

— 원저 —

심장신경성 실신 환자 대상 기립훈련 프로그램의 효과에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

김지수¹ · 이진영¹ · 류청¹ · 김정우¹ · 박선영¹ · 황정화¹ · 장연수²

¹세브란스 심장혈관병원 간호팀, ²연세대학교 간호대학

Effects of Tilt Training Program for Neurocardiogenic Syncope Patients: A Systematic Review & Meta-analysis

Kim, Ji-Su¹ · Lee, Jinyoung¹ · Ryou, Choung¹ · Kim, Jung Woo¹ · Park, Sun Young¹ · Hwang, Junghwa¹ · Jang, Yeonsoo²

¹Division of Nursing, Severance Cardiovascular Hospital, Seoul; ²College of Nursing, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose: This study was a systematic review to evaluate the effects and identify intervention protocol, measurement, and outcomes of tilt training program for neurocardiogenic syncope. **Methods:** 8 electronic databases were searched using keyword in English and Korean in June 2016. The risk of bias was assessed using Cochrane criteria and NECA's criteria was used for non-randomized controlled trial. For analysis of the data, a meta-analysis of the studies was performed. **Results:** Of 383 articles identified, 11 studies met inclusion criteria. The effect of tilt training on recurrence of syncope, recurrence of pre-syncope, result of follow up head-up-tilt test analyzed using meta-analysis with RevMan. 5 of studies which included randomized controlled trials testing of tilt training were used to estimate effect size of tilt training. Tilt training was favorably effective in reducing recurrence of syncope (n=260, OR=0.10, 95% CI: 0.02~0.57). **Conclusion:** There is limited evidence suggesting that tilt training may be effective in recurrent neurocardiogenic syncope.

Key words: Syncope, Neurocardiogenic syncope, Tilt training, Orthostatic training, Systematic review

서 론

실신은 뇌로 산소공급이 원활하지 않아 발생하는 일시적 의식상실을 말한다. 실신의 가장 흔한 형태는 신체 내부, 외부 자극에 대한 자율신경계의 과도한 반응에 의하여 나타나는 실신으로 혈관미주 신경성 실신 혹은 심장신경성 실신(neurocardiogenic syncope), 신경매개성 실신(neurally mediated syncope)으로 부르며, 전체 실신 환자의 37~51% 정도에 해당된다.^{1,2,3} 이러한 심장신경성 실신의 예후는 다수의 코호트 연구에서 사망률을 0%로 보고하고 있는 것처럼 대부분이 정상적인 심장상태에서 발생되므로 다른 실신보다는 양호

한 편이나, 재발을 자주 경험하게 된다.^{1,4} 기존의 연구에 따르면 약 35%의 심장신경성 실신 환자에게서 3년 이내 실신이 재발하며, 재발한 실신의 82%는 심장신경성 실신 진단 후 2년 내에 재발을 경험하게 된다.^{5,6} 또 다른 연구에서는 1년 내 5회 이상의 실신 경험이 있거나, 기간 상관없이 6회 이상의 실신 경험이 있는 대상자가 기립경사 검사에서 양성반응을 보이는 경우 50%의 추가적인 실신의 발생률을 확인할 수 있었다.^{7,8}

갑작스럽게 발생하는 심장신경성 실신 환자는 쓰러지면서 골절 등의 신체적 손상을 경험하거나 전신적인 충격으로 인해 삶의 질이 감소하게 된다. Kapoor 등⁹의 연구에서 심장신경성 실신 경험의 6%

주요어: 실신, 심장신경성 실신, 기립훈련, 체계적 문헌고찰

Address reprint requests to : Junghwa Hwang

Severance Cardiovascular Hospital, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-8390 E-mail: HWANGJH@yuhs.ac

투고일: 2017년 10월 15일 심사완료일: 2017년 11월 16일 게재확정일: 2017년 12월 12일

에서 골절과 자동차 사고와 같은 주요한 문제들을 동반하였으며, 29%에서는 경미한 부상(열상 및 타박상)을, 또한 재발성 실신 환자의 12%가 골절과 연조직 손상의 경험을 보고하였다. Linzer 등⁹⁾은 62명의 재발성 실신 환자에서 삶의 질을 확인한 결과 류마티스성 관절염, 요통, 정신 질환과 같은 만성 질환과 유사한 기능 장애 정도를 확인하였다. 또한 원인이 명확하지 않은 실신을 경험하는 136명의 환자를 대상으로 한 Rose 등⁷⁾의 연구에서는 움직임, 일상활동, 자가 관리, 통증/불편감, 불안/우울의 5가지 삶의 질 영역을 확인한 결과, 5가지 영역의 지표가 모두 일반인보다 낮은 것으로 나타났다. 또한 실신 빈도와 전반적인 건강인식 간에 유의한 음의 상관관계가 있었다.

또한 심장신경성 실신이 재발함에 따라 병원 내원이나 입원이 증가하고 이에 따른 추가적인 의료비용이 발생하게 된다. 우리나라의 통계자료는 없지만, 미국의 메디케어 자료를 활용한 연구에 따르면, 1993년 미국에서 실신으로 인한 병원への 입퇴원이 193,164건으로 추산되었다.¹⁰⁾ 또한 처음으로 실신이 발생한 경우 평균 입원 치료비용이 4,132달러였지만, 실신의 재발로 재입원한 경우 평균 입원 치료비용이 5,281달러로 증가하였다.

심장신경성 실신의 위험요인으로는 45세 이상의 연령, 울혈성 심부전, 심실성 부정맥의 병력, 비정상적인 심전도의 4가지 요인이 확인되었지만 상관성이 높지 않은 편이다. 기립경사 검사(Head-up tilt test)를 통해 심장신경성 실신 확진 후에는 실신의 재발 방지를 위해 필요시에는 일시적으로 약물치료를 하지만,^{7,11)} 전조증상이 뚜렷하지 않은 질병의 특성으로 인해 재발을 방지하는 것이 쉽지 않고 대부분의 환자들은 특별한 처치 없이 일상생활로 복귀하게 된다.

이러한 실신의 재발을 줄이기 위한 비약물적인 전략으로 미국 심장학회와 유럽 심장학회에서는 기립훈련(tilt training)을 제시하고 있다.^{12,13)} ‘Tilt training’, ‘Orthostatic training’, ‘Standing training’ 등으로 불리는 기립훈련은 두 발을 모으고 벽에서 15 cm 가량 앞에 서서 벽에 등을 기대어 서는 자세를 한번에 30분씩, 하루에 1번 혹은 프로토콜에서 명시하는 횟수대로 10~12주간 유지함으로써 안전한 환경에서 중력이라는 자극에 장기간에 걸쳐 반복적으로 노출하는 것이다. 기립훈련은 기립경사 테이블을 이용하여 반복적으로 기울이거나,^{14,15)} 스스로 벽에 서있는 형태로 수행할 수 있다.¹⁶⁾ 프로그램을 병원 환경 뿐 아니라 가정환경에서도 진행할 수 있다는 장점이 있다. 이러한 기립훈련은 Baroreceptor reflex 민감성을 안정화시키고¹⁷⁾, 교감신경 균형의 증가¹⁸⁾, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템¹⁹⁾과 혈관의 신경성 반응을 증가시켜¹⁴⁾ 규칙적인 프로토콜 수행 시 심장신경성 실신 환자 특히 혈관미주신경성 실신 환자에게 실신의 재발 방지 효과가 있는 중재 프로그램이다.²⁰⁾ 현재까지 여러 연구를 통해 기립훈련의 효과가 제시되고 있으며, 가이드라인에서 기립훈련을

권고하고 있음에도 불구하고 임상현장에서 환자 대상으로 프로그램의 적용이 원활히 되고 있지 않다. 또한 심장신경성 실신 환자 대상의 간호학 연구 역시 매우 부족한 현실이다.²¹⁾

이에 본 연구는 체계적 문헌고찰을 통해서 심장신경성 실신 대상자에게 적용한 기립훈련 프로그램의 효과를 평가하기 위한 것으로 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 심장신경성 실신 환자에게 적용된 기립훈련 프로그램의 구체적인 중재방법과 결과변수 및 효과를 확인한다.

둘째, 실험연구에서 기립훈련 프로그램이 심장신경성 실신 환자의 실신 재발에 미치는 정량적 효과를 분석하고 평가한다.

연구 방법

1. 연구설계

본 연구는 심장신경성 실신 환자에게 적용한 기립훈련 프로그램의 효과를 분석하기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구이다.

2. 문헌의 선정 및 배제기준

본 연구는 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) 그룹이 제시한 체계적 문헌고찰 보고지침 및 한국보건의료연구원의 체계적 문헌고찰 매뉴얼에 따라 수행되었다.^{22,23)} 본 연구의 자료 선정기준은 PICOTS-SD (Participants, Intervention, Comparisons, Outcomes, Timing of outcome, Setting, Study Design) 기준에 맞추어 다음과 같이 논문의 선정기준을 선정하였다. 1) 연구참여자(P)는 심장신경성 실신 환자를 대상으로 한 논문을 대상으로 하였다. 2) 중재방법(I)은 기립훈련 프로그램으로써 심장신경성 실신 환자에게 기립훈련 프로그램을 단독으로 적용하였거나, 기립훈련 프로그램이 주된 중재로 적용한 논문을 선정 대상으로 하였다. 기립훈련을 적용한 문헌수가 한정적인 상황이라 프로그램 제공자 및 제공 형태, 프로그램 적용 기간 등에는 제한을 두지 않았다. 3) 비교중재(C)는 없다. 4) 중재결과(O)는 1차 결과변수로서 실신 재발과 pre-syncope 재발로 설정하였고, 2차 결과변수로 추적 기립경사 검사 상 양성반응을 설정하였다. 5) 시점(T)은 중재 전후와 추후 추적 기간 모두 포함하였고, 6) 세팅(S)은 입원 및 외래 혹은 퇴원 후 프로그램 모두 포함하였다. 7) 연구설계(SD)는 무작위대조(Randomized Controlled Trial [RCT]) 연구, 비무작위대조(Non-Randomized Controlled Trial [NRCT]) 연구, 단일군 실험연구를 포함시켰다. 연구 전문을 확보할 수 있는 연구를 포함하였으며 학술지에

제재된 논문과 한국어와 영어로만 작성된 논문을 포함하였다. 연구에 참여한 연구대상자 수를 제한하지 않았으며, 배제기준은 통계량을 보고하지 않은 연구, 연구 초록만 발표된 연구, 고찰 연구, 동물 실험연구, 증례보고 연구, 질적 연구 등이었다.

3. 문헌 검색 및 자료 선정

1) 문헌 검색

논문 선택을 위하여 2016년 6월까지 발행된 논문들을 기준으로 국내외 전자 데이터베이스를 활용하여 출판된 학술지 논문을 검색하였다. 검색에 활용한 국외 전자데이터베이스는 Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL이었고, 국내 전자데이터베이스는 KoreaMed, KISS(한국학술정보), RISS(한국교육학술정보원), KMBASE(한국의학논문데이터베이스)이었다. 또한 검색된 논문의 참고문헌 리스트를 활용하여 수기 검색을 수행하였다. 검색기간은 2016년 6월 24일부터 7월 14일까지였다.

국외 데이터베이스는 검색의 민감도를 높이기 위하여 MeSH 구조를 기본으로 유의어와 대안어를 확인하였고 도서관 사서에게 검색어에 대한 자문을 구하였다. 문헌 검색은 PICO의 P(대상자) AND I(중재)를 조합하여 구성하였다. 연구대상인 실신에 해당되는 검색어로는 심장신경성 실신 등을 통칭하는 'syncope'으로 설정하였고, 중재인 기립훈련은 'tilt training', 'orthostatic training', 'standing training'을 조합하였다. 국내 데이터베이스에 대한 검색에서는 '실신'의 주요어를 사용하여 문헌을 검색하였다.

2) 문헌 선정

문헌의 선정과정은 The PRISMA Statement에서 제시한 검색(identification), 선별(screening), 선정(eligibility), 포함(included) 4단계 과정으로 이루어졌다. 첫 단계에서 각종 데이터베이스를 활용하여 총 383편이 검색되었다. 검색 문헌을 ENDNOTE와 수기 검색을 통해 중복 검색된 자료를 배제한 총 192편을 중심으로 연구 제목과 초록을 고찰하였다. 고찰 결과 심장신경성 실신 대상자가 아닌 연구 44편, 기립훈련에 해당하지 않는 연구 27편, Clinical instruction 10편, 본 연구목적과 무관한 연구 42편, 학술대회 초록 5편이 포함된 것으로 나타나 이를 제외한 54편의 연구가 일차로 걸러졌다. 54편의 연구를 대상으로 본문을 고찰한 결과 본 연구의 목적과 관련이 없는 연구 1편, 전문 확보가 어려운 연구 6편을 제외하고, 전문 확보 후 고찰 결과 비 실험연구 27편, case report 10편의 연구가 제외되었다. 따라서 고찰 가능한 것으로 선정된 연구는 총 11편이 체계적 문헌 고찰을 위해 최종 선택되었다(Figure 1). 논문 선정 과정은 2인의 연구자들에 의해 독립적으로 수행되었고, 의견의 불일치가 있는 경우

합의점을 찾을 때까지 여러 차례에 걸친 연구 회의를 통해 연구자들이 해당 연구에 대해 교차 검토하였다.

3) 자료 추출 및 수집

자료 추출은 문헌들로부터 자료를 수집할 수 있는 기본양식을 개발하여 사용하였는데 이러한 기본양식이 자료를 수집하는데 있어 적절한지를 확인할 필요가 있었다. 이를 위해 자료수집에 앞서 2명의 연구자가 3편의 연구를 선택하여 기본양식을 사용하여 개별적으로 자료를 수집한 후 수집된 자료들에 대해 교차 확인함으로써 양식의 적절성을 사전 검토하였다. 자료수집은 연구자들 사이에 독립적으로 이루어졌으나 연구회의를 통해 검토하여 조정하였다.

4) 문헌의 질 평가

연구결과의 타당성을 높이기 위해 메타분석에 포함된 5편의 실험연구에 대해 방법론적 질 평가를 실시하였으며, 무작위 실험군-대조군 연구는 코크란의 Risk of Bias (RoB) 도구를,²⁴⁾ 비 무작위 실험군-대조군 연구 역시 2013년 건강보험심사평가원에서 개정된 Risk

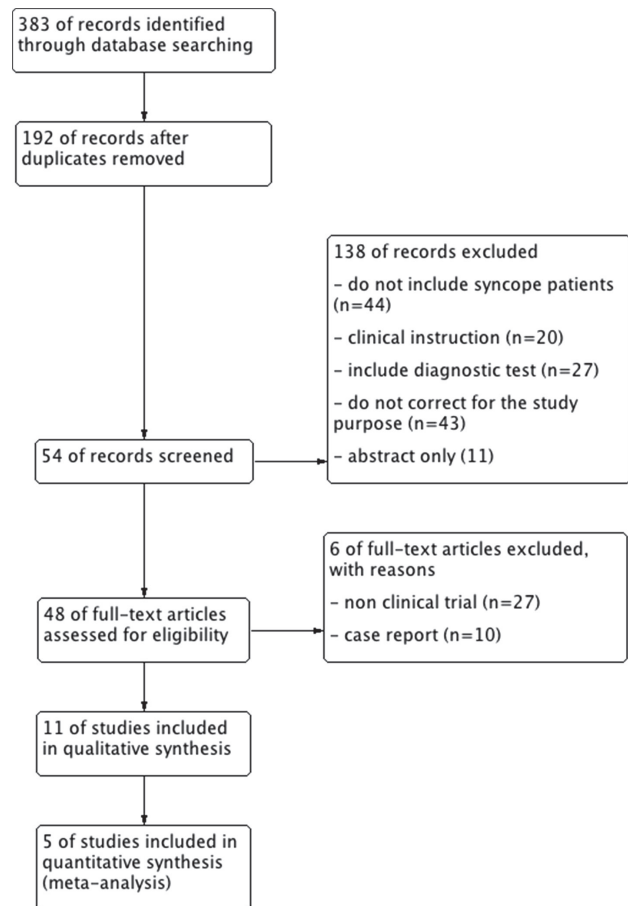


Figure 1. Flow chart providing an overview of the study selection process.

of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS) version 2.0의 권고 사항에 따라 코크란의 RoB 도구를 사용하여 평가하였다.²⁵⁾ 2인의 연구자가 독립적으로 문헌의 질 평가한 후, 의견이 일치하지 않은 문항의 경우, 엄밀하게 재검토한 후 충분한 논의를 통하여 합의한 경우에 결론을 내려 평가 결과를 도출하였다.

코크란의 RoB는 무작위 배정 연구를 위한 질 평가 도구로 1) 무작위 배정 순서 생성의 적절성, 2) 무작위 배정 순서 은폐의 적절성, 3) 참여자와 연구자의 눈가림의 적절성, 4) 결과 측정에 대한 평가자의 눈가림의 적절성, 5) 자료의 완결성, 6) 선택적 보고의 위험, 7) 기타 비뚤림 유입의 가능성의 7개 영역으로 나누어 평가한다. 각 항목에 대해 비뚤림 위험이 '높음', '낮음', '불확실'로 평가하도록 되어 있다.

5. 자료분석

본 연구의 자료분석은 최종 고찰에 포함된 총 11편의 논문의 특성을 분석하였는데, 각각의 문헌에 대해 연구설계, 연구대상, 중재인 기립훈련 프로토콜에 대한 특성들에 대한 정보를 추출하였다. 연구설계는 연구유형, 연구국가, 연구기간, 연구 기관수를 포함하며, 중재 효과평가를 위해 선정된 결과변수와 그 결과를 추출하여 분석하였다.

자료분석은 또한 비교군-대조군 실험연구 5편을 대상으로 Rev-Man 5 version을 이용하여 관심 결과지표에 대하여 메타분석을 수행하였으며, 나머지 6편의 단일군 실험연구는 기술적 분석(descriptive analysis)을 수행하였다. 메타분석 시 연속형 자료에 대해서, 중재군과 대조군간의 평균차이(weighted mean difference)로 분석하였으며, 두 군간의 평균차는 메타분석에서 inverse variance method로 통합하였다. 이질성에 대한 검증은 I^2 로 정량화하여 분석하였으며, 메타분석은 임의효과 모형(random effect model)에 따라 수행하였다.

연구 결과

1. 분석에 포함된 문헌들의 일반적 특성

본 연구의 분석에 선정된 총 11편^{17,20,26-34)}의 연구논문의 특성을 분석하여 정리한 결과는 Table 1과 같다. 본 연구에서 고찰된 연구들은 모두 실험연구로 단일군 실험설계가 6편(54.5%)으로 과반수를 차지하였고, 비 무작위 실험군-대조군 실험설계가 1편(9.1%), 무작위 실험군-대조군 실험설계가 4편(36.4%)이었다(Table 1). 본 연구에서 분석에 포함된 연구의 대상자 수는 총 444명이었으며, 성별은 남성 42.8%(n=190), 여성 57.2%(n=254)로 여성의 비율이 높았다. 발표 연도는 1998~2007년도까지였으며, 발표 국가는 일본이 3편,²⁶⁻²⁸⁾ 벨기에

가 3편,^{20,29,30)} 이탈리아가 2편,^{17,31)} 터키가 2편,^{32,33)} 한국이 1편이었다.³⁴⁾ 모든 연구는 단일 기관 연구였으며, 연구대상자 수는 대부분의 연구에서 20~50명 정도였다. 연구 수행기간이 가장 긴 연구는 43개월 동안 대상자를 추적관찰 하였고,³⁰⁾ 기립훈련 프로토콜 적용기간이 가장 긴 연구는 두 개의 실험연구로 기립훈련을 총 6개월간 진행하였음을 확인할 수 있었다.^{27,33)}

연구에서 실험 결과를 확인하기 위해 선택한 결과지표로는 추적관찰기간 동안 실신 재발 경험 및 횡수, pre-syncope 경험, 첫 실신 재발까지의 소요시간, 추적관찰 시 진행되는 기립경사 검사의 반응으로 기립경사 검사 양성 반응, 기립경사 검사 상 심박수, 혈압, 기립경사 검사 진행 시간 등이 있었다.

2. 질 평가 결과

본 연구에 포함된 문헌 중 실험군-대조군 실험연구 5편^{17,27,31,33,34)}을 코크란의 RoB를 이용해 질 평가를 실시하였다. 먼저 무작위배정연구 문헌 4편은 무작위 배정순서 생성의 적절성 무작위 배정 순서 은폐의 적절성, 선택적 보고의 위험에서 '불확실'로 평가되었고, 자료의 완결성에서 2편^{27,34)}의 문헌에서 비뚤림 가능성 '높음'으로 평가되었다. 비 무작위 실험연구 1편¹⁷⁾의 문헌을 평가 했을 때 대상군 선정과 눈가림 부분에서 비뚤림 가능성이 '높음'으로 평가 되었다. 전반적으로 내적타당도에 있어 오류의 위험이 낮지만 관련연구수에 제한이 있고 연구결과를 종합하고 결론을 내리는 데에는 문제가 없을 것으로 판단하여 5편의 문헌을 모두 포함하여 진행하였다 (Figure 2).

3. 기립훈련의 중재방법

문헌에서 제시된 기립훈련의 구체적인 프로토콜을 크게 기립훈련의 한 세션 진행 시간, 하루에 진행되는 세션 횡수, 기립훈련 프로토콜 진행 기간 세 가지로 분류해 볼 수 있다.

첫 번째로 기립훈련의 한 세션 진행 시간의 경우에는 기립훈련의 한 세션을 30분간 진행하는 연구는 총 8편이었고,^{17,20,26-30,33)} 1편에서는 한 세션을 15분간 진행했으며,³²⁾ 그 외의 2편에서는 한 세션 진행 시간을 명시하지 않았다.^{31,34)}

두 번째로 하루에 진행되는 세션의 횡수의 경우 하루에 2회의 세션을 진행하는 연구는 총 3편이었고,^{17,26,28)} 하루에 1회의 기립훈련 세션을 진행하는 연구는 총 2편이었으며,^{31,34)} 또 다른 2편의 연구에서는 하루에 1회 혹은 2회의 기립훈련 세션을 진행하도록 설계하였다.^{20,30)} 3편의 연구에서는 기립훈련의 세션을 점진적으로 줄여가는 기간을 설정하였는데, 2편^{29,32)}의 연구에서는 1달간 하루의 2회의 세

Table 1. Characteristics of the Included Studies

Author (year)	No. of sites, country	Study design	Sample		Total study period, month (range)	Intervention
			Size, n (recruited patients)	Mean age, yr (range)		
Abe et al. (2002) ²⁸⁾	One, Japan	Single group trial	24	34.0±20.0 (13~80)	9.5±3.4 (5~18)	· 30 min for a session · Twice a day for 4 weeks
Abe et al. (2003) ²⁶⁾	One, Japan	Single group trial	28	33.0±9.0	0.8±0.2	· 30 min for a session · Twice a day for 24 days
Ector et al. (1998) ²⁰⁾	One, Belgium	Single group trial	13	39.5±20.1 (12~73)	7.2±4.9	· 30 min for a session · Once or Twice a day for 3 weeks
Kinay et al. (2004) ³²⁾	One, Turkey	Single group trial	32	37.0±12.0	12.5±1.5	· 15 min for a session · Twice a day for 1 month · Every other day for 15 days · 2 days a week for 15 days
Reybrouck et al. (2000) ²⁹⁾	One, Belgium	Single group trial	42	37.7±20.8 (6~76)	15.1±7.8	· 30 min for a session · Twice a day for 1 month · Every other day for 15 days · 2 days a week for 15 days
Reybrouck et al. (2002) ³⁰⁾	One, Belgium	Single group trial	42	35.8±20.5 (6~76)	43±7.8 (32~66)	· 30 min for a session · Once or twice a day for 1 month
Girolamo et al. (1999) ¹⁷⁾	One, Italy	NRCT	47 I: n=24 C: n=23	16.0±2.2	18.2±5.3 (15~23)	· 30 min for a session · Twice a day for 1 month
Abe et al. (2005) ²⁷⁾	One, Japan	RCT	37 I: n=29 (twice a day n=10, daily n=14, every other day n=5) C: n=8	31.0±9.0	7.2	· 30 min for a session · Training for 6 months
Duygu et al. (2004) ³³⁾	One, Turkey	RCT	82 I: n=41 C: n=41	41.0±4.0	12±2	· 30 min for a session · Daily for 1 month · Every other day for 2 month · 2 days a week after 3 months
Foglia-Manzillo et al. (2004) ³¹⁾	One, Italy	RCT	68 I: n=35 C: n=33	40.0±19.0	13.3	· Daily for 6 days a week for 3 weeks
On et al. (2007) ³⁴⁾	One, Korea	RCT	33 I: n=16 C: n=17	39.0 (16~68)	16.9±3.1 (14~24)	· Daily for 7 days a week for 4 weeks

션을 진행하고 그 이후 15일간은 격일에 1회의 세션을, 그 후 15일간을 일주일에 2회의 세션을 진행하도록 하는 프로토콜을 진행하였으며, 1편³³⁾의 연구에서는 1달간 하루 1회의 세션, 그 이후 2달간 격일에 1회의 세션, 그 후 3달간 일주일에 2회의 세션을 진행하여 총 6개월간 기립훈련 프로그램을 진행하는 것을 확인 할 수 있었다.

세 번째로 연구 내 기립훈련 프로토콜 진행기간의 경우 3주간 프로토콜을 진행하는 연구 2편,^{20,31)} 24일 동안 진행하는 연구 1편,²⁶⁾ 4주간 기립훈련 프로토콜을 진행하는 연구 4편,^{17,28,30,34)} 2달간 기립훈련 프로토콜을 진행하는 연구 2편,^{29,32)} 그리고 2편^{27,33)}의 연구에서는 기립훈련 프로토콜을 6개월간 진행하였다(Table 2).

연구에서 기립훈련이 진행된 방식은 병원에 입원하여 기립훈련을 진행한 연구 1편,²⁰⁾ 일정기간 병원에서 기립훈련을 진행하다 집

에서 진행하도록 한 연구는 4편,^{17,29,30,32)} 기립훈련에 대하여 교육을 진행한 후 집에서 스스로 진행하도록 한 연구는 5편이었고,^{26-28,33,34)} 1편의 연구에서는 기립훈련 장소가 명시되지 않았다.³¹⁾ 또한 기립훈련 제공자 및 전달자는 모든 문헌에서 명확히 제시되지 않았다.

4. 기립훈련의 결과변수 및 효과

연구에서 사용한 기립훈련 효과 측정 변수는 크게 2가지로 분류해 볼 수 있다. 첫 번째 측정방법은 추적관찰기간 동안의 대상자의 반응으로 추적관찰기간 내 실신 재발 경험, 첫 실신 재발 시점, 추적관찰기간 내 pre-syncope 재발 경험이다. 추적관찰기간 내 실신 재발 경험은 2편의 문헌을 제외한 9편에서 측정되었고,^{17,27-34)} 그 횟수와 발

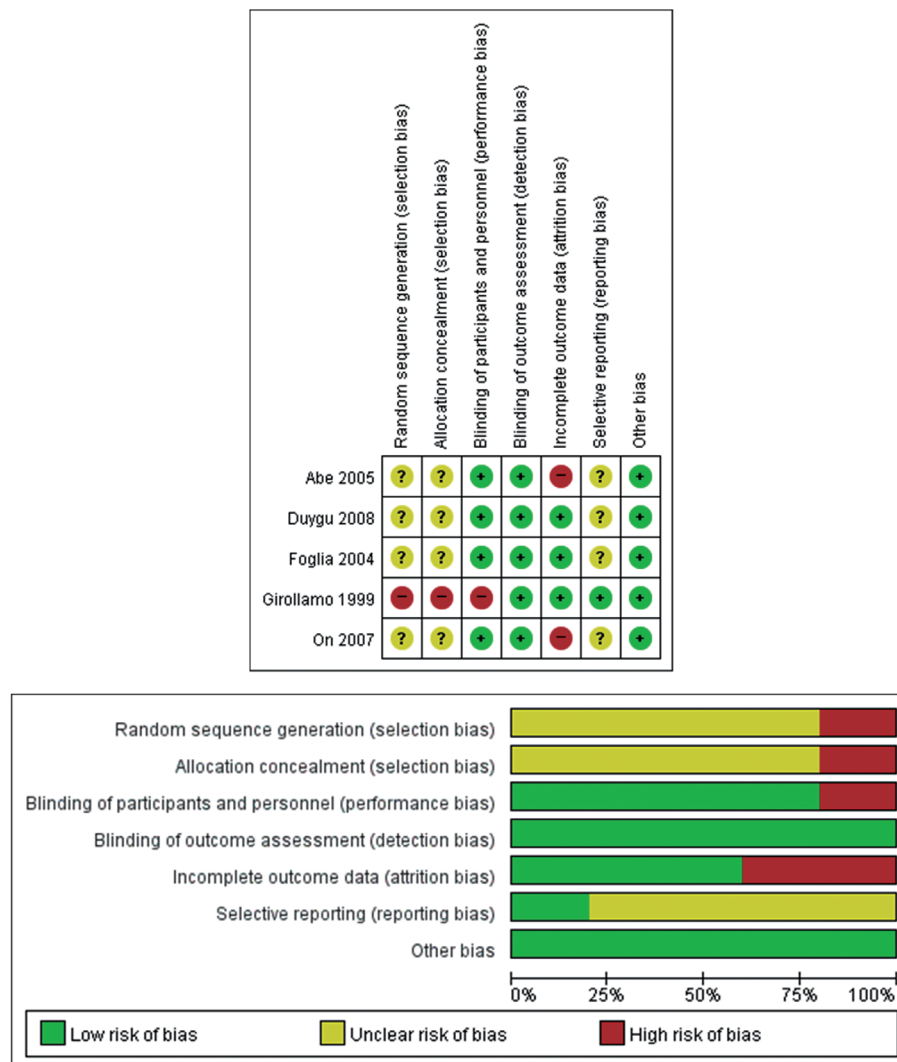


Figure 2. Risk of bias for included study.

생 시점은 1편의 문헌에서 측정되었다.³³⁾ 추적관찰기간 내 pre-syncope 경험은 5편의 문헌에서 측정되었다.^{27,29-31,34)} 두 번째 측정 방법은 추적관찰 시 진행되는 기립경사 검사의 반응으로 기립경사 검사 양성 반응, 기립경사 검사 상 심박수, 혈압, 기립경사 검사 진행 시간이다. 기립경사 검사 양성 반응은 7편의 문헌에서 측정되었고,^{17,20,26,28,31,32,34)} 기립경사 검사 진행시 심박수, 혈압 반응은 1편의 문헌에서,²⁶⁾ 기립경사 검사 진행 시간은 1편의 문헌에서 측정되었다.³⁴⁾

기립훈련 효과 측정 시점으로 추적 기립경사 검사를 진행한 8편의 연구 중 6편의 연구는 기립훈련 프로토콜 종료 시점에서 기립경사 검사를 진행하였고,^{17,20,26,28,31,34)} 2편의 연구에서는 기립훈련 프로토콜 진행 중간시점인 프로토콜 시작 1달 후에 기립경사 검사를 진행하였다.^{29,32)} 추적관찰을 진행하여 실신 및 pre-syncope의 발생을

확인하는 시점이 1달 이내인 연구가 1편,²⁶⁾ 1년 이내인 연구가 6편,^{20,27,28,31-33)} 1년 이상인 연구가 4편이 있었으며,^{17,29,30,34)} 그 중 1편³⁰⁾의 연구는 3년 이상의 추적관찰기간을 확인할 수 있었다(Table 2).

5. 실신대상자에게 적용한 기립훈련의 종속변인별 효과크기

1) 추적관찰 기간 내 실신의 재발을 경험한 대상자 수

추적관찰 기간 내에 실신의 재발을 경험한 대상자의 수를 결과로 보고한 연구는 총 9편이었으나,^{17,27-34)} 4편의 문헌은 단일군 설계 연구로 대조군의 실험 결과 값이 기술되어 있지 않아,^{28-30,32)} 메타분석에는 5편의 연구가 포함되었다.^{17,27,31,33,34)} 단일군 설계 연구 4편에서는 전체 대상자의 11.0%에 해당하는 15명의 대상자에서 기립훈련

Table 2. Interventions and Outcomes

Author (year)	Outcome sample size (n)	Intervention	Measurement	Outcomes
Abe et al. (2002) ²⁸⁾	24	30 min for a session Twice a day for 4 weeks f/u HUT 4 weeks after initiation f/u for at least 9 months	Spontaneous syncope Tilt-induced syncope	· No spontaneous syncope during f/u duration · 2 participants (8.3%) occurred tilt-induced syncope, after tilt training
Abe et al. (2003) ²⁸⁾	28	30 min for a session Twice a day for 24 days f/u HUT 24 days after initiation	Tilt-induced syncope HR during HUT BP during HUT	· No tilt-induced syncope and hypotension during HUT after tilt training
Ector et al. (1998) ²⁰⁾	13	30 min for a session Once or Twice a day for 3 weeks f/u HUT 3 weeks after initiation f/u for at least 7 months	Tilt-induced syncope	· No tilt-induced syncope after tilt training
Kinay et al. (2004) ³²⁾	32	15 min for a session Twice a day for 1 month Every other day for 15 days 2 days a week for 15 days f/u HUT 1 month f/u for 1 year	Spontaneous syncope Tilt-induced syncope	· 4 participants (12.5%) recurred spontaneous syncope, · 9 participants (28.1%) occurred tilt-induced syncope
Reybrouck et al. (2000) ²⁹⁾	42	30 min for a session Twice a day for 1 month Every other day for 15 days 2 days a week for 15 days f/u HUT 1 month f/u for 15 months	Spontaneous syncope Pre-syncope	· 2 participants (4.8%) recurred spontaneous syncope, · 4 participants (9.5%) recurred pre-syncope
Reybrouck et al. (2002) ³⁰⁾	38	30 min for a session Once or twice a day for 1 month f/u for 43±7.8 months	Spontaneous syncope Pre-syncope	· 7 participants (18.4%) recurred spontaneous syncope, · 13 participants (34.2%) recurred pre-syncope
Girolamo et al. (1999) ¹⁷⁾	47 I: n=24 C: n=23	30 min for a session Twice a day for 1 month f/u HUT 4weeks after initiation f/u for at least 15 months	Spontaneous syncope Tilt-induced syncope	· No spontaneous syncope in intervention group, · 56.5% spontaneous syncope in control group · 4.2% tilt-induced syncope in intervention group, · 73.9% tilt-induced syncope in control group
Abe et al. (2005) ²⁷⁾	37 I: n=29 (twice a day n=10, daily n=14, every other day n=5) C: n=8	30 min for a session Training for 6 months f/u for 6 months	Spontaneous syncope Pre-syncope	· No spontaneous syncope, pre-syncope in intervention group, · 3 participants recurred spontaneous syncope, · 3 participants recurred pre-syncope in control group
Duygu et al. (2004) ³³⁾	82 I: n=41 C: n=41	30 min for a session Daily for 1 month Every other day for 2 month 2 days a week after 3 months f/u for 1 year	Spontaneous syncope Time to first recurrence Number of syncope	· 37% recurred spontaneous syncope in intervention group, 56% recurred spontaneous syncope in control group · Time to first recurrence is 70±20 days in intervention group, 50±15 days in control group · Number of syncope is 2±1 events in intervention group, 3±1 events in control group
Foglia-Manzillo et al. (2004) ³¹⁾	68 I: n=35 C: n=33	Daily for 6 days a week for 3 weeks 34% completion f/u HUT 3 weeks after initiation f/u for 1 year	Spontaneous syncope Pre-syncope Tilt-induced syncope	· No spontaneous syncope, pre-syncope in intervention group, · 28% recurred spontaneous syncope, · 45% recurred pre-syncope in control group · 59.4% occurred tilt-induced syncope in intervention group, 60% occurred tilt-induced syncope in control group
On et al. (2007) ³⁴⁾	33 I: n=16 C: n=17	Daily for 4 weeks f/u HUT 4 weeks after initiation f/u for 16 months	Spontaneous syncope Pre-syncope Tilt-induced syncope Tilt-duration(min)	· 7.1% spontaneous syncope, · 35.7% pre-syncope in intervention group, · 11.8% spontaneous syncope, · 35.3% pre-syncope in control group · 56% tilt-induced syncope in intervention group, · 53% tilt-induced syncope in control group · average HUT duration is 39 min (similar between 2 group)

적용 후 추적관찰 기간 내 실신이 재발하였다. 5편의 실험군-대조군 비교연구를 통해 추적관찰 기간 내 실신 재발경험의 평균효과크기에 대해 분석한 결과, 이질성은 Higgins와 Green이 제시하는 상당한 정도의 이질성(moderate heterogeneity: 60% 이상)의 범위에 속하는 것으로 나타났다($I^2=68\%$, $p<.05$). 임의효과 모형을 통해 산출한 결과 기립훈련을 적용하는 것은 환자군의 추적관찰 기간 내 실신의 발생비 $OR=0.10$ (95% CI: 0.02~0.57, $p=.01$)로 나타났으며 이는 추적관찰 기간 내 실신의 재발 경험에 대한 기립훈련의 중재효과를 통계적으로 유의하게 있는 것으로 해석할 수 있다(Figure 3).

2) 추적관찰 기간 내 pre-syncope을 경험한 대상자 수

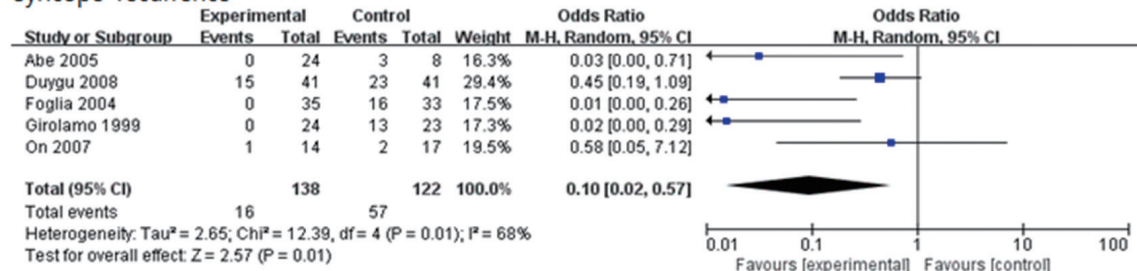
기립훈련 프로그램 이후 추적관찰기간 내에 pre-syncope을 경험한 대상자의 수를 결과로 보고한 연구는 총 5편이었으나,^{27,29,30,31,34} 2편의 문헌은 단일군 설계 연구로,^{29,30} 메타분석에는 3편의 RCT 문헌을 포함하였다.^{27,31,34} 단일군 설계 연구 2편에서는 전체 대상자의 21.3%에 해당하는 17명의 대상자가 기립훈련 적용 후 추적관찰 기간 내 pre-syncope을 경험하였다. 3편의 RCT를 통해 추적관찰 기간 내 pre-syncope 경험의 평균효과크기에 대해 분석한 결과, 이질성은

Higgins와 Green이 제시하는 상당한 정도의 이질성(moderate heterogeneity, 60% 이상)의 범위에 속하는 것으로 나타났다($I^2=86\%$, $p<.001$). 임의효과 모형을 통해 산출한 결과 기립훈련을 적용하는 것은 추적관찰 기간 내 pre-syncope의 발생비 $OR=0.06$ (95% CI: 0.00~2.67, $p=.15$)로 나타났으며 이는 통계적으로 유의하지 않았다(Figure 3).

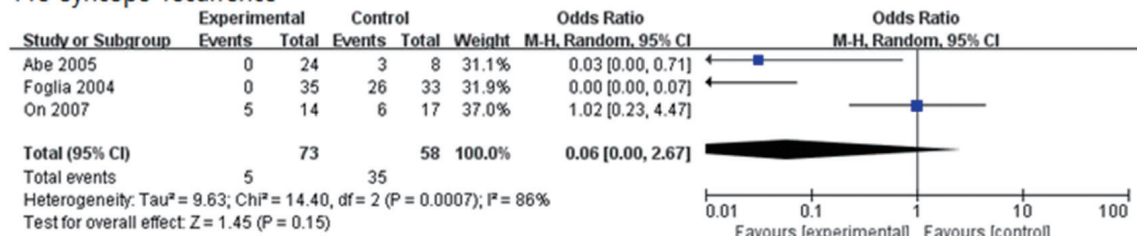
3) 추적 기립경사 검사 양성 반응

추적관찰 중 시행한 기립경사 검사 시 실신이 발생한 대상자의 수를 결과로 보고한 연구는 총 7편이었으며,^{17,20,26,28,31,32,34} 4편의 문헌은 단일군 설계 연구로,^{20,26,28,32} 메타분석에는 3편의 문헌을 포함하였다.^{17,31,34} 단일군 설계 연구 4편에서는 전체 대상자의 11.3%에 해당하는 11명의 대상자가 추적 기립경사 검사에서 양성 반응을 나타내었다. 3편의 실험군-대조군 비교연구를 통해 기립훈련 프로그램의 추적 기립경사 검사 상 양성 반응에의 평균효과크기에 대해 분석한 결과, 이질성은 Higgins와 Green이 제시하는 상당한 정도의 이질성(moderate heterogeneity, 60% 이상)의 범위에 속하는 것으로 나타났다($I^2=86\%$, $p<.001$). 임의효과 모형을 통해 산출한 결과 기립훈련을

Syncope recurrence



Pre-Syncope recurrence



Positive tilt test

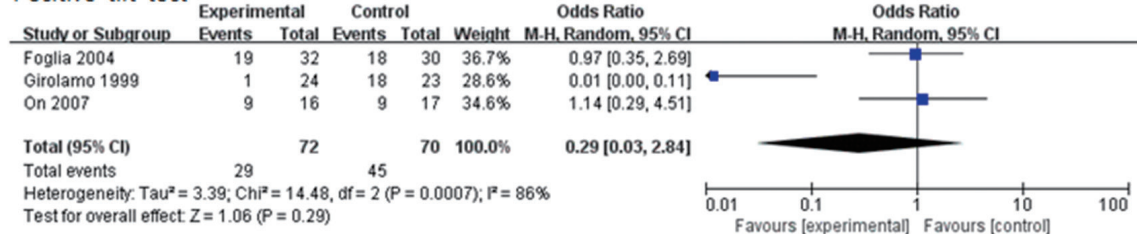


Figure 3. Forest plot of the effects of tilt training for neurocardiogenic syncope.

적용하는 것은 추적관찰시 기립경사 검사 중 실신의 발생비 $OR=0.29(95\% CI: 0.03\sim 2.84, p=.29)$ 로 나타났으며 이는 통계적으로 유의하지 않았다(Figure 3).

6. 출판편향

연구결과와 타당성을 검증하기 위한 출판오류 분석(publication bias analysis)에서 출판편향은 메타분석에 포함된 연구가 5개로 10개 미만이었기 때문에 Funnel plot의 비대칭성 여부를 판단할 수 없었다.

논 의

전체 실신 환자의 37~51% 정도에 해당되는 심장신경성 실신 환자는 다른 실신보다는 낮은 사망률로 예후가 양호하지만 3년 이내 약 35%의 환자에서 실신이 재발할 정도로 자주 재발하게 되는 실신의 유형이다.^{1,4,5)} 심장신경성 실신은 신체 내부 혹은 외부 자극에 의하여 체내 자율 신경계가 과도하게 반응하여 발생하기 때문에 안전한 환경에서 중력이라는 자극을 반복적으로 제공하면 체내 자율신경계의 과도한 반응이 점차 없어질 수 있다는 가설에 의하여 도입된 기립훈련(tilt training)은 이러한 심장신경성 실신 환자에서 Baroreceptor reflex 민감성을 안정화시키고, 교감신경 균형의 증가, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템과 혈관의 신경성 반응을 증가시켜 규칙적인 프로토콜 수행 시 실신의 재발 방지 효과가 있는 프로그램으로 알려져 있다.²⁰⁾ 심장신경성 실신 환자를 대상으로 기립훈련의 효과성을 검증하고자 하는 시도가 이루어지면서 미국 심장학회와 유럽 심장학회에서는 공통적으로 기립훈련을 심장신경성 실신 환자에게 제공 할 수 있는 비약물적 중재로써 제시하고 있다.^{12,13)} 이에 본 연구는 기립훈련 프로그램이 심장신경성 실신 환자의 실신 재발에 미치는 효과를 확인하기 위해 심장신경성 실신 환자에게 기립훈련을 적용하고 결과지표를 측정한 연구들을 대상으로 체계적 문헌고찰과 메타분석을 실시하였다. 이를 위해 코크란 연합 등에서 제시한 방법에 따라 체계적으로 포괄적인 문헌 검색과 포함, 배제 기준에 따른 문헌 선택, 선정된 문헌에 대한 질 평가 및 평가 결과의 요약 및 합성의 과정으로 연구를 진행하였다.

본 연구에서 총 11편의 실험연구 문헌을 대상으로 체계적 문헌고찰을 진행하였다. 선택문헌 11편 중 6편이 단일군 실험설계였으나 5편은 실험군-대조군 실험설계로 진행하였으며, 특히 최근에 진행된 연구 4편은 무작위 실험군-대조군 실험설계로 진행한 것을 확인할 수 있었다.^{27,31,33,34)} 이는 기립훈련의 효과를 보다 엄격하게 통제하여 보고자 하는 시도로 고려되며, 추후 진행하게 될 후속실험연구의

설계에서도 무작위 실험군-대조군 실험설계를 진행하여 보다 높은 질의 연구를 시행하는 것이 필요할 것이다.

문헌에서 제시된 기립훈련의 구체적인 프로토콜에서 한 세션 진행시간, 진행되는 세션 횟수, 프로토콜 진행 기간의 차이가 있었지만 문헌들의 각 프로토콜을 종합해보면 8편의 문헌에서 기립훈련의 한 세션을 30분간 진행하고 있었고, 7편의 문헌에서 하루에 1회 혹은 2회의 세션을 진행하고 있었으며, 7편의 문헌에서 4주간의 기립훈련 프로토콜을 진행하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 후속으로 진행될 중재연구에 포함할 기립훈련 프로토콜의 근거로 제시될 수 있을 것이다.

기존의 연구들은 기립훈련의 효과를 측정하는 지표로 추적관찰기간 내 실신 재발 경험, 첫 실신 재발 시점, 추적관찰기간 내 pre-syncope 경험과 추적관찰시 진행되는 기립경사 검사의 반응이 사용하였다. 추적관찰기간은 연구 간의 차이가 있었으나 1년 이내의 추적관찰기간이 설정된 연구가 총 6편으로 가장 많은 부분을 차지하는 것을 확인할 수 있었다. 단기간의 추적관찰도 중요하지만 계속해서 재발이 가능한 심장신경성 실신의 특성을 고려하여 1년 이상의 장기간의 추적관찰 연구 역시 필요할 것이다. 또한 선택문헌 11편 중 8편의 연구에서 추적관찰 시 기립경사 검사를 진행하는 것을 확인할 수 있었는데, 객관적인 측정 및 결과 지표를 활용할 수 있다는 점에서 기립경사 검사 진행의 필요성이 강조되며 후속 실험연구에서도 결과지표로 반드시 고려되어야 할 것이라 생각한다.

선택된 문헌 11편 중 실험군-대조군 실험설계로 진행된 연구 5편의 결과 지표 중 공통된 지표인 추적관찰기간 내 실신 재발 경험 대상자 수, pre-syncope 경험 대상자 수, 추적 기립경사 검사 양성 반응의 세 가지 지표에 대하여 메타분석을 진행한 결과, 기립훈련을 진행하는 것이 추적관찰 기간 내 실신 재발 경험에 유의한 영향을 미치며, 기립훈련을 진행한 실험군에서 추적관찰기간 내 실신 발생이 적은 것으로 나타났다. 적절한 기립훈련 프로토콜 적용과 추적관찰기간의 조정이 필요할 것이다. 또한 두 개의 연구에서만 진행된 기립훈련의 프로토콜의 참여 완수율을 보고하고 있었는데,^{30,31)} 이는 각 연구들의 결과에 영향을 미칠 수 있는 주요 영향요인으로 생각되며, 앞으로 진행할 연구에서는 프로토콜 참여도에 따른 결과지표의 차이, 하위군 분석 등을 진행할 수 있도록 해야 할 것이다.

본 연구는 심장신경성 실신 환자에게 기립훈련 프로그램을 적용한 연구만을 대상으로 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 실시하여, 기립훈련이 추적관찰기간 내 실신의 발생률을 낮추는 것을 확인하였다. 이에 심장신경성 실신 환자에게 적용된 기립훈련의 효과성을 확인함으로써 실제 임상과 가정 등에서 기립훈련 프로그램을 적용하는데 임상적 근거를 제공하였다는 점에서 의의가 있다. 그러나 메타분석에 포함된 연구의 개수가 10개 미만으로 해석하는데 주의해

야만 한다. 또한 한정적인 기간 내 출판된 연구논문 중 검색엔진을 이용하여 수집된 연구만을 분석하였기 때문에 미발표된 연구논문이 배제되어 발생할 수 있는 출판오류의 가능성이 있다는 제한점이 있다.

현재까지 국내외에서 심장신경성 실신 환자를 대상으로 기립훈련 프로그램의 효과를 분석한 무작위배정 실험연구 수가 적어 효과크기의 동질성 검정과 효과크기에 대한 확증적인 분석 결과를 얻기에는 제한이 있었다. 또한 기립훈련의 효과에 대해 체계적 문헌고찰을 위해 선택된 11개의 문헌 중 연구대상자 수가 30명 이하인 문헌이 3편으로 결과 해석 시 이를 고려한 판단이 필요하다.^{20,26,28)} 질 평가 결과 전반적으로 질 높은 연구문헌이 부족했고, 연구에 포함된 문헌의 부족으로 이질성 탐색에 제한이 있었다. 이는 기립훈련과 관련된 중재연구의 수가 부족한 상황에서 진행된 본 연구의 제한점으로써 이질성이 높은 연구들이 합성된 결과의 해석에 주의를 기울여야 할 것이다. 각 문헌에서 진행한 기립훈련 프로그램의 구체적인 프로토콜이 일치하지 않았고, 결과지표를 확인하는 시점, 추적관찰 기간에서도 차이가 있으므로 이 부분을 고려하여 결과를 해석 및 적용해야 한다. 심장신경성 실신 환자를 위한 임상 현상이나 가정에서 수행할 수 있는 기립훈련 프로그램을 지속적으로 개발하고, 단기적인 효과가 아닌 장기적 효과를 측정하기 위한 노력이 이루어져야 하며, 그 효과를 검증하기 위한 다각적 접근의 연구나 무작위배정 실험연구를 지속적으로 시도할 필요가 있다.

결론 및 제언

본 연구는 심장신경성 실신의 비약물적 중재에 해당하는 기립훈련의 효과를 선행연구의 체계적 고찰을 통해 확인하여 실무에서 활용할 수 있는 근거를 마련하고자 시도되었다.

본 연구에서 기립훈련과 관련하여 국내외 데이터베이스를 통해 기립훈련과 관련된 383편의 관련 문헌이 검색되었으나 선정기준 및 제외기준을 적용한 결과 체계적 문헌고찰을 위해 선택된 문헌은 총 11편으로 10편의 연구는 국외에서, 국내에서는 1편의 실험연구만이 진행되었다.

실험군-대조군 실험설계 연구 5편의 결과를 메타분석의 방법을 이용해 확인 한 결과 기립훈련은 추적관찰 기간 내에 실신의 재발의 발생을 통계적으로 유의하게 낮추는 것이 확인되었지만($n=260$, $OR=0.10$, 95% CI: 0.02~0.57), 추적관찰기간 내 pre-syncope의 경험($n=131$, $OR=0.06$, 95% CI: 0.00~2.67)과 추적 기립경사 검사 상에서 양성 반응($n=142$, $OR=0.29$, 95% CI: 0.03~2.84)과 관련하여서는 통계적으로 유의한 차이가 확인되지 않았다.

체계적 문헌고찰을 통해 기존의 연구들에서 진행된 심장신경성

실신 환자를 대상으로 사용된 기립훈련 프로토콜의 구체적인 방법에서 각 연구별로 차이가 있음을 알 수 있었다. 또한 기립훈련의 효과를 확인하기 위한 결과지표로는 1년 이상의 추적관찰 기간과 추적 기립경사 검사를 통한 객관적인 측정 등이 제시되었다. 본 연구를 통해 기존 연구에서 사용된 기립훈련 프로그램의 기립훈련의 한 세션 진행 시간, 하루에 진행되는 세션 횟수, 기립훈련 프로토콜 진행 기간 세 가지의 특성을 확인 할 수 있었고, 각 연구들에서 연구의 효과를 확인하기 위하여 사용한 결과변수들이 무엇이었는지 정리하여 종합해 볼 수 있었다.

따라서 다음과 같이 제언하고자 한다.

첫째, 심장신경성 실신 환자의 재발 방지를 위한 비약물적 중재방법으로 기립훈련을 적용하기 위해 표준화된 기립훈련 시간, 기립훈련 진행 횟수, 추적관찰 기간 등을 포함한 구체적인 프로토콜을 개발하기 위한 방법론적 연구를 제언한다.

둘째, 개발된 기립훈련의 효과를 확인하기 위해 1년 이상의 추적관찰 기간 동안의 기립경사 검사를 통한 중재연구를 제언한다.

REFERENCES

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347(12):878-85. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012407>
2. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, et al. The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1921-8.
3. Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, Garo B, L'Her E, Mansourati J. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over 1 year period. *Eur Heart J*. 2002;23(10): 815-20. <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.2001.2975>
4. Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med*. 1994;97(1):78-88.
5. Kapoor WN, Peterson J, Wieand HS, Karpf M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med*. 1987;83(4):700-8.
6. Melby DP, Cytron JA, Benditt DG. New approaches to the treatment and prevention of neurally mediated reflex(neurocardiogenic) syncope. *Curr Cardiol Rep*. 2004;6(5):385-90.
7. Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health relate quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(12): 1209-16.
8. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation*. 1996;93(5): 973-81.
9. Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(10):1037-43.

10. Nyman JA, Krahn AD, Bland PC, Griffiths S, Manda V. The costs of recurrent syncope of unknown origin in elderly patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(9):1386-94.
11. Coffin ST, Raj SR. Non-invasive management of vasovagal syncope. *Auton Neurosci.* 2014;184:27-32.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2014.06.004>
12. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope(version 2009). *Eur Heart J.* 2009;30:2631-71.
13. Benditt DG, Nguyen JT. Syncope: therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(19):1741-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.065>
14. Verheyden B, Ector H, Aubert AE, Reybrouck T. Tilt training increases the vasoconstrictor reserve in patients with neurally mediated syncope evoked by head-up tilt testing. *Eur Heart J.* 2008;29:1523-30.
15. Chun KJ, Yim HR, Park J, Park SJ, Park KM, On YK, et al. Role of Baroreflex sensitivity in predicting tilt training response in patients with neurally mediated syncope. *Yonsei Med J.* 2016;57:313-20.
16. Tan MP, Newton JL, Chadwick TJ, Gray JC, Nath S, Parry SW. Home orthostatic training in vasovagal syncope modifies autonomic tone: results of a randomized, placebo-controlled pilot study. *Europace.* 2010;12:240-6.
17. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents a controlled study. *Circulation.* 1999;100(17):1798-801.
18. Gajek J, Zysko D, Halawa B, Mazurek W. Influence of tilt training on activation of the autonomic nervous system in patients with vasovagal syncope. *Acta Cardiol.* 2006;61:123-8.
19. Gajek J, Zysko D, Krzeminska S, Mazurek W. The influence of a tilt training programme on the renin-angiotensin-aldosterone system activity in patients with vasovagal syncope. *Acta Cardiol.* 2009;64:505-9.
20. Ector H, Reybrouck T, Heidbuchel H, Gewillig M, Van de Werf F. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21:193-6.
21. Bourdeaux L, Matthews L, Richards NL, SanAgustin G, Thomas P, Veltigian S. Comparative study of case management program for patients with syncope. *J Nurs Care Qual.* 2005;20(2):140-4.
22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2700>
23. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Son HJ, Jang BH, et al. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta analyses for intervention. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2011.
24. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Version 5.1.0*[Internet]. London, UK: The Cochrane Collaboration; 2011.
25. Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo HJ, Sheen SS, Hahn S, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(4):408-14.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.016>
26. Abe H, Kohishi K, Nakashima Y. Effects of orthostatic self-training on head-up tilt testing and autonomic balance in patients with neurocardiogenic syncope. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41(Suppl.1):S73-6.
27. Abe H, Kohishi K, Nakashima Y. Home orthostatic self-training in neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(Suppl.1):S246-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2005.00023.x>
28. Abe H, Kondo S, Kohshi K, Nakashima Y. Usefulness of orthostatic self-training for the prevention of neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(10):1454-8.
29. Reybrouck T, Heidbuchel H, Van De Werf F, Ector H. Tilt training: a treatment for malignant and recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:493-8.
30. Reybrouck T, Heidbuchel H, Van De Werf F, Ector H. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(10):1441-6.
31. Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, et al. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace.* 2004;6(3):199-204.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eupc.2004.01.002>
32. Kinay O, Yazici M, Nazli C, Acar G, Gedikli O, Altinbas A, et al. Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope effectiveness, patient compliance, and scheduling the frequency of training sessions. *Jpn Heart J.* 2004;45(5):833-43.
33. Duygu H, Zoghi M, Turk U, Akyuz S, Ozerkan F, Akilli A, et al. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope: a prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(5):592-6.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.01046.x>
34. On YK, Park J, Huh J, Kim JS. Is home orthostatic self-training effective in preventing neurally mediated syncope?. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(5):638-43.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00725.x>