen, Denmark

these factors are likely only part of the process involved in OI, and the exact underlying pathophysiology and predisposing factors have yet to be fully established.

Predisposing factors

The pathophysiology behind OI is likely multifactorial, and proposed predisposing factors can be categorized as patient-related factors, the role of the anesthesia and analgesic regimen, and the nature of the surgical procedure itself (Figure).

Patient-related factors

Despite OI being established as a common postoperative problem after major surgery, surprisingly few studies have evaluated possible risk factors for developing OI during early postoperative mobilization.

Existing prospective studies using standardized mobilization protocols did not focus on predisposing patient-related factors.^{2-4,8} Nevertheless, three retrospective studies evaluated the influence of age and sex on the risk of OI in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) ($n = 236$), gastrectomy ($n = 175$), and gynecological laparoscopic surgery ($n = 195$).⁵⁻⁷ Although these studies did not include a well-defined mobilization procedure, a multivariate analysis found female sex to be an independent risk factor for OI in VATS and gastrectomy.^{5,7}

Chronic preexisting OH increases with advancing age¹⁰ and can obviously contribute to an increased risk of early postoperative OH and OI. That said, age was found to be a risk factor for OI only in VATS and not in gastrectomy or gynecological laparoscopy procedures.^{5,6}

Several antihypertensive agents are known to cause OH; therefore, patients taking single or multiple

antihypertensive agents with potential effects on cardiovascular regulatory functions have a theoretical increased risk of developing OH and OI in the early postoperative period.¹¹ Nevertheless, the role of these agents in the risk of developing OH and OI during early postoperative mobilization has not been specifically studied.

The role of anesthesia and analgesic technique

A high prevalence of OI during early postoperative mobilization has been established after major surgery in patients receiving either general anesthesia (GA)^{3,8} or spinal anesthesia (e.g., THA).^{4,12} Although there is a lack of studies directly comparing the effect of the anesthesia technique on OI or OH as a primary outcome, two studies with 120 THA and 120 total knee arthroplasty (TKA) patients compared GA using total intravenous anesthesia vs spinal anesthesia. The study results showed that more patients in the GA group were able to walk five metres six hours after surgery and that fewer patients in the GA group reported dizziness (i.e., symptomatic OH)^{13,14} despite similar or slightly lower use of patient-controlled analgesia (PCA) opioids in the spinal group. Nevertheless, the use of larger doses of opioids may potentially cause OH as they have vagotonic effects and have been shown to dampen efferent baroreflex activity.^{15,16} Consequently, postoperative opioid administration may contribute to OH/OI. In a retrospective study of 175 gastrectomy patients using fentanyl administered as PCA for postoperative pain relief, the total opioid dose administered was associated with OI in a multivariate analysis.⁶ Nevertheless, in a smaller but detailed THA study using multimodal opioid-sparing analgesia, the rescue opioid dose did not differ between orthostatic tolerant and intolerant patients.⁴

Major vs minor surgery

In addition to patient- and anesthesia-related factors, the nature of the surgical procedure may be an important factor in the pathogenesis of OI. For example, six hours following surgery using the same short-acting intravenous anesthetic agents, a high prevalence of OI with impaired postoperative arterial pressure responses to mobilization was found after THA in the spinal anesthesia group and after prostatectomy in the GA group,^{3,8} but not after mastectomy in the GA group.² Furthermore, it has been shown that induced inflammation by lipopolysaccharide injection in healthy volunteers may cause a central downregulation of sympathetic vasomotor tone.¹⁷ Therefore, we speculate that the magnitude of the surgical procedure and the resulting postsurgical

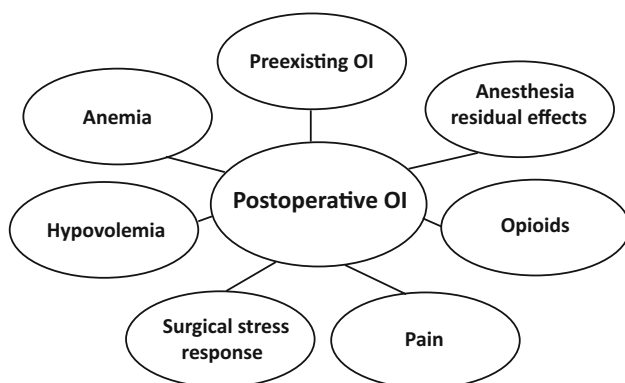


Figure Proposed mechanisms for postoperative orthostatic intolerance (OI)
Mécanismes proposés pour expliquer l'intolérance orthostatique (IO) postopératoire

inflammatory responses represent an important pathogenic mechanism for the impaired postural pressure responses observed during early mobilization after surgery. Nevertheless, further studies are needed with systematized evaluations of the impact of postsurgical inflammation on autonomic cardiovascular reflexes and postural blood pressure regulation in relation to early mobilization. In addition, other potential mechanisms, such as acute postoperative anemia causing dizziness or pain-induced vagal reflexes, might contribute to OI but have yet to be evaluated (Figure).

Interventions to reduce postoperative OI

Two randomized-controlled trials (RCT) have evaluated interventions aimed at preventing OI during early postoperative mobilization.^{8,12} One study of 42 patients undergoing radical prostatectomy under GA evaluated whether intra- and postoperative goal-directed fluid therapy (GDT) would reduce the prevalence of OI during mobilization six hours after surgery compared with a standard fluid regimen. Study results showed that the prevalence of OI was not different in the GDT vs the standard fluid therapy group; consequently, avoiding potential hypovolemia by GDT may not prevent postoperative OI. In our own placebo-controlled RCT in 120 patients undergoing THA, we targeted the postoperative attenuated vasopressor response by administering midodrine hydrochloride, an oral alpha-1 agonist used in non-surgical patients with chronic OI/OH. In this study, midodrine (5 mg) was administered one hour prior to mobilization at six hours post-surgery and compared with placebo. Although the prevalence of OI was not significantly reduced with midodrine (risk ratio, 0.63; 95% confidence interval, 0.36 to 1.10; $P = 0.10$), further studies with higher dosing and earlier pre-mobilization administration may be warranted. Furthermore, targeting the postoperative inflammatory response with high-dose systemic glucocorticoids—which has shown to have some effect on reducing pain, opioid requirements, inflammatory response, and early fatigue after THA, TKA,^{18,19} and endovascular aortic aneurism repair—²⁰ could potentially reduce the incidence of OH and OI during early postoperative mobilization. Indeed, this is currently being studied in THA patients (www.ClinicalTrials.gov; registration no., NCT02445898).

Summary

There is a general clinical agreement that postoperative OI may hinder early mobilization, especially after major

operative procedures. Furthermore, OI may limit ERAS programs by prolonging hospital length of stay.⁸ An incomplete understanding of the mechanisms of OI and preventive strategies have limited progress in addressing this common postoperative problem. Strategies for future improvement should include studies on the effect of reducing the postoperative inflammatory response with high-dose steroids, the influence of anesthesia techniques on baroreflex function, further reduction in the use of perioperative opioids, and the potential preventive effect of different dosing regimens of alpha-1 agonists such as midodrine.

L'intolérance orthostatique postopératoire: malgré un problème périopératoire fréquent, peu de solutions

Au cours des dix dernières années, plusieurs programmes de Récupération rapide après la chirurgie (RRAC) ciblant une intervention en particulier ont montré des effets bénéfiques, notamment une réduction de la durée d'hospitalisation (et un nombre moindre de complications médicales) et ce, sans augmenter les taux de réadmission hospitalière. La mobilisation précoce est un élément fondamental du concept multimodal des programmes de chirurgie accélérée et de RRAC, ayant des effets positifs subséquents sur les complications pulmonaires et thromboemboliques et permettant d'éviter la perte de la fonction musculaire provoquée par l'immobilité. Bien que l'intolérance orthostatique (IO) postopératoire, qui se caractérise par des symptômes tels qu'étourdissements, nausées, vomissements, vision floue ou syncope en cas de mobilisation en position assise ou debout,¹ soit un problème clinique bien connu qui peut retarder la mobilisation précoce, il n'existe que peu de données s'attardant sur son mécanisme et les traitements potentiels. C'est pour cette raison que cet éditorial indépendant vise à présenter à la fois une mise à jour et une mise en perspective des connaissances actuelles concernant la pathogenèse et les mécanismes de l'IO, et à suggérer de potentielles stratégies thérapeutiques futures.

L'intolérance orthostatique, sa prévalence et ses mécanismes

Bien que plusieurs comptes rendus indiquent que l'IO ne constitue pas un problème après une chirurgie considérée comme relativement mineure (comme par ex. une

mastectomie),² des études prospectives portant sur des chirurgies majeures ont rapporté que l'IO était un problème fréquent pendant la mobilisation postopératoire précoce, atteignant une prévalence de 42-50 %.^{3,4} Des études rétrospectives, avec des protocoles de mobilisation moins bien définis, ont rapporté une prévalence d'IO de l'ordre de 12-60 % après une vaste gamme d'interventions chirurgicales.⁵⁻⁷

Quelques études ont examiné de façon détaillée les changements hémodynamiques pendant la mobilisation postopératoire précoce et comportent des données préopératoires de contrôle – dans des cas de prostatectomie et d'arthroplastie totale de la hanche (ATH) notamment. Ces études suggèrent que l'hypotension orthostatique (HO) accompagnée d'une réduction concomitante de la perfusion cérébrale constitue, dans la plupart des cas, le principal mécanisme sous-jacent aux symptômes d'IO ressentis.^{3,4,8} En outre, les résultats de ces études laissent penser que l'HO est provoquée par une atténuation de la réponse vasopresseuse posturale pendant la mobilisation précoce. Ainsi, tant chez les patients ayant subi une prostatectomie que ceux ayant subi une ATH, l'augmentation normale de la résistance périphérique totale pendant le changement de position était compromise comparativement à une évaluation préopératoire.^{3,4} Dans une autre étude portant sur 42 patients de prostatectomie, les concentrations de norépinéphrine ont été mesurées pendant la mobilisation précoce : l'augmentation de norépinéphrine observée pendant la transition d'une position allongée à une position verticale a été entravée, pendant la mobilisation postopératoire précoce, chez les patients atteints d'IO. Ainsi, on pense que la réponse vasopresseuse est atténuée par rapport à ses taux préopératoires.⁸ Enfin, dans une analyse secondaire de la variabilité de fréquence cardiaque entre la mobilisation préopératoire et postopératoire précoce chez 23 patients subissant une ATH, on a observé une dérégulation autonome pendant la mobilisation précoce. Par rapport à l'évaluation préopératoire, on a observé une transition paradoxale vers une activité vagale accrue lors du changement de la position allongée à debout chez les patients intolérants orthostatiques à six et 24 h après l'opération.⁹ Par conséquent, on pense qu'un état de régulation cardiovasculaire entravée et de dysfonctionnement autonome pourraient être présents en période postopératoire précoce, avec des conséquences indésirables sur la compétence orthostatique. Toutefois, il est probable que ces facteurs ne soient qu'une partie du processus de l'IO, et la physiopathologie sous-jacente précise et les facteurs prédisposant un patient à l'IO doivent encore être établis.

Facteurs prédisposants

La physiopathologie de l'IO est probablement multifactorielle, et les facteurs prédisposants suggérés peuvent être catégorisés selon qu'ils sont liés au patient, au rôle de l'anesthésie et du régime analgésique, ou à la nature de l'intervention chirurgicale en soi (illustration).

Les facteurs liés au patient

Malgré que l'IO soit clairement établie en tant que problème postopératoire fréquent après une chirurgie majeure, il n'existe que très peu d'études ayant évalué les facteurs de risque possibles d'une IO pendant la mobilisation postopératoire précoce.

Les études prospectives existantes ayant utilisé des protocoles de mobilisation standardisés ne se sont pas attardées sur les facteurs prédisposants liés au patient.^{2-4,8} Ceci étant dit, trois études rétrospectives ont évalué l'influence de l'âge et du sexe sur le risque d'IO chez les patients subissant une chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée (CTVA) ($n = 236$), une gastrectomie ($n = 275$), et une chirurgie gynécologique par laparoscopie ($n = 195$).⁵⁻⁷ Bien que ces études ne comprenaient pas de procédure de mobilisation bien définie, une analyse multivariée a démontré que le sexe féminin était un facteur de risque indépendant d'IO lors de CTVA et de gastrectomie.^{5,7}

L'hypotension orthostatique chronique préexistante augmente avec l'âge¹⁰ et peut évidemment contribuer à un risque accru d'OH et d'IO postopératoires précoces. Toutefois, on a observé que l'âge était un facteur de risque d'IO seulement dans les CTVA et non dans les cas de gastrectomie ou les interventions gynécologiques par laparoscopie.^{5,6}

Plusieurs agents antihypertensifs sont des déclencheurs connus d'HO; par conséquent, les patients prenant un ou plusieurs de ces agents ayant des effets potentiels sur les fonctions régulatrices cardiovasculaires courent, en théorie, un risque plus élevé d'HO ou d'IO en période postopératoire précoce.¹¹ Toutefois, le rôle de ces agents dans le taux de risque de manifester une HO ou une IO pendant la mobilisation postopératoire précoce n'a pas été spécifiquement examiné.

Le rôle de l'anesthésie et de la technique analgésique

Une forte prévalence d'IO pendant la mobilisation postopératoire précoce a été établie après une chirurgie majeure chez les patients recevant soit une anesthésie générale (AG)^{3,8} ou une rachianesthésie (par ex., en cas d'ATH).^{4,12} Bien qu'il n'existe pas d'étude comparant directement l'effet de la technique anesthésique sur l'IO ou

l'HO en tant que critère d'évaluation principal, deux études comprenant 120 patients ayant subi une ATH et 120 autres ayant subi une arthroplastie totale du genou (ATG) ont comparé l'AG réalisée à l'aide d'une anesthésie intraveineuse totale vs une rachianesthésie. Les résultats de cette étude ont démontré que davantage de patients du groupe AG étaient capables de marcher sur une distance de cinq mètres six heures après la chirurgie et qu'un nombre moins important de patients du groupe AG ont rapporté des étourdissements (c.-à-d. une HO symptomatique),^{13,14} malgré une utilisation semblable ou légèrement moindre d'opioïdes en analgésie contrôlée par le patient (ACP) dans le groupe rachianesthésie. Toutefois, l'utilisation de doses plus importantes d'opioïdes pourrait potentiellement provoquer une HO étant donné leurs effets vagotoniques; de plus, il a été démontré qu'ils réduisaient l'activité baroréflexe efférente.^{15,16} Ainsi, l'administration postopératoire d'opioïdes pourrait contribuer à l'HO/IO. Dans une étude rétrospective portant sur 175 patients ayant subi une gastrectomie sous fentanyl administré en ACP pour le soulagement de la douleur postopératoire, la dose totale d'opioïdes administrée était associée à l'IO dans une analyse multivariée.⁶ Cependant, dans une étude plus petite mais détaillée portant sur l'ATH et utilisant une analgésie multimodale à effet d'épargne opioïde, la dose d'opioïdes de sauvetage était semblable entre les patients tolérants et intolérants orthostatiques.⁴

Chirurgie majeure vs mineure

Outre les facteurs liés au patient et à l'anesthésie, la nature de l'intervention chirurgicale pourrait constituer un important facteur dans la pathogenèse de l'IO. Par exemple, six heures après différentes chirurgies utilisant les mêmes agents anesthésiques intraveineux à brève action, on a observé une forte prévalence d'IO accompagnée d'une atteinte de la réponse postopératoire de la tension artérielle à la mobilisation. Ces complications ont été observées après une ATH dans le groupe rachianesthésie, après une prostatectomie dans le groupe AG,^{3,8} mais *pas* après une mastectomie dans le groupe AG.² De plus, il a été démontré qu'une inflammation induite par l'injection de lipopolysaccharide chez des volontaires sains pourrait provoquer une régulation négative du tonus vasomoteur sympathique.¹⁷ Ainsi, nous spéculons que l'ampleur de l'intervention chirurgicale et les réponses inflammatoires post-chirurgicales qui en découlent représentent un important mécanisme pathogénique pour les réponses de tension posturale entravées manifestes pendant la mobilisation précoce

après une chirurgie. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer de façon systématique l'impact de l'inflammation post-chirurgicale sur les réflexes cardiovasculaires autonomes et la régulation de la tension artérielle posturale par rapport à la mobilisation précoce. En outre, d'autres mécanismes potentiels, comme une anémie postopératoire aiguë, provoquant des étourdissements et des réflexes vagues induits par la douleur, pourraient contribuer à l'IO, mais doivent encore être évalués (illustration).

Interventions pour réduire l'IO postopératoire

Deux études randomisées contrôlées (ERC) ont évalué des interventions visant à prévenir l'IO pendant la mobilisation postopératoire précoce.^{8,12} Une étude portant sur 42 patients subissant une prostatectomie radicale sous AG a cherché à savoir si une réanimation liquidienne ciblée per- et postopératoire réduirait la prévalence d'IO pendant la mobilisation six heures après la chirurgie par rapport à une thérapie liquidienne standard. Les résultats de l'étude ont montré que la prévalence d'IO était semblable dans les deux groupes; par conséquent, le fait d'éviter une hypovolémie potentielle en utilisant une réanimation liquidienne ciblée pourrait ne pas prévenir l'IO postopératoire. Dans notre ERC contrôlée par placebo et portant sur 120 patients subissant une ATH, nous avons ciblé la réponse vasopresseuse atténuée en postopératoire en administrant du chlorhydrate de midodrine, un agoniste alpha-1 oral utilisé chez les patients non chirurgicaux atteints d'IO/HO chronique. Dans cette étude, la midodrine (5 mg) a été administrée une heure avant la mobilisation, soit à six heures post-chirurgie, et comparée à un placebo. Bien que la midodrine n'ait pas réduit la prévalence d'IO de façon significative (risque relatif, 0,63; intervalle de confiance 95 %, 0,36 à 1,10; $P = 0,10$), d'autres études examinant des doses plus élevées et une administration pré-mobilisation plus hâtive pourraient être de mise. De plus, le ciblage de la réponse inflammatoire postopératoire à l'aide de fortes doses de glucocorticoïdes systémiques – dont les effets sur la réduction de la douleur, des besoins en opioïdes, de la réponse inflammatoire et de la fatigue précoce après une ATH et une ATG,^{18,19} et sur la réparation d'un anévrisme aortique endovasculaire,²⁰ ont été démontrés – pourrait potentiellement réduire l'incidence d'HO et d'IO pendant la mobilisation postopératoire précoce. En fait, une étude est actuellement en cours auprès de patients subissant une ATH (www.ClinicalTrials.gov; no. d'enregistrement, NCT02445898).

Résumé

Il existe un consensus clinique général quant au fait que l'IO postopératoire peut constituer un obstacle à la mobilisation précoce et ce, particulièrement après une intervention chirurgicale majeure. En outre, l'IO pourrait circonscrire les programmes de RRAC en prolongeant la durée d'hospitalisation.⁸ Une compréhension incomplète des mécanismes de l'IO et des stratégies de prévention a limité les progrès pour résoudre ce problème postopératoire fréquent. Les stratégies d'amélioration future devraient inclure des études sur l'effet d'une réduction de la réponse inflammatoire postopératoire à l'aide de stéroïdes à fortes doses, l'influence des techniques d'anesthésie sur la fonction baroréflexe, une plus grande réduction de l'utilisation d'opioïdes périopératoires, et l'effet préventif potentiel de différents régimes posologiques d'agonistes alpha-1 tels que la midodrine.

Funding The Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee Replacement (Grant number: R25-A2702).

Conflicts of interest None declared.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Hilary P. Grocott, Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Financement Le Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee Replacement (« Centre de la Fondation Lundbeck pour le remplacement accéléré de la hanche et du genou ») (numéro de bourse : R25-A2702).

Conflit d'intérêt Aucun.

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par Dr Hilary P. Grocott, rédacteur en chef, *Journal canadien d'anesthésie*.

References

1. Grubb BP. Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. *Circulation* 2005; 111: 2997-3006.
2. Muller RG, Bundgaard-Nielsen M, Kehlet H. Orthostatic function and the cardiovascular response to early mobilization after breast cancer surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104: 298-304.
3. Bundgaard-Nielsen M, Jorgensen CC, Jorgensen TB, Ruhnau B, Secher NH, Kehlet H. Orthostatic intolerance and the cardiovascular response to early postoperative mobilization. *Br J Anaesth* 2009; 102: 756-62.
4. Jans O, Bundgaard-Nielsen M, Solgaard S, Johansson PI, Kehlet H. Orthostatic intolerance during early mobilization after fast-track hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2012; 108: 436-43.
5. Park KO, Lee YY. Orthostatic intolerance ambulation in patients using patient controlled analgesia. *Korean J Pain* 2013; 26: 277-85.
6. Iwata Y, Mizota Y, Mizota T, Koyama T, Shichino T. Postoperative continuous intravenous infusion of fentanyl is associated with the development of orthostatic intolerance and delayed ambulation in patients after gynecologic laparoscopic surgery. *J Anesth* 2012; 26: 503-8.
7. Mizota T, Iwata Y, Daijo H, Koyama T, Tanaka T, Fukuda K. Orthostatic intolerance during early mobilization following video-assisted thoracic surgery. *J Anesth* 2013; 27: 895-900.
8. Bundgaard-Nielsen M, Jans O, Muller RG, et al. Does goal-directed fluid therapy affect postoperative orthostatic intolerance?: A randomized trial. *Anesthesiology* 2013; 119: 813-23.
9. Jans O, Brinth L, Kehlet H, Mehlsen J. Decreased heart rate variability responses during early postoperative mobilization - an observational study. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 120.
10. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2008; 18(Suppl 1): 8-13.
11. Hajjar I. Postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in the elderly patient: impact of antihypertensive medications. *Drugs Aging* 2005; 22: 55-68.
12. Jans O, Mehlsen J, Kjersgaard-Andersen P, et al. Oral midodrine hydrochloride for prevention of orthostatic hypotension during early mobilization after hip arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2015; 123: 1292-300.
13. Harsten A, Kehlet H, Toksvig-Larsen S. Recovery after total intravenous general anaesthesia or spinal anaesthesia for total knee arthroplasty: a randomized trial. *Br J Anaesth* 2013; 111: 391-9.
14. Harsten A, Kehlet H, Ljung P, Toksvig-Larsen S. Total intravenous general anaesthesia vs. spinal anaesthesia for total hip arthroplasty: a randomised, controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 59: 298-309.
15. Kienbaum P, Heuter T, Scherbaum N, Gastpar M, Peters J. Chronic mu-opioid receptor stimulation alters cardiovascular regulation in humans: differential effects on muscle sympathetic and heart rate responses to arterial hypotension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 363-9.
16. Chen A, Ashburn MA. Cardiac effects of opioid therapy. *Pain Med* 2015; 16(Suppl 1): S27-31.
17. Sayk F, Vietheer A, Schaaf B, et al. Endotoxemia causes central downregulation of sympathetic vasomotor tone in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: R891-8.
18. Lunn TH, Andersen LO, Kristensen BB, et al. Effect of high-dose preoperative methylprednisolone on recovery after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2013; 110: 66-73.
19. Lunn TH, Kristensen BB, Andersen LO, et al. Effect of high-dose preoperative methylprednisolone on pain and recovery after total knee arthroplasty: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2011; 106: 230-8.
20. de la Motte L, Kehlet H, Vogt K, et al. Preoperative methylprednisolone enhances recovery after endovascular aortic repair: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Surg* 2014; 260: 540-8; discussion 548-9.