

Препоръки на ESC 2018 за диагностика и поведение при синкоп

Работна група по диагностика и поведение при синкоп на Европейското кардиологично дружество (ESC)

Разработени със специалното участие на European Heart Rhythm Association (EHRA)

Одобрени от: European Academy of Neurology (EAN), European Federation of Autonomic Societies (EFAS), European Federation of Internal Medicine (EFIM), European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), European Society of Emergency Medicine (EuSEM)

Автори/членове на работната група: Michele Brignole* (Председател) (Италия), Angel Moya* (Съпредседател) (Испания), Frederik J. de Lange (Холандия), Jean-Claude Deharo (Франция), Perry M. Elliott (Обединено кралство), Alessandra Fanciulli (Австрия), Artur Fedorowski (Швеция), Raffaello Furlan (Италия), Rose Anne Kenny (Ирландия), Alfonso Martín (Испания), Vincent Probst (Франция), Matthew J. Reed (Обединено кралство), Ciara P. Rice (Ирландия), Richard Sutton (Монако), Andrea Ungar (Италия) и J. Gert van Dijk (Холандия)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

Actavis • AstraZeneca • BAYER • GEDEON RICHTER • NOVARTIS • SERVIER • ZONTIVA

* Авторы за кореспонденция: Michele Brignole, Department of Cardiology, Ospedali Del Tigullio, Via Don Bobbio 25, IT-16033 Lavagna, (GE) Italy. Tel: +39 0185 329 567, Fax: +39 0185 306 506, Email: mbrignole@asl4.liguria.it; Angel Moya, Arrhythmia Unit, Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, ES-08035 Barcelona, Spain.: +34 93 2746166, Fax: +34 93 2746002, Email: amoyamitjans@gmail.com.

Комитет по практически препоръки (CPG) на ESC и рецензенти от националните кардиологични дружества: списък в Приложението.

¹ Представяващ European Academy of Neurology (EAN)
² Представяващ European Federation of Internal Medicine (EFIM)
³ Представяващ European Society of Emergency Medicine (EuSEM)

Подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:

Асоциации: European Heart Rhythm Association (EHRA)

Съвети: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care

Работни групи: Myocardial and Pericardial Diseases

Съдържанието на тези препоръки на European Society of Cardiology (ESC) се публикува единствено за лични и образователни нужди. Не се разрешава комерсиално използване. Никаква част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal и институцията упълномощена да дава такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят становищата на ESC постигнати след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при подготовката на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Съгласно етичните и професионалните му задължения, Препоръките на ESC не освобождават здравния специалист от отговорността да се запознае подробно и внимателно със съответните официални актуални указания или насоки публикувани от компетентните обществени здравни органи, с цел при всеки отделен случай да се подходи според утвърдените научни данни. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

© Европейско дружество по кардиология 2018. Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Рецензенти: Adam Torbicki (координатор от CPG) (Полша), Javier Moreno (координатор от CPG) (Испания), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Riccardo Asteggiano (Италия), Jean-Jacques Blanc (Франция), Natan Bornstein1 (Израел), Serge Boveda (Франция), Héctor Bueno (Испания), Haran Burri (Швейцария), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Giorgio Costantino2 (Италия), Ernesto Diaz-Infante (Испания), Victoria Delgado (Холандия), Faas Dolmans (Холандия), Oliver Gaemperli (Швейцария), Jacek Gajek (Полша), Gerhard Hindricks (Германия), Josef Kautzner (Чешка република), Juhani Knuuti (Финландия), Piotr Kulakowski (Полша), Ekaterini Lambrinou (Кипър), Christophe Leclercq (Франция), Philippe Mabo (Франция), Carlos A. Morillo (Канада), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Marco Roffi (Швейцария), Win K. Shen (САЩ), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Martin Stockburger (Германия), Peter Vanbrabant3 (Белгия), Stephan Windecker (Швейцария) и Jose Luis Zamorano (Испания)

Редактор: д-р Васил Трайков, FENRA, FESC – член на УС и научен секретар на Българското кардиологично дружество, Началник отделение по Инвазивна електрофизиология и кардиостимулация „Ажибадем Сити Клиник Болница Токуда“, председател на ССКЕБ.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участвали в разработката на тези препоръки са публикувани в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Приложенията и клиничните случаи придружаващи тази актуализация могат да бъдат намерени на: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehy037#supplementary-data>

Публикувано онлайн преди отпечатването на 19 март 2018 г.

Ключови думи Препоръки • Синкоп • Краткотрайна загуба на съзнание • Вазовагален синкоп • Рефлексен синкоп • Ортостатична хипотония • Сърдечен синкоп • Внезапна сърдечна смърт • Електрофизиологично изследване • Продължително ЕКГCG мониториране • Тест с наклонена маса • Масаж на каротидния синус • Електрокардиостимулация • Имплантируем кардиовертер дефибрилатор • Звено за синкоп • Спешно отделение

Съдържание

Съкращения и акроними	3
1. Предисловие.....	4
2. Увод.....	6
2.1. Какво ново във версия 2018?	7
3. Дефиниции, класификация и патофизиология.....	8
3.1. Дефиниции.....	8
3.2. Класификация и патофизиология на синкопа и краткотрайната загуба на съзнание.....	8
3.2.1. Синкоп.....	8
3.2.2. Несинкопални форми на (реална или очевидна) краткотрайна загуба на съзнание.....	10
4. Диагностична оценка и поведение в зависимост от рисковата стратификация.....	11
4.1. Начална преценка.....	11
4.1.1. Диагностика на синкопа.....	12
4.1.2. Подход към синкоп в спешно отделение на базата на рискова стратификация.....	13
4.2. Диагностични тестове.....	17
4.2.1. Масаж на каротидния синус.....	17
4.2.2. Ортостатична провокация.....	18
4.2.2.1. Активен стоеж.....	18
4.2.2.2. Тест с наклонена маса.....	18
4.2.3. Тестове за вегетативна функция.....	20
4.2.3.1. Проба на Valsalva.....	20
4.2.3.2. Дълбоко дишане.....	21
4.2.3.3. Други автономни функционални тестове.....	21
4.2.3.4. Двадесет и четири-часово мониториране на амбулаторното и домашното артериалноналягане.....	21
4.2.4. Електрокардиографско (неинвазивно и инвазивно) мониториране.....	22
4.2.4.1. Вътреболнично мониториране.....	22
4.2.4.2. Holter мониториране.....	22
4.2.4.3. Външни рекордери на събития.....	22
4.2.4.4. Приложения за смартфон.....	22
4.2.4.5. Външни loop-рекордери.....	22
4.2.4.6. Дистанционна телеметрия (у дома).....	22
4.2.4.7. Имплантируеми loop-рекордери.....	22
4.2.4.8. Диагностични критерии.....	22
4.2.5. Видеозапис при suspecten синкоп.....	24
4.2.5.1. Вътреболничен видеозапис.....	24
4.2.5.2. Домашен видеозапис.....	24
4.2.6. Електрофизиологично изследване.....	24
4.2.6.1. Безсимптомна синусова брадикардия – suspecten синусов арест причиняващ синкоп.....	24
4.2.6.2. Синкоп при бифасцикуларен бедрен блок (предстоящ високостепенен атриовентрикуларен блок).....	24
4.2.6.3. Suspecten за тахикардия.....	24
4.2.7. Ендогенен аденозин и други биомаркери.....	25
4.2.7.1. Тест с аденозин (трифосфат) и плазмена концентрация.....	25
4.2.7.2. Сърдечно-съдови биомаркери.....	25
4.2.7.3. Имунологични биомаркери.....	25
4.2.8. Ехокардиография.....	25
4.2.8.1. Работна стрес-ехокардиография.....	25
4.2.9. Тест с физическо натоварване.....	25
4.2.10. Коронарна ангиография.....	27
5. Лечение.....	27
5.1. Общи принципи на лечение на синкоп.....	27
5.2. Лечение на рефлексен синкоп.....	27
5.2.1. Обучение и промени в начина на живот.....	28
5.2.2. Спиране/редуциране на хипотензивната терапия.....	28
5.2.3. Физикални прийоми на противоналягане.....	30
5.2.4. Тилт-тренировки.....	30
5.2.5. Фармакологична терапия.....	30
5.2.5.1. Флудрокортизон.....	30
5.2.5.2. Алфа-агонисти.....	30
5.2.5.3. Бета-блокери.....	31

5.2.5.4.	Други лекарства.....	31	6.1.3.	Когнитивна оценка и тестове за физически възможности.....	44
5.2.5.5.	Нововъзникващи терапии при специфични подгрупи.....	31	6.2.	Синкоп при педиатрични пациенти.....	44
5.2.6.	Електрокардиостимулация.....	31	6.2.1.	Диагностична преценка.....	44
5.2.6.1.	Данни от изпитвания при суспектен или сигурен рефлексен синкоп и електрокардиографски документирана асистолия.....	31	6.2.2.	Терапия.....	45
5.2.6.2.	Данни от изпитвания при пациенти със синдром на каротидния синус.....	31	7.	Психогенна краткотрайна загуба на съзнание и оценката ѝ.....	45
5.2.6.3.	Данни от изпитвания при пациенти с вазовагален синкоп, индуциран при тест с наклонена маса.....	32	7.1.	Диагностика.....	45
5.2.6.4.	Данни от изпитвания при пациенти с аденозин-чувствителен синкоп.....	34	7.1.1.	Анамнестични критерии за пристъпите.....	45
5.2.6.5.	Избор на режим на стимулация.....	35	7.1.2.	Документиране на основните признаци по време на пристъп.....	45
5.2.6.6.	Подбор на пациенти за пейсиране и предлаган алгоритъм.....	35	7.1.2.1.	Поведение при психогенен псевдосинкоп.....	46
5.3.	Лечение при ортостатична хипотония и синдроми на ортостатична непоносимост.....	35	8.	Неврологични причини и подобия на синкоп.....	46
5.3.1.	Обучение и мерки относно начина на живот.....	36	8.1.	Клинични състояния.....	46
5.3.2.	Достатъчна хидратация и прием на сол.....	36	8.1.1.	Автономна недостатъчност.....	46
5.3.3.	Спиране/редуциране на вазоактивните вещества.....	36	8.1.2.	Епилепсия и иктална асистолия.....	46
5.3.4.	Прийоми за противоналягане.....	36	8.1.3.	Цереброваскуларни нарушения.....	47
5.3.5.	Коремни бандажи и/или еластични чорапи.....	36	8.1.4.	Мигрена.....	47
5.3.6.	Спане с повдигната глава.....	36	8.1.5.	Катаплексия.....	47
5.3.7.	Мидодрин.....	36	8.1.6.	Дроп-атаки.....	48
5.3.8.	Флудрокортизон.....	37	8.2.	Неврологични тестове.....	48
5.3.9.	Други терапии.....	37	8.2.1.	Електроенцефалография.....	48
5.3.10.	Нови фармакологични стратегии при специални групи.....	37	8.2.2.	Мозъчна компютърна томография и ядрено-магнитен резонанс.....	48
5.4.	Сърдечни аритмии като основна причина.....	37	8.2.3.	Оценка на мозъчната циркулация.....	48
5.4.1.	Синкоп, дължащ се на подлежаща синоатриална или атриовентрикуларна проводна болест.....	37	8.2.4.	Кръвни проби.....	48
5.4.1.1.	Болест на синусовия възел.....	37	9.	Организационни аспекти.....	48
5.4.1.2.	Заболяване на атриовентрикуларната проводна система.....	38	9.1.	Звено за справяне със синкоп (краткотрайни загуби на съзнание).....	48
5.4.1.3.	Бедрен блок и неизяснен синкоп.....	38	9.1.1.	Дефиниция на звено за синкоп.....	48
5.4.2.	Синкоп, дължащ се на първични сърдечни тахиаритмии.....	38	9.1.2.	Дефиниция на специалист по синкоп.....	49
5.4.2.1.	Пароксизмална надкамерна тахикардия.....	38	9.1.3.	Цел на звеното за синкоп.....	49
5.4.2.2.	Пароксизмална камерна подлежаща тахикардия.....	39	9.1.4.	Модел на звено за синкоп.....	50
5.5.	Лечение на синкоп дължащ се на структурни сърдечни и сърдечно-белодробни заболявания и болести на големите артерии.....	40	9.1.5.	Достъп до звено за синкоп и насочване към него.....	50
5.6.	Лечение на неизяснен синкоп при пациенти с висок риск от внезапна сърдечна смърт.....	41	9.1.6.	Клиничен изход и качествени показатели.....	51
5.6.1.	Дефиниция.....	41	9.2.	Специализирана клинична медицинска сестра в звеното за синкоп.....	51
5.6.2.	Левокамерна систолна дисфункция.....	41	9.2.1.	Дефиниция.....	51
5.6.3.	Хипертрофична кардиомиопатия.....	42	9.2.2.	Роля и умения на специализираната клинична медицинска сестра.....	51
5.6.4.	Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия.....	42	10.	Основни изводи.....	52
5.6.5.	Пациенти с наследствени аритмогенни нарушения.....	42	11.	Празнини в доказателствата и области за бъдещи изследвания.....	53
5.6.5.1.	Синдром на удължения QT интервал.....	42	12.	Изводи „Какво да се прави“ и „какво да не се прави“ от Препоръките.....	54
5.6.5.2.	Brugada синдром.....	42	13.	Допълнителни данни и практически уеб-указания.....	56
5.6.5.3.	Други форми.....	43	13.	Приложение.....	56
6.	Специални въпроси.....	43	14.	Източници.....	57
6.1.	Синкоп при пациенти с коморбидност и уязвимост.....	43			
6.1.1.	Коморбидност и полифармация.....	43			
6.1.2.	Падания.....	44			

Съкращения и акроними

ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring Амбулаторно мониториране на артериално-тоналягане
AF	Atrial fibrillation Предсърдно мъждене
ARVC	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия
ATP	Adenosine triphosphate Аденозин трифосфат

AV	Atrioventricular Атриовентрикуларен/а/о/и	ISSUE	International Study on Syncope of Unknown Etiology
AVID	Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators trial	L-DOPA	L-3,4-dihydroxyphenylalanine L-3,4-дихидроксифенилаланин
BBB	Bundle branch block Бедрен блок	LOC	Loss of consciousness Загуба на съзнание
BNP	B-type natriuretic peptide В-натриуретичен пептид	LQTS	Long QT syndrome Синдром на удължения QT интервал
BP	Blood pressure Артериално налягане	LVEF	Left ventricular ejection fraction Лewокамерна изтласкваща фракция
b.p.m.	Beats per minute Удара в минута	MRI	Magnetic resonance imaging Ядрено-магнитен резонанс
CI	Confidence interval Доверителен интервал	NYHA	New York Heart Association Ню-Йоркска сърдечна асоциация
CI-CSS	Cardioinhibitory carotid sinus syndrome Кардиоинхибиторен синдром на каротидния синус	OH	Orthostatic hypotension Ортостатична хипотония
CPG	Committee for Practice Guidelines Комитет за практически препоръки	PC-Trial	Physical Counterpressure Manoeuvres Trial
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy defibrillator Система за ресинхронизираща терапия с функция на дефибрилатор	PCM	Physical counter-pressure manoeuvres Физикални прийоми за противоналягане
CSM	Carotid sinus massage Масаж на каротидния синус	PNES	Psychogenic non-epileptic seizures Психогенни не-епилептични припадъци
CSS	Carotid sinus syndrome Синдром на каротидния синус	POST	Prevention of Syncope Trial
DCM	Dilated cardiomyopathy Дилатативна кардиомиопатия	POTS	Postural orthostatic tachycardia syndrome Синдром на постурална ортостатична тахикардия
DDD-PM	Dual chamber pacemaker Двукухинен пейсмейкър	PPS	Psychogenic pseudosyncope Психогенен псевдосинкоп
ECG	Electrocardiogram/electrocardiographic Електрокардиограма/ електрокардиографски/а/о/и	RCT	Randomized controlled trial Рандомизирано контролирано изпитване
ED	Emergency department Спешно отделение	SCD	Sudden cardiac death Внезапна сърдечна смърт
EEG	Electroencephalogram Електроенцефалограма	SNRT	Sinus node recovery time Време за възстановяване на синусовия възел
EFAS	European Federation of Autonomic Societies Европейска федерация на автономните дружества	SU	Syncope unit Звено за синкоп/синкопално звено
EFIM	European Federation of Internal Medicine Европейска федерация по вътрешна медицина	SUP	Syncope Unit Project Проект за звено за синкоп
EHRA	European Heart Rhythm Association Европейска асоциация по сърдечен ритъм	SVT	Supraventricular tachycardia Надкамерна (суправентрикуларна) тахикардия
ENS	European Neurological Society Европейско неврологично дружество	TIA	Transient ischaemic attack Транзиторна исхемична атака
EPS	Electrophysiological study Електрофизиологично изследване	t.i.d.	Ter in die (three times daily) Три пъти дневно
ESC	European Society of Cardiology Европейско дружество по кардиология	TLOC	Transient loss of consciousness Краткотрайна загуба на съзнание
EUGMS	European Union Geriatric Medicine Society Дружество по гериатрична медицина на Европейския съюз	TNG	Trinitroglycerin Тринитроглицерин
EuSEM	European Society of Emergency Medicine Европейско дружество по спешна медицина	VA	Ventricular arrhythmia Камерна аритмия
HBPM	Home blood pressure monitoring Домашно мониториране на артериалното налягане	VF	Ventricular fibrillation Камерно мъждене
HCM	Hypertrophic cardiomyopathy Хипертрофична кардиомиопатия	VT	Ventricular tachycardia Камерна тахикардия
HR	Heart rate Сърдечна честота	VVS	Vasovagal syncope Вазовагален синкоп
ICD	Implantable cardioverter defibrillator Импантируем кардиовертер дефибрилатор		
ILR	Implantable loop recorder Импантируем loop-рекордер		

1. Предисловие

Препоръките обобщават и правят оценка на наличните доказателства с цел подпомагане на здравните специалисти при избора на най-добрите стратегии на подход към всеки пациент с определено състояние. Препоръките и указанията в тях трябва да улеснят вземането на решение от здравните специалисти в ежедневната им практика. Окончателното ре-

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

шение при конкретния пациент обаче трябва да се вземе от отговарящия(те) здравн(ни) специалист(и) след обсъждане с пациента и когато е подходящо с придружаващото лице.

В последните години ESC и други дружества и организации публикуваха голям брой препоръки. За нуждите на клиничната практика бяха изработени качествени критерии за разработване на препоръки с цел предоставяне на всички възможни решения на потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESCGuidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и се подлагат на регулярна актуализация.

Членовете на тази Работна група бяха подбрани от ESC, както и от представители на съответните подспециалности към ESC, така че да представляват специалистите ангажирани с медицинските грижи при пациенти със съответна патология. Избрани експерти в областта предприемат изчерпателен преглед на публикуваните данни върху поведението при дадено състояние в съответствие с политиката на Комитета за практически препоръки (CPG) на ESC. Направи се критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на отношението риск-пол-

за. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за конкретни варианти на поведение се прецениха и степенуваха съгласно предварително определени скали, които са очертани в *Таблицы 1 и 2*.

Експертите участвали в работната група и рецензиращата група предоставиха стандартни декларации за конфликт на интереси относно всички взаимоотношения, които биха могли да бъдат счети за реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези декларации бяха събрани в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларираните данни за конфликт на интереси, които възникнаха по време на съставянето на препоръките бяха съобщени на ESC и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова издръжка от ESC, без участие на здравната индустрия.

CPG на ESC наблюдава и координира изготвянето на нови Препоръки. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези документи. Тези препоръки на ESC бяха подложени на задълбочена ревизия от експерти на CPG и външни експерти. След съответна ревизия Препоръките бяха одобрени от всички експерти включени в Работната група. Окончателният документ беше одобрен от CPG за публикуване в *European Heart Journal*. Тези препоръки са разработени след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към съответната дата.

Задачата за разработване на препоръки на ESC включва и създаване на средства за обучение и програми за изпълнение на указанията, включително кондензирани джобни версии на препоръките, обобщаващи диапозитиви, брошури с основни указания, обобщаващи карти за неспециалисти, както и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.). Тези версии са съкратени и поради това при нужда трябва винаги да се консултираме с пълния текст, който е свободно достъпен чрез уебсайта на ESC и се намира в уебсайта на ЕНЖ. Националните дружества към ESC се насърчават да одобряват, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Програмите за одобряване са нужни, тъй като е доказано, че клиничният изход от заболяването може да

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

бъде повлиян благоприятно чрез цялостно приложение на клиничните препоръки.

Необходими са проучвания и регистри, които да потвърдят, че реалната ежедневна практика съответства на указанията в препоръките, като по този начин се затваря кръгът между клиничните изследвания, създаването на препоръки, разпространяването и прилагането им в клиничната практика.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при изграждането на клинична преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC не отменят по никакъв начин обаче индивидуалната отговорност на здравните специалисти за вземане на подходящи и точни решения съобразени със здравословното състояние на всеки пациент и след обсъждане

с пациента, а ако е позходящо и/или необходимо с неговия придружител. Здравният специалист отговаря и за проверката на правилата и регламентите приложими за лекарствата и услугствата към момента на предписването им.

2. Увод

Първите препоръки на ESC за поведение при синкоп бяха публикувани през 2001 г. с последващи версии през 2004 и 2009 г. През март 2015 г. CPG на ESC прецени, че вече има достатъчно нови данни, които оправдават създаването на нови препоръки.

Най-важният аспект характеризиращ този документ е съставът на работната група, който е наистина мултидис-



Фигура 1: Кое е ново в препоръките за синкоп 2018 г.?

АА = антиаритмик; AF = предсърдно мъждене; ARVC = аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; CSM = масаж на каротидния синус; ECG = електрокардиографско; ED = спешно отделение; LVEF = левокамерна изтласна фракция; EPS = електрофизиологично изследване; HCM = хипертрофична кардиомиопатия; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем Иоор-рекордер; ОН = ортостатична хипотония; РСМ = физикални прийоми за предотвналягане; POTS = синдром на постурална ортостатична тахикардия; PPS = психогенен псевдосинкоп; SNRT = време за възстановяване на синусовия възел; SU = звено за синкоп; SVT = надкамерна тахикардия; VT = камерна тахикардия.

НОВИ / РЕВИЗИРАНИ КЛИНИЧНИ УСЛОВИЯ И ТЕСТОВЕ:

- Тест с наклонена маса: концепции за склонност към хипотония
- Повишена роля на продължителното ECG мониториране
- Видеозапис при суспектен синкоп
- „Синкоп без продром, с нормална ECG и нормално сърце“ (аденозин-чувствителен синкоп)
- Неврологични причини: „иктална асистолия“

(ДОБОЛНИЧНО) ЗВЕНО ЗА ОВЛАДЯВАНЕ НА СИНКОП:

- Структура: персонал, оборудване и процедури
- Тестове и оценки
- Достъп и направления
- Роля на специализираната клинична медицинска сестра
- Показатели за клиничен изход и качествени показатели

**2018
НОВИ/РЕВИЗИРАНИ
КОНЦЕПЦИИ
за поведение
при синкоп**

НОВИ / РЕВИЗИРАНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ:

- *Рефлексен синкоп*: алгоритми за избор на подходяща терапия въз основа на възрастта, тежестта на синкопа и клиничните форми
- *Рефлексен синкоп*: алгоритми за избор на най-подходящи кандидати за електрокардиостимулация
- *Пациенти с повишен риск от SCD*: дефиниция за неизясен синкоп и показания за ICD
- *Имплантируем loop-рекордер* като алтернатива на ICD, в избрани случаи

ПОДХОД В СПЕШНО ОТДЕЛЕНИЕ:

- Списък на нискорискови и високорискови характеристики
- Поетапна карта на рисковата стратификация
- Поведение в звеното за наблюдение към ED
- Строги критерии за хоспитализация
- Ограничена полза от скоростите за рискова стратификация

Централна илюстрация : Нова/ревизирана концепция на поведение при синкоп.

ECG = електрокардиограма; ED = спешно отделение; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; SCD = внезапна сърдечна смърт.

циплинарен. Кардиолозите са малцинство в групата; всички аспекти на поведение при различните форми на синкоп и краткотрайна загуба на съзнание (TLOC) са обхванати от експерти по спешна медицина, вътрешни болести и физиология, неврология и автономни болести, гериатрична медицина и медицински грижи.

В сравнение с предишните версии на тези препоръки, документът от 2018 г. съдържа като интегрална част „Допълнителни данни“. Докато печатният текст, в съответствие със стандартизираните правила на ESC, цели да даде предимно официални базиращи се на доказателства препоръки, този нов формат, предназначен единствено за мрежата, позволява разширяване на съдържанието с практически указания и има за цел да бъде запълнена празнината между най-добрите налични научни доказателства и нуждата от внедряването им в клиничната практика („Имаме знанието, трябва да научим другите как да го приложат“). С помощта на „Допълнителните данни“ се дават по-нататъшни обяснения по специфични въпроси, а благодарение на Практическите уеб-указания се дават съвети как да се направи оценка при пациенти със загуба на съзнание (loss of consciousness, LOC) и как тестовете да се провеждат и интерпретират по правилен начин; предоставят се, ако е възможно, записи, видеофилми, алгоритми и чеклисти.

Документът си поставя задача да бъде ориентиран към пациента и да акцентира върху терапията, както и да намали риска от рецидиви и от животозастрашаващите

последствия на рецидивирания синкоп. За тази цел, дори и в отсъствие на твърди доказателства от изпитвания, ние, на базата на практическата експертиза на членовете на работната група, даваме възможно най-голямо количество съвети за най-подходяща терапия („Пациентите ни се нуждаят от решения, а не само от обяснения“). Когато е възможно, предоставяме алгоритми за терапия и за вземане на решение.

И накрая, даваме си сметка, че основното предизвикателство в подхода към синкопите е ограничаването на ненужните хоспитализации и на неправилната употреба на тестовете при съхраняване на безопасността за пациента. Поставяме силен акцент върху последователните етапи и организационните въпроси („Имаме знанието, необходимо е да го приложим“). По конкретно, предлагаме етапи на медицинското поведение към пациентите с TLOC веднага след пристигането им в спешно отделение (ED) и даваме практически указания как да бъдат изградени извънболнични клиници за синкоп (звена за синкоп) с цел намаляване на хоспитализациите, пропуските и погрешните диагнози, както и на разходите.

2.1. Какво ново във версия 2018?

Промените в препоръките, дадени във версия 2018 в сравнение с версия 2009, новите препоръки и най-важните нови/ревизирувани концепции са обобщени във *Фигура 1*.

3. Дефиниции, класификация и патофизиология

3.1. Дефиниции

- Синкопът се дефинира като TLOC дължаща се на мозъчна хипоперфузия, характеризираща се с бързо начало, кратка продължителност и пълно спонтанно възстановяване. Синкопът има много общи клинични черти с други нарушения; по тази причина той присъства в много диференциални диагнози. Тази група нарушения се нарича TLOC.

- TLOC се дефинира като състояние на реална или очевидна LOC, като загубата на съзнание се характеризира с амнезия за периода на безсъзнание, нарушен двигателен контрол, липса на реакции и кратка продължителност.

Двете главни групи TLOC са „TLOC дължаща се на травма на главата“ и „нетравматична TLOC“ (Фигура 2). Травматичната TLOC няма да бъде коментирана по-нататък в този документ, така че изразът TLOC ще бъде използван за обозначаване на нетравматична TLOC.

Клиничните особености характеризиращи TLOC се увеличават обикновено чрез снемане на анамнеза от пациентите и от очевидци. Специфичните характеристики, които помагат на диагнозата, са очертани в Практически уеб-указания раздел 3.

Групите TLOC са дефинират посредством техните патофизиологични механизми: квалифициращият критерий за синкоп е мозъчната хипоперфузия; за епилептичните припадъци това е прекомерната патологична мозъчна активност, а за психогенната TLOC е психологичният процес на конверсия. Дефиницията на синкопа почива на патофизиологията,

защото няма такава група клинични характеристики, които да обхващат всички форми на синкоп при същевременно изключване на всички видове епилептични припадъци и психогенни събития с TLOC.

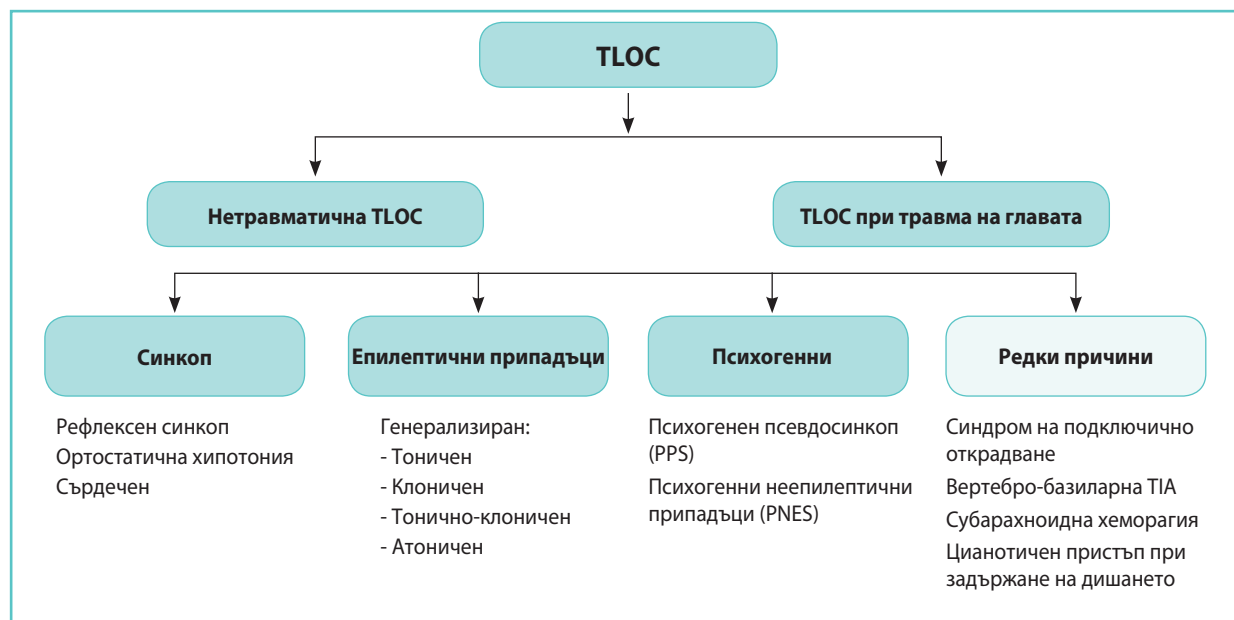
- Прилагателното пресинкопален/а/о/и се използва за обозначаване на симптоми и признаци, които настъпват преди изпадане в безсъзнание при синкоп. Забележете, че съществителното пресинкоп се използва често за описване на състояние, което прилича на продром на синкоп, но което не е последвано от LOC.

Използват се различни термини, които всъщност не съвпадат в достатъчна степен с дефинициите дадени в този документ, поради което не трябва да се използват като синоними на дефинираните в него термини. Например, „колапс“ приблизително съответства на синкоп, но преди всичко на вазовагалия синкоп (VVS), но не и на другите му форми. В раздел 1 на Практически уеб-указания е даден списък от не-сигурни термини.

3.2. Класификация и патофизиология на синкопа и краткотрайната загуба на съзнание

3.2.1. Синкоп

Таблица 3 предоставя класификация на основните причини за синкоп, подчертавайки групи нарушения с обща патофизиология, характеристика и рискове. Клиничните признаци, епидемиологията, прогнозата, отражението върху качеството на живота и икономическите въпроси са показани в Практически уеб-указания раздел 2.



Фигура 2: Синкоп в контекста на краткотрайна загуба на съзнание.

Нетравматичната краткотрайна загуба на съзнание се причислява към една от четири групи: синкоп, епилептични припадъци, психогенни краткотрайни загуби на съзнание и разнородна група от редки причини. Тази последователност съответства на честотата им на настъпване. Възможни са комбинации; напр. нетравматични причини за краткотрайни загуби на съзнание могат да причинят падания със сътресение, в какъвто случай краткотрайната загуба на съзнание е едновременно травматична и нетравматична. TIA = транзиторна исхемична атака; TLOC = краткотрайна загуба на съзнание.

Таблица 3: Класификация на синкоп

<p>Рефлексен (неврално-медиран) синкоп</p> <p>Вазовагален:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ортостатичен VVS: при изправяне, по-рядко при сядане - емоционален: страх, болка (соматична или висцерална), манипулации, фобия към кръв <p>Ситуационен:</p> <ul style="list-style-type: none"> - микция - гастроинтестинална стимулация (преглъщане, дефекация) - кашлица, кихане - след физическо натоварване - други (напр. смях, свирене на меден духов инструмент) <p>Синдром на каротидния синус Некласически форми (без продроми и/или без доловима провокация и/или с атипична картина)</p>
<p>Синкоп дължащ се на ОН</p> <p><i>Забележете, че хипотонията може да се обостри поради венозната секвестрация по време на физически натоварвания (индуцирана от физическо усилие), след хранене (пространдиална хипотония) и след продължителен леглови режим (декондициониране).</i></p> <p>Лекарствено-индуцирана ОН (най-честата причина за ОН):</p> <ul style="list-style-type: none"> - напр. вазодилатори, диуретици, фенотиазин, антидепресанти <p>Обемен дефицит:</p> <ul style="list-style-type: none"> - хеморагия, диария, повръщане и т.н. <p>Първична недостатъчност на вегетативната (автономната) нервна система (неврогенна ОН):</p> <ul style="list-style-type: none"> - изолирана автономна недостатъчност, множествена системна атрофия, болест на Parkinson, деменция с телца на Lewy <p>Вторична недостатъчност на вегетативната (автономната) нервна система (неврогенна ОН):</p> <ul style="list-style-type: none"> - диабет, амилоидоза, увреждания на гръбначния стълб, автоимунна автономна невропатия, паранеопластична автономна невропатия, бъбречна недостатъчност
<p>Сърдечен синкоп</p> <p>Аритмия като първична причина:</p> <p>Брадикардия:</p> <ul style="list-style-type: none"> - дисфункция на синусовия възел (включително тахи-бради синдром) - атриовентрикуларни проводни нарушения <p>Тахикардия:</p> <ul style="list-style-type: none"> - надкамерна - камерна <p>При структурни сърдечни заболявания: аортна стеноза, остър миокарден инфаркт/остра миокардна исхемия, хипертрофична кардиомиопатия, сърдечни маси (предсърден миксом, тумори и т.н.), перикардна болест/тампонада, вродени аномалии на коронарните артерии, клапно-протезна дисфункция</p> <p>При кардиопулмонални заболявания и болести на големите съдове: белодробна емболия, остра аортна дисекция, белодробна хипертония</p>
<p>Бележки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Всички форми на синкоп, но най-вече рефлексният синкоп и ОН, са по-вероятни или по-тежки, когато са налице различни фактори: медикаменти причиняващи хипотония (поради вазодилатация или хиповолемия), употреба на алкохол, загуба на обем (кръвоизлив, намален прием на течности, диария, повръщане), белодробни болести причиняващи намалено снабдяване на мозъка с кислород, фактори на околната среда (термален стрес). • При рефлексният синкоп роля играят два главни патофизиологични механизма. „Вазодепресия“ – отнася се за състояния, при които недостатъчната симпатиково обусловена вазоконстрикция води до хипотония.^{1,2} Понятието „кардиоинхибиция“ се използва, когато преобладава брадикардия или асистолия, които се дължат на отклонение на вегетативния тонус в посока преобладаване на парасимпатикуса. Моделът на хемодинамиката, т.е. кардиоинхибиторна, вазодепресорна или и двете, е независим от пусковия механизъм предизвикващ рефлексен синкоп. Например, микционният синкоп и ортостатичният VVS могат да се представят еднакво като кардиоинхибиторен или вазодепресорен синкоп. • Некласическата форма на рефлексен синкоп обхваща хетерогенна група пациенти. Терминът се използва за описание на рефлексен синкоп, който настъпва при несигурни или липсващи пускови причини и/или е с атипична картина. Диагнозата рефлексен синкоп е вероятна, когато са изключени други причини за синкоп (липса на структурно сърдечно заболяване) и/или симптомите се възпроизвеждат с тест с наклонена маса.³ Понастоящем, тази група включва и синкопа при ниски плазмени нива на аденозин.^{4,5} • Сърдечно-съдовите причини за ортостатична непоносимост включват класическа ОН, начална ОН, забавена ОН, POTS и VVS, който в този контекст може да бъде наречен ортостатичен VVS.^{6,7} Синдромите на ортостатична непоносимост, които могат да причинят синкоп са представени в Практически уеб-указания раздел 2.

BP = кръвно налягане; ОН = ортостатична хипотония; POTS = синдром на постурална ортостатична тахикардия; VVS = вазовагален синкоп.

Патофизиологичната класификация е фокусирана върху спада в системното артериално налягане (BP) придружен от понижаване на общия мозъчен кръвоток като определяща характеристика на синкопа. Фигура 3 представя ниското BP и глобалната мозъчна хипоперфузия като централен краен общ механизъм за синкоп. Внезапно спиране на мозъчния кръвоток в продължение на 6–8 s може да причини LOC. Систолно BP 50–60 mmHg на сърдечно ниво, т.е. 30–45 mmHg на мозъчно ниво в право положение, причинява LOC.^{8,9}

Системното BP е произведение от сърдечния дебит и общото периферно съпротивление; спадането на който и от тези два елемента може да причини синкоп. При синкоп обаче често двата механизма действат в различна степен едновременно.

Има три основни причини за ниско общо периферно съпротивление. Първата е понижена рефлекторна активност водеща до вазодилатация поради незадействане на симпатиково вазоконстрикция: това е валидно за „вазодепресорния тип“ рефлексен синкоп, изписан във външния пръстен на Фигура

3. Втората е функционално увреждане, а третата – структурно увреждане на автономната нервна система, с лекарствено индуцирана, първична и вторична автономна недостатъчност включени във външния пръстен на същата фигура.

При автономната недостатъчност има недостатъчна симпатикова вазоконстрикция в отговор на право положение.

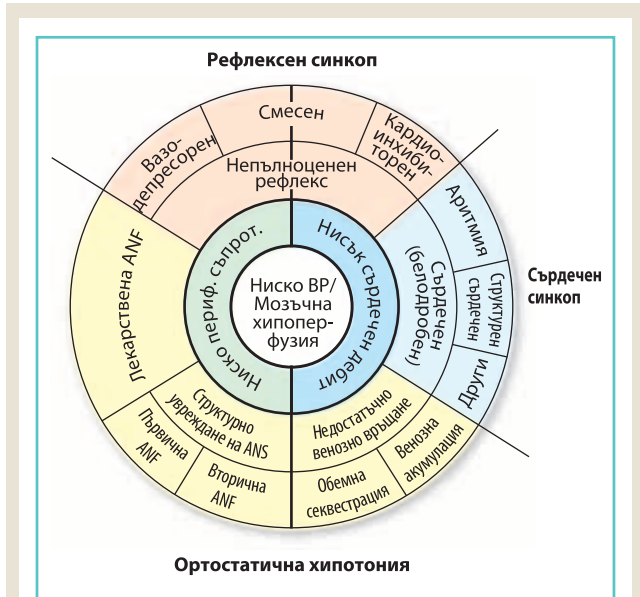
Има четири основни причини за нисък сърдечен дебит. Първата е рефлекторна брадикардия, известна като кардиоинхибиторен рефлексен синкоп. Втората обхваща сърдечно-съдовите причини: аритмия, структурно заболяване, включително белодробен емболизъм и пулмонална хипертония. Третата е недостатъчно венозно връщане поради недостиг или стаза във венозната система. И накрая, нарушената хронотропна и инотропна функция в резултат на автономна недостатъчност може да ограничи сърдечния дебит.

Забележете, че тези основни механизми могат да си взаимодействат по различни начини: първо, венозната стаза и недостатъчното венозно връщане са и фактори, които могат да доведат до непълноценно включване на рефлексна при ортостатичен рефлексен синкоп; второ, ниското общо периферно съпротивление може да причини венозна секвестрация на кръв под диафрагмата, като по този начин ограничава венозното връщане и в крайна сметка сърдечния дебит.

Трите главни групи синкоп, т.е. рефлексен, сърдечно-съдов и дължащ се на ортостатична хипотония (ОН), са показани извън пръстените във *Фигура 3*. И рефлексният синкоп, и ОН задействат двата основни патофизиологични механизма.

3.2.2. Несинкопални форми на (реална или очевидна) краткотрайна загуба на съзнание

Само тези форми на епилепсия, при които е загубен нормалният моторен контрол, така че пациентите могат да паднат, са включени във *Фигура 2*. Те са тонични, клонични, тонично-клонични и атонични генерализирани припадъци и могат да



Фигура 3: Патофизиологична основа на класификацията на синкопа.

ANF = недостатъчност на автономната нервна система; ANS = вегетативна (автономна) нервна система; ; BP = артериално налягане; периф. = периферно; съпрот. = съпротивление.

Таблица 4: Състояния, които могат да бъдат погрешно диагностицирани като синкоп

Състояние	Характерни признаци, които го разграничават от синкоп
Генерализирани припадъци	Вижте раздел 8, <i>Таблица 10</i> .
Сложни парциални припадъци, епилептични абсанси	Няма падания, но липсва реакция и е налице последваща амнезия.
PPS или "псевдокома"	Явна LOC продължаваща много минути до часове; висока честота: до няколко пъти дневно.
Падания без TLOC	Няма липса на реакция или амнезия.
Катаплексия	Падания с вялопарализа и нереагиране, но без късна амнезия.
Интрацеребрална или субарахноидална хеморагия	Може да настъпи по-скоро прогресивна, а не незабавна загуба на съзнание. Придружаващо тежко главоболие, други неврологични прояви.
Вертебробазиларна TIA	Винаги има фокални неврологични прояви и симптоми, обикновено без LOC; ако има загуба на съзнание, тя е обикновено по-дълга отколкото при TLOC.
Каротидна TIA	При каротидни TIAs на практика няма загуба на съзнание, но има изразени фокални неврологични признаци и симптоми.
Синдром на подключично откъдане	Свързан с фокални неврологични прояви.
Метаболитни нарушения, включително хипогликемия, хипоксия, хипервентилация с хипокапния	Много по-голяма продължителност, отколкото при TLOC; съзнанието може да бъде нарушено, а не загубено.
Инттоксикация	Много по-голяма продължителност, отколкото при TLOC; съзнанието може да бъде нарушено, а не загубено.
Сърдечен арест	LOC, но без спонтанно възстановяване.
Кома	Много по-голяма продължителност, отколкото при TLOC.

LOC = загуба на съзнание; PPS = психогенен псевдосинкоп; TIA = транзиторна исхемична атака; TLOC = краткотрайна загуба на съзнание.

бъдат класифицирани като първични или вторични. Видовете епилепсия, при които хората остават в активно право положение, т.е. седнали или стоящи (напр. сложни парциални гърчове или абсанси) не се считат за TLOC, но понякога се диагностицират неправилно като синкоп.

Психогенната TLOC се състои от две форми: едната прилича на епилептични припадъци (психогенни неепилептични припадъци, PNES), а другата, при които няма големи движения, наподобява синкоп (психогенен псевдосинкоп, PPS).

Редките причини за TLOC водят по изключение до объркване с основните форми на TLOC, вероятно защото в повечето случаи те клинично се различават достатъчно, за да е ясно

че не са синкопи. И вертебробазиларните транзиторни исхемични атаки (TIAs), и синдромът на подключично откраждане са свързани с локални неврологични прояви. Субарахноидалният кръвоизлив може да се представи с кратка LOC, но съпътстващото внезапно екстремно главоболие подсказва причината. При цианотичните пристъпи със спиране на дишането, първичният механизъм е експираторна апнея с хипоксия.¹⁰ Така наречените „пристъпи на побледняване със спиране на дишането“ при деца не представляват първичен дихателен проблем, а кардиоинхибиторен рефлексен синкоп.¹¹

В Таблица 4 са дадени основните характеристики, които разграничават синкопа от нарушения, които могат да бъдат объркани със синкоп.

4. Диагностична оценка и поведение в зависимост от рисковата стратификация

4.1. Начална преценка

Клиничните признаци характеризиращи TLOC обикновено се извличат чрез снемане на анамнеза на пациента и от оче-

видци. Когато даден пациенти се явява за първи път с възможна TLOC, анамнезата трябва да установи на първо място дали действително е имало TLOC. Това често позволява да се направи разграничение между основните групи TLOC. Последователността на действията за преценка на TLOC е показана във *Фигура 4*. Началната оценка трябва да отговори на следните основни въпроси:

- (1) Дали събитието е било TLOC?
- (2) В случай на TLOC, дали тя е била със синкопален или несинкопален произход?
- (3) В случай на suspekten синкоп, дали има ясна етиологична диагноза (вижте раздел 4.1.1)?
- (4) Има ли данни насочващи към висок риск от сърдечно-съдови събития или смърт (вижте раздел 4.1.2)?

TLOC има четири специфични характеристики: краткотрайна продължителност, нарушен двигателен контрол, загуба на реакции и амнезия за периода на LOC (за обясняване на клиничните особености на TLOC вижте *Уеб-таблица 4* в раздел 4.1 на Практически учеб-указания).

TLOC е вероятно синкоп, ако: (i) има признаци и симптоми специфични за рефлексен синкоп, синкоп дължащ се на ОН или сърдечен синкоп и (ii) липсват признаци и симптоми специфични за други форми на TLOC (травма на главата, епилептични припадъци, психогенна TLOC и/или редки причи-



Фигура 4: Диаграма на началните стъпки за оценка и рисковата стратификация при пациенти със синкоп.

BP = кръвно налягане; ECG = електрокардиограма; H&P exam = анамнеза и физикален статус; TLOC = краткотрайна загуба на съзнание.

Диагностични критерии при началната оценка

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Рефлексен синкоп и ОН		
VVS е много вероятен, ако е провокиран от болка, страх или прав стоеж и е свързан с типичен прогресивен продром (побледняване, изпотяване и/или гадене). ^{8,13-17}	I	C
Ситуационен рефлексен синкоп е много вероятен, ако синкопът настъпва по време на или веднага след специфичните провокиращи фактори изброени в Таблица 3. ^{8,13-17}	I	C
Синкоп, дължащ се на ОН се потвърждава, когато синкопът настъпва, докато пациентът стои прав и е придружен от значителна ОН. ¹⁸⁻²⁴	I	C
В отсъствие на горепосочените критерии, рефлексен синкоп и ОН трябва да се вземат предвид като най-вероятни, когато са налице признаци насочващи към рефлексен синкоп или ОН, а липсват признаци характерни за сърдечен синкоп (вижте Таблица 5).	IIa	C
Сърдечен синкоп		
Аритмичен синкоп е много вероятен, когато ECG показва: ²⁵⁻³⁹ <ul style="list-style-type: none"> Персистираща синусова брадикардия <40 б.р.м. или синусови паузи >3 s в будно състояние и при липса на физическа тренираност; Втора и трета степен AV блок Mobitz II; Алтерниращ ляв и десен BBB; VT или високочестотна пароксизмална SVT; Епизоди на непродължителна полиморфна VT и дълъг или къс QT интервал; или Дисфункция на електрокардиостимулатор или ICD със сърдечни паузи. 	I	C
Има голяма вероятност за причинен от сърдечна исхемия синкоп, когато синкопът се представя с данни за остра миокардна исхемия с или без миокарден инфаркт. ²⁵⁻³⁹	I	C
Синкоп дължащ се структурни кардиопулмонални заболявания е много вероятен, когато настъпва при пациент с пролабиращ предсърден миксом, левопредсърден кръгъл тромб, тежка аортна стеноза, белодробна емболия или остра аортна дисекация.	I	C
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
Началната оценка на синкопа, както е описано в този документ, може да определи причината за синкопа при повечето пациенти. Строгото придържане към горепосочените дефиниции за VVS и ситуационен рефлексен синкоп, както и за синкоп дължащ се на ОН, позволява той да бъде приет за сигурен или много вероятен, независимо от наличието на други патологични данни. При млади лица с неизяснен синкоп и липса на анамнеза за сърдечна болест, липса на фамилна анамнеза за внезапна сърдечна смърт, липса на синкоп при лежане по гръб или синкоп по време на сън или натоварване, липса на необичайни пускови фактори и при нормална ECG, вероятността за сърдечен синкоп е много малка. Честотата на SCD при лица <35 години се изчислява на 1 – 3/100 000.		

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

AV = атриовентрикуларен; BBB = бедрен блок; б.р.м. = удара в минута; ECG = електрокардиограма; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ОН = ортостатична хипотония; SCD = внезапна сърдечна смърт; SVT = надкамерна тахикардия; VT = камерна тахикардия; VVS = вазовагален синкоп.

ни). Практически насоки за снемане на анамнеза са дадени в раздели 3 и 4 на Практически уеб-указания.

Когато има вероятност за епилептични припадъци или психогенни атаки, трябва да се предприемат подходящи стъпки. С помощта на подробна клинична анамнеза лекарите могат да разграничат синкопа от други форми на TLOC в приблизително 60% от случаите.¹² За несинкопални TLOC се консултирайте с раздели 7 и 8.

4.1.1. Диагностика на синкопа

Началото на диагностичната оценка на TLOC със suspectен синкопален характер се състои от преценка за синкоп, която включва:

- Старателно снемане на анамнеза относно настоящи и предшестващи атаки, както и разкази на очевидци, лично или чрез интервю по телефона.
- Физикален статус, включително измервания на ВР в легнало и право положение.
- Електрокардиограма (ECG).

На базата на тези данни при нужда могат да бъдат проведени допълнителни изследвания (вижте раздел 4.2):

- Незабавно ECG мониториране при suspectия за аритмичен синкоп.
- Ехокардиограма при известно предшестващо сърдечно заболяване, данни насочващи към структурно сърдечно заболяване или синкоп като последствие от сърдечно-съдова причина.
- Масаж на каротидния синус (CSM) при пациенти на възраст >40 години.
- Тест с наклонена маса, когато има съмнение за синкоп дължащ се на ОН или рефлексен синкоп.
- Кръвни изследвания, когато има клинични показания, напр. хематокрит или хемоглобин при съмнение за хеморагия, кислородна сатурация и кръвно-газов анализ при suspectия за хипоксия, тропонин при suspectия за синкоп свързан със сърдечна исхемия или D-димер при suspectия за белодробен емболизъм и т.н.

Макар че липсва независим златен/референтен стандарт за диагностика на синкоп, съществува консенсус, че началната оценка може да доведе до сигурна или много вероятна диагноза, когато има покриване на диагностичните критерии изброени в таблицата на препоръките.

Таблица 5: Клинични характеристики, които могат да насочат към дадена диагноза при началната оценка

<p>Рефлексен синкоп</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дълга анамнеза за рекурентен синкоп, особено ако настъпва преди 40-годишна възраст • След неприятна гледка, звук, миризма или болка • Продължително стоене в право положение • По време на хранене • Пребиваване в пренаселени и/или горещи места • Вегетативни прояви преди синкопа: преbledняване, изпотяване и/или гадене/повръщане • При завъртане на главата или натиск върху каротидния синус (напр. при тумори, бръснене, стегната яка) • Липса на сърдечно заболяване
<p>Синкоп дължащ се на ОН</p> <ul style="list-style-type: none"> • По време на или след изправяне • Продължително стоене в право положение • Прав стоож след физическо усилие • Постпрандиална хипотония • Съвпадение във времето със започване или промени в дозировката на водещи до хипотония вазодепресивни лекарства или диуретици • Наличие на вегетативна невропатия или паркинсонизъм
<p>Сърдечен синкоп</p> <ul style="list-style-type: none"> • По време на усилие или легане по гръб • Внезапно появило се сърцебиене, последвано незабавно от синкоп • Фамилна анамнеза за неизяснена внезапна смърт в млада възраст • Наличие на структурно сърдечно заболяване или коронарна артериална болест • ECG находка насочваща към аритмичен синкоп: <ul style="list-style-type: none"> - Бифасцикуларен блок (дефиниран като ляв или десен BBB комбиниран с ляв преден или ляв заден фасцикуларен блок) - Други нарушения на вътрекамерната проводимост (продължителност на QRS ≥ 0.12 s) - AV блок втора степен тип Mobitz I и AV блок първа степен с много дълъг PR интервал - Безсимптомна лека несъответна синусова брадикардия (40–50 b.p.m.) или брадиаритмия при AF (40–50 b.p.m.) без прием на средства с негативен хронотропен ефект - Непродължителна VT - Преекситирани QRS комплекси - Дълъг или къс QT интервал - Ранна реполяризация - Елевация на ST-сегмента с тип 1 морфология в отвеждания V1-V3 (Белег на Brugada) - Негативни T вълни в десните прекордиални отвеждания, епсилон вълни насочващи към ARVC - Левокамерна хипертрофия насочваща към хипертрофична кардиомиопатия

ARVC = аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; AV = атрио-вентрикуларен; BBB = бедрен блок; b.p.m. = удара в минута; ECG = електрокардиограма; ОН = ороstaticна хипотония; VT = камерна тахикардия.

Когато диагнозата е почти сигурна или много вероятна, не са нужни допълнителни изследвания и може да бъде планирано лечение ако такова изобщо съществува. В други случаи, при наличие на характеристиките изброени в Таблица 5 началната оценка може да насочва към възможна диагноза.

4.1.2. Подход към синкоп в спешно отделение на базата на рисковата стратификация

Поведението при TLOC с предполагаем синкопален произход в ED включва отговори на следните три ключови въпроса:

- (1) Може ли да бъде идентифицирана сериозна подлежаща причина?
- (2) Какъв е рискът от сериозни последствия?
- (3) Трябва ли пациентът да бъде приет в болница?
Фигура 5 показва алгоритъм на поведение и рисковата стратификация при пациенти насочени към ED за TLOC, за която се подозира че е синкоп (по Casagrande *et al.*⁴⁰).

Въпрос 1: Може ли в ED да бъде идентифицирана сериозна подлежаща причина?

Обикновено е възможно да се установи, че оплакването, поради което пациентът се явява, е синкоп. Главна следваща цел на клинициста в ED е да установи подлежаща диагноза, особено тази свързана с опасност от бързо клинично влошаване.^{41,42} Именно подлежащото остро заболяване, а не самият синкоп, определя най-често възможните краткосрочни неблагоприятни събития.⁴³ Последващият подход трябва да бъде фокусиран върху лечението на тази подлежаща причина (Фигура 5). Много (40–45%) не-сърдечносъдови и някои сърдечно-съдови животозастрашаващи подлежащи състояния са очевидни в ED.⁴⁴ В Таблица 6 са дадени високорискови характеристики, които насочват към наличие на сериозна подлежаща причина и нискорискови характеристики, които предполагат доброкачествена подлежаща причина.

Въпрос 2: Какъв е рискът от сериозни последствия?

Високорисковите особености са показани в Таблица 6, а във Фигура 6 е показано как да се използва този рисков профил за планиране на последващия подход и контрол.

Рисковата стратификация е важна по две причини:

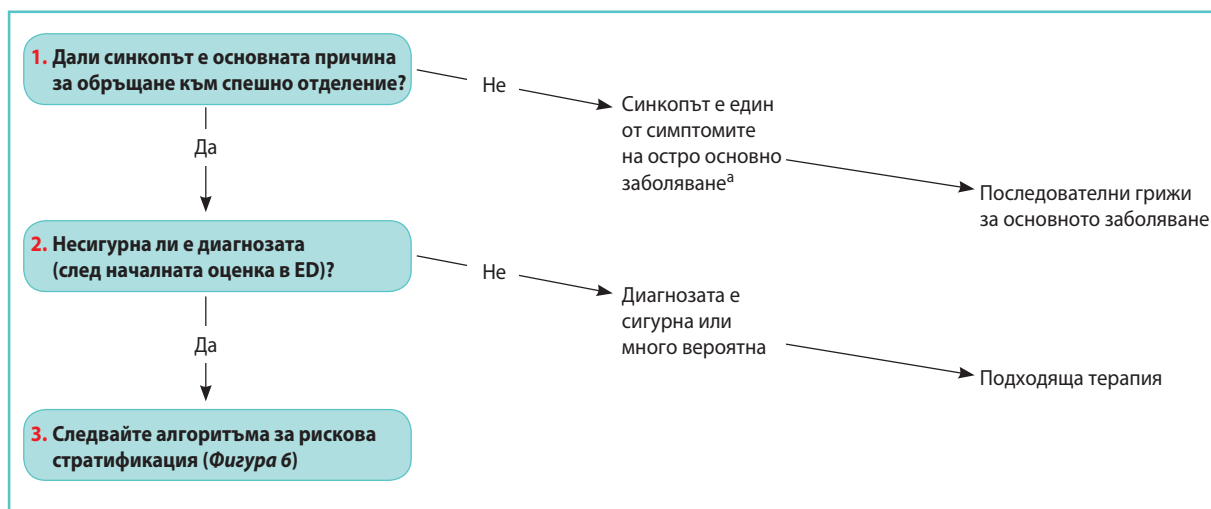
- (1) Да бъдат разпознати пациентите с вероятно нискорисково състояние, които могат да бъдат освободени след подходящи указания.
- (2) Да бъдат разпознати пациентите с вероятно високорисково сърдечно-съдово състояние изискващо неотложно изследване. Това може да наложи хоспитализация.

При високорисковите пациенти има по-голяма вероятност за сърдечен синкоп. Структурното сърдечно заболяване^{25–27,31,35,36,45} и първичната електрическа болест⁴⁶ са големи рискови фактори за внезапна сърдечна смърт (SCD) и обща смъртност при пациенти със синкоп. При нискорисковите пациенти има по-голяма вероятност за рефлексен синкоп и те са с отлична прогноза.⁴⁷ Поради тежестта на коморбидностите, ОН е свързана с два пъти по-висок риск от смърт отколкото населението като цяло.⁴⁸

Въпрос 3: Трябва ли пациентът да бъде приет в болница?

Приблизително 50% от пациентите, които се явяват в ED със синкоп, се хоспитализират (все пак честотата варира между 12 и 86%) (вижте Допълнителни материали, Таблица 4). Употребата на правила за вземане на клинично решение и стандартизирани протоколи не е променила значимо тези проценти. Обобщената оценка за клиничен изход обхващаща следващите 7–30 дни показва, че само 0.8% умират, а 6.9% получават сериозни нефатални клинични последствия в ED; още 3.6% получават сериозни последствия след ED (вижте Допълнителни материали, Таблица 4). Ненужните хоспитализации при нискорискови пациенти могат да бъдат вредни.⁸⁷ Въпреки че идентификацията на високорисковите пациенти има решаващо значение за осигуряване на ранно, бързо и интензивно изследване, не всички пациенти с висок риск се нуждаят от хоспитализация.⁸⁰

Диагностичните тестове, процедури и интервенции, които могат да наложат хоспитализация на пациенти с ви-



Фигура 4: Подход при пациенти явяващи се в спешно отделение заради краткотрайна загуба на съзнание suspectна за синкоп (по Casagranda *et al.*⁴⁰).

^a Има се предвид, например, белодробен емболизъм проявяващ се с недостиг на въздух, плеврална гръдна болка и синкоп, но не и травма в резултат на синкопа.

ED = спешно отделение; TLOC = краткотрайна загуба на съзнание.

Подход към синкопа в спешно отделение

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се пациенти с нискорискови характеристики с вероятен рефлексен или ситуационен синкоп, или синкоп дължащ се на ОН, да бъдат изписани от ED. ^{27,35,36,49–54,58,62,69}	I	B
Препоръчва се пациенти с високорискови характеристики да получат ранна интензивна и бърза оценка в звено за синкоп или (ако е налично) звено за наблюдение на ED, или да бъдат хоспитализирани. ^{26,27,35,36,44–46,50,55–57,59,60,70–76}	I	B
Препоръчва се пациенти, които са с „нито нискорискови, нито високорискови“ характеристики, да бъдат наблюдавани в ED или в звено за синкоп, вместо да бъдат хоспитализирани. ^{40,63–65,77}	I	B
Могат да се вземат предвид скали за рисков стратификация с цел извършване на такава стратификация в ED. ^{78–86}	IIb	B
<p>Допълнителни съвети и клинични перспективи</p> <ul style="list-style-type: none"> В ED към пресинкопа трябва да се подходи със същата прецизност, както към синкоп, тъй като имат еднаква прогноза.^{66–68} Диагностичните рентгенови и лабораторни тестове, като рентген на гръдния кош, мозъчна компютърна томография, рутинна кръвна картина, биохимия, както и D-димер и сърдечни маркери имат ниска диагностична стойност и слабо отражение върху рисковата стратификация при пациенти със синкоп и не трябва да се използват рутинно, освен при специфична нужда от клинична преценка. При около 10% от пациентите в ED със синкоп настъпва сериозен клиничен изход 7–30 дни след престоя им в ED (вижте Допълнителни данни Таблица 4). Решаващо значение има идентификацията на тези високорискови пациенти с цел осигуряване на ранно, бързо и интензивно изследване. Тъй като звената за синкоп са едновременно ефективни и ефикасни, това ранно, бързо и интензивно изследване може в повечето случаи да бъде осъществено на доволнична основа (в звено за синкоп или звено за наблюдение на ED). Хоспитализация трябва да се вземе предвид само при пациенти с риск от краткосрочен сериозен клиничен изход. При пациенти със сърдечно имплантируемо електронно устройство и синкоп, с цел намаляване на неподходящите хоспитализации, е необходима неотложна проверка на това устройство. Скалите за рисков стратификация не дават по-добри резултати от добрата клинична преценка и не трябва да се използват самостоятелно в ED с цел извършване на рисков стратификация. 		

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ED = спешно отделение; ОН = ортостатична хипотония.

сокорискови характеристики са дадени в Таблица 7. В допълнение, работната група е убедена, че въвеждането на иновативни медицински грижи и организационни подходи, като звена за наблюдение в ED и синкопални болнични и извънболнични звена (Фигура 6), предлага безопасни и ефективни алтернативи на хоспитализацията при случаите посочени в Таблица 7. Съгласно един консенсусен доку-

мент,⁴⁰ едноцентровият опит включващ кратък престой в ED под наблюдение ≤48 h съчетан с бързо прехвърляне в звено за синкоп намалява хоспитализациите до 29%.⁷⁷ Сред нехоспитализираните пациенти: 20% са били освободени след кратко наблюдение в ED, 20% са били прехвърлени бързо в звено за синкоп, а 31% са били изписани директно от ED.⁷⁷

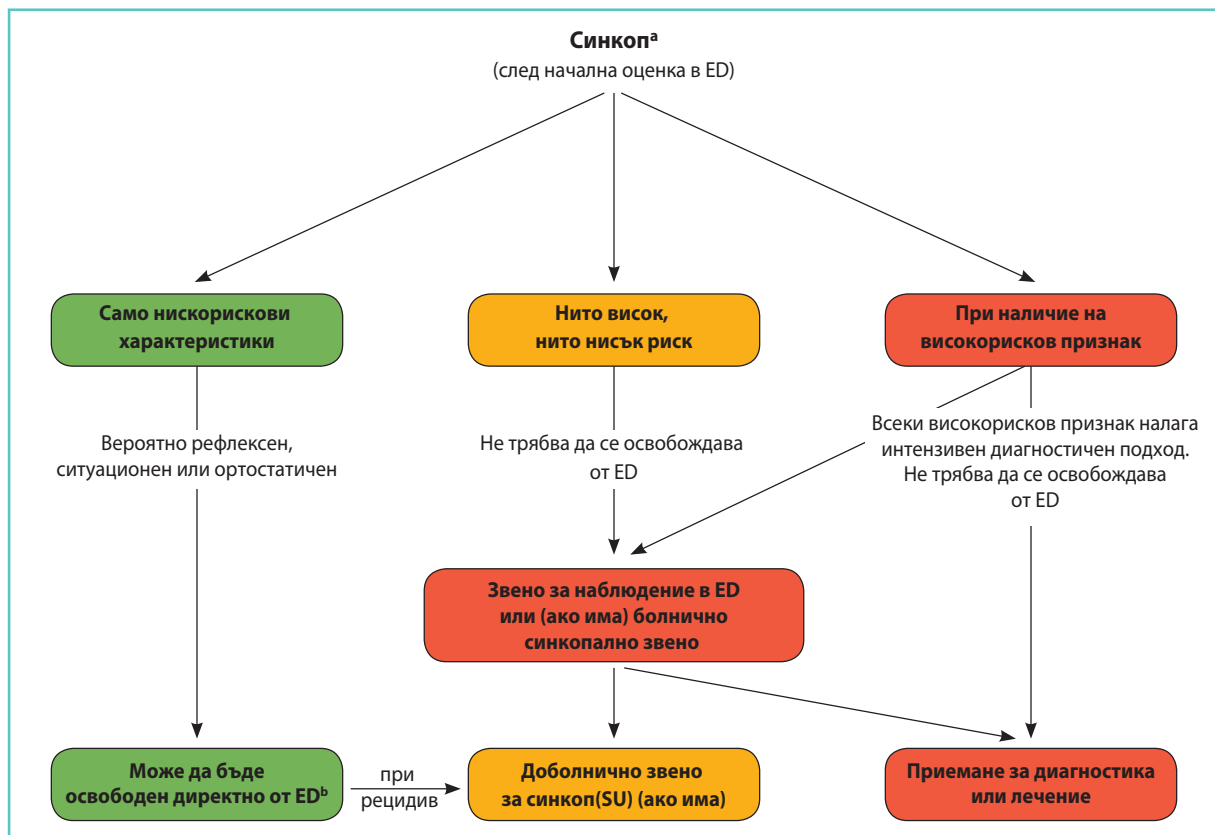
Таблица 6: Високорискови характеристики (насочващи към сериозно състояние) и нискорискови характеристики (насочващи към доброкачествено състояние) при началната оценка на пациенти със синкоп в спешно отделение

СИНКОПАЛНО СЪБИТИЕ	
Нисък риск	
<ul style="list-style-type: none"> Свързан с типичен за рефлексен синкоп продром (напр. примамляване, чувство за топлина, изпотяване, гадене, повръщане)^{36,49} След внезапна неочаквана неприятна гледка, звук, миризма или болка^{36,49,50} След продължително право положение или в пренаселени горещи места По време на хранене или постпрандиално⁵¹ Провокиран от кашлица, дефекация или микция⁵² При завъртане на главата или натиск върху каротидния синус (напр. при тумор, бръснене, стегната яка) Изправяне от положение по гръб/седящо положение⁵⁴ 	
Висок риск	
Главни	Второстепенни (висок риск само във връзка със структурно сърдечно заболяване или патологична ECG):
<ul style="list-style-type: none"> Новопоявили се гръден дискомфорт, недостиг на въздух, коремна болка или главоболие^{26,44,55} Синкоп по време на усилие или в легнало положение³⁶ Внезапно появило се сърцебиене, незабавно последвано от синкоп³⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> Липса на предупредителни симптоми или кратък (<10 s) продром^{36,38,49,56} Фамилна анамнеза за SCD в млада възраст⁵⁷ Синкоп в седнало положение⁵⁴
АНАМНЕЗА	
Нисък риск	
<ul style="list-style-type: none"> Продължителна анамнеза (години) или рекурентен синкоп с нискорискови характеристики еднакви с тези на настоящия епизод⁵⁸ Липса на структурно сърдечно заболяване^{27,58} 	
Висок риск	
Главни	
<ul style="list-style-type: none"> Тежко структурно сърдечно заболяване или коронарна болест (сърдечна недостатъчност, ниска LVEF или преживян миокарден инфаркт)^{26,27,35,55,59} 	
ФИЗИКАЛЕН СТАТУС	
Нисък риск	
<ul style="list-style-type: none"> Нормален физикален статус 	
Висок риск	
Главни	
<ul style="list-style-type: none"> Необяснимо систолно BP в ED <90 mmHg^{26,55} Ректално изследване насочващо към гастро-интестинално кървене⁴⁴ Персистираща брадикардия (<40 b.p.m.) в будно състояние и при липса на физическа тренираност Диагностично неуточнен систолен шум⁶⁰ 	
ECG ^a	
Нисък риск	
<ul style="list-style-type: none"> Нормална ECG^{26, 35, 36, 55} 	
Висок риск	
Главни	Второстепенни (висок риск само при анамнеза съвместима с аритмогенен синкоп)
<ul style="list-style-type: none"> ECG промени отговарящи на остра исхемия Mobitz II втора и трета степен AV блок Брадиаритмия при AF (<40 b.p.m.) Персистираща синусова брадикардия (<40 b.p.m.) или репетитивни епизоди на синоатриален блок или синусови паузи >3 s в будно състояние при липса на физическа тренираност Бедрен блок, втререкамерно нарушение на проводимостта, камерна хипертрофия или Q зъбци съответстващи на исхемична болест на сърцето или кардиомиопатия^{44,56} Продължителна и непродължителна VT Дисфункция на имплантируемо електронно сърдечно устройство (пейсмейкър или ICD) Тип 1 белег на Brugada Елевация на ST сегмента с тип 1 морфология в отвеждания V1-V3 (белег на Brugada) QTc >460 ms в няколко 12-канални ECGs показващи LQTS⁴⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> Mobitz I втора степен AV блок и първа степен AV блок със силно удължен PR интервал Безсимптомна несъответна лека синусова брадикардия (40-50 b.p.m.) или брадиаритмия при AF (40-50 b.p.m.)⁵⁶ Пароксизмална SVT или AF⁵⁰ Преекситиран QRS комплекс Къс QTc интервал (≤340 ms)⁴⁶ Атипична изява на белег на Brugada⁴⁶ Негативни T вълни в десните прекордиални отвеждания, епсилон вълни насочващи към ARVC⁴⁶

^a Някои ECG критерии са сами по себе си диагностични по отношение на причината за синкопа (вижте препоръките: Диагностични критерии); в тези случаи е показана съответна терапия без допълнителни изследвания. Категорично препоръчваме в ED да се използват стандартизирани критерии за идентификация на промените в ECG с цел точна диагностика на определящите се по ECG синдроми.⁶¹

AF = предсърдно мъждене; ARVC = аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; AV = атриовентрикуларен; BP = кръвно налягане; b.p.m. = удара в минута; ECG = електрокардиограма; ED = спешно отделение; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LQTS = дълъг QT синдром; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; SCD = внезапна сърдечна смърт; SVT = надкамерна тахикардия; VT = камерна тахикардия.

Скорове за рискова стратификация: Съществуват няколко правила за вземане на клинично решение в ED, които : целят стратификация на пациентите със синкоп на базата на медицинска анамнеза, физикален статус и ECG наход-



Фигура 6: Алгоритъм на рискова стратификация в спешно отделение. Нискорисковите и високорисковите характеристики са изброени в Таблица 6.

^a Скоросни проучвания показват, че при пациенти представящи се с пресинкоп клиничният изход е подобен на този при пациенти представящи се със синкоп.^{66–68}

^b Тези пациенти може все пак да се нуждаят от хоспитализация, поради придружаващо заболяване, нараняване или с цел подобряване на състоянието им. Нискорисковите пациенти може, ако е нужно, да бъдат насочени към доболнична клиника за синкоп с цел провеждане на лечение.

ED= спешно отделение; SU = звено за синкопи.

Пациенти с нискорискови характеристики. Тези пациенти не се нуждаят от допълнителни диагностични тестове в ED, тъй като те са най-вероятно с рефлексен, ситуационен или ортостатичен синкоп. Те може да имат полза от успокояване или съвети (вижте Практически уеб указания, раздел 9.1: Информационна листовка на ESC за пациенти с рефлексен синкоп).

Пациенти с високорискови характеристики. Тези пациенти трябва да бъдат класифицирани като ВИСОК РИСК, те се нуждаят от интензивен диагностичен подход и може да се наложи спешно лечение и хоспитализация. Тези пациенти трябва да бъдат мониторирани (макар че не е ясно за колко дълъг период, повечето проучвания препоръчват до 6 часа в ED и до 24 часа в болница) в условия позволяващи прилагане на ресусцитация в случай на влошаване.^{40,62}

Пациенти с нито високорискови, нито нискорискови характеристики. Тези пациенти се нуждаят от мнение на експерт по синкоп, което може евентуално да се организира безопасно в амбулаторни условия.⁶³ Няма преки доказателства, че хоспитализацията на тези пациенти променя клиничния им изход, а има доказателства, че обгрижването в звено за наблюдение на ED и/или ускореното превеждане в доболнично синкопално звено има благоприятен ефект.^{64,65}

ка (вижте Допълнителни материали Таблица 3).^{26,34–36,44,88} Нито едно от тези правила не намира широко приложение в EDs, поради ниската чувствителност и специфичност докладвани при външна валидация или поради липса на такава.^{70,78–85} Правилата за вземане на клинично решение при синкоп не дават по-добри резултати от клиничната преценка за предсказване на сериозни краткосрочни последствия.⁸⁶ Правилата за клинично решение могат да предскажат лош клиничен изход, но повечето случаи на смърт при синкоп и много от лошите последствия са свързани по-скоро с подлежащото заболяване, а не със самия синкоп,⁵⁸ особено в дългосрочен план.⁵⁶

Въпреки умерената тежест на доказателствата, въз основа на няколко проучвания съществува консенсус, че съществуващите сега скорове за рискова стратификация не показват по-добра чувствителност, специфичност или прогностична стойност за предсказване на краткосрочни сериозни последствия след синкоп от клиничната преценка. По тази причина, те не трябва да се използват самостоятелно за извършване на рискова стратификация в ED.

Таблица 7: Пациенти с високорисков синкоп: критерии в подкрепа на стратегия за престой в звеното за наблюдение на спешно отделение и/или бърз трансфер към звено за синкоп, вместо издаване на направление за хоспитализация

Предпочита се първоначална обработка в звеното за наблюдение към ED и/или бърз трансфер в звено за синкоп	Предпочита се хоспитализация
<p>Високорискови характеристики ПЛЮС:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стабилно известно структурно сърдечно заболяване • Тежко хронично заболяване • Синкоп по време на усилие • Синкоп по време на легнало на гръб или седящо положение • Синкоп без продром • Сърцебиене по време на синкопа • Несъответна синусова брадикардия или синоатриален блок • Суспекция за нарушена функция или неподходящо включване на устройство • Преекцитиран QRS комплекс • SVT или пароксизмално предсърдно мъждене • ECG насочваща към наследствени аритмогенни заболявания • ECG насочваща към ARVC 	<p>Високорискови характеристики ПЛЮС:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Всяко потенциално тежко придружаващо заболяване, което изисква хоспитализация • Травма причинена от синкоп • Нужда от неотложна допълнителна оценка и лечение, ако те не могат да бъдат осъществени по друг начин (т.е. в звено за наблюдение), напр. ECG мониториране, ехокардиография, стрес-тест, електрофизиологично изследване, ангиография, малфункция на устройство и т.н. • Нужда от лечение на синкопа

ARVC = аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; ECG = електрокардиограма; ED = спешно отделение; SVT = надкамерна тахикардия.

4.2. Диагностични тестове

4.2.1. Масаж на каротидния синус

Камерна пауза с продължителност >3 s и/или спад на систолното BP с >50 mmHg се обозначават като свръхчувствителност на каротидния синус. Свръхчувствителността на каротидния синус е честа находка при по-възрастни мъже със синкоп; патологични реакции се наблюдават често (≤40%) при пациенти без синкопи, особено когато са по-стари и имат сърдечно-съдово заболяване.⁸⁹ Свръхчувствителността на каротидния синус е изключение при пациенти <40-годишна възраст.⁹⁰ Специфичността на теста нараства, ако по време на CSM се възпроизведе спонтанният синкоп. Синкоп се индуцира само при 5% от безсимптомните лица на възраст >65 години.⁸⁹ По тази причина, диагнозата синдром на каротидния синус (carotid sinus syndrome, CSS) изисква възпроизвеждане на спонтанната симптоматика и допълнително пациентите да са имали синкоп с неясен произход, съвместим с рефлексен механизъм. При тези обстоятелства, CSM обикновено показва период на асистолия >6 s.⁹¹ Чес-

тотата на CSS, както се дефинира тук, е била 8.8%, когато CSM е бил приложен след начална оценка при 1855 последователни пациенти >40-годишна възраст със съвместим с рефлексен механизъм синкоп.^{92,93} В едно многоцентрово проучване⁹⁴ целящо потвърждаване на Препоръките на ESC 2009, CSM е бил показан след начална оценка при 73% от 700 пациенти и е бил диагностичен в 12%. Точната методология и резултатите от CSM са показани в раздел 5 на Практически уеб-указания.

Главните усложнения на CSM са неврологични. След общаване на данните от четири проучвания,^{90,95-97} в които са анализирани 8720 пациенти, TIAs или инсулт са наблюдавани при 21 (0.24%).

Взаимовръзката между патологичен отговор към CSM и спонтанния синкоп е решаващ момент, който е изследван с помощта на два метода. Първият е сравнение „преди-след“ на честотата на рецидивирание на синкопа след пейсиране. Нерандомизирани проучвания са показали по-редки рецидиви при проследяване на пейсирани пациенти, отколкото при тези без пейсиране. Тези резултати са потвърдени в две

Масаж на каротидния синус

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Показания		
CSM е показан при пациенти >40-годишна възраст със синкоп с неясен произход и възможен рефлексен механизъм. ⁹²⁻⁹⁴	I	B
Диагностични критерии		
CSS се потвърждава, когато CSM причинява брадикардия (асистолия) и/или хипотония, които възпроизвеждат спонтанната симптоматика, а пациентите имат клинични характеристики съвместими с рефлексен механизъм на синкоп. ^{89,90,92,93,98-102}	I	B
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
<ul style="list-style-type: none"> • Анамнезата за синкоп и възпроизводимостта му с CSM се дефинират като CSS; позитивният CSM без анамнеза за синкоп се дефинира като свръхчувствителност на каротидния синус.^{89,90,92,93} Свръхчувствителността на каротидния синус при пациенти с неизяснен синкоп може да бъде неспецифична находка, защото се установява в до 40% при по-възрастното население, а пробата с цел изясняване на механизма на синкопа трябва да се прави с повишено внимание. • CSM трябва да се извърши при лежач по гръб пациент и в изправено положение на фона на непрекъснато мониториране на BP. Извършва се по-лесно в лаборатория, разполагаща с оборудване за тест с наклонена маса.⁹⁰ • Въпреки че неврологичните усложнения са много редки,^{90,95-97} рискът от провокиране на TIA с масаж означава, че при пациенти с анамнеза за TIA, инсулти или каротидна стеноза >70% CSM трябва да се извършва с повишено внимание. 		

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

BP = артериално налягане; CSM = масаж на каротидния синус; CSS = синдром на каротидния синус; TIA = транзитрна исхемична атака.

рандомизирани изпитвания.^{98,99} Вторият метод включва анализ на появата на асистолични епизоди регистрирани при пациенти с кардиоинхибиторен отговор към CSM с помощта на имплантирано устройство. Записите на дълги паузи са били много чести в двете изпитвания, които са използвали този метод.^{100,101} Тези резултати подсказват, че позитивният отговор към CSM (възпроизведените симптоми) при пациенти със синкоп има висока предсказваща стойност по отношение на настъпването на спонтанни асистолични епизоди.

Има ясен консенсус, че диагнозата на CSS изисква едновременно възпроизвеждане на спонтанната симптоматика по време на CSM и клинични признаци на спонтанен синкоп съвместими с рефлексен механизъм. Тежестта на доказателствата е умерена, а те са получени в проучвания на ECG-корелацията между CSM и спонтанни събития и индиректно от проучвания за ефикасност на електрокардиостимулацията. Бъдещите изследвания вероятно ще имат важно отражение върху надеждността на оценките ни за ефекта и могат да променят преценката.

4.2.2. Ортостатична провокация

Промяната от лежачо по гръб положение към право положение води до преразпределение на кръв от гръдния кош към долните крайници и коремната кухина, което води до намаляване на венозното връщане и сърдечния дебит. При липса на компенсаторни механизми, спадът на BP може да доведе до синкоп.^{20,103,104} Диагностичните критерии за ОН са дефинирани с консенсус.⁶

Понастоящем съществуват три метода за оценка на отговора към промяна на позицията от лежачо по гръб в изправено положение^{20,103,104}: активен стоеж (вижте раздел 4.2.2.1), тест с наклонена маса (вижте раздел 4.2.2.2) и 24 h амбулаторно мониториране на BP (ABPM) (вижте раздел 4.2.3.4).

4.2.2.1. Активен стоеж

Показания: Този тест се използва за диагностика на различни видове ортостатична непоносимост (вижте Практически уеб-указания Таблица 1). При рутинното клинично тестване за класическа ОН и забавена ОН е достатъчно да има сфигмоманометър, поради широката му достъпност и простото използване. Автоматичните устройства с ръчен маншет, които са програмирани да повтарят и потвърждават измерванията при записване на несъответстващи си стойности, са не-

подходящи, поради бързото спаване на BP по време на ОН. Със сфигмоманометър не могат да бъдат направени повече от четири измервания на минута без венозна обструкция на ръката. При необходимост от още по-чести измервания, както при начална ОН, има нужда от непрекъснато неинвазивно измерване на BP.^{20,103,104}

Диагностични критерии: Патологичният спад на BP се дефинира като прогресивно и трайно спадане на систолното BP спрямо началната стойност с ≥ 20 mmHg или на диастолното BP с ≥ 10 mmHg, или понижение на систолното BP до < 90 mmHg. Тази дефиниция на ОН се различава от консенсуса от 2011 г.⁶ по добавянето на прага от 90 mmHg. Нашата работна група е убедена, че абсолютният праг за систолното BP от 90 mmHg е особено полезен при пациенти с BP < 110 mmHg в лежачо по гръб положение. Изолираният спад на диастолното BP е много рядък, а клиничното му значение за диагнозата ОН е ограничено. Покачването на ортостатичната сърдечна честота (HR) е ограничено или липсва [обикновено не е > 10 удара в минута (b.p.m.)] при пациенти с неврогенна ОН, но се подчертава или дори е прекалено голямо при анемия или хиповолемия. Вероятността синкопът и ортостатичните оплаквания да се дължат на ОН могат да бъдат оценени с помощта на информацията дадена в Таблица 8.

4.2.2.2. Тест с наклонена маса

След въвеждането му през 1986 г.¹⁰⁵ се съобщава за много протоколи с вариации в началната стабилизационна фаза, продължителността, ъгъла на наклон, вида подкрепа и фармакологичната провокация. Най-често използваните са тринитроглицериновият (TNG) тест с използване на 300–400 μ g сублингвален TNG след 20-минутна фаза без медикация,^{106,107} и нискодозовият интравенозен изопротеренолов тест, при който се прилагат фракционирани дози до повишаване на средната HR с около 20–25% спрямо базалната стойност (обикновено ≤ 3 μ g/min).^{108,109} В скорошен систематичен литературен обзор,¹¹⁰ общата честота на позитивни тестове при пациенти със синкоп е била 66% при използване на TNG протокол и 61% при изопротеренолов протокол; съответната честота на позитивни тестове при лица без синкоп (контроли) е била в диапазона 11–14%; тестът е разграничавал пациенти със синкоп от контролната група с odds ratio=12. Методологията и класификацията на отговорите са описани в раздел 6 на Практически уеб-указания. Добавянето на видеозапис към теста с наклонена маса позволява обективен

Таблица 8: Връзка между ортостатична непоносимост и ортостатична хипотония

		Анамнеза за синкоп и ортостатични оплаквания	
		Голяма вероятност за ОН: <i>налице е синкоп и пресинкоп в право положение, отсъства в лежачо положение; предимно сутрешна изява; полезно е сядане или лягане; влошаване на оплакванията веднага след физическо натоварване, след хранене или при високи температури; липса на „вегетативна (автономна) активация“</i>	Възможна ОН: <i>не всички характеристики свързани с голяма вероятност за ОН са налице</i>
Измерване на BP в легнало и право положение	Симптоматен патологичен спад на BP	Синкопът се дължи на ОН (Клас I)	Синкопът най-вероятно се дължи на ОН (Клас IIa)
	Безсимптоматен патологичен спад на BP	Синкопът вероятно се дължи на ОН (Клас IIa)	Синкопът може би се дължи на ОН (Клас IIb)
	Без патологичен спад на BP	Непотвърдена	Непотвърдена

BP = кръвно налягане; ОН = ортостатична хипотония.

Активен стоеж

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Показания		
Периодичното измерване на на BP и HR със сфигмоманометър в легнало положение и по време на заемане на право положение за 3 минути се препоръчва за първоначална оценка на синкопа. ^{20,103,104}	I	C
При подозрение за краткотрайни вариации на BP, както при начална ОН, може да се предпочете непрекъснатото неинвазивно измерване на BP и HR. ^{20,103,104}	IIb	C
Диагностични критерии		
Синкоп причинен от ОН се потвърждава, ако се установи спадане на систолното BP с ≥ 20 mmHg или на диастолното BP с ≥ 10 mmHg спрямо базалните стойности или понижаване на систолното BP до < 90 mmHg с възпроизвеждане на спонтанната симптоматика. ^{6,20,103,104}	I	C
Синкоп дължащ се на ОН трябва да се счита за вероятен, когато има безсимптомно спадане на систолното BP с ≥ 20 mmHg или на диастолното BP с ≥ 10 mmHg спрямо базалните стойности или понижаване на систолното BP до < 90 mmHg, а симптоматиката (по анамнеза) съответства на ОН. ^{6,20,103,104}	IIa	C
Синкоп дължащ се на ОН трябва да се счита за вероятен, когато има симптомно спадане на систолното BP с ≥ 20 mmHg или на диастолното BP с ≥ 10 mmHg спрямо базалната стойност или понижаване на систолното BP до < 90 mmHg, в дори и когато не всички характеристики (по анамнеза) насочват към ОН. ^{6,20,103,104}	IIa	C
POTS трябва да се счита за вероятен, когато е налице ортостатично покачване на HR (> 30 b.p.m. или до > 120 b.p.m. в рамките на 10 min от заемане на активен стоеж) при липса на ОН, която възпроизвежда спонтанната симптоматика. ^{6,20,103,104}	IIa	C
Синкоп дължащ се на ОН може да се счита за възможен, когато има безсимптомно спадане на систолното BP с ≥ 20 mmHg или на диастолното BP с ≥ 10 mmHg спрямо базалната стойност, или понижаване на систолното BP до < 90 mmHg, а симптоматиката (по анамнеза) съответства в по-малка степен на ОН. ^{6,20,103,104}	IIb	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

BP = артериално налягане; b.p.m. = удара в минута; ОН = ортостатична хипотония; HR = сърдечна честота; POTS = синдром на постурална ортостатична тахикардия.

и повторен преглед на клиничните особености свързани с BP и HR и помага за оценка на относителния принос на брадикардията и хипотонията за синкопа (вижте раздел 5.2.6.3 и придружаващото видео в Практически уеб-указания раздел 6.3.15), както и за разграничаване между VVS и PPS (вижте раздел 4.2.5).

Клиничната ситуация съответстваща на тилт-индуциран синкоп е тази, която се провокира с продължително стоене. Тестът трябва да се има предвид: (i) за потвърждаване на диагнозата рефлексен синкоп при пациенти, при които тази диагноза е била подозирана, но не и потвърдена от началната оценка^{105–109,111} и (ii) за оценка за автономна недостатъчност, особено за възпроизвеждане на късна ОН (която не е могла да бъде потвърдена с активно стоене, поради късното си начало)^{23,24,112,113} и синдром на постурална ортостатична тахикардия (POTS).¹¹⁴ Провеждането на тест с наклонена маса може да бъде полезно за разграничаване на синкоп от PPS.^{115–117}

Тестът с наклонена маса има ограничена стойност за оценка на ефикасността на лечението.¹¹⁸ Все пак, той е широко приет като полезно средство за демонстриране на податливостта на пациента към рефлексен синкоп, особено хипотензивна (вазодепресивна) тенденция и по този начин за започване на лечение (напр. физикални прийоми, вижте раздел 5).^{119–121} Крайна точка на теста е възпроизвеждането на симптоми едновременно с характерния циркулаторен модел на показанието посочено по-горе, а именно индукция на рефлекторна хипотония/брадикардия, ОН, POTS или PPS. Типичните видове резултати от теста с наклонена маса са показани в Практически уеб-указания раздел 6.

Интерпретация на резултатите от теста с наклонена маса при пациенти с рефлексен синкоп:

Някои проучвания^{122,123} са сравнили отговора към тест с наклонена маса със спонтанния синкоп записан с имплантируем loop рекордер (ILR). Докато позитивният кардиоинхибиторен отговор към теста с наклонена маса предсказва с висока вероятност асистоличен спонтанен синкоп, наличието на позитивен вазодепресорен, смесен или даже негативен отговор не изключват наличие на асистолия по време на спонтанния синкоп.^{122,123}

Тестът с наклонена маса е с приемлива чувствителност¹²⁴ и специфичност,^{106,124,125} когато те се калкулират при пациенти с истински VVS или без анамнеза за синкоп. От друга страна, прилагането на теста сред популации със синкоп с неясен произход не е подходящо. В тези клинични условия тестът с наклонена маса не дава очаквания резултат (Фигура 7). Всъщност, той е позитивен при 51–56% от пациентите с атипични клинични характеристики насочващи към рефлексен механизъм,^{106,124–128} при 30–36% с неизяснен след пълно изследване синкоп^{24,129} и при 45–47% с истински сърдечен аритмичен синкоп.^{130,131} С друг думи, тестът с наклонена маса има най-малка диагностична стойност при пациенти, при които е най-необходим. При тези пациенти позитивният тест разкрива податливост към ортостатичен стрес.¹³² Тази склонност към хипотония играе роля за причиняване на синкоп, независимо от етиологията и механизма на синкопа. Например, при аритмичен синкоп причинен от пароксизмални предсърдни тахиаритмии механизмът е комбинация от начало на самата аритмия и склонност към хипотония потвърдена с позитивен тест с наклонена маса.^{130,131} По по-

Тест с наклонена маса

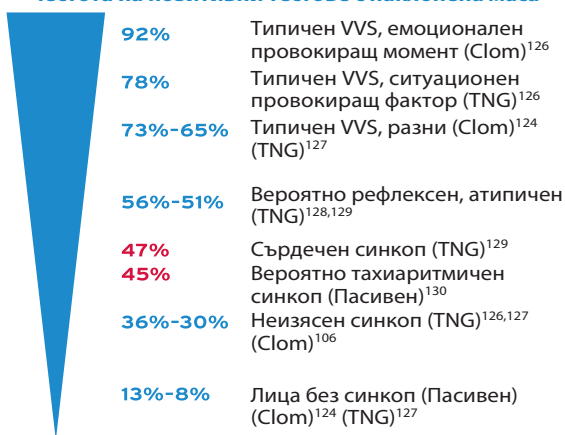
Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Показания		
Провеждането на тест с наклонена маса трябва да се вземе предвид при пациенти със suspekten рефлексен синкоп, ОН, POTS или PPS. ^{23,24,105-109,111-117}	IIa	B
Тестът с наклонена маса може да се вземе предвид с цел пациентът да бъде обучен да разпознава симптомите и да овладее физикалните прийоми. ¹¹⁹⁻¹²¹	IIb	B
Диагностични критерии		
Рефлексен синкоп, ОН, POTS или PPS трябва да се приемат за вероятни, ако тестът с наклонена маса възпроизвежда симптоматиката, заедно с характерния циркулаторен модел на тези състояния. ^{23,24,105-109,111-117}	IIa	B
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
<ul style="list-style-type: none"> Негативният резултат от теста с наклонена маса не изключва диагнозата рефлексен синкоп. Докато чувствителността и специфичността са с приемливи стойности, когато се измерват при пациенти с VVS и здрави доброволци, в обичайните клинични условия на синкоп с несигурен произход тестът с наклонена маса показва наличие на податливост към хипотония, каквато може да има не само при рефлексен синкоп, но и при синкоп с други етиологии, включително някои форми на сърдечен синкоп. Концепцията за податливост към хипотония играе главна роля за назначаване на терапия с електрокардиостимулатор при пациенти страдащи от рефлексен синкоп и при подхода към хипотензивните терапии, каквито се провеждат често при по-възрастни пациенти със синкоп (вижте раздел 5.1 и 5.2). Позитивният кардиоинхибиторен отговор към теста с наклонена маса предсказва с голяма степен на вероятност асистоличен спонтанен синкоп; тази находка има значение за вземане на терапевтично решение, когато се обсъжда електрокардиостимулация (вижте раздел 5.2.6). От друга страна, наличието на позитивен вазодепресорен отговор, смесен отговор или даже и негативен отговор не изключва наличие на асистолия по време на спонтанен синкоп.^{122,123} Тестът с наклонена маса може да бъде полезен за разграничаване на синкоп с патологични двигателни прояви от епилепсията.¹³⁷ Тестът с наклонена маса може да има стойност при разграничаване на синкопа от падания.²³ Тестът с наклонена маса може да помогне за разграничаване на синкоп от PPS. При suspekten PPS се предпочита тестът да се извърши в съчетание с EEG мониториране; нормалната EEG помага за потвърждаване на тази диагноза.^{116,117} При липса на EEG за потвърждаване на диагнозата от полза може да бъде видеозапис. Тестът с наклонена маса не трябва се прилага за оценка на ефикасността на конкретно лекарствено лечение.¹¹⁸ 		

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

EEG = електроенцефалограма; ОН = ортостатична хипотония; POTS = синдром на постурална тахикардия; PPS = психогенен псевдосинкоп; VVS = вазовагален синкоп.

Честота на позитивни тестове с наклонена маса



Фигура 7: Честота на позитивни тестове с наклонена маса при различни клинични състояния. Тези проучвания са използвали протокол Westminster за пасивен тилт,¹²⁵ италианския протокол за нитроглицеринов тест,¹⁰⁶ и протокола с кломипрамин,¹²⁴ приложени при общо 1453 пациенти със синкоп и контролна група от 407 пациенти без синкоп. Не са включени проучвания използващи други тилт-протоколи, напр. провокация с изопротеренол. Clom = кломипрамин; TNG = тринитроглицерин; VVS = вазовагален синкоп.

добен начин, има вероятност за участие на многофакторни механизми при други видове сърдечен синкоп, като аортна стеноза,¹³³ хипертрофична кардиомиоптия (HCM)¹³⁴ и синдром на болния синусов възел.^{135,136} Наличието или отсъствието на склонност обяснява настъпването на синкоп при някои, но не и при други, засегнати от аритмия или структурен дефект с една и съща тежест. Понастоящем тестът с наклонена маса трябва да се разглежда по-скоро като способ за изява на тенденция към хипотония, отколкото като метод за диагностика на VVS. Това схващане има практическо значение за терапията (вижте раздели 5.1 и 5.2).

4.2.3. Тестове за базална автономна (вегетативна) функция

Оценката на функцията на вегетативната нервна система помага за идентифициране на автономна недостатъчност като подлежаща причина за синкоп.

4.2.3.1. Проба на Valsalva

Методологията на прийома на Valsalva е отразена в раздел 7.1.1 на Практически уеб-указания и в Уеб-видео 2. Има твърди доказателства, че отсъствието на рязък скок на BP и липсата на ускоряване на HR по време на Valsalva са патогномонични за неврогенна ОН, настъпваща при първична и вторична автономна недостатъчност, а степента на хипотония и/или липса на компенсация по време на форсирано издишване обикновено корелира с тежестта на автономната дисфункция и свързаните с нея симптоми.¹³⁸⁻¹⁴³ Напротив,

Тестове за базална автономна (вегетативна) функция

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Прием на Valsalva		
Приемът на Valsalva трябва да се вземе предвид за оценка на автономната функция при пациенти със suspectна неврогенна ОН. ¹³⁸⁻¹⁴³	IIa	B
Приемът на Valsalva може да се вземе предвид за потвърждаване на тенденцията към хипотония индуцирана от някои форми на ситуационен синкоп, т.е. при кашляне, свирене на меден духов инструмент, пеене и вдигане на тежести. ¹⁴⁴	IIb	C
Тест с дълбоко дишане		
Тестовите с дълбоко дишане трябва да се вземат предвид за оценка на автономната функция при пациенти със suspectна неврогенна ОН. ^{142,143,146,147}	IIa	B
Други автономни функционални тестове		
Други автономни функционални тестове (отношение 30:15, студен пресорен тест, продължителен хендгримп тест и мозъчен аритметичен тест) могат да се вземат предвид за оценка на автономната функция при пациенти със suspectна неврогенна ОН. ^{13,142,143,147}	IIb	C
ABPM		
ABPM се препоръчва за откриване на нощна хипертония при пациенти с недостатъчност на вегетативната (автономната) нервна система. ^{140,148-151}	I	B
ABPM трябва да се вземе предвид за откриване и мониториране на степента на ОН и хипертонията в лежачо по гръб положение във всекидневието при пациенти с с недостатъчност на вегетативната (автономната) нервна система. ^{152,153}	IIa	C
ABPM и HBPM може да се вземе предвид за откриване дали BP е патологично ниско по време на епизоди насочващи към ортостатична непоносимост.	IIb	C
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
<ul style="list-style-type: none"> • При пациенти със suspectен ситуационен синкоп, ако това е възможно, трябва да се направи възпроизвеждане на провокиращите ситуации (т.е. кашляне, преглъщане, смях, свирене на меден духов инструмент, вдигане на тежести) при непрекъснат неинвазивен контрол на HR и BP. • При интерпретация на автономни функционални тестове трябва да се вземат предвид ефектите на възрастта и половата принадлежност.^{145,155-157} • При пациенти с деменция възможностите за провеждане на автономни функционални тестове може да бъде ограничено. Пациентите с тремор или паркинсонизъм могат да не успеят да извършат продължителен хендгримп тест. Студеният пресорен тест може причини дискомфорт при пациенти с феномен на Raynaud.¹⁴⁷ 		

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ABPM = амбулаторно мониториране на артериалното налягане; BP = артериално налягане; HBPM = домашно мониториране на артериалното налягане; HR = сърдечна честота; ОН = ортостатична хипотония.

изразеният спад на BP надхвърлящ нормалните очаквания по време на форсиран експириум, но при нормален хронотропен отговор по време на пробата, може да настъпи при пациенти със suspectен ситуационен синкоп, т.е. синкоп настъпващ при някои форми на ситуационен патологичен отговор, напр. кашляне, свирене на меден духов инструмент, пеене и вдигане на тежести.¹⁴⁴

4.2.3.2. Дълбоко дишане

Методологията на теста с дълбоко дишане е описана в раздел 7.1.2 на Практическите учеб-указания. Във физиологични условия HR се покачва по време на вдигане и спада по време на издишване. Вариабилитетът на HR по време на дълбоко дишане (наричан също експираторен/инспираторен индекс или индекс E/I) е ≥ 15 b.p.m. при здрави лица на възраст >50 години.¹⁴⁵ Съществува силен консенсус, че потиснатата или заличената вариация подсказва парасимпатикова дисфункция.^{142,143,146,147}

4.2.3.3. Други тестове за функцията на вегетативната нервна система.

Допълнителните тестове за оценка на сърдечно-съдовата симпатикова функция включват изчисляване на „отношение 30:15“, студен пресорен тест, продължителен хенд-гримп тест

и аритметични изчисления наум. Има слаби доказателства, че тези тестове могат да бъдат полезни.^{13,142,143,147}

4.2.3.4. Двадесет и четири-часово мониториране на амбулаторното и домашното артериално налягане

Двадесет и четири-часовото ABPM и домашното мониториране на BP (HBPM) се използват все по-често за диагностика и мониториране при лечение на хипертония.¹⁴⁸ Има солидни доказателства, че ОН е често свързана с модела на нощен дипинг или даже нощно повишаване на на BP при пациенти с автономна недостатъчност, със съответно терапевтично и прогностично значение^{140,148-151} (вижте Практически учеб-указания раздел 7.1.3). При тези пациенти ABPM позволява оценка на нощната хипертония, постпрандиалната хипотония и индуцираната от натоварване или медикаменти хипотония, както и мониториране за нежелани реакции към антихипертензивните режими и насочва към допълнителни нарушения, като сънна апнея.¹⁵² Има слаби доказателства, че ABPM може би долава по-добре и степента на ОН от единичните измервания на офисното BP в ежедневието.¹⁵³

HBPM може да се използва за изследване на причината за ортостатична непоносимост, т.е. да изясни дали симпто-

матиката се дължи на ОН или на други причини, като вертиго или моторен дисбаланс при болест на Parkinson или множествена системна атрофия. Доказателствата са слаби. И накрая, НВРМ може да се използва за установяване, че ВР не е ниско по време на епизоди на PPS.¹⁵⁴

4.2.4. Електрокардиографско (неинвазивно и инвазивно) мониториране

Ролята на ECG мониторирането не може да бъде разглеждана изолирано. По правило, ECG мониториране е показано, само когато има висока предтестова вероятност за идентификация на аритмия свързана със синкоп, както при състоянията изброени в Таблица 5.

4.2.4.1. Вътреболнично мониториране

Вътреболничното мониториране (в леглото или с телеметрия) е основателно при пациенти с високорискови клинични особености (дефинирани в Таблица 6) подсказващи аритмичен синкоп, особено ако мониторирането се приложи незабавно след синкоп. Макар че диагностичната полза от ECG мониторирането варира в диапазона 1.9–17.6%,^{158–160} то е оправдано от нуждата да се избегне непосредственият риск за пациента.

4.2.4.2. Holter мониториране

Тъй като при повечето пациенти симптомите не рецидивират по време на мониторирането, действителната полза от Holter мониториране при синкоп може да бъде едва 1–2% в неподбрана популация. При 15% от пациентите симптоматиката не е била свързана с аритмия.¹⁶¹ Така, при тези пациенти като причина за синкоп може да бъде практически изключено ритмично нарушение. Holter мониторирането при синкоп не е скъпо за осъществяване, но е скъпо средство за поставяне на диагноза.¹⁶² Holter мониторирането може да има по-голяма роля при синкоп, ако симптоматиката е честа. Наличието на ежедневни единични или множествени епизоди на LOC би могло потенциално да увеличи корелацията симптоматика–ECG.

4.2.4.3. Проспективни външни рекордери на събития

Събитийните рекордери са външни устройства, които се прилагат от самия пациент при поява на симптоматика. Макар че тези рекордери могат да бъдат полезни за изследване на сърцебиене,¹⁶³ тяхната роля за оценка при синкоп е второстепенна.

4.2.4.4. Приложения за смартфон

Тъй като смартфон-приложенията записват засега ECG в реално време, настоящата им роля при синкоп е ограничена по същата причина, както на проспективните рекордери на събития.^{164,165} Домашните видеозаписи са обаче много полезни при всички форми на TLOC (вижте раздел 4.2.5.2).

4.2.4.5. Външни loop-рекордери

По принцип, външните loop рекордери имат по-голяма диагностична стойност от Holter мониторирането.¹⁶² Външните loop рекордери могат да бъдат полезни при пациенти с относително чести синкопални епизоди.^{166–168} В скорошен многоцентров международен регистър диагностичната полза при синкоп е била 24.5%, а най-честите находки са били брадиаритмии; по-силен предиктор на диагностични находки е било ранното мониториране след съответното събитие.¹⁶⁶

4.2.4.6. Дистанционна телеметрия (у дома)

Съвсем наскоро бяха разработени външни и имплантируеми устройствени системи, които осигуряват продължителен ECG запис или 24-h loop памет с безжична трансмисия (в реално време) до обслужващ център. Някои скорошни проучвания показаха, че внедряването на дистанционно мониториране повишава диагностичните резултати и води до по-ранно диагностициране, отколкото без дистанционно мониториране.^{169–171}

4.2.4.7. Имплантируеми loop-рекордери

В мета-анализ на пет рандомизирани контролирани изпитвания (RCTs)^{172–176} 660 пациенти с неизяснен синкоп са били рандомизирани да бъдат подложени на конвенционална стратегия състояща се от външен loop рекордер, тилт-тест и електрофизиологично изследване (EPS) или на продължително мониториране с ILR. Резултатите са показали, че имплантацията на ILR при началната обработка на пациентите е довела до 3.7 [95% доверителен интервал (CI) 2.7–5.0] пъти по-голяма вероятност за поставяне на диагноза отколкото конвенционалната стратегия (вижте Допълнителни данни Таблица 5). ILR е показал по-добро съотношение цена-ефективност от конвенционалната стратегия.^{172,173,177,178}

В обединени данни от девет проучвания,¹⁷⁹ проведени при 506 пациенти с неуточнен синкоп, при негативни данни от други изследвания корелация между синкоп и ECG е била установена при 176 пациенти (35%); 56% от тях са имали асистолия (или в няколко случая брадикардия) по време на записаното събитие, 11% са били с тахикардия, а 33% не са имали никаква аритмия. При пресинкоп е имало много малка вероятност за връзка с аритмия, отколкото при синкоп. Подобни данни са били наблюдавани впоследствие при употреба на ILR обхващаща ранната фаза на оценка при пациенти с рекурентен синкоп с несигурна генеза, в отсъствие на високорискови критерии и структурно сърдечно заболяване.^{176,180–183} и при суспектен рефлексен синкоп.^{184–186} В частност, асистолна пауза е била установена по време на синкоп при близо 50% от тези пациенти.

Има няколко области на интерес, различни от неизяснения синкоп, при които са направени проучвания с ILR:

- Пациенти с бедрен блок (BBB), при които има вероятност за пароксизмален атриовентрикуларен (AV) блок, въпреки негативното пълно EPS: в обединените данни от три проучвания,^{174,187,188} аритмия е била наблюдавана при 41% от пациентите (пароксизмален AV блок при 70% от тях) проследени с ILR (вижте Допълнителни данни Таблица 6).
- Пациенти, при които е имало съмнение за епилепсия, но лечението се е оказало неефективно: в обединени данни ILR е осигурил възможност за документиране на пристъпа при 62% от пациентите, като при 26% причината е била аритмия.^{137,189–191} (вижте Допълнителни данни Таблица 7).
- Пациенти с неясни падания: в обединени данни ILR е осигурил възможност за документиране на пристъпа при 70% от пациентите, като при 14% причината е била аритмия.^{191–194} (вижте Допълнителни данни Таблица 8).
- Пациенти с HCM, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия (ARVC) или първични електрически заболявания (вижте раздел 5.4).

4.2.4.8. Диагностични критерии

Златният стандарт за диагностициране на аритмичния синкоп е наличието на корелация между симптоматика и ECG за-

пис.^{195,196} Наличието на безсимптомни значими аритмии дефинирани като дълга асистолична пауза (≥ 3 s), високочестотни надкамерни тахикардии (SVTs) (т.е. >160 b.p.m. при >32 удара) или камерни тахикардии (VTs) са взети под внимание като диагностични находки от няколко автори.^{185,188,197-199} От друга страна, въпреки че липсата на документирана аритмия по време на синкопален епизод не може да се счита за специфична диагноза, тя позволява изключване на аритмията като механизъм за синкопа. Повечето доказателства в подкрепа на горните диагностични критерии се базират индиректно на ползата от специфични терапии ръководени чрез ECG мониториране за превенция на рекурентните синкопи.^{172,184-186,188,200}

Въпреки умерената тежест на доказателствата, съществува силен консенсус на базата на данни от няколко контролирани проучвания, че корелацията между

симптоматика и документирана аритмия или наличието на някои безсимптомни значими аритмии (дефинирани по-горе) имат диагностично значение по отношение на причините за синкоп и налагат назначаване на специфично лечение.

Основен недостатък на всяко устройство за ECG мониториране е невъзможността за записване на ВР заедно с ECG. При рефлексен синкоп документирането на брадикардия/асистолия по време на синкопален епизод не изключва вероятността главната причина за синкопа да е скрит хипотензивен рефлекс, а брадикардията/асистолията да бъде вторично късно явление. Този въпрос има важно значение за терапията (вижте раздел 5). Класификация на ECG записите заедно с вероятната им патофизиология може да бъде намерена в Уеб-таблица 6 и Практически уеб-указания.

Електрокардиографско мониториране

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Показания		
При високорискови пациенти (дефинирани в Таблица 6) има показания за незабавно болнично мониториране (в леглото или с телеметрия).	I	C
Holter мониториране трябва да се вземе предвид при пациенти, които имат чести синкопи или пресинкопи (≥ 1 епизод на седмица). ¹⁶¹	IIa	B
Външни loop рекордери трябва да се вземат предвид скоро след съответното събитие при пациенти, при които интервалът между симптомите е ≤ 4 седмици. ^{162,166,168,201}	IIa	B
ILR е показан в ранната фаза на оценката при пациенти с рекурентен синкоп с неизяснен произход, липса на високорискови критерии (изброени в Таблица 6) и голяма вероятност за рецидив в рамките на живота на батерията на устройството, ^{175,176,181-184,202} Допълнителни материали Таблица 5.	I	A
ILR е показан при пациенти с високорискови критерии (изброени в Таблица 6), при които подробната оценка не разкрива причината за синкопа или не води до специфично лечение и при които липсват конвенционални показания за първична превенция с ICD или показания за пейсмейкър. ^{180,187,188,195} Допълнителни материали Таблица 5 и 6.	I	A
ILR трябва да се вземе предвид при пациенти със съмнителен или сигурен рефлексен синкоп, представящи се с чести или тежки синкопални епизоди. ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶	IIa	B
ILR може да се вземе предвид при пациенти, при които е имало съмнение за епилепсия, но лечението се е оказало неефективно, ^{137,189-191} Допълнителни материали Таблица 7.	IIb	B
ILR може да се вземе предвид при пациенти с неизяснени падания, ¹⁹¹⁻¹⁹⁴ Допълнителни материали, Таблица 8.	IIb	B
Диагностични критерии		
Аритмичният синдром се потвърждава, когато се открие корелация между синкопа и дадена аритмия (брадиаритмия или тахиаритмия). ^{172,184-186,188,200}	I	B
При липса на синкоп, аритмичен синкоп трябва да се счита за вероятен, когато се открият периоди на AV блок втора или трета степен Mobitz II или камерна пауза >3 s (с възможно изключение при млади тренирани лица, по време на сън или при предсърдно мъждене с контролирана честота), или високочестотна продължителна пароксизмална SVT или VT. ^{185,188,197-199}	IIa	C
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
<ul style="list-style-type: none"> Имайте предвид, че предстеровата селекция на пациенти има значение за последващите резултати. Включвайте пациенти с висока вероятност за аритмични събития. Продължителността (и технологията) на мониториране трябва да бъде избрана в съответствие с риска и предсказаната честота на рецидивирание на синкопа.^{158-160,183} Изключете пациенти с ясни показания за ICD, пейсмейкър или други видове лечение, независими от окончателната диагноза на причината за синкоп. Включвайте пациентите с висока вероятност за рецидив на синкоп в разумно време. Предвид непредсказуемостта на синкопния рецидив, бъдете готови да чакате до 4 години или повече, преди да получите потвърждение за такава корелация.²⁰³ При липса на документирана аритмия, пресинкопът не може да бъде считан за сурогат на синкоп, но регистрирането на значима аритмия по време на пресинкопа може да се счита за диагностична находка.¹⁹⁹ Липсата на аритмия по време на синкопа изключва аритмичен синкоп. 		

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

AV = атриовентрикуларен; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем loop рекордер; SVT = надкамерна тахикардия; VT = камерна тахикардия.

4.2.5. Видеозапис при suspectен синкоп

4.2.5.1. Въртеболничен видеозапис

Що се отнася до PNES, видео-електроенцефалограмата (EEG) формира най-високото ниво на диагностична вероятност.²⁰⁴ По отношение на PPS, видеото може да играе подобна, вероятно подценена роля (вижте раздел 7). Добавянето на видеозапис към теста с наклонена маса дава възможност за проверка на клиничните признаци, едновременно с BP и HR, обективно и репродуцируемо, като по този начин спомага за разграничаване на VVS от PPS. Този подход разкрива нови патофизиологични аспекти на синкопа.⁹ Прикачането на камера към наклонената маса позволява подробно изследване на лицето и главата, което е полезно за оценка на началото и края на LOC.^{9,205} Видеозаписът на тилт-индуциран PPS¹¹⁶ служи за потвърждаване, че очевидна TLOC настъпва при липса на ниски BP и HR; добавянето на EEG увеличава още повече диагностичната вероятност за PPS. Има доказателства, че методът показва комбинирано наличие на VVS и PPS.¹¹⁷

4.2.5.2. Домашен видеозапис

Домашните видеозаписи (с помощта на смартфон) са много полезни при всички форми на TLOC, позволявайки да бъдат проучени особеностите на даден признак. Пациентите и техните близки трябва да бъдат поощрени по възможност да записват пристъпите в случай на диагностична несигурност. При епилепсия се насърчават по-дълги видео и EEG записи в дома на пациента.^{206,207} По отношение на синкопа или PPS, опитът подсказва, че шансовете за получаване на видеозапис са по-високи за PPS, отколкото за синкоп, което вероятно се дължи на по-високата честота и продължителност на пристъпите при PPS. Съществува малка вероятност да бъде записано началото на събитието.²⁰⁶ Домашните видеозаписи позволяват да се диагностицират комплексни събития, като синкоп-индуцирани епилептични припадъци.²⁰⁸

Видеозапис при suspectен синкоп

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Трябва да се вземат предвид домашни видеозаписи на спонтанни събития. Лекарите трябва да насърчават пациентите и техните близки да правят домашни видеозаписи на спонтанни събития. ^{206,208}	IIa	C
С цел повишаване на надеждността на клиничното наблюдение на индуцирани събития може да се вземе предвид добавяне на видеозапис към теста с наклонена маса. ^{9,116,117,205}	IIb	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

4.2.6. Електрофизиологично изследване

Показания: В обзор на осем проучвания, включващи 625 пациенти със синкоп подложени на EPS,²⁰⁹ позитивни резултати са отчетени предимно при пациенти със структурно сърдечно заболяване. В последните години развитието на важни неинвазивни методи, напр. продължително ECG мониториране, показващи по-висока диагностична стойност е намалило ролята на EPS като диагностичен тест. в клиничната практика, регистрационни данни показват, че приблизително 3% от пациентите с неизяснен синкоп оценени от кардиолози се подлагат на EPS и даже още по-малък дял, ако

оценката е направена от други специалисти.⁷¹ Независимо от това, EPS остава полезно за диагностиката в следните специфични клинични ситуации: безсимптомна синусова брадикардия (суспекция за синусов арест причиняващ синкоп), бифасцикуларен BBB (предстоящ високостепенен AV блок) и суспектна тахикардия.

Диагностични критерии: 4.2.6.1. Безсимптомна синусова брадикардия: суспектен синусов арест причиняващ синкоп

Пред-тестовата вероятност за свързан с брадикардия синкоп е относително висока, когато е налице безсимптомна синусова брадикардия (<50 b.p.m.) или синоатриален блок, обичайно документирани с 12-канална ECG или ECG мониториране. Прогностичната стойност на удълженото време за възстановяване на синусовия възел (SNRT) не е добре определена. Патологичният отговор се дефинира като ≥ 1.6 или 2 s за SNRT или ≥ 525 ms за коригираното SNRT.²¹⁰ Едно обсервационно проучване е показало връзка между наличието на удължено SNRT при EPS и ефекта от пейсиране върху симптоматиката.²¹¹ Друго малко проспективно проучване е показало, че коригирано SNRT ≥ 800 ms е свързано с над 8 пъти по-висок риск от синкоп в сравнение с коригирано SNRT под тази стойност.²¹²

4.2.6.2. Синкоп при бифасцикуларен бедрен блок (застрашаващ високостепенен атриовентрикуларен блок)

Пациентите с бифасцикуларен блок и синкоп имат по-висок риск от развитие на високостепенен AV блок.²¹³ Удълженият HV интервал ≥ 70 ms или индуцирането на втора или трета степен AV блок чрез пейсиране или чрез фармакологична провокация (аймалин, прокаинамид или дизопирамид) идентифицират група пациенти с висок риск от развитие на AV блок. Чрез извършване на горепосочените части от електрофизиологичния протокол, в стари проучвания позитивното EPS е показало позитивна предсказваща стойност $\geq 80\%$ за идентификация на пациенти, които развиват AV блок.²¹⁴⁻²¹⁶ Тези данни са потвърдени индиректно от скоршни проучвания, които са показали значима редукция на синкопалните рецидиви при пациенти с удължен HV след имплантация на пейсмейкър в сравнение с контролна група нелекувани пациенти с негативно EPS¹⁸⁸ или с контролна група, които са били емпирично лекувани с имплантация на пейсмейкър.²¹⁷ Тези резултати оправдават повишаването на класа на препоръките за ръководена от EPS терапия (т.е. електрокардиостимулация) при пациенти с позитивно EPS: от клас IIa на клас I.

Макар че тежестта на доказателствата е умерена, има силен консенсус, че позитивното EPS изтъква пароксизмалния AV блок като най-вероятен механизъм за синкоп.

От друга страна, приблизително една трета от пациентите с негативно EPS, при които е бил имплантиран ILR, са развили интермитентен или перманентен AV блок в хода на проследяването.¹⁸⁷ Следователно, EPS има ниска негативна предсказваща стойност.

Смъртността е висока при пациенти със синкоп и BBB. Нито синкопът, нито удълженият H-V интервал е бил свързан обаче с по-висок риск от смърт, а пейсмейкърната терапия не е намалила този риск.²¹³

4.2.6.3. Суспектна тахикардия

При пациенти със синкоп, предшестван от внезапно започващо краткотрайно сърцебиене предполагащо SVT

Електрофизиологично изследване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Показания		
При пациенти със синкоп и преживян миокарден инфаркт или други състояния свързани с оформяне на миокарден цикатрикс, има показания за EPS когато синкопът остава неизяснен след неинвазивната оценка. ²¹⁸	I	B
При пациенти със синкоп и бифасцикуларен BBB трябва да се вземе предвид EPS когато синкопът остава неизяснен след неинвазивната оценка. ^{188,214–217,221}	IIa	B
При пациенти със синкоп и безсимптомна синусова брадикардия, EPS може да се вземе предвид в някои случаи, когато неинвазивните тестове (напр. ECG мониториране) не са успели да потвърдят корелация между синкопа и брадикардията. ^{210–212}	IIb	B
При пациенти със синкоп, предшестван от внезапно и краткотрайно сърцебиене, EPS може да се вземе предвид когато синкопът остава неизяснен след неинвазивната оценка.	IIb	C
Направлявана от EPS терапия		
При пациенти с неизяснен синкоп и бифасцикуларен BBB има показания за имплантация на електрокардиостимулатор, ако се установи базален H-V интервал ≥ 70 ms или ако по време на предсърдно пейсиране с нарастваща честота или при фармакологична провокация се предизвика His-Purkinje блок от втора или трета степен. ^{188,214–217,221}	I	B
При пациенти със синкоп и прекаран миокарден инфаркт или други състояния свързани с оформяне на миокарден цикатрикс се препоръчва към индуцираната продължителна мономорфна VT да се подхожда в съответствие с актуалните Препоръки на ESC за VA. ⁴⁶	I	B
При пациенти без структурно сърдечно заболяване със синкоп, предшестван от внезапно и краткотрайно сърцебиене, се препоръчва индуцираната бърза SVT или VT, която възпроизвежда хипотензивните или спонтанните симптоми, да се овладява с подходяща терапия, базирана на актуалните Препоръки на ESC. ^{46,222}	I	C
При пациенти със синкоп и безсимптомна синусова брадикардия, трябва да се вземе предвид имплантация на пейсмейкър ако се установи удължено коригирано SNRT. ^{210–212}	IIa	B
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
<ul style="list-style-type: none"> По принцип, макар че позитивното EPS предсказва причината за синкопа, негативното изследване не може да изключи аритмичен синкоп и се налага допълнителна оценка. При пациенти с исхемична кардиомиопатия или DCM индуцирането на VT или VF не може да се счита за диагностична находка по отношение на причината за синкопа. По принцип, при пациенти със синкоп, нормална ECG, липса на сърдечно заболяване и без сърцебиене EPS е безполезно. 		

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

BBB = бедрен блок; DCM = дилатативна кардиомиопатия; ECG = електрокардиограма; EPS = електрофизиологично изследване; ESC = European Society of Cardiology; SNRT = време на възстановяване на синусовия възел; SVT = надкамерна тахикардия; VA = камерна аритмия; VF = камерно мъждене; VT = камерна тахикардия.

или VT, може да има показания за EPS с цел преценка на точния механизъм, особено когато се има предвид, че би имало полза от катетърна аблация, която да доведе до трайно елиминиране на аритмията.

При пациенти с предшестван миокарден инфаркт и запазена левокамерна изтласкваща фракция (LVEF), индукцията на продължителна мономорфна VT има силна предсказваща стойност по отношение на причината за синкопа,²¹⁸ докато индукцията на камерно мъждене (VF) се счита за неспецифична находка.³⁷ Липсата на индукция на камерни аритмии идентифицира група с нисък риск от аритмогенен синкоп.²¹⁹

Ролята на EPS и приложението на фармакологична провокация с клас I антиаритмични лекарства при пациенти със синкоп и суспектен синдром на Brugada са противоречиви. В скорошен мета-анализ²²⁰ рискът от аритмични събития е бил леко повишен при пациенти с анамнеза за неизяснен синкоп или спонтанен тип 1 Бругада ЕКГ образ при които с един или два екстрастимула са индуцирани VT или VF. Липсата на индукция при такива лица обаче не изключва непременно аритмичен риск, особено при пациенти с високорискови характеристики.

4.2.7. Ендогенен аденозин и други биомаркери

Установени сърдечни биомаркери, като тропонин и B-тип натриуретичен пептид, са използвани за разграничаване на сърдечен от несърдечен синкоп и откриване на структурно сърдечно заболяване.^{223–225}

4.2.7.1. Тест с аденозин (трифосфат) и плазмена концентрация

Има предположения, че пуринергичната сигнална система, включваща аденозин и рецепторите за него, взема участие в неизяснения синкоп без продром.^{4,226} Ниското плазмено ниво на аденозин е свързано с пароксизмален AV блок или CSS, докато при тези с хипотензивна/вазодепресивна склонност и VVS се установяват високи нива. Едновременно с това се провежда провокационен тест с аденозин/аденозин трифосфат (АТР), за да се демонстрира значението на аденозиновата чувствителност и склонността към пароксизмална кардиоинхибиция за целите на подбора на подходящи кандидати за имплантация на постоянен електрокардиостимулатор.^{4,227,228} Тестът изисква бързо (<2 s) инжектиране на 20 mg болус на АТР/аденозин на фона на ECG мониториране. Индукцията на AV блок с камерна асистолия продължаваща >6 s или на AV блок с продължител-

Ехокардиография

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Показания		
Ехокардиография е показана за диагностика и рисковата стратификация при пациенти със суспекция за структурно сърдечно заболяване. ^{235,236}	I	B
е показана Двумерната и Doppler ехокардиографията с натоварване в право, седнало или полулегнало по гръб положение е показана с цел откриване на провокируема обструкция на левокамерния изходен тракт при пациенти с HCM, анамнеза за синкоп и спонтанен или провокиран моментен пиков градиент в левокамерния изходен тракт <50 mmHg. ²⁴⁵⁻²⁴⁹	I	B
Диагностични критерии		
Аортната стеноза, обструктивните сърдечни тумори или тромби, перикардната тампонада и аортната дисекация са най-вероятните причини за синкоп когато ECG показва типичните за изброените състояния промени. ²³⁷⁻²⁴⁴	I	C
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
<ul style="list-style-type: none"> • При пациенти без суспекция за сърдечно заболяване след снемане на анамнеза, физикално изследване и електрокардиография, ехокардиографията не дава допълнителна полезна информация, което подсказва че синкопът сам по себе си не е показание за ехокардиография. • При избрани пациенти, представящи се със синкоп със суспектен сърдечен структурен произход, ако ехокардиографията не е диагностична, трябва да се обсъди компютърна томография или MRI. 		

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ECG = ехокардиограма; HCM = хипертрофична кардиомиопатия; MRI = магнитно-резонансна образна диагностика.

ност >10 s се считат за патологични. АТР-тестът се оказва позитивен при повечето пациенти със синкоп с неясен произход (особено синкоп без продром и без структурно сърдечно заболяване⁴), но не и при контролна група пациенти, което подсказва, че причината за неизяснения синкоп би могла да бъде AV блок. Въпреки че сърдечното пейсиране може да доведе до значителна редуция на синкопалните атаки при по-възрастни пациенти с неизяснен синкоп и положителен АТР-тест,²²⁹ по-предишни изследвания не са показали корелация между AV блок индуциран от АТР и находката в ECG (документирана с ILR) по време на спонтанен синкоп.^{122,123,227} Следователно, ниската предсказваща стойност на теста не подкрепя рутинната му употреба за подбор на пациенти за сърдечно пейсиране, но позитивността му по-скоро подсказва, че той може да се използва за потвърждаване на съмнението за асистоличен синкоп, породено при продължително ECG мониториране. Ролята на освободения ендогенен аденозин за предизвикване на специална форма на асистоличен синкоп (т.нар. аденозин-чувствителен синкоп) все още е обект на изследвания.

4.2.7.2. Сърдечно-съдови биомаркери

Някои сърдечно-съдови биомаркери са повишени при автономна дисфункция стояща в основата на синкопа, като например повишен копептин (вазопресин), ендотелин-1 и N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид при ОН,^{113,230,231} докато при POTS може да има намален атриален натриуретичен пептид.¹¹³ Понастоящем, употребата на сърдечно-съдовите биомаркери в диагностиката на синкопа се нуждае от повече доказателства и потвърждение в независими кохорти.

4.2.7.3. Имунологични биомаркери

Има съобщения за автоантитела срещу адренергични рецептори при ОН и POTS, но са необходими още проучвания.²³²⁻²³⁴

4.2.8. Ехокардиография

При пациенти със суспектно сърдечно заболяване ехокардиографията служи в еднаква степен за потвърждаване или отхвърляне на съмнението и играе важна роля в рисковата стратификация.^{235,236} Ехокардиографията идентифицира

причината за синкоп при много малък дял пациенти, при които не са необходими други тестове (напр. тежка аортна стеноза, обструктивни сърдечни тумори или тромби, перикардната тампонада или аортна дисекация).²³⁷⁻²³⁹ В един литературен обзор деснопредсърдният и левопредсърдният миксом са се проявили със синкоп в <20% от случаите.²⁴⁰⁻²⁴⁴

4.2.8.1. Работна стрес-ехокардиография

Работна стрес-ехокардиографията в право или полулегнало по гръб положение с цел откриване на провокируема обструкция на левокамерния изходен тракт трябва да се вземе предвид при пациенти с HCM, които се оплакват от синкоп при усилие или ортостатичен синкоп, особено когато той настъпва в подобни условия (напр. при бързо качване по стълби или претоварване). Обикновено се смята, че градиент ≥ 50 mmHg е праг, при който обструкцията на левокамерния изходен тракт придобива хемодинамично значение.²⁴⁵⁻²⁴⁹

4.2.9. Тест с физическо натоварване

Провокираният при физическо натоварване синкоп не е чест, а литературните източници се свеждат до отделни съобщения. Тест с физическо натоварване трябва да се направи при пациенти, които са преживели епизоди на синкоп по време на усилие или наскоро след него. Синкопът може да настъпи по време на усилие или веднага след него. Тези две ситуации трябва да се вземат предвид поотделно. Всъщност, синкопът настъпващ по време на усилие се дължи най-вероятно на сърдечни причини (въпреки че отделни съобщени случаи са показали, че той може да бъде проява на прекомерна рефлекторна вазодилатация), докато синкопът настъпващ след усилие се дължи почти неизменно на рефлексен механизъм.²⁵⁰⁻²⁵² Установено е, че свързаният с тахикардия предизвикана от натоварване втора и трета степен AV блок е локализиран дистално от AV възел²⁵³ и предсказва прогресиране до перманентен AV блок.^{254,255} ECG в покой показва често нарушения на вътрекамерната проводимост,^{253,254} но са описани и случаи с нормална ECG в покой.^{256,257} Няма данни подкрепящи нуждата от тест с физическо натоварване сред цялата популация със синкоп.

Работна проба

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Показания		
Работна проба е показана при пациенти, които получават синкоп по време на усилие или скоро след това.	I	C
Диагностични критерии		
Синкоп дължащ се на AV блок втора или трета степен се потвърждава, ако се развие по време на физическо натоварване, дори и без синкоп. ^{253–257}	I	C
Рефлексен синкоп се потвърждава, когато синкопът се възпроизвежда веднага след натоварване на фона на тежка хипотония. ^{250–252}	I	C
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
Няма данни подкрепящи рутинно извършване на работна проба при пациенти със синкоп.		

^aКлас на препоръките.^bНиво на доказателственост.

AV = атриовентрикуларен.

4.2.10. Коронарна ангиография

Перкутанната коронарна интервенция при пациенти с данни за синкоп и обструктивна болест на коронарните артерии не е свързана със значимо редуциране на повторните хоспитализации за синкоп.²⁵⁸ Ангиографията няма самостоятелно диагностично значение за причината на синкопа. Следователно, при suspectна миокардна исхемия или миокарден инфаркт методите на сърдечна катетеризация трябва да се прилагат със същите показания, както при пациенти без синкоп.

Работна проба

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Показания		
При пациенти със синкоп трябва да се вземат предвид същите показания за коронарна ангиография, както при пациенти без синкоп. ²⁵⁸	IIa	C
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
Ангиографията сама по себе си не е диагностична по отношение на причината за синкоп.		

^aКлас на препоръките.^bНиво на доказателственост.**5. Лечение****5.1. Общи принципи на лечение на синкоп**

Общата рамка за лечение на синкоп се базира на рисковата стратификация и по възможност идентификация на специфичните механизми (Фигура 8).

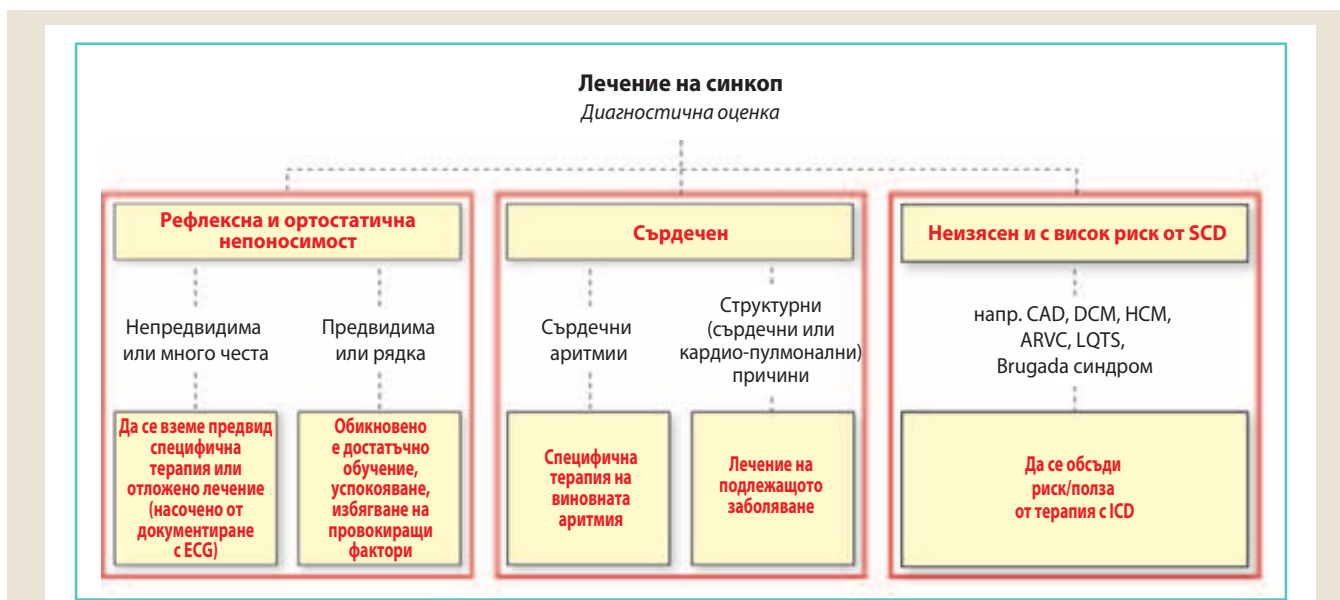
Трябва да се вземат предвид следните три общи принципа:

- Ефикасността на терапията целяща превенция на рекурентен синкоп се определя по скоро от механизма на синкопа, а не от етиологията му. Брадикардията е чест механизъм за синкоп. Електрокардиостимулацията е най-важното лечение при брадикардия, но ефикасността му е по-слаба, ако има придружаваща хипотония (вижте Таблица 9 и Допълнителни материали Таблица 9). Лечението на синкоп, дължащ се на хипотензивен рефлекс или на ОН, е по-предизвикателно, защото специфичните терапии са с по-слаба ефективност.
- Терапията целяща превенция на рецидивите често се различава от тази на подлежащото заболяване. Подходът към пациентите с висок риск от SCD изисква внимателен анализ на индивидуалния риск на пациента (вижте раздел 5.5).
- Синкопалните рецидиви често намаляват спонтанно след медицинската оценка, дори и при липса на специфична терапия; по принцип, в рамките на 1–2 години синкопът рецидивира при <50% от пациентите (вижте Допълнителни материали Таблица 10). Намалението изглежда е по-видимо при липса на ясен анатомичен субстрат за синкоп, както и случаите с рефлексен синкоп и синкопа с неясна генеза. Причината за това намаление не е известна. Дават се няколко потенциални клинични, статистически и психологически обяснения, които вероятно играят известна роля (вижте Допълнителни материали Таблица 10). Независимо от причината, склонността към спонтанно подобрене има основно значение за лечението, което може да се отложи при нискорискови състояния. Резултатът от спонтанното разреждане е, че всяка терапия за превенция на синкопа изглежда по-ефективна, отколкото е в действителност, което поставя под въпрос резултатите от наблюдационните данни върху терапията при липса на контролна група.

5.2. Лечение на рефлексен синкоп

Въпреки доброкачествения му ход, рекурентният и непредвидим рефлексен синкоп може да доведе до инвалидизация.. Основен подход при тези пациенти е фармакологичното лечение, съчетано с обучение, промяна в начина на живот и разясняване на доброкачествения характер на състоянието.

Допълнително лечение може да е необходимо при пациенти с тежки форми, съгласно дефиницията дадена в Практически уеб-указания раздел 2.3, а именно: когато много честите синкопи нарушават качеството на живота; когато рекурентният синкоп без или с много кратък продром излага пациента на риск от травма; когато синкопът настъпва по време на високорискова дейност (напр. шофиране, машинно управление, летене или състезателен спорт и т.н.). Само 14% от строго подбрана група пациенти с рефлексен синкоп, насочени към специализирано звено за синкоп, може да имат нужда от подобно допълнително лечение.¹⁸⁶ По принцип, няма такава терапия, която да е подходяща за всички форми на рефлексен синкоп. Най-важният разграничителен фактор за избора на терапия е възрастта. Във Фигура 9 е даден в обобщен вид пътят на вземане на решение за избор на специфична терапия, в зависимост от възрастта, тежестта на синкопа и клиничните форми.



Фигура 8: Общата рамка на лечението се базира на рисковата стратификация и идентификацията на специфични механизми, когато това е възможно.

ARVC = аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; CAD = коронарна артериална болест; DCM = дилатативна кардиомиопатия; ECG = електрокардиографска; HCM = хипертрофична кардиомиопатия; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LQTS = синдром на удължения QT интервал; SCD = внезапна сърдечна смърт.

Таблица 9: Очаквана честота на рецидивирание на синкопа при имплантиран постоянен електрокардиостимулатор в различни клинични ситуации (за повече подробности вижте Допълнителни материали, Таблица 9).

Клинична ситуация	Очаквана 2-годишна честота на рецидивирание на синкопа при сърдечно пейсирание
Синкоп дължащ се на установена брадикардия и липса на хипотензивен механизъм	Висока ефикасност (честота на рецидивите $\leq 5\%$)
Синкоп дължащ се на установена брадикардия и асоцииран хипотензивен механизъм	Умерена ефикасност (честота на рецидивите 5–25%)
Синкоп дължащ се на суспектна брадикардия и липса на хипотензивен механизъм	Ниска ефикасност (честота на рецидивите $>25\%$)

5.2.1. Обучение и промени в начина на живот

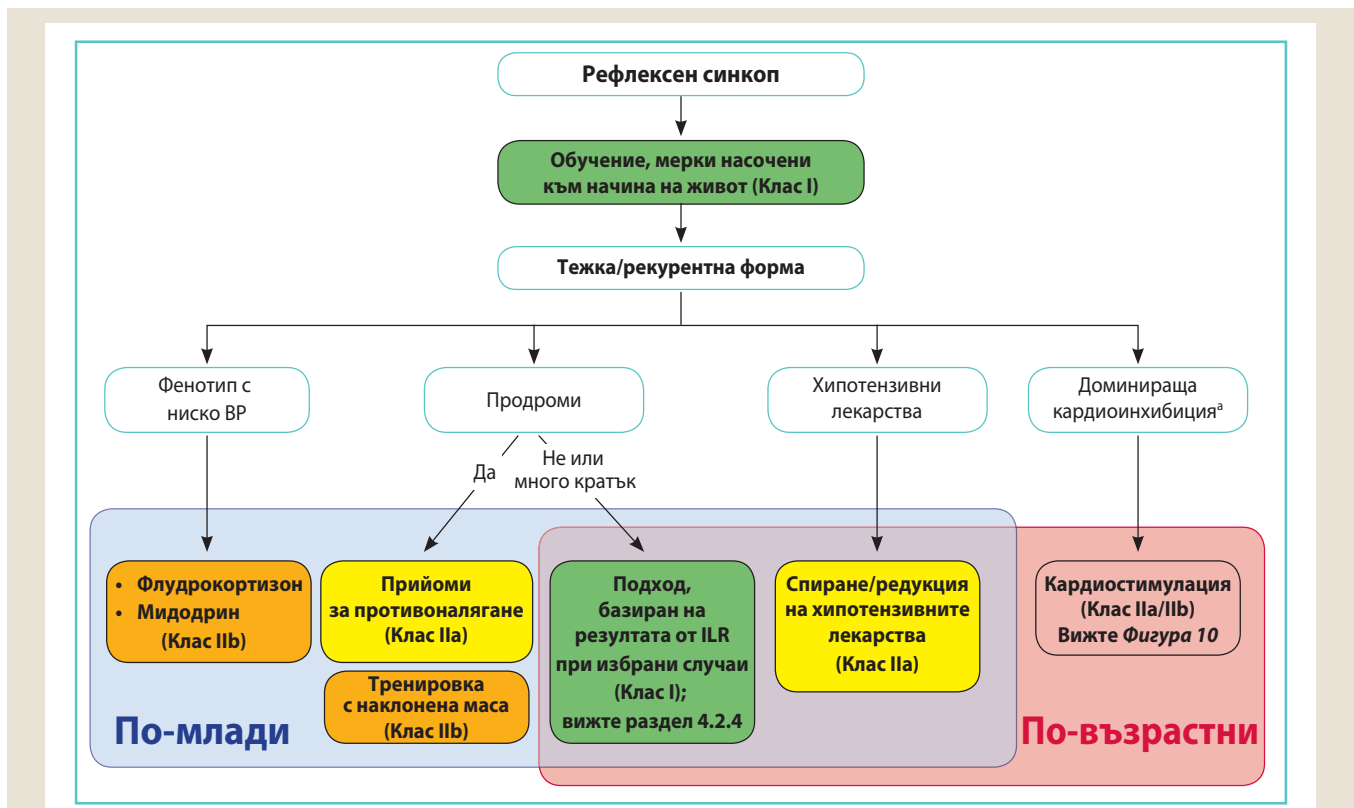
Обучението и промените в начина на живот не са оценявани в рандомизирани проучвания, но съществува консенсус за прилагането им като терапия на първи избор във всички случаи. Те включват вдъхване на увереност за доброкачествената природа на заболяването, обучение с цел добра осведоменост на пациента, евентуално избягване на пускови фактори и ситуации (напр. дехидратация и/или горещи пренаселени места) и ранно разпознаване на продромалните симптоми с цел пациентът да седне или легне и незабавно да приложи прийоми на противоналягане. Пусковите фактори трябва да бъдат елиминирани по възможност веднага, например потискане на кашлицата при кашличен синкоп, уриниране в седящо положение и т.н. Препоръчва се и повишен перорален прием на течности. Има предложения за добавка на сол с натриев хлорид в доза 120 mmol/ден.²⁵⁹ По принцип, $>50\%$ от пациентите с рекурентни синкопални епизоди в периода от 1 или 2 години преди оценката не получават рецидиви на синкоп през следващи оценката 1 или 2 години, а при тези с рецидиви честотата им намалява с $>70\%$ в сравнение с предшестващия период. Ефектът от обучението и вдъхването на увереност е може би най-вероятната причина за намаляване на синкопите (вижте Допълнителни материали Таблица 10). Примерна листовка с указания към пациента може да бъде намерена в Практически уеб-указания раздел 9.1: „Ин-

формационна листовка на Европейското кардиологично дружество (European Society of Cardiology information sheet) предназначен за пациенти засегнати от рефлексен синкоп“.

Въпреки липсата на контролирани проучвания, има ясен консенсус, че обучението и промените в начина на живот имат важно значение, изразяващо се в редуция на изявата на рекурентния синкоп.

5.2.2. Спиране/редуциране на хипотензивната терапия

Внимателно избягване на средства, които понижават ВР, т.е. всички антихипертензивни средства, нитрати, диуретици, невролептични антидепресанти или допаминергични лекарства, има ключово значение за превенция на синкопалните рецидиви. В малко рандомизирано изпитване²⁶⁰ проведено при 58 пациенти (средна възраст 74 ± 11 години) засегнати от вазодепресорен рефлексен синкоп диагностициран с тилт-тест или CSM, които са вземали средно 2.5 хипотензивни лекарства, спирането или редуцирането на вазоактивна терапия е довело до редуция на честотата на първичния комбиниран краен показател включващ синкоп, пресинкоп и нежелани реакции от 50 на 19% (hazard ratio 0.37) в сравнение с контролна група, които са продължили хипотензивната терапия в периода на проследяване от 9 месеца. В Systolic Blood



Фигура 9: Схематичен алгоритъм за първи избор на поведение при рефлексен синкоп (на базата на анамнезата на пациента и направените тестове) в съответствие с възрастта, тежестта на синкопа и клиничните форми.

По-млади пациенти са тези на възраст <40 години, а *по-възрастни пациенти* са тези >60 години с припокриване във възрастта между 40 и 60 години. *Тежестта* на рефлексния синкоп е дефинирана в текста. *Продължителността* на продрома е до голяма степен субективна и неточна. Времетраене ≤ 5 s разграничава аритмичния от рефлексния синкоп⁴⁹; при пациенти без структурно сърдечно заболяване продължителност >10 s може да разграничи рефлексен от сърдечен синкоп.³ На практика, продром „липсва или е много кратък“, ако не дава на пациента достатъчно време за реакции, като сядане и лягане. Наименованието „фенотип с ниско ВР“ идентифицира пациенти с хронично ниски стойности на ВР (по принцип, систолно около 110 mmHg, които има ясна анамнеза за ортостатична непоносимост и ортостатичен VVS) Групата „доминантна кардиоинхибиция“ идентифицира пациенти, при които клиничните характеристики и резултатите от тестовете подсказват, че главната причина за синкопа е внезапна кардиоинхибиция. Една от насочващите характеристики е липса на продром, така че пациентите без продроми могат след анализа да попаднат в тази категория.

Бележки:

- Очаква се припокриване между групите.
- В избрани случаи при пациенти на възраст <40 години може да се приложи електрокардиостимулация. Работната група не може да даде такива препоръки, поради липса на достатъчно доказателства от проучвания.
- При избрани пациенти на възраст >60 години може да се приложи флудрокортизон. Работната група не може да даде такива препоръки, поради липса на достатъчно доказателства от проучвания.
- Мидодрин може да се използва във всяка възраст, въпреки че съществуващите проучвания са проведени при млади пациенти.
- При пациенти с кратък продром или липса на продром трябва да се продължи с изследвания целящи идентификация на подлежащия механизъм и ръководене на последващата терапия.
- Понякога стратегията с ILR трябва да се вземе предвид и при пациенти на възраст <40.

^a Спонтанен или провокиран последователно чрез масаж на каротидния синус, тилт-тест или ILR.

BP = кръвно налягане; ILR = имплантируем loop-рекордер; VVS = вазовагален синкоп.

Pressure Intervention Trial²⁶¹ пациентите с висок сърдечно-съдов риск, които вече са били на антихипертензивни лекарства целящи постигане на систолно ВР 120 mmHg са имали приблизително два пъти по-висок риск от синкоп vs. контролната група целяща постигане на систолно ВР 140 mmHg. В краткосрочно рандомизирано изпитване²⁶² проведено при 32 пациенти с CSS спирането на вазодилатативната терапия е намалило силата на вазодепресорния рефлекс индуциран чрез CSM.

Има доказателства с умерена тежест, че спирането/редуцирането на хипотензивната терапия целяща постигане на систолно ВР 140 mmHg е ефективно средство за намаляване на синкопалните рецидиви при пациенти податливи на хипотония. Допълнителните проучвания най-вероятно ще имат важно значение за повишаване на доверието ни в очаквания ефект.

5.2.3. Физикални прийоми на противоналягане

Изометричните мускулни съкращения повишават сърдечния дебит и артериалното ВР във фазата на предстоещ рефлексен синкоп. Три клинични проучвания^{119,120,263} и едно проспективно многоцентрово рандомизирано изпитване¹²¹ са оценили ефективността на физикалните прийоми на противоналягане (PCM) с долните и горните крайници и са показали, че те позволяват на пациента в повечето случаи да избегне или забави загубата на съзнание. Във Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial)¹²¹ 223 пациенти на възраст 38 ± 15 години с рекурентен рефлексен синкоп и разпознаваеми продромални симптоми са били рандомизирани да получават самостоятелна конвенционална терапия или конвенционална терапия плюс обучение по PCM. Статистическата свободна от рецидиви преживяемост е била по-добра в групата с PCM (log-rank $P=0.018$), съответна редукция с 39% (95% CI 1–53). Не се съобщава за нежелани реакции. Недостатък на това лечение е, че не може да се използва при пациенти с кратък или липсващ продром и че PCM са по-неефективни при пациенти над 60 години.²⁶⁴ В Практически уеб-указания раздел 9.2 може да бъде намерен списък с инструкции как да бъдат прилагани PCM.

Има доказателства с умерена тежест, че PCM са ефективно средство за намаляване на синкопалните рецидиви при пациенти на възраст <60 години с достатъчно дълги разпознаваеми продромални симптоми.

5.2.4. Тренировки с наклонена маса

При силно мотивирани млади пациенти с рекурентни вазовагални симптоми провокиращи се от ортостатичен стрес, с цел намаляване на синкопалните рецидиви се препоръчва назначаване на прогресивно нарастващи периоди на принудителна изправена поза.²⁶⁵ Макар че някои проучвания указват известна полза при амбулаторни тренировки с наклонена маса,^{266,267} повечето контролирани изпитвания не съобщават за значим ефект.^{268–272} Допълнително, на това лечение пречи ниската степен на придържане на пациентите към тренировъчна програма за дълъг период от време.

Има достатъчно доказателства от няколко проучвания, че тренировките с наклонена маса са с малка ефикасност по отношение на редукцията на синкопалните рецидиви при млади пациенти с продължителни разпознаваеми продромални симптоми. Малка е вероятността допълнителни изследвания да доведат до повишаване на доверието в тези мерки.

5.2.5. Фармакологична терапия

Фармакологична терапия може да се има предвид при пациенти, които са с рецидивиращ синкоп, въпреки обучението и промените в начина на живот, включително обучение по PCM. Много лекарства са изпробвани за лечение на рефлексен синкоп, но повечето са дали разочароващи резултати. Макар че в неконтролирани изпитвания или краткосрочни контролирани изпитвания резултатите са били задоволителни, няколко дългосрочни плацебо-контролирани проспективни изпитвания с малки изключения не са показали полза от активния медикамент спрямо плацебо.

5.2.5.1. Флудрокортизон

Флудрокортизон, увеличавайки бъбречната натриева реабсорбция и разширявайки плазмения обем, може да противодейства на физиологичната каскада водеща до ортостатичен

вазовагален рефлекс.²⁷³ Механизмът на действие може да бъде сравнен с този на инфузия на физиологичен разтвор, който също е с доказана ефективност в остри проучвания с тилт-тест.²⁷⁴ Prevention of Syncope Trial (POST) 2275 е набрало 210 млади (средна възраст 30 години) пациенти с ниски–нормални стойности на артериалното ВР и без коморбидности и ги е рандомизирало да получават флудрокортизон (титрирана дозировка 0.05–0.2 mg веднъж дневно) или плацебо. По отношение на първичната крайна точка се установява само гранична, несигнификантна редукция на синкопа във флудрокортизоновата група в сравнение с плацебо-групата (hazard ratio 0.69, 95% CI 0.46–1.03; $P=0.069$), която е станала по-значима, когато анализът е бил ограничен до пациенти, които са достигнали до стабилна доза от 0.2 mg/ден след 2 седмици. Клиничната полза от терапията с флудрокортизон е била малка: след 12 месеца 44% от пациентите във флудрокортизоновата група са продължили да получават синкопи, като тази стойност е статистически малко по-ниска от честотата 60.5% наблюдавана в плацебо-групата. Междувременно, подобен дял пациенти са спрели терапията с флудрокортизон поради нежелани реакции, изравнявайки по този начин отношението полза/риск. Флудрокортизон не трябва да се използва при пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност. Флудрокортизон не е показал ефективност в малко рандомизирано двойно-сляпо изпитване при деца.²⁷⁶

Има доказателства с умерена тежест, че флудрокортизон може да бъде ефективен за намаляване на синкопалните рецидиви при млади пациенти без коморбидности с ниски нормални стойности на артериалното ВР. Допълнителните изследвания най-вероятно ще имат важно значение за доверието ни в очаквания ефект.

5.2.5.2. Алфа-агонисти

Тъй като при рефлексен синкоп често е невъзможно постигането на достатъчна вазоконстрикция на периферните съдове се докладва използването на вазоконстрикторни медикаменти с активност на алфа-агонисти (етилефрин и мидодрин). Етилефрин е проучен в голямо рандомизирано плацебо-контролирано двойно-сляпо изпитване.²⁷⁷ По време на проследяването, пациентите лекувани с етилефрин 25 mg два пъти дневно или плацебо не са показали разлика в честотата на синкопа или времето до рецидива. Мидодрин [обикновено 2.5–10 mg три пъти дневно (t.i.d)] е показал ефективност в малки проучвания, но нито едно от тях не отговаря на критериите за основополагащо клинично изпитване. Скоросен системен обзор на тези изпитвания²⁷⁸ е показал умерена надеждност на резултатите, поради неточности и противоречиви публикации. Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на мидодрин, са били хипертония при лежане по гръб, пилomotorни реакции и проблеми с уринирането (ретенция на урината, прекъсване на струята, внезапни позиви). Главният недостатък на мидодрин е честото дозиране, което намалява дългосрочното придържане. В заключение, тези данни доказват, че хроничното фармакологично лечение само с алфа-агонисти не може да бъде препоръчано при нечести симптоми.

Резултатите от няколко изпитвания с алфа-агонисти дават противоположни резултати за ефективността им да редуцират синкопалните рецидиви при пациенти с ортостатична форма на VVS. Допълнителните изследвания най-вероятно ще имат важно значение за доверието ни в очаквания ефект.

5.2.5.3. Бета-блокери

Изказани са предположения, че бета-блокери биха могли да намалят степента на камерна механорецепторна активация при рефлексен синкоп, поради негативния им инотропен ефект. Тази идея не е била подкрепена от резултатите в клинични изпитвания. Бета-блокери не са показали ефективност при VVS в две рандомизирани двойно-слепи контролирани изпитвания.^{279,280} Липсват мотиви за употреба на бета-блокери при други форми на неврогенен синкоп. Трябва да се подчертае, че бета-блокери могат да засилят брадикардията при CSS.

Има достатъчно доказателства от изпитвания, че бета-блокери не са подходящо средство за ограничаване на синкопалните рецидиви. Почти еднакви са желаните и нежеланите ефекти.

5.2.5.4. Други лекарства

Пароксетин, селективен инхибитор на обратното захващане на серотонин, е бил ефективен в едно плацебо-контролирано изпитване, което е включвало многосимптомни пациенти от един център.²⁸¹ Този резултат не е бил потвърден в други проучвания и няма експериментално потвърждение. Напротив, проучвания при човека с различни подвидове серотонин-рецепторни антагонисти са показали намалена поносимост към тилт.^{1,282} В малко рандомизирано изпитване бензодиазепин е бил толкова ефективен, колкото метопролол.²⁸³ Един соматостатинов аналог (октреотид)²⁸⁴ е бил използван при малък брой пациенти с ортостатична непоносимост и ефектът му не може да бъде правилно преценен.

5.2.5.5. Нововъзникващи терапии при специфични подгрупи

Ниско-аденозинов фенотип. В една серия от случаи теофилин е показал ефективност при пациенти с рекурентен (пре) синкоп с внезапно начало, които са се оказали с обща биологична характеристика ниски нива на циркулиращ аденозин.^{285,286} Теофилин е неселективен аденозин-рецепторен антагонист, който е потенциално ефективен, когато има съмнение че аденозин участва в механизма на синкопа. Сравнения между пациенти с и пациенти без период на терапия с теофилин на фона на продължително ECG мониториране показват, че симптомите са изчезнали, а броят на дългите асистолични паузи е намалял впечатляващо от средно 1.11 на месец през 13-месечния период без лечение до 0 на месец по време на 20-те месеца лечение с теофилин.

Ниско-норепинефринов фенотип. При пациенти с ортостатичен VVS има несъответствие между симпатикова нервна активност и норепинефринов излишък.²⁸⁷ Инхибиторите на норепинефриновия транспорт (ребоксетин и сибутрамин) водят до селективно нарастване на симпатиковия тонус по време на стрес чрез инхибиране на обратното захващане на норепинефрина в симпатиковите нервни синапси. В двойно-сляп рандомизиран модел с позволено прекръстосване ребоксетин и сибутрамин са блокирали или разреждали вазовагалния рефлекс по време на тилт-тест.²⁸⁸ В проспективно клинично проучване с открит протокол при седем пациенти с изразена симптоматика, които не са се повлияли от никакво предшествашо лечение, сибутрамин е постигнал 94% потискане на синкопалните епизоди за 6 месеца.²⁸⁹

Аблация на ганглийните плексуси. Има данни, че в някои обсервационни проучвания и публикувани случаи радиофреквентната аблация на вагусовите ганглии локализиращи в близост до синусовия възел и AV възел е прекъснала вагу-

совата еферентна стимулация по време на VVS.^{290,291} Поради слаба обосновка, малки групи, недостатъчно документирано проследяване, резултатите и процедурните рискове, както и липса на контролни групи, получените доказателства са недостатъчни за потвърждаване на ефикасността на вагусовата ганглийна аблация.

5.2.6. Електрокардиостимулация

Терапията с постоянен пейсмейкър може да бъде ефективна, ако доминиращата изява на рефлексния синкоп е асистолия. Целта на клиничната оценка при пациенти със синкоп и нормална базална ECG трябва да бъде установяване на връзка между симптоматика и брадикардия. Ефикасността на кардиостимулацията зависи от клиничните особености. В Допълнителни материали Таблица 9 има сравнителна таблица на резултатите в различни ситуации. Препоръките за Електрокардиостимулация са обобщени във Фигура 10.

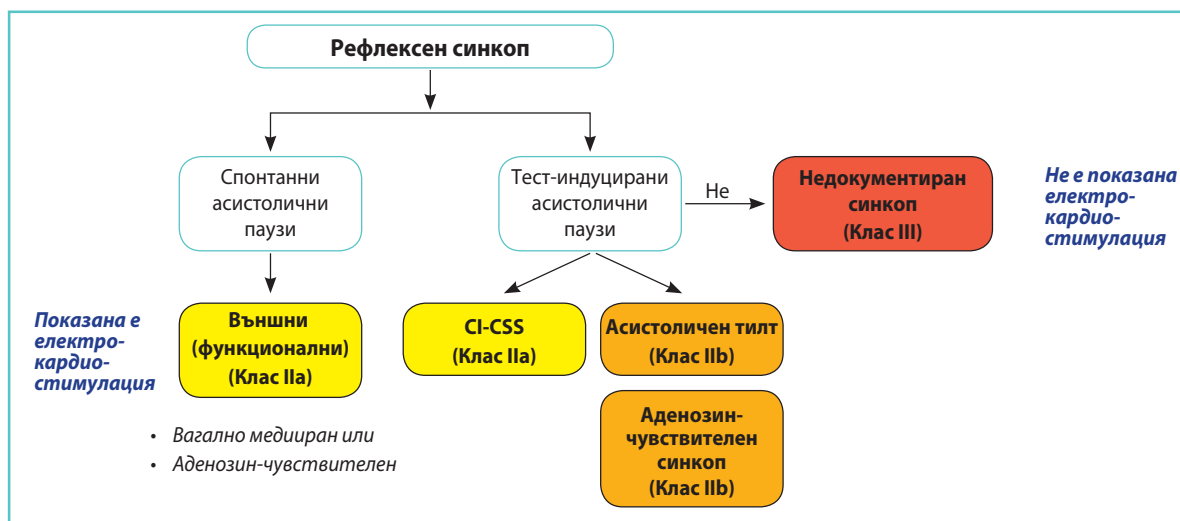
5.2.6.1. Данни от изпитвания при суспектен или сигурен рефлексен синкоп и електрокардиографски документирана асистолия

В две обсервационни проучвания електрокардиостимулацията е намалило обременяването със синкопални епизоди при пациенти с документиран асистолен синкоп с 92%¹⁹⁴ и 83%,²⁰⁰ но не е предотвратило всички синкопални събития. В рандомизираното двойно-сляпо изпитване ISSUE-3 (Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology),¹⁸⁵ 77 пациенти с документиран с помощта на ILR синкоп с ≥ 3 -s асистолия или ≥ 6 -s асистолия без синкоп са били рандомизирани да получат двукухинна стандартна стимулация или такава с включен алгоритъм за високочестотна стимулация при детекция на спад в собствената сърдечна честота (rate drop response). По време на проследяването изчислената 2-годишна честота на рецидив на синкопа е била 57% в първата група и 25% при включен rate drop response алгоритъм (log-rank P=0.039). По време на проследяването изчислената 2-годишна честота на рецидивиране на синкопа е била 57% при изключена кардиостимулация и 25% при включена стимулация (log-rank P=0.039). Рискът от рецидиви е намалял с 57%. В подгрупата с ILR на многоцентровото SUP (Syncope Unit Project) 2 проучване,²⁹² изчислената честота на рецидивите при пациентите с имплантиран кардиостимулатор е била 11% за 1 година, 24% за 2 години и 24% за 3 години: сигнификантно по-ниска от съответната честота наблюдавана при нелекувани пациенти в контролната група. Тези данни подкрепят клас IIa на препоръките.

Има достатъчно доказателства, че двукухинната електрокардиостимулация трябва да се вземе предвид за редуциране на синкопа, когато има установена корелация между симптоми и ECG при пациенти на възраст ≥ 40 години с клиничните характеристики на тези в проучванията ISSUE.

5.2.6.2. Данни от изпитвания при пациенти със синдром на каротидния синус

Данните подкрепящи полза от електрокардиостимулация при пациенти с кардиоинхибиторен CSS се свеждат до единични малки контролирани изпитвания и ретроспективни обсервационни проучвания. В обзор,²⁹³ включващ 12 проучвания с общо 601 пейсирани и 305 непейсирани пациенти, синкопалните рецидиви в периода на проследяване са варирали в диапазон 0–20% при пациентите с имплантиран електрокардиостимулатор, а рецидивите на синкоп са били



Фигура 10: Обобщени показания за електрокардиостимулация при пациенти с рефлексен синкоп.

CI-CSS = кардиоинхибиторен синдром на каротидния синус.

по-чести при нелекуваните пациенти, при които се докладва честота 20–60%. В мета-анализ на три проучвания²⁹³ с контролна група от нелекувани пациенти, синкопът е рецидивирал при 9% от 85 пациенти с имплантиран електрокардиостимулатор и 38% от 91 контроли (релативен риск 0.24, 95% CI 0.12–0.48). В едноцентров регистър със 169 последователни пациенти лекувани с пейсмейкър, статистическата оценка на синкопалните рецидиви е била 7% за 1 година, 16% за 3 години и 20% за 5 години.⁹⁰ В подгрупата с CSS на многоцентровото проучване SUP²⁹² изчислената честота на рецидиви на синкоп при пейсираните пациенти е била 9% за 1 година, 18% за 2 години и 20% за 3 години и много по-ниска от съответната честота наблюдавана при нелекувани контроли, съответно 21%, 33% и 43%. Предвид сходните резултати при пациенти с рефлексно-индуцирани спонтанни асистолични паузи и тези с CSS, работната група гласува да понижи класа на препоръките за имплантация на електрокардиостимулатор при пациенти с CSS от клас I (в Препоръките на ESC за пейсиране от 2013 г.²⁹⁴) на клас IIa.

Въпреки липсата на големи RCTs, има достатъчно доказателства, че двукухинната електрокардиостимулация трябва да се вземе предвид за редуциране на синкопалните рецидиви при пациенти, при които се извява CSS с преобладаваща кардиоинхибиторна компонента.

Добре известно е, че две характеристики възпрепятстват ефикасността на терапия с кардиостимулатор при CSS: смесените форми^{93,98} (вижте и Практически уеб-указания раздел 5) и съчетанието с позитивен тест с наклонена маса. Пациентите с позитивен тест са с три пъти по-голяма вероятност за рецидив на синкопа след имплантация на двукухинен електрокардиостимулатор в сравнение с тези с негативен тест с наклонена маса^{293,295}; и така, при позитивен тилт-тест се препоръчва повишено внимание при имплантация на пейсмейкър.

5.2.6.3. Данни от изпитвания при пациенти с вазовагален синкоп, индуциран от тест с наклонена маса.

Ефективността на електрокардиостимулацията при пациенти с VVS индуциран от тест с наклонена маса е проучена в пет

многоцентрови RCTs.^{296–300} След обединяване на резултатите от тези изпитвания е направена оценка на 318 пациенти; синкопът е рецидивирал при 21% от пейсираните и при 44% от непейсираните пациенти (P < 0.001). Мета-анализ на всички проучвания показва несигнификантна редукция със 17% на синкопа в двойно-слепите проучвания и редукция с 84% в проучванията, в които пациентите от контролната група не са получили електрокардиостимулатор.³⁰¹ По принцип, електрокардиостимулацията е била неефективна в изпитванията, които са набирали пациенти без асистоличен отговор при теста с наклонена маса.^{299,300} Всички проучвания имат недостатъци, а директно сравнение е до известна степен трудно, поради важни разлики в дизайна на проучванията, най-вече на подбора на пациентите. Като цяло, сред типичната популация пациенти с VVS се е оказало, че кардиостимулацията има гранична ефикасност.

Основанията за ефикасността на електрокардиостимулацията са, че при някои пациенти доминира кардиоинхибиторен рефлекс, но електрокардиостимулацията не играе никаква роля за превенция на вазодилатацията и хипотонията. В подпроучване на изпитване ISSUE-3,³⁰² асистоличният отговор по време на теста с наклонена маса е предсказвал сходна форма на асистолия по време на спонтанен документиран с ILR синкоп с позитивна предсказваща стойност 86%. В тилт-подгрупата на проучване SUP 2,²⁹² сред 38 пациенти с доминиращ кардиоинхибиторен рефлекс (със средна асистолична пауза 22 ± 16 s) изчислената честота на рекурентния синкоп е била 3% за 1 година, 17% за 2 години и 23% за 3 години; тези стойности са значимо по-ниски от съответните честоти наблюдавани при нелекувани контроли и са подобни на стойностите наблюдавани при пациенти със CSS или с ECG-документирана асистолия. В скорошно многоцентрово RCT с прекръстосване проведено при 46 пациенти на възраст >40 години, засегнати от честорецидивиращ (>5 епизода в живота) кардиоинхибиторен VVS,³⁰³ по време на 24-месечното проследяване синкопът е рецидивирал при 4 (9%) пациента лекувани с двукухинен пейсмейкър с честотна модулация, използваща т.нар. алгоритъм за затворен цикъл на стимулация, в сравнение с 21

(46%) пациенти, които са получили пейсмейкър с изключен алгоритъм за честотна модулация ($P=0.0001$).

Наскоро, добавяйки видеозапис към теста с наклонена маса при пациенти с асистолия, Saal *et al.*²⁰⁵ са показали, че при една трета от пациентите с асистолия тя е настъпила 3 s преди синкопа или по-късно; с други думи, кардиоинхибицията е настъпила твърде късно, за да бъде основна причина за синкопа. При останалите две трети с асистоличен

отговор на теста с наклонена маса причинатата най-вероятно е била предимно кардиоинхибиция или комбинация от кардиоинхибиция и вазодепресия.

Когато се прави подбор на пациенти, които биха могли да имат полза от електрокардиостимулация, клиничната картина е вероятно толкова важна, колкото позитивността на теста с наклонена маса. Популацията в проучване SUP 2 се характеризира с по-висока средна възраст, анамнеза за

Лечение при рефлексен синкоп

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Обучение и промени в начина на живот		
При всички пациенти има показания за обясняване на диагнозата, вдъхване на увереност и разясняване на риска от рецидиви и нуждата от избягване на провокиращите фактори и ситуации, Допълнителни материали Таблица 10.	I	B
Спиране/рецидиране на хипотензивната терапия		
При пациенти с вазодепресорен синкоп, ако е възможно, трябва да се вземе предвид модификация или спиране на хипотензивния лекарствен режим. ^{260–262}	IIa	B
Физикални прийоми		
При пациенти с продроми на възраст <60 години трябва да се вземе предвид прилагане на РСМ. ^{119–121,263,264}	IIa	B
В обучението на млади пациенти могат да се вземат предвид тренировки с наклон на тялото. ^{265–272}	IIb	B
Фармакологична терапия		
При млади пациенти с ортостатична форма на VVS, ниски–нормални стойности на артериалното ВР и липса на противоположния за приложение може да се вземе предвид прием на флудрокортизон. ²⁷⁵	IIb	B
При пациенти с ортостатична форма на VVS може да се вземе предвид прием на мидодрин. ²⁷⁸	IIb	B
Бета-адренергичните блокери не са показани. ^{279,280}	III	A
Електрокардиостимулация		
При пациенти на възраст >40 години с документирана симптомна спонтанна асистолична пауза >3 s или безсимптомна пауза >6 s дължаща се на синусов арест, AV блок или комбинация от двете трябва да се вземе предвид имплантацията на електрокардиостимулатор, целящо намаляване на рецидивите на синкоп. ^{184,185,200,292}	IIa	B
При пациенти с кардиоинхибиторен синдром на каротидния синус на възраст >40 години, които са с често рецидивиращи непредсказуеми синкопи, трябва да се вземе предвид имплантацията на електрокардиостимулатор с цел намаляване на рецидивите на синкопа. ^{90,292,293}	IIa	B
При пациенти с асистоличен отговор при теста с наклонена маса и възраст >40 години, които са с често рецидивиращи непредсказуеми синкопи, може да се вземе предвид имплантацията на електрокардиостимулатор с цел намаляване на рецидивите на синкоп. ^{292,297,298,303}	IIb	B
При пациенти с клинични характеристики на аденозин-чувствителен синкоп може да се вземе предвид имплантацията на електрокардиостимулатор с цел намаляване на рецидивите на синкоп. ^{5,227,286}	IIb	B
Имплантацията на електрокардиостимулатор не е показана при липса на документиран кардиоинхибиторен рефлекс. ^{299,300}	III	B
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
<ul style="list-style-type: none"> По принцип, няма терапия, която може напълно да предотврати рецидивирање на синкопа при дългосрочно проследяване. Разумна цел на лечението е намаляване на честотата на синкопите. Фактът, че електрокардиостимулацията може да е ефективна, не означава, че тя е винаги необходима. Трябва да се подчертае, че решението за имплантиране на електрокардиостимулатор трябва да бъде направено в клиничния контекст на доброкачествено състояние, което често засяга млади пациенти. Поради това, електрокардиостимулацията трябва да бъде ограничена до строго избран малък контингент пациенти засегнати от тежък рефлексен синкоп. Пациентите подходящи за електрокардиостимулация са по-възрастни, с анамнеза за рекурентен синкоп, започваща на средна или по-напреднала възраст, и с чести наранявания, вероятно поради настъпването му без предупреждение. При малка част от пациентите може все пак да има рецидив на синкоп, въпреки ефективната кардиостимулация. Отговорът при теста с наклонена маса е най-силният предиктор за ефикасност на устройството.³⁰⁹ Пациенти с негативен отговор при теста имат риск от рецидив на синкопа, който е толкова нисък, колкото рискът наблюдаван при пациенти с имплантиран електрокардиостимулатор във връзка със значителен AV блок. Малко вероятно е по-нататъшни проучвания да променят достоверността на оценката на ефекта. Напротив, пациенти с позитивен отговор към теста с наклонена маса имат по-висок риск от рецидивирање на синкопа с голям доверителен интервал, което прави всяка оценка на ползата от електрокардиостимулация несигурна. Оправдано е провеждането на допълнителни изследвания. 		

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

AV = атриовентрикуларен; ВР = кръвно налягане; РСМ = физикални прийоми за противонолягане; VVS = вазовагален синкоп.

рекурентен синкоп появяващ се в средна или по-голяма възраст и чести наранявания, най-вероятно поради липса на предупредителни симптоми.²⁹²

Поради противоречивите резултати от проведените рандомизирани изпитвания, изчислената полза от двукухинна електрокардиостимулация при пациенти с кардиоинхибиторен отговор на теста с наклонена маса е малка. Сред експертите има разнопосочни становища. Има голяма вероятност бъдещите изследвания да имат сериозно отражение върху препоръките. От друга страна, съществува силен консенсус, че при пациенти с некардиоинхибиторен отговор на теста с наклонена маса не трябва да се пристъпва към имплантация на електрокардиостимулатор, а се препоръчват допълнителни тестове (напр. ILR) с цел документиране на механизма на спонтанния рефлекс.

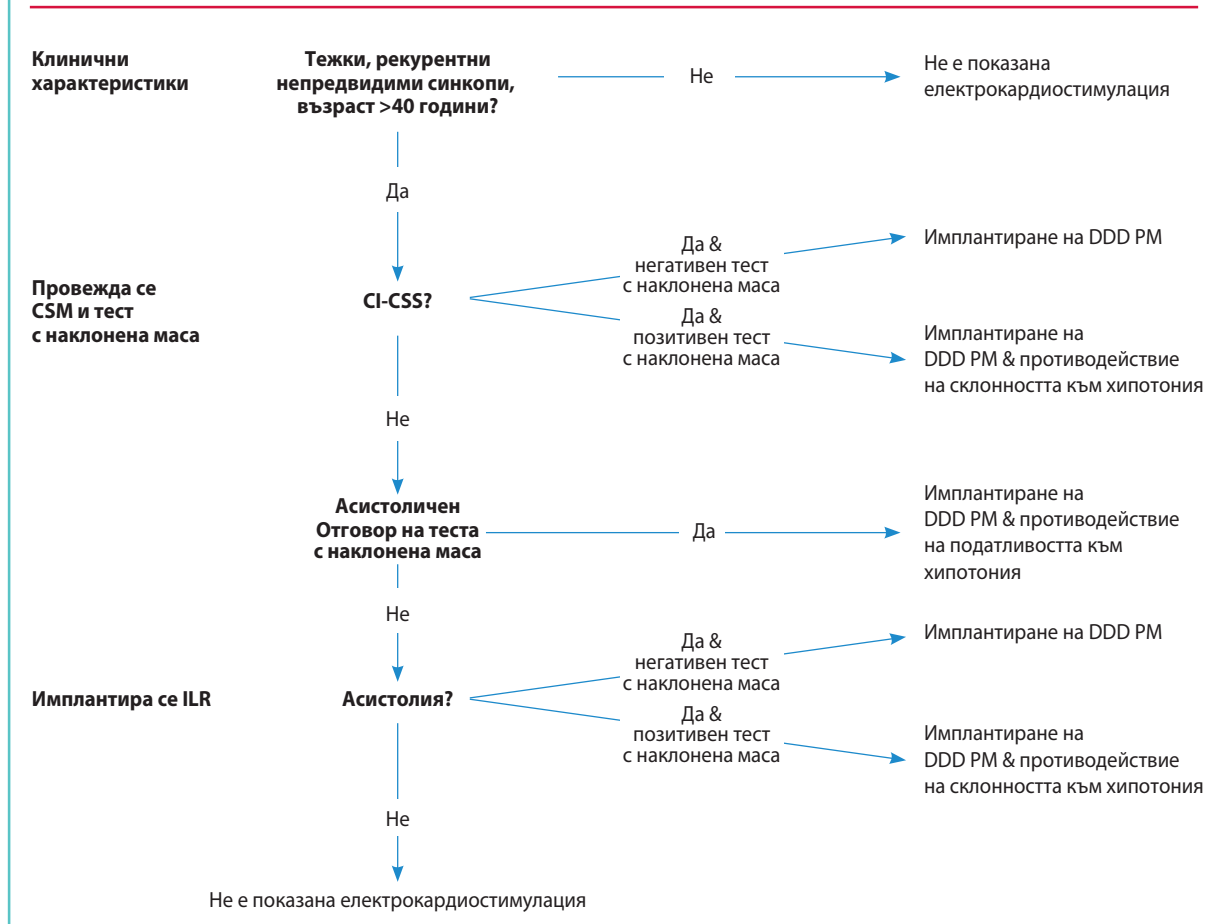
5.2.6.4. Данни от изпитвания при пациенти с аденозин-чувствителен синкоп

В тази рубрика са включени различни клинични състояния, класифицирани в Таблица 3 като неklasическа форма на

рефлексен синкоп, които са обединени от предполагаема роля на аденозин в генезата на синкопа.

Напоследък, при пациенти с дълга анамнеза за синкоп, при които по време на синкопалните рецидиви е записан пароксизмален AV блок, е въведена нова клинична единица наречена идиопатичен AV блок.⁵ Тези пациенти са иначе с нормално сърце и без никакви признаци на проводна болест в ECG и EPS; те са били с ниски плазмени аденозинови нива и висока честота на индукция на краткотраен пълен сърдечен блок при инжектиране на аденозин. След постоянно сърдечно пейсиране за дълъг период на наблюдение не са наблюдавани рецидиви на синкоп и не е настъпил постоянен AV блок. По подобен начин, при пациенти с иначе необясним синкоп с внезапно начало без продром, нормално сърце и нормална ECG е описана клиничната единица „нискоаденозинов синкоп“.⁴ Клиничните, лабораторните и биологичните признаци при тези пациенти са подобни на тези наблюдавани при пациенти засегнати от идиопатичен пароксизмален AV блок. За разлика от VVS, тилт-тестът е обикновено негативен.^{4,226} При 10 пациенти, които са били с документирана чрез ECG асистолична пауза при синусов арест или AV блок, след постоянно сърдечно пейсиране не е наблюдаван рекурентен синкоп.²⁸⁶

Електрокардиостимулация при рефлексен синкоп: алгоритъм на вземане на решение



Фигура 11: Алгоритъм на вземане на решение за електрокардиостимулация при пациенти с рефлексен синкоп.

CI-CSS = кардиоинхибиторен синдром на каротидния синус; CSM = масаж на каротидния синус; DDD PM = двукухинен пейсмейкър; ILR = имплантируем loop-рекордер.

В малко многоцентрово проучване,²²⁷ проведено при 80 строго подобрани пациенти в напреднала възраст с неизяснен непредсказуем синкоп, които са имали позитивен отговор към венозна инжекция на болус с 20 mg ATP, двукухинната лектродкардиостимулация е намалила сигнификантно 2-годишния рецидив на синкоп от 69% в контролната група до 23% в активната група.

Има слаби доказателства, че двукухинната кардиостимулация може да бъде полезна за редуциране на синкопа при пациенти с клинични харатеристики на аденозин-чувствителен синкоп. Документирането на предполагаема брадиаритмия при спонтанен синкоп остава предпочитан критерий за избор на пациенти, индицирани за кардиостимулация.

5.2.6.5. Избор на режим на стимулация

Няколко малки контролирани проучвания^{304,305} и един регистър³⁰⁶ са показали, че при CSS двукухинната електрокардиостимулация е по-добро средство за противодействие на спада на BP по време на CSM и за превенция на рецидивиращите синкопи от еднокухинната камерна електрокардиостимулация. Макар че силата на доказателствата е слаба, двукухинната кардиостимулация е широко предпочитана в клиничната практика.

При пациенти с VVS се прилага най-вече двукухинна стимулация с алгоритъм за високочестотна стимулация при детекция на спад в собствената сърдечна честота (rate drop response). В две малки проучвания включващи модел на прекръстосване е направено сравнение между двукухинно пейсиране със затворен цикъл на стимулация и конвенционално двукухинно пейсиране; тези проучвания са показали по-редки синкопални рецидиви при затворен цикъл на стимулация, както в остри условия по време на повтарящо се изследване с тест с наклонена маса³⁰⁷ и по време на 18-месечното клинично проследяване.³⁰⁸

5.2.6.6. Подбор на пациенти за стимулация и предлаган алгоритъм

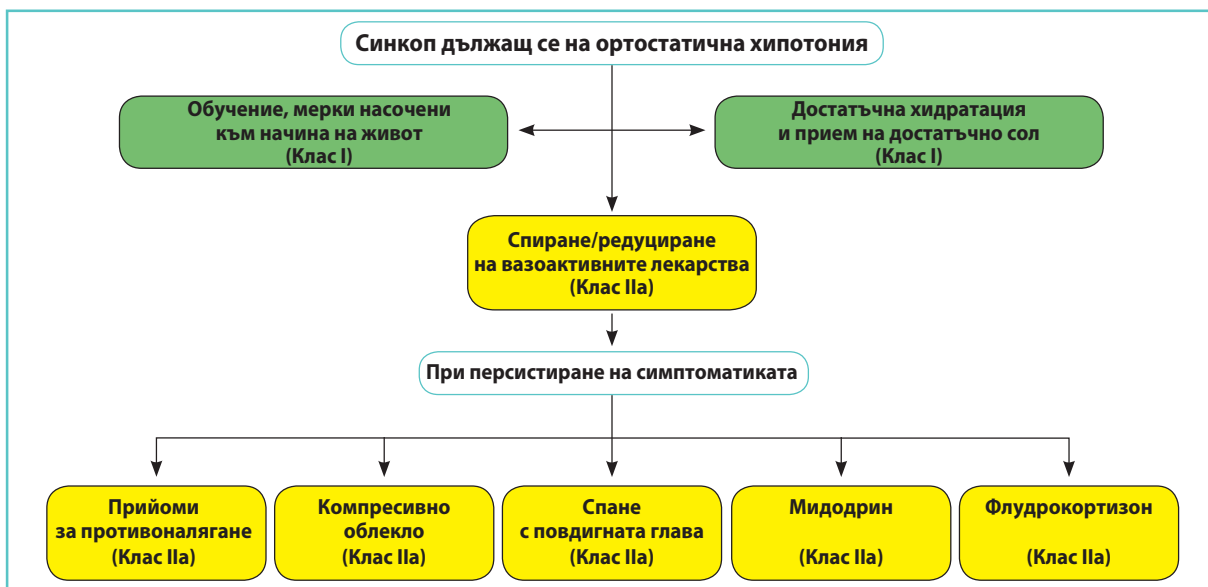
Фактът че кардиостимулацията е ефективна не означава, че тя винаги необходима. При пациенти с рефлексен син-

коп кардиостимулацията трябва да бъде последният избор и трябва да се вземе предвид при строго подобрани пациенти, т.е. тези ≥ 40 -годишна възраст (предимно >60 години), страдащи от тежки форми на рефлексен синкоп с чести рецидиви свързани с висок риск от нараняване, често поради липса на продром.¹⁸⁶ Въпреки нарастващия скептицизъм към диагностичната точност на теста с наклонена маса за поставяне на диагноза синкоп, има нови данни подкрепящи употребата на му за оценка на склонността към рефлексна хипотония,¹³² която може да се има предвид за идентификация на пациенти с придружаващ хипотоничен отговор, при които има по-слаба вероятност за ефект от постоянна кардиостимулация (вижте раздел 4.2.2.2). В мета-анализ³⁰⁹ на данните при отделни пациенти от четири проучвания, проведени при пациенти с асистолен рефлексен синкоп документиран с ILR, изчислената 3-годишна честота на рецидивирация синкоп е била 2% (95% CI $\pm 4\%$) при тилт-негативни пациенти и 33% (95% CI $\pm 20\%$) при тилт-позитивни пациенти; позитивният отговор при тилт-теста е бил единственият значим предиктор на синкопален рецидив с hazard ratio=4.3. Пациентите със склонност към хипотония, освен от кардиостимулация, се нуждаят от мерки предназначени да противодействат на тази податливост към хипотония, т.е. спиране/редуциране на хипотензивните лекарства и приложение на флудрокортизон или мидодрин.

Алгоритъмът показан във *Фигура 11* беше подложен на последък на проспективна валидизация в многоцентрово прагматично проучване, което показва, че рецидивирането на синкопа след пейсиране е 9% за 1 година и 15% за 2 години, т.е. сигнификантно по-рядко от съответните 22% и 37%, наблюдавани при непейсирани контроли.¹⁸⁶

5.3. Лечение при ортостатична хипотония и синдроми на ортостатична непоносимост

Текущите стратегии на поведение при ОН са обобщени във *Фигура 12*.



Фигура 12: Практическа схема за лечение на ортостатична хипотония.

5.3.1. Обучение и мерки относно начина на живот

Обучението върху естеството на състоянието в съчетание със съветите относно начина на живот, очертани в раздел 5.2.1, могат да подобрят значително ортостатичната симптоматика, макар че покачането на ВР е относително слабо (10–15 mmHg); покачането на ВР в право положение само в рамките на авторегулаторния диапазон може да доведе до значителна функционално подобрение. Амбулаторните записи на ВР могат да бъдат полезни за идентификация на патологичния денонощен модел на промяна. Тези записи могат да помогнат и за идентификация на хипертония в лежачо по гръб положение или в нощните часове при лекувани пациенти.

5.3.2. Достатъчна хидратация и прием на сол

Увеличението на екстрацелуларния обем е важна цел. В отсъствие на хипертония, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат достатъчно количество сол и вода, като целта е 2–3 L течности и 10 g натриев хлорид дневно.³¹⁰ Има съобщения, че бързото поглъщане на студена вода е ефективна мярка за противодействие на ортостатичната непоносимост и постпрандиалната хипотония.³¹¹

5.3.3. Спиране/редуциране на вазоактивните вещества

Няколко проучвания, направили оценка на връзката между вазоактивните лекарства (т.е. антихипертензивни средства, нитрати, диуретици, невролептични антидепресанти или допаминергични лекарства) и ОН с падане, са дали противоречиви резултати.³¹² Интензивното изписване на антихипертензивна терапия може обаче да увеличи риска от ОН. Под интензивно антихипертензивно лечение се разбира предписване на по-високи дози антихипертензивни средства, повишен брой антихипертензивни лекарства или понижаване на ВР до прицелни стойности <140/90 mmHg. Общият брой понижавачи ВР назначения³¹³ или използването на три или повече антихипертензивни лекарства може да бъде значим предиктор на ОН.³¹⁴ Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин-рецепторните блокери и калциевите антагонисти крият по-малък риск от ОН, отколкото бета-блокери и тиазидните диуретици.^{315–318}

Главната стратегия на лечение при лекарствено-индуцирана автономна недостатъчност е елиминиране на причиняващия агент. Доказателствата са с умерена сила. Има вероятност по-продължителни бъдещи RCTs да се окажат важни за определяне на отношението риск-полза от спирането на виновните назначения.

5.3.4. Прийоми за противоналягане

РСМ, като кръстосване на краката и клякане, трябва да се насърчават при пациенти с предупредителни симптоми, които са в състояние да ги приложат.³¹⁹

5.3.5. Коремни бандажи и/или еластични чорапи

Гравитационната венозна стаза при по-възрастни пациенти може да бъде лекувана с коремни бандажи или стягащи дълги чорапи.^{23,320,321}

5.3.6. Спане с повдигната глава

Спане с повдигната предна част на леглото (>10 градуса) предпазва от нощна полиурия, поддържа по-благоприятно разпределение на телесните течности и облекчава нощната хипертония.^{104,322,323}

5.3.7. Мидодрин

Алфа-агонистът мидодрин е полезно допълнение към основното лечение при пациенти с хронична автономна недостатъчност. Той не може да бъде разглеждан като средство за излекуване, нито помага на всички засегнати пациенти, но при някои от тях е много полезен. Няма съмнение, че мидодрин повишава ВР и в лежачо по гръб, и в право положение, а и подобрява симптомите на ОН. Има данни, че мидодрин (2.5–10 mg t.i.d) е показал ефективност в три рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания.^{324–326}

Желаните ефекти от мидодрин надхвърлят нежеланите ефекти. Силата на доказателствата е умерена, а допълнителните изследвания най-вероятно ще имат важно отражение върху оценката за полза.

Лечение при ортостатична хипотония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При всички пациенти има показания за обясняване на диагнозата, вдъхване на увереност и разясняване на риска от рецидиви и нуждата от избягване на провокиращите фактори и ситуации.	I	C
Достатъчна хидратация и достатъчен прием на сол са показани. ^{310,311}	I	C
Модификация или спирането на хипотензивни лекарствени режими трябва да се вземе предвид. ^{312–318}	IIa	B
Изометричните РСМ трябва да се вземат предвид. ³¹⁹	IIa	C
Стягащи корема колани и/или ластични чорапи с цел намаляване на венозната стаза трябва да се вземат предвид. ^{23,320,321}	IIa	B
Спането с повдигната глава (>10 градуса) с цел увеличаване на циркулиращия обем трябва да се вземе предвид. ^{104,322,323}	IIa	C
При персистиране на симптоматиката трябва да се вземе предвид мидодрин. ^{324–326}	IIa	B
При персистиране на симптоматиката трябва да се вземе предвид флудрокортизон. ^{322,327,328}	IIa	C
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
<ul style="list-style-type: none"> При лица с потвърдена ОН и рискови фактори за падания трябва да се избягва агресивно лечение понижавачо ВР; прицелните стойности на лечението трябва да бъдат преразглеждани до систолно налягане 140–150 mmHg и трябва да се обърне внимание на спирането на лечението. От антихипертензивните средства трябва да се използват предпочитан (инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин-рецепторните блокери и калциевите антагонисти, особено при пациенти с висок риск от падания, тъй като диуретиците и бета-блокери са свързани с ОН и падания и трябва да се избягват при лица с повишен риск. 		

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

ВР = артериално налягане; ОН = ортостатична хипотония; РСМ = физикални прийоми за противоналягане.

5.3.8. Флудрокортизон

Флудрокортизон (0.1–0.3 mg веднъж дневно) е минералкортикоид, който стимулира бъбречната задръжка на натрий и разширява циркулиращия обем.³²⁷ Доказателства в полза на флудрокортизон идват от две малки обсервационни проучвания (в комбинация със спане с повдигната глава) и едно двойно-сляпо изпитване при 60 пациенти; обсервационните проучвания са показали хемодинамична полза, а лекуваните в изпитването пациенти са били с по-лека симптоматика и по-високо BP.^{322,327,328}

Желаните ефекти от флудрокортизон надхвърлят нежеланите ефекти. Силата на доказателствата е умерена, а допълнителните изследвания най-вероятно ще имат важно отражение върху оценката за полза.

5.3.9. Други терапии

Други и по-рядко използвани лечения, самостоятелни или в комбинация, включват десмопресин при пациенти с нощна полиурия, октреотид при постпрандиална хипотония, еритропоетин при анемия, пиридостигмин, използвани на щеки при ходене, чест прием на малки порции храна и разумно упражнения за долните крайници и коремните мускули, особено плуване. Ефикасността има е по-слабо установена.¹⁰⁴

5.3.10. Нововъзникващи фармакологични терапии при специални групи

Дроксидопа, прекурсор на норепинефрин, е централно и периферно действащ алфа/бета-агонист одобрен от US Food and Drug Administration за лечение на симптомна неврогенна ОН.

Дроксидопа е бил изследван наскоро за лечение на неврогенна ОН в четири краткосрочни RCTs^{329–332} с общо 485 пациенти. Те са показали леко покачване на систолното BP в право положение и полза от дроксидопа спрямо плаце-

бо по отношение на симптоматиката и по-точно някои показатели за качество на живота след лечение в продължение на 2 седмици, но ползата се е загубила след 8 седмици.³³³ И така, сегашните данни са недостатъчни за потвърждаване на ефикасността на дроксидопа при дългосрочна употреба.

5.4. Сърдечни аритмии като основна причина

5.4.1. Синкоп, дължащ се на подлежаща синоатриална или атриовентрикуларна проводна болест

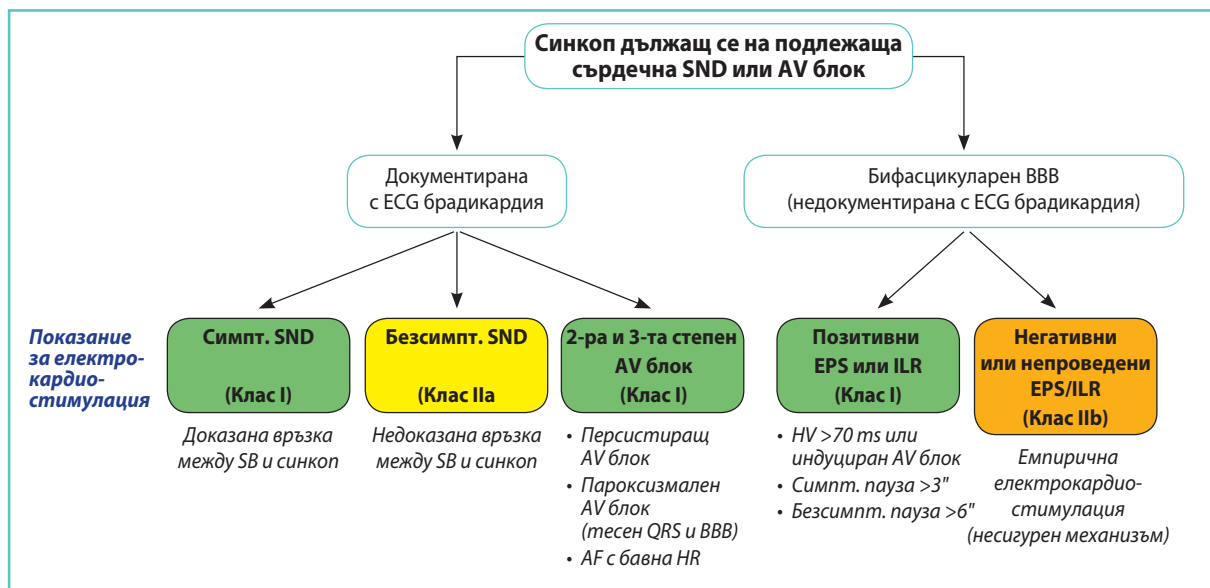
Настоящите стратегии на поведение при пациенти със синкоп дължащ се на подлежаща сърдечна брадикардия са обобщени във *Фигура 13*.

5.4.1.1. Болест на синусовия възел

По принцип показанията за доказано ефективна терапия със сърдечен пейсмейкър има при подлежаща болест на синусовия възел, ако с помощта на ECG по време на спонтанен синкоп се документира интермитентен синусов арест или синоатриален блок като причина за синкопа.^{334–338} Често срещана е ситуацията, когато пациентите имат дълга синусова пауза след прекратяване на тахикардията при тахи-бради синдром, поради патологично удължено време необходимо за възстановяване на автоматизма на болния синусов възел. Постоянният пейсмейкър не променя преживяемостта.

Съществува общ консенсус, че електрокардиостимулацията е ефективна и полезна за облекчаване на симптоматиката, когато има установена корелация между симптоми и ECG.

Въпреки адекватната електрокардиостимулация, при липса на горепосочените ситуации, синкопът рецидивира в около



Фигура 13: Обобщение на показанията за пейсиране при пациенти със синкоп дължащ се на подлежаща сърдечна брадикардия.

AF = предсъдно мъждене; безсимпт. = безсимптомна; AV = атриовентрикуларен; BBB = бедрен блок; ECG = електрокардиограма; EPS = електрофизиологично изследване; HR = сърдечна честота; ILR = имплантируем loop-рекордер; SB = синусова брадикардия; SND = дисфункция на синусовия възел; безсимпт. = безсимптомна; симпт. = симптомна.

15–28% от пациентите за 5 години^{339–341} (вижте Допълнителни данни Таблица 9). Това се дължи на честото съчетание на вазодепресорен рефлексен механизъм и болест на синусовия възел. При пациенти с болест на синусовия възел и синкоп, свръхчувствителност на каротидния синус и позитивен отговор към тест с наклонена маса са налице при ≤50% от тях. Така, повишената склонност към неврално-медирана брадикардия/хипотония е честа причина за синкоп.^{135,136} Рефлексният механизъм на синкопа се вписва добре в непредсказуемата естествена изява на рецидиви на синкоп. Лекарите трябва да са наясно, че ефективността на терапията не е добре документирана в подобни случаи. От практическа гледна точка, електрокардиостимулацията може да бъде разумно решение при пациенти страдащи от болест на синусовия възел, които имат документирана безсимптомна камерна пауза >3 s (с изключение на млади тренирани лица, по време на сън и медикирани пациенти), когато е възможно да се изключи алтернативна причина, напр. хипотония.²⁹⁴ Патологичното SNRT увеличава вероятността за ефикасност на сърдечното пейсиране (вижте раздел 4.2.6.1).^{210–212}

Ако няма установена корелация между симптоми и ECG, сърдечното пейсиране може да бъде разумно при пациенти с подлежаща болест на синусовия възел, синкоп и документиране на безсимптомна/и пауза/и.

Елиминирането на лекарства, които могат да обострят или демаскират подлежаща склонност към брадикардия е важен елемент от превенцията на рекурентния синкоп. Методиките за катетърна аблация за контрол на предсърдна тахикардия придобиват все по-голямо значение при подбрани пациенти с тахи-бради форми на синдром на болния синусов възел, но се използват рядко за превенция на синкопа.

5.4.1.2. Заболяване на атриовентрикуларната проводна система

Електрокардиостимулацията е основното лечение на синкоп свързан със симптомна AV блок (Фигура 13). Макар че формално не са извършени RCTs с пейсиране при трета или втора степен AV блок тип 2, някои наблюдателни проучвания подсказват, че пейсирането е високо ефективна превенция на синкопалните рецидиви, когато има документиран AV блок. Langenfeld *et al.*³⁴¹ са наблюдавали спадане на честотата на синкопа от 44% на 3.4% за 5-годишен период на проследяване при 115 пациенти пейсирани за AV блок; честотата на рецидивите е била 7% в подгрупата със синкоп преди имплантацията на електрокардиостимулатор. Наскоро, Sud *et al.*²⁰⁰ съобщиха за липса на синкопален рецидив, а Aste *et al.*²⁵⁵ съобщиха за 1% рецидивирание на синкопа за период от 5 години след имплантация на пейсмейкър при 73 пациенти с документиран персистиращ или интермитентен AV блок (вижте Допълнителни данни Таблица 9).

5.4.1.3. Бедрен блок и неизяснен синкоп

Наличието на бифасцикуларен BBB подсказва, че причината за синкоп може да бъде пълен сърдечен блок. Независимо от това, по-малко от половината от пациентите с бифасцикуларен BBB и синкоп се оказват с окончателна диагноза AV блок, подобен процент са с окончателна диагноза рефлексен синкоп, а в около 15% причината остава неизяснена след пълно изследване.³⁴² Допълнително, сред пациенти получили ILR, приблизително половината не са получили синкоп за период от >2 години след имплантацията.^{187,188,342,343} Напротив, имплантацията на електрокардиостимулатор без документиран AV блок (емпирично пейсиране) при дългосрочно

проследяване е изложила пациентите на риск от рецидивирание на синкопа в около една четвърт от случаите, а при половината от останалите пациенти е била ненужна.^{217,344} Така, само един от четири електрокардиостимулатора е в крайна сметка основателно имплантиран. И накрая, не е доказано, че лечението с електрокардиостимулатор подобрява преживяемостта. Горните съображения са основание за даване на клас IIb на показанията в препоръките на ESC за електрокардиостимулация.²⁹⁴

С цел преодоляване на горните неблагоприятния, указанията на ESC за електрокардиостимулация²⁹⁴ препоръчват при пациенти с LVEF >35% стратегия за извършване на EPS, последвано от ILR, ако резултатите от EPS не показват нищо съществено. С тази стратегия, електрокардиостимулатор е бил имплантиран на около половината от пациентите, а след имплантацията му те са получили рекурентен синкоп в 0–7% от случаите.^{188,217} Тази стратегия се е оказала безопасна; работната група признава обаче, че в „реалния живот“ емпиричната имплантация на постоянен електрокардиостимулатор може да бъде приемлив подход при избрани пациенти с висок риск от травматичен рецидив (напр. пациенти в напреднала възраст с непредсказуеми синкопи) и че е оправдана индивидуална оценка риск-полза (Фигура 14).

Дори и при умерена сила на доказателствата, има силен консенсус, че при пациенти с бифасцикуларен BBB с позитивно EPS или документиране на пароксизмален AV блок при продължително ECG мониториране, сърдечното пейсиране е високо ефективно средство за превенция на рекурентния синкоп. Доказателствата за ефикасност на стратегията на емпирично пейсиране са слаби, а евентуалната полза е несигурна.

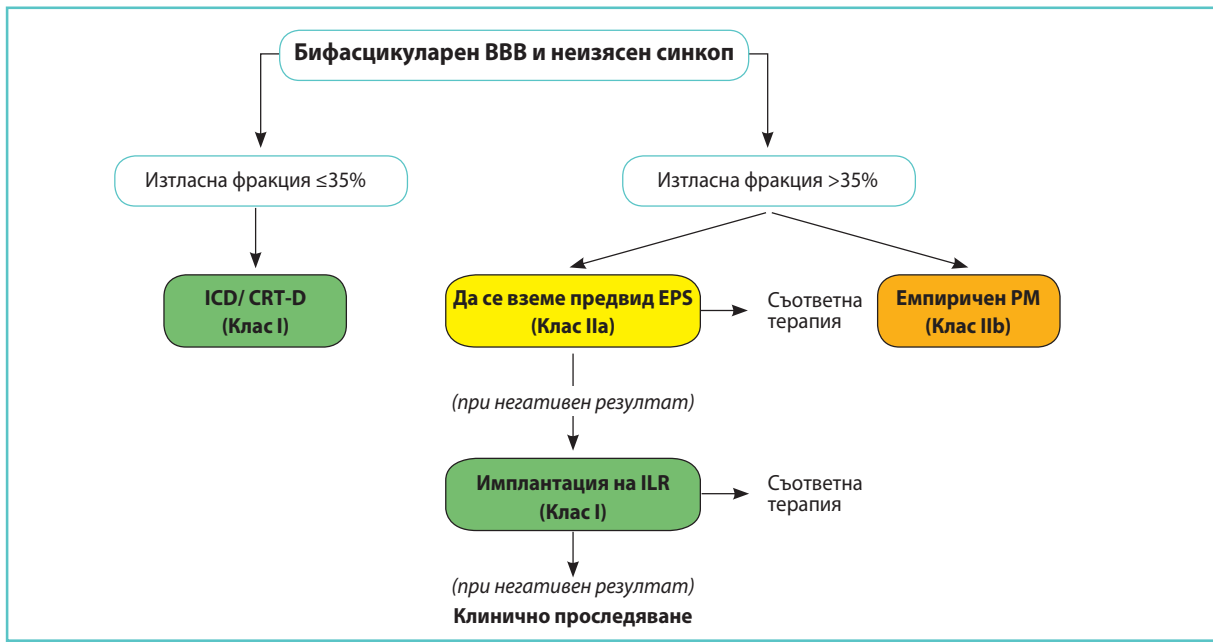
Въпреки че синкопът не е свързан с повишена честота на внезапна смърт при пациенти със запазена сърдечна функция, висока честота на общата смъртност (внезапна в една трета от случаите) е била наблюдавана при пациенти с BBB и сърдечна недостатъчност, прекаран миокарден инфаркт или ниска изтласна фракция.^{345–347} Всъщност, високата обща и внезапната смъртност изглежда свързана главно с подлежащите структурни сърдечни заболявания и камерни тахикардии. В последния случай синкопът е по-скоро рисков фактор, а не причина за смъртта.²¹⁸ За жалост, програмираната камерна стимулация вероятно не идентифицира точно тези пациенти и индукцията на камерна аритмия (VA) трябва по тази причина да бъде тълкувано внимателно.^{345,346} Следователно, имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD) или сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор са показани при пациенти с BBB, застойна сърдечна недостатъчност или предшествващ миокарден инфаркт и потисната систолна функция с цел превенция на SCD, но не винаги предотвратяват рецидивите на синкоп, които често се дължат на неаритмични причини, като ОН или вазодепресорен рефлекс. Стратегията за поведение при пациенти с неизяснен синкоп при наличие на BBB е обобщена във Фигура 14.

5.4.2. Синкоп, дължащ се на подлежащи сърдечни тахикардии

Настоящите стратегии на поведение при пациенти със синкоп, дължащ се на подлежащи сърдечни тахикардии са обобщени във Фигура 15.

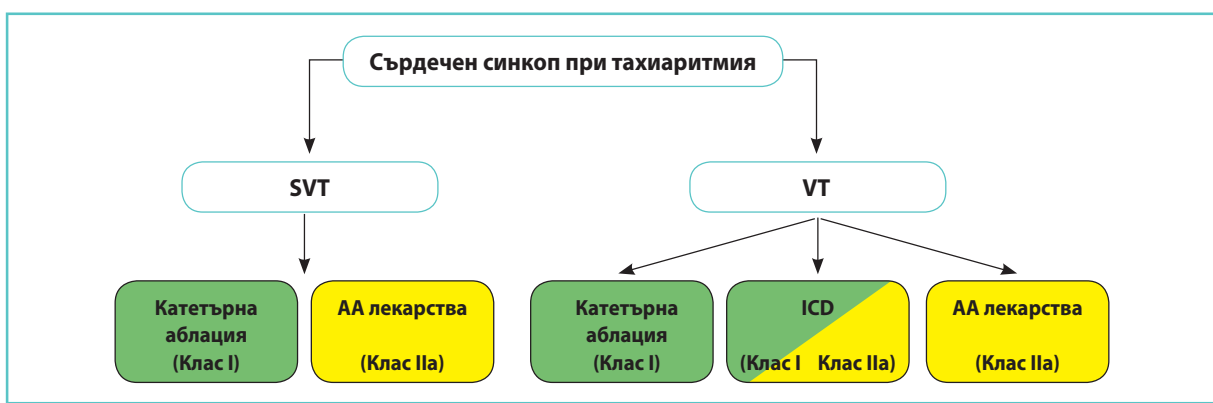
5.4.2.1. Пароксизмална надкамерна тахикардия

При пациенти с пароксизмална AV-нодална риентри тахикардия, AV риентри тахикардия, типично предсърдно треп-



Фигура 14: Терапевтичен алгоритъм при пациенти представящи се с неизясен синкоп и бедрен блок.

ВВВ = бедрен блок; CRT-D = сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор; EPS = електрофизиологично изследване; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем loop рекордер; РМ = пейсмейкър.



Фигура 15: Избор на терапия при пациенти представящи се със синкоп, който се дължи преди всичко на сърдечни тахиаритмии.

АА = антиаритмичен; ICD= имплантируем кардиовертер дефибрилатор; SVT = надкамерна тахикардия; VT = камерна тахикардия.

тене и фокална предсърдна тахикардия тахикардия предизвикващи синкоп, първият избор на лечение е катетърна аблация. При тези пациенти ролята на лекарствената терапия е сведена до мост към аблация или да бъде използвана при неуспешна аблация. При пациенти със синкоп свързан с предсърдно мъждене или атипично левопредсърдно трептене, решението трябва да бъде индивидуализирано.

5.4.2.2. Пароксизмална камерна тахикардия

Синкопът дължащ се на полиморфна VT тип „torsade de pointes“ не е рядък и в придобитата си форма е резултат от лекарства, които удължават QT интервала. Лечението се състои в незабавно спиране на suspectното лекарство. Катетърна аблация или лекарствена терапия се препоръчва при пациенти със синкоп дължащ се на VT при наличие или при липса на структурно сърдечно заболяване с цел превенция на синкопалния рецидив (Фигура 15). Подробни насоки относно употребата на антиаритмични лекарства при пациенти с VT могат да бъдат намерени в Препоръките на ESC 2015 за поведение при VA и превенция на SCD.⁴⁶

Показания за ICD има при пациенти със синкоп с потисната сърдечна функция и VT или VF без коригируема причина. Макар че ICD може и да не предотврати рецидиви на синкопа при тези пациенти,^{31,348} той е показан с цел намаляване на риска от SCD (вижте Препоръки на ESC 2015 за поведение при VA и превенция на SCD⁴⁶). ICD

Лечение при синкоп дължащ се на сърдечни аритмии

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Брадикардия (подлежаща)		
Електрокардиостимулацията е показана при установена връзка между синкопа и симптомна брадикардия дължаща се на:		
• Синдром на болния синусов възел. ^{210–212,334–338}	I	B
• Подлежащ AV блок. ^{200,255,341}	I	B
Електрокардиостимулацията е показана при пациенти с интермитетен/пароксизмален трета или втора степен AV блок (включително брадиаритмия/брадикардия при AF), въпреки липсата на документирана корелация между симптоматиката и ECG.	I	C
Електрокардиостимулацията трябва да се вземе предвид, когато връзката между синкопа и безсимптомна дисфункция на синусовия възел е по-слабо установена. ^{135,136,210–212,339,340}	IIa	C
Електрокардиостимулацията не е показана при пациенти с обратими причини за брадикардия.	III	C
Бифасцикуларен BBB		
Електрокардиостимулацията е показана при пациенти със синкоп, BBB и позитивно EPS или AV блок документиран с ILR. ^{188,217}	I	B
Електрокардиостимулацията може да се вземе предвид при пациенти с неизяснен синкоп и бифасцикуларен BBB. ^{217,255,344}	IIb	B
Тахикардия		
Катетърната аблация е показана при пациенти със синкоп дължащ се на SVT или VT с цел предотвратяване на рекурентен синкоп. ⁴⁶	I	B
ICD е показан при пациенти със синкоп дължащ се на VT и изтласкваща фракция $\leq 35\%$. ⁴⁶	I	A
ICD е показан при пациенти със синкоп и преживян миокарден инфаркт, които са с VT индуцирана по време на EPS. ²¹⁸	I	C
ICD трябва да се вземе предвид при пациенти с изтласкваща фракция $>35\%$ с рекурентен синкоп дължащ се на VT, при неуспешна катетърна аблация и фармакологична терапия или невъзможност за прилагането им. ⁴⁶	IIa	C
Антиаритмична лекарствена терапия, включително лекарства за честотен контрол, трябва да се вземе предвид при пациенти със синкоп дължащ се на SVT или VT.	IIa	C
Допълнителни съвети и клинични перспективи		
<ul style="list-style-type: none"> Основните фактори предсказващи ефикасност на електрокардиостимулацията за предотвратяване на рекурентен синкоп са установена връзка между симптоматика и брадикардия и липса на едновременна склонност към хипотония (Таблица 8 и Допълнителни материали Таблица 9). Когато такава връзка е по-слабо установена или са налице ясни хипотензивни механизми, при малка част от пациентите може да има рекурентен синкоп. При неизяснен синкоп без данни за проводно нарушение няма показания за електрокардиостимулация. По-малко от половината пациенти с бифасцикуларен BBB и синкоп имат сигурна диагноза сърдечен синкоп, макар че вероятността за това е различна сред различни видове BBB. Ние препоръчваме преди вземане на решение за имплантация на електрокардиостимулатор или избор на подходяща терапия да бъде проведено изследване с очаквана полза (напр. CSM, EPS или ILR), за да бъде провокиран/документиран механизъмът на синкопа. Пациенти в напреднала възраст с бифасцикуларен BBB и неизяснен синкоп след провеждане на съответен диагностичен процес биха могли да имат полза от емпирична имплантация на електрокардиостимулатор, особено ако синкопът е непредсказуем (с липсващи или кратки продроми) или ако е настъпил в легнало по гръб положение или по време на усилие. Когато е показан, ICD предотвратява SCD, но може да не бъде в състояние да предотврати синкоп дължащ се на рецидив на VT.^{31,348} Поради това, когато синкопът се дължи на VT (включително когато диагнозата е установена чрез индукция на VT по време на EPS), винаги когато е възможно, в допълнение към имплантация на ICD трябва да се направи опит за катетърна аблация. 		

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

AF = предсърдно мъждене; AV = атриовентрикуларен; BBB = бедрен блок; CSM = масаж на каротидния синус; ECG = електрокардиограма; EPS = електрофизиологично изследване; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем loop рекордер; SCD = внезапна сърдечна смърт; SVT = надкамерна тахикардия; VT = камерна тахикардия.

е показан и при пациенти със синкоп и прекаран миокарден инфаркт, при които по време на EPS се индуцира VT³⁴⁶ (вижте раздел 4.2.6).

При пациенти със запазена систолна функция показаната за ICD са по-несигурни, тъй като няма изпитвания проучили конкретно тази ситуация. Все пак, когато VT причинява синкоп, работната група смята, че ICD е необходим, ако катетърната аблация и фармакологичната терапия са неуспешни или тяхното провеждане е невъзможно (Фигура 15).

5.5. Лечение на синкоп дължащ се на структурни сърдечни и сърдечно-белодробни заболявания и болести на големите артерии

Диагноза сърдечен синкоп се поставя, когато той се появява при пациенти с тежка аортна стеноза, остър миокарден инфаркт/исхемия, HCM, сърдечни маси (предсърден миксом,

кръгъл тромб и т.н.), перикардно заболяване/тампонада, вродени аномалии на коронарните артерии, клапно-протезна дисфункция, белодробен емболизъм, остра аортна дисекация и белодробна хипертония (вижте раздел 4.1.1). При някои пациенти със синкоп може да се установи структурно сърдечно или сърдечно-белодробно заболяване, а вероятността за това нараства при по-възрастни пациенти. Самото наличие на сърдечно заболяване не означава непременно, че синкопът е свързан с подлежащото сърдечно заболяване. Някои от тези пациенти имат типичен рефлексен синкоп; при други, например тези с долен миокарден инфаркт или аортна стеноза, подлежащото заболяване може да играе роля на пусков механизъм или фактор улесняващ рефлексен механизъм; накрая, подлежащото сърдечно заболяване може да бъде субстрат на проводни нарушения, надкамерна аритмия или VA, които причиняват синкоп.

Въпреки липсата на специфични изпитвания, съществува силен консенсус, че при синкоп причинен от структурно сърдечно заболяване целта на лечението е не само превенция на синкопалния рецидив, но и лечение на подлежащото заболяване, а намаляване на риска от смърт.

5.6. Лечение на неизяснен синкоп при пациенти с висок риск от внезапна сърдечна смърт

Въпросната клинична ситуация обхваща пациенти подложени на преценка дали да бъде имплантиран ICD, тъй като страдат от синкоп(и) дължащ(и) се най-вероятно на краткотрайни самопрекъсващи се камерни тахикардии (бърза VT или VF), което все още не е документирано, поради кратката им продължителност.³⁴⁹ Синкопът дължащ се на документиран VT/VF излиза извън обхвата на този раздел; моля направете справка в раздел 5.4.2. Общи насоки може да бъдат търсени в Препоръки на ESC 2015 за поведение при VA и превенция на SCD.⁴⁶

5.6.1. Дефиниция

По принцип, наличието на анамнеза за синкоп при пациенти със структурно сърдечно заболяване или синдроми на наследствена аритмия е свързано с два до четири пъти по-голям риск от смърт,^{348,350–353} но все пак варира в зависимост от специфичните състояния.^{354–356} Освен това, има съвсем малко проучвания върху ICDs при пациенти със синкоп свързан с левокамерна дисфункция,^{31,348} кардиомиопатия или синдроми на наследствена аритмия.³⁵⁷ В настоящите препоръки допълваме предишните Препоръки на ESC 2015 за поведение при VA и превенция на SCD⁴⁶ чрез предоставяне на точна дефиниция за неизяснен синкоп и даване на указания за изследвания и подход към него в различни клинични ситуации.

- В този раздел, като „неизяснен синкоп“ се определя синкоп, който не отговаря на диагностичните критерии от клас I дефинирани в таблиците на препоръките включени в раздел 4. При наличие на клиничните характеристики описани в този раздел, неизясненият синкоп се определя като „суспектен аритмичен синкоп“.

Когато механизъмът на синкопа не е аритмичен, подходът при пациенти с висок риск от SCD е еднакъв на този при пациенти без синкоп.

5.6.2. Левокамерна систолна дисфункция

Ползата от ICD за редуциране на риска от смърт е установена. Така, пациенти с неизяснен синкоп, които имат установени показания за ICD съгласно сегашните Препоръки,⁴⁶ трябва да получат ICD преди и независимо от оценката на механизма на синкопа, дори и когато след изчерпателно изследване механизъмът на синкопа е неуточнен или несигурен. Макар че тази стратегия помага за удължаване на живота, пациентите често остават с риск от рекурентен синкоп, което значи че е необходима точна идентификация на механизма на синкопа и по възможност специфично лечение.

Данните за честотата и прогностичното значение на неизяснения синкоп при избрани пациенти с левокамерна систолна дисфункция или неисхемична дилатативна кардиомиопатия с не прекалено тежко систолно нарушение, които не отговарят на сегашните критерии за ICD, са оскъдни.³⁵⁸ Обсервационни проучвания при подбрани кохорти пациенти с анамнеза за неизяснен синкоп показват често настъпване на камерни аритмии, терапии от ICD и смърт, но поради липса на контролни групи не са способни да докажат полза от ICD.^{27,28,359,360} Нашата работна група сме убедени, че ICD трябва да се вземе предвид при пациенти с неизяснен синкоп и ЛК дисфункция, но без наличие на сегашните показания за ICD по отношение на риска от внезапна смърт.

Показания за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с неизяснен синкоп^a и левокамерна систолна дисфункция

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
При пациенти със симптомна сърдечна недостатъчност (NYHA клас II–III) и LVEF ≤35% след ≥3-месечна оптимална медицинска терапия, които се очаква да преживеат ≥1 година в добър функционален статус, се препоръчва ICD-терапия с цел намаляване на риска от SCD. ⁴⁶	I	A
При пациенти с неизяснен синкоп ^a и нарушена систолна функция, но без актуално показание за ICD, с цел намаляване на риска от внезапна смърт, трябва да се вземе предвид ICD. ^{27,28,359,360}	IIa	C
ILR може да се вземе предвид вместо ICD при пациенти с рекурентни епизоди на синкоп ^a с неясна генеза и нарушена систолна функция, но без актуално показание за ICD.	IIb	C

Допълнителни съвети и клинични перспективи

- Наличието на синкоп повишава смъртността, независимо от причината му.³⁴⁸ Така, синкопът е рисков фактор за животозастрашаващи събития.
- Решението за имплантиране на ICD или за довеждане до край на изследването (напр. имплантация на ILR) при пациенти с неизяснен синкоп зависи от цялостната клинична оценка на състоянието на пациента, потенциалната полза и вреда от такава терапия и наличието на други рискови фактори за SCD.

^a Като неизяснен се дефинира синкоп, който не покрива диагностичен критерий клас I, даден в раздел 4 на таблиците на препоръките. При наличие на описаните в този раздел клинични характеристики, неизясненият синкоп се счита за рисков фактор за камерни тахикардии.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.

ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем loop рекордер; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; NYHA = New York Heart Association; SCD = внезапна сърдечна смърт.

5.6.3. Хипертрофична кардиомиопатия

Неизясненият синкоп е независим предиктор на SCD и правилно разреждане на ICD. В един системен обзор средната стойност на рисковия коефициент (hazard ratio) при неизяснен синкоп (независимо от дефиницията) е бил 2.68 (95% CI 0.97–4.38).³⁶¹ В най-голямото проведено досега многоцентрово проучване (>3600 пациенти с HCM) синкопът е бил независим предиктор на комбинирания критерий включващ SCD и шок-терапия от ICD (hazard ratio 2.05, 95% CI 1.48–2.82).³⁵⁰ Профилактичната имплантация на ICD е уместна при лица с други показатели за висок риск от SCD, които се използват за количествена оценка на 5-годишния риск от SCD при използване на модела HCM Risk-SCD²⁴⁵; те включват: възраст, фамилна анамнеза за SCD, максимална дебелина на левокамерната стена, диаметър на лявото предсърдие и непродължителна VT.

5.6.4. Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

Макар че са ограничени и разнопосочни, сегашните данни подсказват, че неизясненият синкоп е маркер за аритмичен риск при пациенти с ARVC.^{46,351,362,363} Решението за имплантиране на ICD трябва да отчита другите известни рискови фактори за аритмични събития⁴⁶: честа непродължителна VT, фамилна анамнеза за преждевременна внезапна смърт, обширна деснокамерна болест, изразено разширение на QRS, късно гадолинево контрастиране при образна диаг-

Показания за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с неизяснен синкоп^a и хипертрофична кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
При пациенти с неизяснен синкоп ^a се препоръчва решението за имплантация на ICD да бъде взето в съответствие със скалата на ESC „HCM Risk-SCD“. ^{d,245}	I	B
ILR трябва да се вземе предвид вместо ICD при пациенти с рекурентни епизоди на синкоп ^a с неясна генеза, които са с нисък риск от SCD оценен със скалата HCM Risk-SCD на базата на и нарушена систолна функция, но без актуално показание за ICD. ^{d,245}	IIa	C

Допълнителни съвети и клинични перспективи

Решението за имплантация на ICD или за довеждане до край на изследването (напр. имплантация на ILR) при пациенти с неизяснен синкоп зависи от цялостната клинична оценка на състоянието на пациента, потенциалната полза и вреда от такава терапия и наличието на други рискови фактори за SCD.

^a Като неизяснен се дефинира синкоп, който не покрива диагностичен критерий клас I, даден в раздел 4 на таблиците на препоръките. При наличие на описаните в този раздел клинични характеристики, неизясненият синкоп се счита за рисков фактор за камерни тахикардии.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.

^d Уеб-базиран калкулатор на рисковия скор при HCM може да бъде намерен на адрес: <http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>. Може да бъде открит и в апликацията с джобните препоръки на ESC, която може да бъде намерена във всички магазини за приложения.

ESC = Европейско кардиологично дружество; HCM = хипертрофична кардиомиопатия; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем loor рекордер; SCD = внезапна сърдечна смърт.

Показания за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с неизяснен синкоп^a и аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
Имплантацията на ICD може да се вземе предвид при пациенти с ARVC и анамнеза за неизяснен синкоп. ⁴⁶	IIb	C
ILR може да се вземе предвид вместо ICD при пациенти с рекурентни епизоди на неизяснен синкоп, които на базата на мултипараметричен анализ включващ останалите рискови фактори за SCD са с нисък риск от SCD.	IIa	C

^a Като неизяснен (или несигурен) се дефинира всеки синкоп, който не покрива диагностичен критерий клас I, даден в раздел 4 на таблиците на препоръките. При наличие на описаните в същия раздел клинични характеристики, неизясненият синкоп се счита за рисков фактор за камерни тахикардии.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.

ARVC = аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем loor рекордер; SCD = внезапна сърдечна смърт.

ностика с ядрено-магнитен резонанс (MRI) (включително левокамерно участие), левокамерна дисфункция и индукция на VT по време на EPS.⁴⁶

5.6.5. Пациенти с наследствени аритмогенни нарушения

5.6.5.1. Синдром на удължения QT интервал

Синкопалните епизоди при синдрома на удължения QT интервал (LQTS) са свързани с повишен риск от последващ сърдечен арест. Годишната честота на SCD при пациенти с нелекуван LQTS е общо около 0.9%, но 5% при тези със синкоп.^{352,364} Терапията с бета блокери редуцира значително риска от синкоп и SCD, но настъпването на сърдечен арест и рекурентен синкоп по време на бета-блокерна терапия е свързано със същия риск от фатални събития, както при нелекуваните пациенти.⁴⁶ По тази причина, при пациенти с LQTS и рекурентен неизяснен синкоп, настъпващ на фона на терапия с бета блокери, трябва да се вземе предвид лечение с ICD, особено в случай на добро придържане към лечението, в отсъствие на провокиращи фактори и при LQT2 и LQT3 генотип. В тази ситуация трябва да се вземе предвид и левостранна сърдечна симпатикова денервация, особено при LQT1.⁴⁶

5.6.5.2. Синдром на Brugada

Анамнезата за синкоп вероятно повишава два до три пъти риска от аритмични епизоди в сравнение с безсимптомни пациенти. В най-големия регистър (1029 пациенти), честотата на аритмичните събития (продължителна VT или VF, правилно включване на ICD или внезапна смърт) при пациенти със синдром на Brugada е била 7.7% годишно при тези с анамнеза за внезапен сърдечен арест, 1.9% годишно при синкоп и 0.5% годишно при безсимптомни пациенти.³⁵³ В друго проучване обаче честотата на правилните ICD шокове е била сходна при безсимптомни пациенти и при тези със синкоп, тази разлика между проучванията вероятно се дължи на критериите за подбор на пациентите и честите неаритмични синкопи.³⁵⁵

Работната ни група счита, че в случай на неизяснен синкоп е разумно да се има предвид ICD. Нови проучвания,^{356,365} пуб-

Показания за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с неизяснен синкоп^a и синдром на удължения QT интервал

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
При пациенти с LQTS, получили неизяснен синкоп ^a докато приемат ефективна доза бета-блокери, в допълнение към бета-блокерите трябва да се вземе предвид имплантация на ICD. ⁴⁶	Ia	B
Левостранна сърдечна симпатикова денервация трябва да се вземе предвид при пациенти със симптоматен LQTS, когато: 1. бета-блокерите не са ефективни, не се понасят или са противопоказани; 2. ICD-терапията е противопоказана или отхвърлена; или 3. пациенти на бета-блокери с ICD получават многократни шокове. ⁴⁶	Ia	C
ILR може да се вземе предвид вместо ICD при пациенти с рекурентни епизоди на неизяснен синкоп, които на базата на мултипараметричен анализ включващ останалите рискови фактори за SCD са с нисък риск от SCD.	Ia	C
Допълнителни съвети При всички пациенти с клинична диагноза LQTS се препоръчват бета-блокери, с възможно изключение при тези с LQTS3 форма.		

^a Като неизяснен се дефинира синкоп, който не покрива диагностичен критерий клас I, даден в раздел 4 на таблиците на препоръките. При наличие на описаните в този раздел клинични характеристики, неизясненият синкоп се счита за рисков фактор за камерни тахикардии.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.

ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем loop рекордер; LQTS = дълъг QT синдром; SCD = внезапна сърдечна смърт.

ликувани след Препоръките на ESC 2015 за поведение при VA и превенция на SCD,⁴⁶ са показали, че неаритмичния синкоп е чест при синдром на Brugada и изглежда е по-доброкачествен; и така, ICD трябва да се избягва при пациенти с неаритмичен синкоп, който съответства на дефиницията изложена в този раздел. В колебливи случаи все по-често се използва ILR с цел изключване на VA като причина за синкопа.^{365,366}

Окончателното решение за имплантация на ICD при пациенти със синдром на Brugada и неизяснен синкоп трябва да бъде съобразено и с други рискови фактори за аритмични епизоди, включително Brugada синдром със спонтанен тип 1 ECG модел, фамилен анамнеза за внезапна смърт, индуцируемост на VF с един или два екстрастимула при програмирана камерна стимулация по време на EPS, фракциониран QRS, ранна реполяризация в периферните отвеждания, удължен Тпик-Ткрай интервал и дълъг PR интервал.^{220,367-371} Лекарствено индуцираният тип 1 ECG модел носи по-нисък риск от внезапна смърт в сравнение със спонтанния тип 1 отговор.

5.6.5.3. Други форми

Поради липса на проучвания изследващи неизяснения синкоп при други форми на наследствени аритмични болести, като например катехоламинергична полиморфна VT, синдром на ранна реполяризация и синдром на скъсения QT интервал, работната група не е в състояние да даде специ-

Показания за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с неизяснен синкоп^a и синдром на Brugada

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
При пациенти със спонтанен тип 1 ECG модел и анамнеза за неизяснен синкопа трябва да се вземе предвид имплантация на ICD. ^{46,353,355,365,366}	Ia	C
ILR може да се вземе предвид вместо ICD при пациенти с рекурентни епизоди на неизяснен синкоп, които на базата на мултипараметричен анализ включващ останалите рискови фактори за SCD са с нисък риск от SCD.	Ia	C

^a Като неизяснен (или несигурен) се дефинира всеки синкоп, който не покрива диагностичен критерий клас I, даден в раздел 4 на таблиците на препоръките. При наличие на описаните в същия раздел клинични характеристики, неизясненият синкоп се счита за рисков фактор за камерни тахикардии.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.

ECG = електрокардиограма; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем loop рекордер; SCD = внезапна сърдечна смърт.

фични препоръки за изследване и лечение на неизяснения синкоп. За по-нататъшна информация вижте Препоръки на ESC 2015 за поведение при VA и превенция на SCD.⁴⁶

6. Специални въпроси

6.1. Синкоп при пациенти с коморбидност и уязвимост

Подходът към оценката и справянето със синкоп при по-възрастни пациенти са подобни на тези в други възрастови групи; все пак, съществуват редица допълнителни особености характерни за възрастово обусловената коморбидност и уязвимост, които изискват специално внимание.³⁷²⁻³⁷⁴

6.1.1. Коморбидност и полипрагмазия

Коморбидността влияе върху диагностиката на синкопа и решенията за подход.^{33,375} По-възрастните пациенти често имат отклонения в повече от едно изследване и е възможно да има повече от една причина за синкоп.^{372,374,376} От друга страна, случайно откритите сърдечно-съдови диагнози, като аортна стеноза или предсърдно мъждене,³⁷⁷ може да не са задължително причина за изследвания епизод.³⁷⁸⁻³⁸⁰

Полипрагмазията, изразяваща се в предписване на сърдечно-съдови средства, психотропни (невролептици и антидепресанти) и допаминергични лекарства, също повишава риска от синкоп и падания.³⁸¹⁻³⁸⁵ Напротив, спирането или редуцирането на хипотензивната терапия намалява този риск.²⁶⁰ Негативните дромотропни и хронотропни лекарства трябва да бъдат преценени внимателно при по-възрастни пациенти получили синкоп или падания. Дори и при пациенти без значима каротидна артериална стеноза могат да настъпят огнищни неврологични епизоди (т.нар. „хипотензивни TIAs“). Въпреки че неврологични явления настъпват само при 6% от пациентите с рекурентен синкоп, погрешното им диагностициране има важно значение, защото тя може да доведе до понижаване на BP с антихипертензивни средства

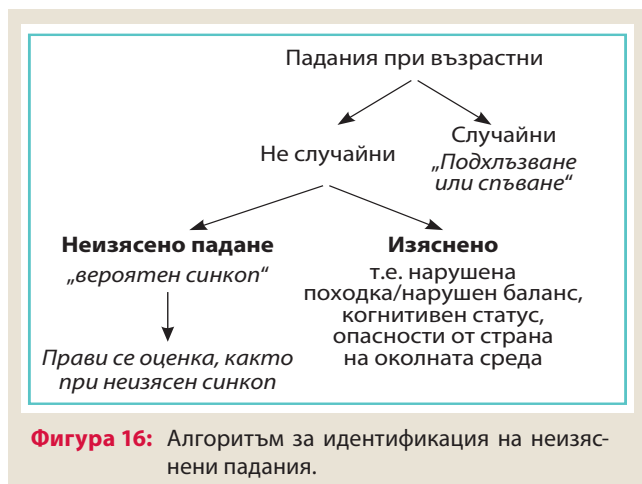
(напр. ако огнищните неврологични прояви се интерпретират погрешно по-скоро като съдова болест, отколкото като хипотония) и допълнително увеличаване на риска от синкоп и неврологични събития.³⁸⁶

Въпреки липсата на големи контролирани проучвания и като цяло нивисокото качество на проучванията, има силен консенсус, че редуцирането или спирането на хипотензивните и психотропните лекарства ясно превъзхожда възможните нежелани реакции (т.е. усложнения) на високото ВР. Съществува възможност допълнителните изследвания да окажат значимо влияние върху достоверността на оценката за ефекта.

6.1.2. Падания

Синкопалните епизоди настъпват в отсъствие на свидетели при над половината от по-възрастни пациенти, което означава, че може да липсват странични потвърждения, което прави трудно разграничаването между падания и синкоп.³⁸⁷ Ако ненаблюдаваните падания не се дължат на механични подхлъзване или препъване (т.е. са необясними или неинцидентни), най-вероятно пациентът е получил синкопален епизод и не осъзнава, че е имал ЛОС (Фигура 16).^{388,389} Поведението към паданията с такава характеристика е както при синкоп.^{191,194,390}

Въпреки липсата на контролирани проучвания и не високото като цяло качество на проучванията, има силен консенсус, че поведението при необясними падания трябва да бъде както при неизяснен синкоп.



Фигура 16: Алгоритъм за идентификация на неизяснени падания.

6.1.3. Когнитивна оценка и тестове за физически възможности

Възрастовите паметови нарушения или по-установени форми на когнитивно нарушение са често свързани със слабо припомняне и следователно липса на точна анамнеза на събитията. При тези обстоятелства подробностите за продромалните симптоми, независимо дали е настъпила ЛОС, както и за симптоматиката след събитието могат да бъдат ненадеждни.^{373,389,391-394} Препоръчва се когнитивна оценка за проверка на достоверността на анамнезата и обща физическа оценка за идентификация на коморбидни прояви, които повлияват диагностиката и отговора към лечението (като болест на Parkinson, нарушения на походката и равновесието, прекаран инсулт и полиневропатии и т.н.).

Синкоп при пациенти с коморбидности и уязвимост

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При по-възрастни пациенти се препоръчва многофакторна оценка и намеса, защото може да има повече от една възможна причина за синкоп и неизяснено падане. ^{33,372-374,376-380}	I	B
При по-възрастни пациенти със синкоп или неизяснено падане има показания за когнитивна оценка и тестове с физическо натоварване. ^{373,389,391-394}	I	C
При по-възрастни пациенти със синкоп или неизяснено падане трябва да се вземе предвид модификация или спиране на възможни рискови лекарства, по-специално хипотензивни и психотропни лекарства. ^{260,381-385}	IIa	B
При пациенти с неизяснено падане трябва да се вземе предвид осъществяването на същата оценка, както при неизяснен синкоп. ^{191,194,387-390}	IIa	C

Допълнителни съвети и клинични перспективи

- При някои уязвими пациенти в напреднала възраст интензивността на оценката трябва да зависи от придържането към тестовите и от прогнозата. От друга страна, при подвижни, когнитивно нормални по-възрастни пациенти в добра кондиция оценката трябва да се извършва както при по-млади лица.^{393,395}
- Дори и при уязвими пациенти в напреднала възраст с когнитивни нарушения измерванията на ортостатичното ВР, CSM и тилт-тестът се понасят добре.^{96,396,397}
- Не често, пациенти, които се представят с необясними падания, въпреки че измерванията на ортостатичното ВР, CSM и тилт-тестът възпроизвеждат синкоп, може да отричат TLOC, което говори по-скоро за липса на спомен за TLOC.^{388,389}
- Когато ВР се измерва с фазова ВР технология, неуспешно стабилизиране на ортостатичното ВР се установява в до 40% от хората на възраст >80 години сред общата популация.³⁹⁸ Тази невъзможност за стабилизиране на ВР е рисков фактор за последващи падания и синкоп.
- При липса на свидетелски данни диференциалната диагноза между падания, епилепсия, TIA и синкоп може да бъде трудна.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ВР = артериално кръвно налягане; CSM = масаж на каротидния синус; TIA = транзиторна исхемична атака; TLOC = краткотрайна загуба на съзнание.

Въпреки липсата на големи контролирани проучвания и като цяло нивисокото качество на проучванията, има силен консенсус, че оценката при по-възрастни пациенти със синкоп или неизяснени падания може да наложи извършване на когнитивна оценка и тестове за физическа пригодност в допълнение към синкопалната оценка. Поведението при необясними падания трябва да бъде както при неизяснен синкоп. Възможно е допълнителните изследвания да имат важно отражение върху достоверността на оценката на ефекта.

6.2. Синкоп при педиатрични пациенти

6.2.1. Диагностична преценка

Диагностичната оценка при педиатрични пациенти е подобна на тази при възрастни.

Две специфични състояния³⁹⁹ настъпват в ранна детска възраст:

- Детски рефлексни синкопални атаки (наричани също бледи пристъпи със спиране на дишането или рефлексни аноксични припадъци), предизвикани от краткотрайни неприятни стимули, дължащи се на вагус-медирано сърдечно инхибиране.
- Цианотични пристъпи, характеризиращи се със спиране на дишането по време на плач, цианоза и обикновено TLOC.

Внимателното снемане на лична и фамилна анамнеза и стандартната ECG са най-важните методи за разграничаване на доброкачествен рефлексен синкоп (включващ и рефлексен аноксичен припадък или пристъпи със спиране на дишането) от други причини. При позитивна фамилна анамнеза, на първо място трябва да се имат предвид генетични причини за електрическа болест на сърцето. Някои деца с рефлексен синкоп също имат позитивна фамилна анамнеза.⁴⁰⁰ Тестът с наклонена маса изглежда дава висока честота на фалшиво негативни и фалшиво позитивни резултати и трябва да се провежда с повишено внимание като основно средство за идентификация на рефлексен синкоп. Тъй като тилт-протоколите, използвани често при възрастни, може да са неспецифични при тийнейджъри, в едно проучване е използван по-кратък тест с продължителност 10 min и наклон 60 или 70 градуса, който е показал специфичност >85%.⁴⁰¹

При млади пациенти синкопът рядко може да бъде начална проява на необичайни, но животозастрашаващи състояния, като LQTS, синдром на Kearns–Sayre (външна офталмоплегия и прогресиращ сърдечен блок), Brugada синдром, катехоламинергична полиморфна VT, Wolff-Parkinson-White синдром, ARVC, HCM, пумонална артериална хипертония, миокардит, аритмия след коригирано вродено сърдечно заболяване и аномален произход на коронарна артерия.

Някои аспекти на анамнезата могат да насочат към сърдечен произход и налагат сърдечна оценка.

- Фамилна анамнеза: преждевременна SCD на възраст <40 години и/или фамилно сърдечно заболяване.
- Известно или суспектно сърдечно заболяване.
- Провокиращи фактори: силен шум, уплаха и/или силен емоционален стрес.
- Синкоп по време на физическо усилие, включително плуване.
- Синкоп без продроми, по време на лежане по гръб или сън, или предшестван от гръдна болка или сърцебиене.

6.2.2. Терапия

Терапевтичният подход е същият, както при възрастни. Трябва да се подчертае обаче, че ефективността на фармакологичните средства и тилт-тренировките при рекурентен синкоп е несигурна, поради липса на добре структурирани педиатрични изпитвания. Нещо повече, дори и при наличие на VVS при продължителна асистолия, пейсмейкъри трябва да се избягват, поради относително краткотрайното и доброкачествено естество на синдрома.⁴⁰²

В заключение, основните моменти за оценка на синкопа в педиатрията са както следва:

- Синкопът е често срещан в детска възраст, мнозинството от случаите са с рефлексен произход, а само малка част от тях са с потенциално животозастрашаваща причина.

- Разграничаването между доброкачествени и сериозни причини се прави главно по резултатите от анамнезата, физикалното изследване и ECG.
- Деца с анамнеза насочваща към VVS, нормална ECG и без фамилна анамнеза за аритмия не трябва да бъдат подлагани на допълнителни сърдечни изследвания.
- Основата на терапията при млади пациенти с рефлексен синкоп включва обучение и успокояване.

7. Психогенна краткотрайна загуба на съзнание и оценката ѝ

При психогенна TLOC липсва голяма соматична мозъчна дисфункция, но атаките покриват критериите за TLOC (вижте раздел 3.1). Съществуват два вида психогенна TLOC: PPS и PNES. При PPS липсват движения, така че PPS прилича на синкоп или по-продължителна LOC, докато подчертаните движения на крайниците при PNES означават, че атаките приличат на епилептични гърчове. PPS и PNES се различават патофизиологично от формите TLOC, на които приличат: при PPS, BP и HR са по-скоро нормални или повишени, а не ниски, а EEG е нормална, вместо да показва бавната или плоска характеристика типична за синкоп; за разлика от епилептичните гърчове, EEG при PNES не показва епилептиформна мозъчна активност по време на пристъпа.^{9,116}

Честотата на PPS и PNES вероятно зависи от условията. Честотата на PPS варира от 1% сред пациентите насочени към общи клиники за синкоп⁹⁴ до 8% сред пациентите насочени към специализирани неврологични клиники,¹¹⁶ но PPS вероятно не се разпознава достатъчно.¹⁵⁴

7.1. Диагностика

7.1.1. Анамнестични критерии за пристъпите

Преживяната психотравма не е задължителна предпоставка за конверсия. Диагнозата PPS се основава на положителни насоки в анамнезата на пациента и чрез документиране на нормална EEG, HR или BP по време на пристъпа. Анамнезата при PPS обикновено разкрива комбинация от следните признаци^{116,154,403}:

- (1) В повечето случаи продължителността на PPS е кратка, както при синкоп, но много по-голямата продължителност е полезна диагностична находка: пациентите може да лежат неподвижно на пода 15–30 min.
- (2) При епилептични гърчове и синкоп очите обикновено са отворени, но при психогенна TLOC са обикновено затворени.
- (3) Честотата на пристъпите е висока, за една седмица или за един ден настъпват няколко пристъпа.
- (4) Обикновено липсват различни пускови фактори и преди пристъпа няма изпотяване, бледост или гадене.
- (5) Нараняването не изключва PNES или PPS.

При повечето атаки тези прояви настъпват заедно. Наличието на друга комбинация от характерни за истински синкоп прояви, обикновено за VVS, не изключва диагнозата PPS.

7.1.2. Документиране на основните признаци по време на пристъп

По време на пристъп имат значение следните признаци:

- Видеозапис или клинично наблюдение, включително провокация на пристъп по време на тест с наклонена маса. Първични признаци: положение на тялото както по време на сън със затворени очи и липса на реакции при повикване или докосване, ако са приложени. Вторични признаци: едва доловими белези несъвместими с LOC, като потрепване на клепачите, движение на очните ябълки, преглъщане, непроменен мускулен тонус, нормални движение отсъстващи при истинско безсъзнание и съпротива срещу отварне на очите.
- BP: нормално или повишено по време на TLOC.
- EEG: нормален за събуждане със затворени очи модел на EEG, т.е. обикновено с алфа активност, по време на TLOC. Златният стандарт за PPS е документиране на пристъп с домашен видеорекодер или с тилт-тест, по време на който BP, HR и EEG са нормални.^{116,204,404} Златният стандарт за PNES е документиране на пристъп с видео-EEG мониториране.^{204,404}

7.1.2.1. Поведение при психогенен псевдосинкоп

Съобщаването на психологична диагноза на пациента може да се счита за трудно, но е необходимо от гледна точка на етиката и като първа стъпка на лечението.⁴⁰⁴ Трябва да се направи от соматичния специалист, който е диагностицирал PPS.^{116,404} Важен аспект е пациентът да бъде убеден, че проблемът се възприемат сериозно и че пристъпите са толкова неволни, колкото синкоп или епилептичен пристъп. Приемането на диагнозата от пациента може да има решаващо значение за терапията. В едно обсервационно проучване,⁴⁰⁵ съобщаването и разясняването на диагнозата е довело до незабавно намаляване на честотата на пристъпите, като 39% от пациентите са били безсимптомни за среден период на проследяване от 4 години. Съвети как да се информира пациентът са дадени в Практически уеб-указания раздел 10: информационен лист на Европейското кардиологично дружество за пациенти страдащи от психогенен псевдосинкоп.

Обичайното лечение при PNES и PPS, ако пристъпите продължават след разясненията, е когнитивната поведенческа терапия. Едно пилотно рандомизирано изпитване на

лечението, проведено при PNES,⁴⁰⁶ е показало, че психотерапията води до по-голямо намаление на пристъпите от липсата на лечение или лечение със сертралин. В момента не се провеждат изпитвания върху PPS.

8. Неврологични причини и подобия на синкоп

В този раздел се обсъждат неврологични заболявания причиняващи синкоп или наподобяващи синкоп, както и изследвания, които трябва да се направят при пациенти със синкоп.

8.1. Клинични състояния

8.1.1. Недостатъчност на вегетативната (автономната) нервна система

Неврологична оценка трябва да се вземе предвид при ОН дължаща се на автономна недостатъчност. Предупредителни знаци са ранна импотентност, микционни смущения, хипосмия, бързо движение на очите, нарушения на съня,^{408,409} паркинсонизъм, атаксия, когнитивни нарушения и сензорен дефицит. При вторична автономна недостатъчност и медикаментозна ОН, в зависимост от подлежащото заболяване, може да е необходим мултидисциплинарен подход.

8.1.2. Епилепсия и иктална асистолия

Таблица 10 дава редица белези, които помагат за разграничаване на синкоп от епилептични припадъци.^{9,50,410,411} Епилепсията и синкопът могат в редки случаи взаимно да се предизвикат, в резултат на което епилептични припадъци провокират синкоп, а синкопът може да стане пусков механизъм за епилептичен пристъп. Първата форма се отнася за икталната асистолия. Тъй като приблизително 90% от всички припадъци са придружени от тахикардия, иктална брадикардия и асистолия настъпва в 0.3–0.5% от пристъпите.^{412,413} Брадикардията предшества асистолията, а може да настъпи и AV блок, подобен на ECG модела при рефлексен синкоп.^{412,414} Епилептична асистолия настъпва по време на парциални комплексни припадъци, а не по време на генерализирани припадъци. Епилептична асистолия настъпва само при част от пристъпите на дадено лице и след различен интервал, 5–100 s след началото на припадъка.^{415,416} Ако асистолията продължи повече от около 8 s, настъпва синкоп.⁴¹⁶ Типична е анамнезата за парциален комплексен припадък, който се развива както обикновено при пациента, но след това пациентът внезапно пада отпуснат, с или без кратък миоклоничен гърч.^{416,417} Икталната брадикардия, асистолията и икталният AV блок най-вероятно приключват сами⁴¹² и се дължат на вагусова активация предизвикана от пристъпа. Спирането на кортикалната активност, поради синкопална мозъчна хипоперфузия, води до прекратяване на припадъка. Терапията се провежда с антиепилептични лекарства и евентуално електрокардиостимулатор.⁴¹⁸ Икталната асистолия вероятно не играе роля за внезапната смърт при епилепсия, тъй като тя настъпва типично при пациенти след ненаблюдавани нощни генерализирани тонично-клонични припадъци, т.е. при друг вид епилепсия.^{414,419} Трябва да се има предвид, че повечето случаи на внезапен сърдечен арест при пациенти с епилепсия се дължат на сърдечно-съдово заболяване, а не на иктална асистолия.⁴²⁰

Диагностика и подход към психогенен псевдосинкоп

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Диагноза		
За диагностика на PPS трябва да се вземат предвид видеозаписи на спонтанни атаки от очевидци. ^{116,154}	IIa	C
Тестът с наклонена маса, за предпочитане с едновременен запис на EEG и видеопродължаване може да се вземе предвид за диагностика на PPS. ^{116,403,407}	IIb	C
Подход		
Лекарите, които са диагностицирали PPS трябва да съобщат диагнозата PPS на пациента. ^{116,404}	IIa	C
Ако епизодите персистерат и след обяснение за състоянието, в лечението на PPS може да се вземе предвид когнитивна поведенческа терапия.	IIb	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

EEG = електроенцефалограма; PPS = психогенен псевдосинкоп.

Таблица 10: Разграничаване на синкоп от епилептични припадъци^{9,50,410,411}

Клинични характеристики	Синкоп	Епилептични припадъци
Полезни особености		
Наличие на провокиращ фактор	Много често	Рядко
Естество на провокиращия фактор	Различни при различни видове синкопи: болка, право положение, емоции – за VVS; специфични тригери за ситуационен синкоп, право положение за ОН	Мигащи светлини е най-известният; различни редки провокиращи фактори
Продроми	Често пресинкоп (автономна активация при рефлексен синкоп, прималване при ОН, сърцебиене при сърдечен синкоп)	Епилептична аура: повтаряща се, специфична за всеки пациент. Включва <i>déjà vu</i> . Нарастващо по сила усещане в корема (епигастрална аура) и/или необичайна неприятна миризма
Подробни характеристики на миоклонииите	<ul style="list-style-type: none"> • <10, неравномерни по амплитуда, асинхронни, асиметрични • Започват след началото на LOC 	<ul style="list-style-type: none"> • 20–100, синхронни, симетрични, хемилатерални • Началото най-често съвпада със LOC • Отчетливи продължителни автоматизми като дъвчене или звучно мляскане в устата
Прехапване на езика	Рядко, върха на езика	Отстриани на езика (рядко двустранно)
Продължителност на възстановяване на съзнанието	10–30 секунди	Може да продължи много минути
Обърканост след пристъпа	Неориентираност за <10 секунди при повечето синкопи, пълно внимание и ориентираност след това	Паметов дефицит, т.е. повтарящи се въпроси без запаметяване за много минути
Особености с малка полза		
Инконтиненция	Не рядка	Честа
Наличие на миоклонии (вижте по-долу за естеството на миоклонииите)	Много чести	~60%, в зависимост от прецизността на наблюдението
Отворени очи по време на LOC	Често	Почти винаги
Умора и сън след това	Чести, особено при деца	Много чести
Цианоза на лицето	Рядко	Доста често

LOC = загуба на съзнание; ОН = ортостатична хипотония; VVS = вазовагален синкоп.

Втората форма представлява синкопален епилептичен пристъп. Хипоксията може да провокира епилептични припадъци.^{208,421} Такива синкопални епилептични припадъци са описани при малки деца с рефлексен синкоп или цианотични пристъпи със спиране на дишането. Типичен синкопален пристъп внезапно преминава в продължителни клонични движения, които продължават минути; трябва да се има предвид, че по-кратките епилептични припадъци могат да останат незабелязани.

8.1.3. Цереброваскуларни нарушения

По принцип, под TIA се разбира фокален неврологичен дефицит без LOC, а синкопът има точно обратната изява. При подключичното откраждане има пренасочване на кръвотока към ръката през вертебралната артерия, поради проксимална стеноза или оклузия на артерия субклавия. TIA може да настъпи, когато кръвотока през вертебралната артерия не е достатъчен за едновременно снабдяване на горния крайник и част от мозъка по време на интензивно натоварване на ръката. Откраждането най-често засяга лявата страна. В 64% от случаите, когато се открива с ултразвук, откраждането е безсимптомно.⁴²² TIA може да се дължи на откраждане, само когато е вертебробазиларна (вижте по-долу) и е свързана с физическо натоварване на едната ръка. При подключично откраждане липсват надеждни съобщения за изолирана LOC без фокални неврологични симптоми и признаци.

TIA свързана с каротидна артерия обикновено не причинява TLOC. Изключения представляват ортостатични TIAs,

отнасящи се за комбинация от множествени стенози на мозъчните артерии и ОН. В редки случаи те могат да доведат до репетитивни, ортостатични, краткотрайни и стереотипни TIAs.^{423,424}

TIA на вертебробазиларната система може да причини LOC, но винаги има фокални белези, обикновено слабост в крайника, походка и крайници с атаксия, световъртеж, диплопия, нистагъм, дизартрия и орофарингеална дисфункция. С един единствен симптом се представят под 1% от пациентите с вертебробазиларна исхемия.⁴²⁵

8.1.4. Мигрена

При пациенти с мигрена по-често се срещат синкоп, преполагаем VVS и ортостатична непоносимост и те имат по-висока доживотна поява на синкоп, а нерядко и чести синкопи.⁴²⁶ При лица с мигрена рядко настъпва синкоп и едновременно пристъпи на мигрена.

8.1.5. Катаплексия

Катаплексията включва пареза или парализа провокирани от емоции, обикновено смях, но и различни други пускови фактори.⁴²⁷ Пациентите са в съзнание, дори и когато свидетелите смятат че са в безсъзнание, липсва и амнезия. Катаплексията е основен белег на нарколепсията; други главни симптоми са прекомерна сънливост през деня, парализа започваща със съня и хипнагогни халюцинации. Катаплексията може да бъде погрешно интерпретирана като синкоп, но и с PPS: при PPS може да има частично осъзнаване на събити-

Неврологична оценка

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Неврологичната оценка с цел уточняване на подлежащото заболяване е показана, когато синкопът се дължи на автономна недостатъчност.	I	C
Неврологичната оценка е показана при пациенти, при които има съмнения, че TLOC се дължи на епилепсия.	I	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

TLOC = краткотрайна загуба на съзнание.

ята, а паданията при катаплексия са частично контролирани, защото парализата не е непременно незабавно пълна.

8.1.6. Дроп-атаки

Терминът дроп-атаки е объркващ, тъй като се употребява в различен смисъл при болест на Menière, атонични епилептични пристъпи и неизяснени падания.³⁸⁷ Специфично състояние, също обозначаващо като дроп-атаки, се отнася за жени на средна възраст (рядко мъже), които внезапно се оказват паднали.⁴²⁸ Те обикновено си спомнят момента на удяне в пода и могат да се изправят веднага след това.

8.2. Неврологични тестове

Подробна диаграма на неврологичните тестове използвани при автономна недостатъчност е дадена във *Фигура 17*.

8.2.1. Електроенцефалография

EEG между пристъпите при синкоп е нормална.^{410,430} Тази нормална междупристъпна EEG не изключва епилепсия, а при епилепсия EEG трябва винаги да се интерпретира в клиничния контекст. Не се препоръчва EEG, когато най-вероятната причина за TLOC е синкоп, но такава се препоръчва, когато вероятната причина е епилепсия или когато клиничните данни са противоречиви. EEG е полезна и за установяване на PPS, ако записът е направен по време на предизвикан пристъп.

8.2.2. Мозъчна компютърна томография и ядрено-магнитен резонанс

При неусложнен синкоп трябва да се избягва компютърна томография и MRI. MRI се препоръчва, когато неврологичното изследване насочва към паркинсонизъм, атаксия или когнитивно нарушение. Компютърна томография се препоръчва при противопоказания за MRI с цел изключване на мозъчни лезии.

8.2.3. Невроваскуларни изследвания

Няма проучвания, показващи че Doppler ултрасонографията е полезна при пациенти с типичен синкоп.

8.2.4. Кръвни проби

Острото или подострото начало на множествена автономна недостатъчност насочва към паранеопластична или аутоимунна причина. Препоръчва се скрининг за паранеопластични антитела: най-честите паранеопластични антитела са ан-

Неврологични изследвания

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се мозъчна MRI, когато неврологичното изследване насочва към паркинсонизъм, атаксия или когнитивно нарушение.	I	C
В случаи на остра или подостра мултифокална автономна недостатъчност се препоръчва скрининг за паранеопластични антитела и антианглийни антитела срещу ацетилхолиновия рецептор. ^{432,433}	I	B
EEG, ултразвуково изследване на шийните артерии и компютърна томография или магнитно-резонансна образна диагностика на мозъка не са показани при пациенти със синкоп. ^{178,435-440}	III	B
<p>Допълнителни съвети и клинични перспективи</p> <p>При серопозитивни резултати за паранеопластично антитяло или за антианглийни антитела срещу ацетилхолиновия рецептор се налагат своевременни допълнителни изследвания за окултно злокачествено заболяване.</p>		

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

EEG = електроенцефалограма; MRI = магнитно-резонансна образна диагностика.

ти-Нu, а другите са анти-Purkinje-клетъчни цитоплазматични антитела тип 2 и протеин 5 медиатор на анти-колапсинавия отговор.⁴³¹ Серопозитивността за някои от гореспоменатите антитела може следователно да наложи допълнителни изследвания за окултно злокачествено заболяване (напр. позитрон-емисионна томография на цялото тяло с флуоридезоксиглюкоза).⁴³²

Серопозитивността за антианглийни ацетилхолин-рецепторни антитела е серологичен маркер за аутоимунна автономна ганглионопатия.^{433,434}

9. Организационни аспекти

9.1. Звено за справяне със синкоп (краткотрайни загуби на съзнание)

След публикуването на Препоръките на ESC 2009, работната група на EHRA публикува допълнителен документ за позиция върху мотивацията и изискванията към звената за синкоп.⁶³ Документът предлага прагматичен подход към основанията и изискванията за звено за синкоп. Той е адресиран към лекари и администратори, които имат интерес към създаване на звено за синкоп в тяхната болница, които да отговорят на стандартите предложени от ESC, EHRA и Американското дружество по аритмии (Heart Rhythm Society) Дружеството по сърдечен ритъм (Heart Rhythm Society). Следва контекстът и доказателствата лежащи в основата на препоръките към синкопалните звена (*Таблица 11*).

9.1.1. Дефиниция на звено за синкоп

Звеното за синкоп е структура предлагаща стандартизиран подход към диагностиката и поведението при TLOC и придружаващите симптоми със специализиран персонал и достъп до съответна диагностика и терапия.



Фигура 17: Етапи на диагностично уточняване при сърдечно-съдова автономна недостатъчност. (по Fanciulli *et al.*⁴²⁹).

CNS = централна нервна система; CRMP-5 = колапсин респонс медиаторен протеин 5; DAT = активен транспортер на допамин; HbA1c = хемоглобин A1c; HIV = човешки имунодефицитен вирус; ¹²³I-MIBG = ¹²³I-метайодобензилгуанидин; MRI = магнитно-резонансна образна диагностика; PCA-2 = цитоплазмено антитяло тип 2 срещу клетките на Purkinje; SPECT = еднофотонна емисионна компютърна томография; SS-A = свързан със синдрома на Sjogren антиген A; SS-B = свързан със синдрома на Sjogren антиген B.

Таблица 11: Ключови компоненти на звеното за синкоп

<ul style="list-style-type: none"> • Звеното за синкоп трябва да заеме водеща роля в обслужването на пациентите със синкоп и в обучението на здравните професионалисти, които се срещат с пациенти със синкоп.
<ul style="list-style-type: none"> • Звеното за синкоп трябва да бъде ръководено от лекар-клинист със специфични познания по TLOC и допълнителни, но необходими членове на екипа (т.е. медицинска сестра), в зависимост от локалния модел на обслужване.
<ul style="list-style-type: none"> • Звеното за синкоп трябва да осигури основен лечебен минимум при рефлексен синкоп и ОН и лечение или преференциален достъп при сърдечен синкоп, падания, психогенен псевдосинкоп и епилепсия.
<ul style="list-style-type: none"> • Трябва да има възможности за пряко насочване от фамилни лекари, EDs, болнични и доболнични служби в зависимост от рисковата стратификация на насочените. Препоръчва се бърз достъп с отделна листа на чакащите и планиране на контролни прегледи.
<ul style="list-style-type: none"> • Звеното за синкоп трябва да прилага показатели за качество, показатели подлежащи на обработка и прицелни показатели за желан клиничен изход.

ED = спешно отделение; ОН = ортостатична хипотония; TLOC = краткотрайна загуба на съзнание.

9.1.2. Дефиниция на специалист по синкоп

Специалистът по синкоп се дефинира като отговарящ за цялостния подход при пациента, от рисковата стратификация до поставянето на диагнозата, терапията и проследяването в съответствие със стандартизиран протокол. Специалистът по синкоп е лекар, който има достатъчно познания върху анамнестичните данни и физикалния статус, за да може да разпознава всички основни форми на TLOC, включително

подобните на тях състояния, както и синдромите на ортостатична непоносимост.

9.1.3. Цел на звеното за синкоп

Въпреки че ползата от синкопално звено или специалисти по синкоп в различни системи на здравеопазване не е подлагана на строг научен или икономически контрол, има консенсус, че специализираната служба (синкопално-

то звено) предлага по-добър подход към TLOC, от рисковата стратификация до диагностика, терапия и проследяване, както и по-добро образование и обучение на отговарящите лица. Допълнителните изследвания вероятно ще имат важна роля за повишаване на достоверността на оценките за ефекта.

9.1.4. Модел на звено за синкоп

Синкопалното звено трябва да осигури минимално задължително лечение при рефлексен синкоп и ОН, както и лечение или преференциален достъп при сърдечен синкоп, падания, психогенен синкоп и епилепсия (Таблица 12).

Изследванията и преценките осъществявани в звеното за синкоп са дадени подробно в Таблица 13.

9.1.5. Достъп до звено за синкоп и насочване към него

Насочването може да бъде директно от фамилените лекари, EDs, болнични и извънболнични служби или самонасочване от страна на пациента. Препоръчва се улеснен достъп с отделна листа на чакащите и планови контролни прегледи. По-специално, пациентите с нисък/умерен риск приети в ED трябва да се възползват от тези структури с улеснен достъп (т.нар. защитено освобождаване или раз-

Таблица 12: Структура на звеното за синкоп

<p>Личният състав на звеното за синкоп се състои от:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Един или повече лекари със специалност, които са специалисти по синкоп. Поради мултидисциплинарния характер на подхода към TLOC, всяко звено за синкоп трябва да определи специфични специалисти по синкоп и консултанти. 2. Персонал включващ професионалисти, който да осигуряват оптимални грижи за пациентите със синкоп. Те могат да бъдат лекари, специализирани медицински сестри или други лица, които осигуряват мултидисциплинарен подход съчетан с административни функции. Ролята изпълнявана от членовете на екипа може да варира в зависимост от локални особености и индивидуални умения. Очаква се сестрите да играят много важна роля при началната оценка, етапната клинична оценка, избора на изследвания (включително тест с наклонена маса) и при имплантация/инсерция на loop рекордер на ECG, в съответствие с предварителните протоколи и локалните регулации (вижте Таблица 14). 3. Предвид това, че звеното за синкоп е интегрирано в болнична организация, специалистите по синкоп и персоналът не се наемат задължително на пълен работен ден, а често имат други задължения, в зависимост от обема на дейност на звеното.
<p>Условия, протокол и оборудване</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Звеното за синкоп трябва да осъществява по-голямата част от дейността си при амбулаторни пациенти, освен обслужване на ED и хоспитализирани пациенти. 2. Звеното за синкоп трябва да спазва вътрешен протокол, който се отнася за диагностиката и лечението и е одобрен от заинтересованите страни. 3. Необходимо е наличие на оборудване. 4. Основно оборудване/тестове: <ul style="list-style-type: none"> - 12-канална ECG и 3-канално ECG мониториране - Непрекъснато неинвазивно мониториране на BP с възможности за запис с цел последващ анализ - Тест с наклонена маса - Holter монитори/външни loop рекордери - ILRs - Проследяване на ILRs^a - 24-часово мониториране на BP - Основни изследвания на автономната функция. 5. Утвърдени процедури по отношение на: <ul style="list-style-type: none"> - Ехокардиография - EPS - Стрес-тест - Неврологични образни изследвания. 6. Специализирани консултации (кардиология, неврология, вътрешна медицина, гериатрия, психология), когато е необходимо.
<p>Терапия</p> <p>Пациентите със синкоп трябва да получават терапията си под надзора на звеното за синкоп, освен когато е необходима експертиза извън рамките на това звено.</p>
<p>Обработка на данни</p> <p>Необходимо е звеното за синкоп да съхранява медицински данни, които включват при необходимост и контролни прегледи. Базата данни трябва да дава възможности за колаборация в областта на научните изследвания с други звена за синкоп.</p>

^a Имплантацията на loop рекордери трябва да се извършва от лекари от звеното за синкоп или от външни кардиолози по искане на лекарите от звеното за синкоп.

BP = кръвно налягане; ECG = електрокардиограма; ED = спешно звено; EPS = електрофизиологично изследване; ILR = имплантируем loop рекордер; TLOC = краткотрайна загуба на съзнание.

Таблица 13: Тестове и оценки осъществявани в звеното за синкоп

Начална оценка	
Анамнеза и физикален статус, включително 3-минутно измерване на ортостатичното ВР ^a 12-канална стандартна ECG	
Последващи тестове и оценки (само когато са показани)	
Кръвни изследвания	Електролити, хемоглобин, тропонин, В-тип натриуретичен пептид, глюкоза, D-димер, кръвно-газов анализ/кислородна сатурация
Провокационни тестове	CSM, тест с наклонена маса
Мониториране	Външен loop рекордер, имплантируем loop рекордер, амбулаторно 1–7-дневно ECG мониториране, 24–48-часово мониториране на ВР
Автономни функционални тестове	Тест с прав стоене, прием на Valsalva, тест с дълбоко дишане, студен пресорен тест и/или утвърдени процедури за достъп до други автономни функционални тестове
Кардиологична оценка	Утвърдени процедури за достъп до ехокардиография, стрес-тест, електрофизиологично изследване, коронарна ангиография
Неврологична оценка	Утвърдени процедури за достъп до неврологични тестове (компютърна томография, магнитно-резонансна образна диагностика, EEG, видео-EEG)
Гериатрична оценка	Утвърдени процедури за достъп до средства за оценка на риска от падане (когнитивна функция, походка и равновесие, зрение, заобикаляща среда) и за коригиране на походката и равновесието
Психологична или психиатрична оценка	Утвърдени процедури за достъп до психологична или психиатрична консултация (психичен проблем или психогенен синкоп)

^a Постуралната ортостатична тахикардия може да наложи по дълъг период на стоене.

ВР = кръвно налягане; CSM = масаж на каротидния синус; ECG = електрокардиограма; EEG = електроенцефалограма.

ширен достъп до среща за ранна оценка) целящи редуциране на хоспитализациите, директно от ED или след кратък престой в звеното за краткотрайно наблюдение на ED (вижте раздел 4.1.2).

9.1.6. Клиничен изход и качествени показатели

Работната група на EHRA⁶³ разработи на базата на консенсус следните предварителни качествени показатели, като общи насоки за практикуващите лекари:

- (1) Абсолютната честота на TLOC трябва да бъде редуцирана с 20%.
- (2) Под 20% от ниско/умеренорисковите пациенти с TLOC трябва да се приемат от ED.
- (3) Звеното за синкоп трябва да има 20% по-ниски разходи спрямо обичайната практика и да води до подобрене на клиничния изход (т.е. <5% повторни приеми за синкоп и <20% рецидиви за 1 година при пейсирани пациенти).

9.2. Специалисти по здравни грижи към звеното за синкоп

9.2.1. Дефиниция

Позицията специалист по здравни грижи в звеното за синкоп се дефинира като опитен специалист, който има достатъчно познания върху анамнестичните особености и физикалната находка за разпознаване на всички основни форми на TLOC, както и на синдромите на ортостатична непоносимост. Специалистът по здравни грижи трябва да работи в тясна колаборация с лекаря-специалист по синкопи. Базовата компетентност на специалиста по здравни грижи включва специална клинична насоченост, защита

на пациента, образование и обучение, одитиране, изследване и между/вътрედисциплинарни консултации.

9.2.2. Роля и умения на специалистите по здравни грижи

Специалистът по здравни грижи трябва да има квалификация да сменя и интерпретира структурирана анамнеза, 12-канална ECG и резултати от рутинни кръвно изследвания, тест с наклонена маса, тест с активно стоене, тестове за вегетативна функция, ECG мониториране (Holter и/или външен loop рекордер), ABPM, ILR мониториране и да направи последващо сортиране на пациентите и проследяване на отговора към терапията. Другите умения зависят от модела на обслужване, напр. проверка на пейсмейкъри. Този специалист може да завежда кабинети за проследяване на мерките насочени към сърдечно-съдовите рискови фактори, изследване и мониториране на автономната функция, мерки (включително обучение по PCM) при VVS и ОН и контрол при външни и вътрешни loop и Holter монитори и ABPM⁶³ (Таблица 14).

Специалистът по здравни грижи трябва да стои в основата на разработването и осъществяването на комуникационни стратегии и процеси в звеното за синкоп с всички заинтересовани страни – пациенти и практикуващи лица – и да играе основна роля в образованието и обучението, редом до специалиста по синкоп. Този специалист трябва да участва в редовен одит и събиране на данни играещи роля на качествени критерии. Виже видеоклипа в *Практически уеб-указания* раздел 11.

Макар че съвкупността от умения на специалиста по здравни грижи не са подлагани на интензивни научни или икономически изследвания, има консенсус, че тези

Таблица 14: Роля на лекарите и персонала при извършване на процедури и тестове

Процедура или тест	Лекар в звено за синкоп	Персонал в звено за синкоп	Персонал извън звено за синкоп
Снемане на анамнеза	X		
Структурирано снемане на анамнеза (напр. приложение на софтуерни технологии и алгоритми)		X	
12-канална ECG		X	
Кръвни тестове		X	
Ехокардиограма и образна диагностика			X
CSM	X		
Тест с активно право положение		X	
Тест с наклонена маса	(X) ^a	X	
Основните тестове на функцията на вегетативната (автономната) нервна система		X	
ECG мониториране (Holter, външен loop рекордер): приложение и интерпретация	X	X	
ILR	X	(X) ^b	
Дистанционно мониториране		X	
Други сърдечни тестове (стрес-тест, EPS, ангиография)			X
Неврологични тестове (компютърна томография, магнитно-резонансна образна диагностика, EEG, видео-EEG)			X
Имплантация на пейсмейкър и ICD, катетърна аблация			X
Обучение на пациента, тренировки в условията на мониториране на виталните показатели и лист с инструкции върху РСМ	X	X	
Заклучителен доклад и клинични бележки	X		
Комуникация с пациентите, насочващите лекари и заинтересованите лица.	X	X	
Проследяване	X	X	

^a В помещението не е необходимо да има лекар, но в близост до мястото на провеждане на теста трябва да има достатъчно обучен на ресусцитация лекар.

^b Тази практика е ограничена до малък брой страни.

^c Сесията за обучение върху РСМ включва обучение с осигурено мониториране на виталните показатели посредством непрекъснат монитор за ВР. Всеки прием се демонстрира и обяснява. Прийомите се прилагат под надзор с успоредно проследяване на записа целящо оптималното им изпълнение.

ВР = кръвно налягане; CSM = масаж на каротидия синус; ECG = електрокардиограма; EEG = електроенцефалограма; EPS = електрофизиологично изследване; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем loop рекордер; РСМ = физикални прийоми за противоналягане.

специалисти трябва да имат нужната квалификация за извършване на оценка и лечение при синкоп и TLOC. Необходимо са допълнителни проучвания за установяване на ползите.

10. Основни изводи

Работната група на ESC подбра 19 прости правила, които да ръководят диагностиката и поведението при синкопални пациенти с TLOC, в съответствие с настоящите препоръки на ESC 2018 при синкоп:

Диагностика: начална оценка

- При началната оценка трябва да се отговори на следните 4 основни въпроса:
 - Дали събитието е било TLOC?
 - В случаите на TLOC, дали те са със синкопален или не-синкопален произход?
 - В случаите на suspectен синкоп, има ли ясна етиологична диагноза?
 - Има ли данни насочващи към висок риск от сърдечно-съдови събития или смърт?
- За преценка на TLOC в ED трябва да се отговори на следните три основни въпроса:

- Има ли сериозна подлежаща причина, която може да бъде идентифицирана?
 - Ако причината е неуточнена: какъв е рискът от сериозни последствия?
 - Трябва ли пациентът да бъде хоспитализиран?
- При всички пациенти трябва да бъде снета пълна анамнеза, физикален статус (включително измерване на ВР в право положение) и стандартна ECG.
 - При високорискови пациенти, когато има suspectия за аритмичен синкоп, трябва да се включи ECG мониториране (до леглото или телеметрия).
 - При предшестващи данни за сърдечно заболяване или данни насочващи към структурно сърдечно заболяване или синкоп в резултат на сърдечно-съдова причина трябва да се направи ехокардиограма.
 - При пациенти на възраст >40 години със синкоп с неизвестен произход съвместим с рефлексен механизъм трябва да се направи CSM.
 - В случаите на suspectия за синкоп дължащ се на рефлекторна или ортостатична причина трябва да се извърши тест с наклонена маса.
 - При клинични показания трябва да се направят кръвни изследвания, напр. хематокрит и кръвна картина при съмнение за хеморагия, кислородна сатурация и кръвно-газов анализ при съмнение за хипоксични синдроми и D димер при suspectия за белодробен емболизъм и т.н.

Диагностика: последващи изследвания

9. Трябва да се приложи продължително ECG мониториране (с външно или имплантируемо устройство) при пациенти с рекурентен неизяснен синкоп, които имат всичките три следващи особености:
 - Клинични или ECG признаци насочващи към аритмичен синкоп.
 - Висока вероятност за рецидивирание на синкопа в рамките на разумен период от време.
 - Може да имат полза от специфична терапия, ако причината за синкоп е изяснена.
10. При пациенти с неизяснен синкоп и бифасцикуларен BBB (предстоящ високостепенен AV блок) или суспектна тахикардия трябва да се направи EPS.
11. При пациенти получили синкоп по време на физическо натоварване или скоро след това трябва да се направи работна проба.
12. При пациенти със суспектна неврогенна ОН трябва да се вземат предвид базални изследвания на автономната функция (прием на Valsalva и тест с дълбоко дишане) и АВРМ целящи оценка на автономната функция.
13. При TLOC със суспектно несинкопално естество трябва да се вземе предвид видеозапис (вкъщи или в болница).

Лечение

14. На всички пациенти с рефлексен синкоп и ОН диагнозата трябва да бъде разяснена, да бъде вдъхната увереност, да се обясни риска от рецидив и да бъдат дадени съвети как да се избягват пускови фактори и ситуации. Тези мерки са основа на лечението и имат важно значение за редуциране на синкопалните рецидиви.
15. При пациенти с тежки форми на рефлексен синкоп, в зависимост от клиничните признаци, трябва да бъдат подбрани едно или повече от следните допълнителни специфични лечения:
 - Мидодрин или флуорокортизон при млади пациенти с фенотип за ниско ВР.
 - Прийоми за противоналягане (включително при нужда тилт-тренировки) при млади пациенти с продроми
 - Стратегия на ръководено от ILR лечение при избрани пациенти без или с кратки продроми.
 - Спиране/редуциране на хипотензивната терапия с прицелна стойност на систолното ВР 140 mmHg при по-възрастни пациенти с хипертония.
 - Имплантация на електрокардиостимулатор при по-възрастни пациенти с преобладаващи кардиоинхибиторни форми.
16. При пациенти с ОН, в зависимост от клиничната тежест, трябва да се избере едно или повече от следните допълнителни специфични лечения:
 - Обучение по прилагане на съответни прийоми в ежедневието.
 - Адекватна хидратация и прием на готварска сол.
 - Спиране/редуциране на хипотензивната терапия.
 - Прийоми за противоналягане.
 - Коремни колани и/или дълги еластични чорапи.
 - Спане с повдигната глава.
 - Мидодрин или флуорокортизон.
17. При всички пациенти със сърдечен синкоп трябва да бъде осигурено приемане на специфична терапия за съответната аритмия и/или подлежащото заболяване.

18. Трябва да се балансира между ползата и вредата от имплантация на ICD при пациенти с неизяснен синкоп и висок риск от SCD (напр. с левокамерна систолна дисфункция, HCM, ARVC или наследствени аритмогенни заболявания). В тази ситуация под неизяснен синкоп се има предвид синкоп, който не отговаря на нито един диагностичен критерий клас I включен в таблиците за указания на Препоръките на ESC 2018 за синкоп и се възприема като суспектен аритмичен синкоп.
19. Ако горепосочените правила не помогнат или не са приложими при конкретния пациент, трябва да се направи преоценка на диагностичния процес и да се вземат предвид алтернативни терапии. Трябва да се има предвид, че Препоръките са само справочни. Въпреки че те се основават на най-добрите налични доказателства, лечението трябва да бъде пригодно към нуждите на конкретния пациент.

11. Празници в доказателствата и области за бъдещи изследвания

Клиницистите отговарящи за мерките при пациенти с TLOC трябва да вземат решения за лечение без достатъчно доказателства или консенсус на експертните мнения. По-долу следва кратък списък от избрани често срещани въпроси, на които трябва да бъде даден отговор в бъдещи клинични проучвания.

Диагностика: празнината между най-добрите налични научни доказателства и нуждата от разпространение на тези схващания в клиничната практика

Съществуват широки вариации в практическата оценка на синкопа и широки вариации във възприемането на указанията включени в публикуваните препоръки. Липсата на системен подход към TLOC води до по-големи разходи за медицинска и социална помощ, ненужни хоспитализации и диагностични процедури, удължаване на болничния престой, по-ниски диагностични резултати и по-висок процент прогресни диагнози и рецидивираща симптоматика.

По тази причина има нужда от:

- 1) *Големи клинични проучвания, целящи оценка на диагностичните резултати и придържането към стандартизиран системен подход базиращ се на препоръките*

Въпреки указанията в Препоръките на ESC за синкоп, звената за синкоп не са широко разпространени в клиничната практика. Барирери пред изграждането на звена за синкоп са липсата на ресурси, липсата на специално обучен персонал и сложните прояви в разнообразни ситуации налагащи участие на множество специалности. Доказателствата за нужда от синкопални звена са нееднозначни.

По тази причина има нужда от:

- 2) *Големи клинични проучвания, които подлагат на проверка предимствата на обслужване в специализирана структура за синкоп vs. конвенционален подход.*

Диагностика: нужда от нови диагностични тестове и устройства

Записът на ВР има решаваща роля в мнозинството от клиничните ситуации с TLOC и дава важна информация необходима за лечението при синкоп. За жалост, съществуващите системи за дългосрочен запис на ВР (или негови сурогати) не са оптимални за диагностична употреба при оценка на синкопи.

По тази причина има нужда от:

- 3) *Разработка и валидизация на нови диагностични мулти-параметрични устройства, които могат да записват сърдечния ритъм и ВР (и евентуално други физиологични параметри, като мозъчна сатурация или EEG) по време на синкопално събитие.*

Лечение: липса на доказателства за ефикасност на повечето налични терапии

Проведени са само малък брой RCTs върху лечението на синкопа. Освен това, синкопалните рецидиви са непредсказуеми и често намаляват спонтанно след медицинска оценка, дори и при липса на специфична терапия. Последствията от спонтанното им разреждане са, че всяка терапия за превенция на синкопа изглежда по-ефективна, отколкото обикновено е, което прави резултатите от обсервационните данни върху терапията несигурни при липса на контролна група. Няма терапия ефективна при всички пациенти. Всяка терапия трябва да бъде оценена в хомогенни подгрупи.

По тази причина има неотложна необходимост от RCTs върху ефикасността на:

- 4) *Фармакологичните терапии насочени към специфични подгрупи с рефлексен синкоп.*
- 5) *Лейсмейкърната терапия насочена към специфични подгрупи с кардиоинхибиторен рефлексен синкоп.*
- 6) *Фармакологичните терапии при ОН-медиран синкоп.*
- 7) *ICD терапия насочена към специфични групи пациенти с неизяснен синкоп и повишен риск от SCD.*

Лечение: нужда от нови терапии

Има нужда от приближаване към персонализирана медицина. Подобряването на знанията ни върху биохимичните механизми, стоящи в основата на специфични форми на рефлексен синкоп, ще позволи разработване на нови терапии в тези специални ситуации. Например, напоследък бяха идентифицирани ниско аденозинов фенотип и ниско норе-пинефринов фенотип.

По тази причина има нужда от:

- 8) *Рандомизирани клинични изпитвания върху ефикасността на теофилин (и други ксантинови антагонисти) при ниско-аденозинов синкоп и на инхибитори на норе-пинефриновия транспорт при ниско-епинефринов синкоп.*

Синкопът е преходен феномен. Идеалната терапия трябва да се прилага само когато е необходима.

По тази причина има нужда от:

- 9) *Рандомизирани клинични изпитвания върху приложение на специфична терапия „при нужда“, на базата на специфични сензори, подобни на адреналиновите инжектори при астма или назалния спрей при пароксизмална SVT.*

12. Изводи „Какво да се прави“ и „какво да не се прави“ от Препоръките

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Диагностични критерии при началната оценка		
VVS е много вероятен, ако е провокиран от болка, страх или прав строеж и е свързан с типична и прогресираща продромална симптоматика (побледняване, изпотяване и/или гадене). ^{8,13-17}	I	C
Ситуационен рефлексен синкоп е много вероятен, ако синкопът настъпва по време на или веднага след специфичните пускови механизми изброени в Таблица 3. ^{8,13-17}	I	C
Синкоп дължащ се на ОН се потвърждава, когато синкопът настъпва, докато пациентът стои изправен и има значителна придружаваща ОН. ¹⁸⁻²⁴	I	C
Аритмичен синкоп е много вероятен, когато ECG показва. ²⁵⁻³⁹ <ul style="list-style-type: none"> • Персистираща синусова брадикардия <40 б.р.м. или синусови паузи >3 s в будно състояние и при липса на физическа тренираност; • Втора и трета степен AV блок Mobitz II; • Алтерниращ ляв и десен BBB; • VT или бърза пароксизмална SVT; • Епизоди на непродължителна полиморфна VT и дълъг или къс QT интервал; или • Дисфункция на електрокардиостимулатор или ICD, асоциирана с паузи в сърдечния ритъм. 	I	C
Подход към синкоп в ED		
Препоръчва се пациенти с нискорискови характеристики с вероятен рефлексен или ситуационен синкоп, или синкоп дължащ се на ОН, да бъдат освободени от ED. ^{27,35,36,49-54,58,62,69}	I	B
Препоръчва се пациенти с високорискови характеристики да получат ранна интензивна и бърза оценка в звено за синкоп или (ако има) звено за наблюдение в ED, или да бъдат хоспитализирани. ^{26,27,35,36,44-46,50,55-57,59,60,70-76}	I	B
Препоръчва се пациенти, които са с "нито нискорискови, нито високорискови" характеристики, да бъдат наблюдавани в ED или в звено за синкоп, вместо да бъдат хоспитализирани. ^{40,63-65,77}	I	B

Продължава

Продължение

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
CSM		
CSM е показан при пациенти >40-годишна възраст със синкоп с неясен произход и възможен рефлексен механизъм. ^{92–94}	I	B
CSS се потвърждава, ако CSM е причинил брадикардия (асистолия) и/или хипотония, които възпроизвеждат спонтанната симптоматика, а пациентите имат клинични характеристики съвместими с рефлексен механизъм на синкоп. ^{89,90,92,93,98–102}	I	B
Активен стоеж		
При началната 3-минутна оценка на синкопа е показано често определяне на ВР със сфигмоманометър и на HR по време на лежане по гръб и по време на активен стоеж. ^{20,103,104}	I	C
Синкоп причинен от ОН се потвърждава, ако се установи спадане на систолното ВР с ≥ 20 mmHg или на диастолното ВР с ≥ 10 mmHg спрямо базалните стойност или понижаване на систолното ВР до < 90 mmHg с възпроизвеждане на спонтанната симптоматика. ^{6,20,103,104}	I	C
ECG мониториране		
При високорискови пациенти (дефинирани в Таблица 6) е показано незабавно болнично мониториране (в леглото или с телеметрия).	I	C
ILR е показан в ранната фаза на оценка при пациенти с рекурентен синкоп с несигурен произход, липса на високорискови характеристики (изброени в Таблица 6) и голяма вероятност за рецидив в рамките на живота на батерията на устройството. ^{175,176,181–184,202} Таблица 5 в допълнителните данни.	I	A
ILR е показан при пациенти с високорискови характеристики (изброени в Таблица 6), при които подробната оценка не демонстрира причина за синкоп или не води до специфично лечение и при които липсват конвенционални показания за първична превенция с ICD или показания за пейсмейкър. ^{180,187,188,195} Таблица 5 и 6 в допълнителните данни.	I	A
Аритмичният синдром се потвърждава, когато се открие корелация между синкопа и дадена аритмия (брадиаритмия или тахикардия). ^{172,184–186,188,200}	I	B
EPS		
Ако синкопът остава неизяснен след неинвазивната оценка при пациенти със синкоп и преживян миокарден инфаркт или други състояния свързани с оформяне на цикатрикс в камерния миокард, има показания за EPS. ²¹⁸	I	B
При пациенти с неизяснен синкоп и бифасцикуларен BBB има показания за имплантация на кардиостимулаторпейсмейкър, ако се установи H-V интервал ≥ 70 ms в базални условия, или ако по време на предсърдна стимулация с нарастваща честота при фармакологична провокация се предизвиква блок в His-Purkinje системата блок от втора или трета степен. ^{188,214–217,221}	I	B
При пациенти със синкоп и преживян миокарден инфаркт или други състояния свързани с оформяне на цикатрикс в камерния миокард се препоръчва към индуцираната продължителна мономорфна VT да се подхожда в съответствие с актуалните Препоръки на ESC за VA. ⁴⁶	I	B
При пациенти без структурно сърдечно заболяване със синкоп, предшестван от внезапно и краткотрайно сърцебиене, се препоръчва индуцираната бърза SVT или VT, които възпроизвеждат хипотензивните или спонтанните симптоми, да се овладяват с подходяща терапия, съответна на актуалните Препоръки на ESC. ^{46,222}	I	C
Ехокардиография		
Ехокардиография е показана за диагностика и рисковата стратификация при пациенти със suspectно структурно сърдечно заболяване. ^{235,236}	I	B
Работна проба		
Работна проба е показана при пациенти, които получават синкоп по време на усилие или скоро след това.	I	C
Синкоп дължащ се на AV блок втора или трета степен се потвърждава, ако се развие по време на физическо натоварване, дори и без синкоп. ^{253–257}	I	C
Рефлексен синкоп се потвърждава, когато синкопът се възпроизвежда веднага след натоварване на фона на тежка хипотония. ^{250–252}	I	C
Лечение при рефлексен синкоп		
Разясняването на диагнозата, вдъхването на увереност и разясняване на риска от рецидиви и нуждата от избягване на провокиращите фактори и ситуации са показани при всички пациенти. Таблица 10 в допълнителните данни.	I	B
Бета-адренергични блокери не са показани. ^{279,280}	III	A
Електрокардиостимулацията не е показана при липса на документиран кардиоинхибиторен рефлекс. ^{299,300}	III	B
Лечение при ОН		
При всички пациенти има показания за Разясняването на диагнозата, вдъхването на увереност и разясняването на риска от рецидиви и нуждата от избягване на провокиращите фактори и ситуации са показани при всички пациенти.	I	C
Препоръчва се достатъчна хидратация и достатъчният прием на готварска сол. ^{310,311}	I	C

Продължава

Продължение

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Лечение при синкоп дължащ се на сърдечни аритмии		
Електрокардиостимулацията е показана при установена връзка между синкоп и симптомна брадикардия. ^{200,210–212,255,334–338,341}	I	B
Имплантацията на електрокардиостимулатор е показана при пациенти с интермитентен/пароксизмален трета или втора степен AV блок (включително AF с бавна камерна проводимост), въпреки липсата на документирана корелация между симптоматиката и ECGs.	I	C
Имплантацията на електрокардиостимулатор не е показана при пациенти с обратими причини за брадикардия.	III	C
Имплантацията на електрокардиостимулатор е показана при пациенти със синкоп, BBB и позитивно EPS или AV блок документиран с ILR. ^{188,217}	I	B
Катетърната аблация е показана при пациенти със синкоп дължащ се на SVT или VT с цел предотвратяване на рекурентен синкоп. ⁴⁶	I	B
ICD е показан при пациенти със синкоп дължащ се на VT и изтласкваща фракция $\leq 35\%$. ⁴⁶	I	A
ICD е показан при пациенти със синкоп и преживян миокарден инфаркт, които са с VT индуцирана по време на EPS. ²¹⁸	I	C
Показания за ICD при пациенти с неизяснен синкоп и левокамерна систолна дисфункция		
При пациенти със симптомна сърдечна недостатъчност (NYHA клас II–III) и LVEF $\leq 35\%$ след ≥ 3 -месечна оптимална медицинска терапия, които се очаква да преживеят ≥ 1 година в добър функционален статус, се препоръчва ICD-терапия с цел намаляване на риска от SCD. ⁴⁶	I	A
Синкоп при пациенти с коморбидности и слабост		
При по-възрастни пациенти се препоръчва многофакторна оценка и намеса, защото може да има повече от една възможна причина за синкоп и неизяснено падане. ^{33,372–374,376–380}	I	B
Неврологична оценка		
Неврологична оценка с цел уточняване на подлежащото заболяване е показана, когато синкопът се дължи на автономна недостатъчност.	I	C

AF = предсърдно мъждене; AV = атриовентрикуларен; BBB = бедрен блок; BP = кръвно налягане; b.p.m. = удара в минута; CSM = масаж на каротидния синус; CSS = синдром на каротидния синус; ECG = електрокардиограма; ED = спешно отделение; EPS = електрофизиологично изследване; ESC = European Society of Cardiology; HR = сърдечна честота; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем loop рекордер; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; NYHA = New York Heart Association; OH = ортостатична хипотония; SCD = внезапна сърдечна смърт; SVT = надкамерна тахикардия; VA = камерна аритмия; VT = камерна тахикардия; VVS = вазовагален синкоп.

13. Допълнителни данни и практически уеб-указания

В уебсайта на European Heart Journal и чрез уебсайта на ESC на адрес www.escardio.org/guidelines има достъп до Допълнителни данни с допълнителни уеб-таблици допълващи пълния текст и допълнителен документ с Практически уеб-указания – включващи речник на дефинициите за синкоп и сродни понятия със записи, видеоклипове, алгоритми и чеклисти.

14. Приложение

Комитет за практически препоръки (CPG) на ESC: Stephan Windecker (Председател) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Néstor Bueno (Испания), Antonio Cosa (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румъния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Холандия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Jung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo Albert Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финландия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa McDonagh (Обединено кралство), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Русия), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Jose Luis Zamorano (Испания).

Национални кардиологични дружества към ESC участвали активно в процеса на ревизия на Препоръки на ESC 2018 за диагностика и поведение при синкоп:

Австрия: Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alexandr Chasnoits; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Yves Vandekerckhove; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Васил Трайков; **Хърватия:** Croatian Cardiac Society, Davor Puljevic; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Elias Papasavvas; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Josef Kautzner; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Henning Mølgard; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Mostafa Nawar; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Hannu Parikka; **Бившата югославска република Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Marija Vavlukis; **Франция:** French Society of Cardiology, Olivier Piot; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Kakhaber Etsadashvili; **Германия:** German Cardiac Society, Thomas Klingenhoben; **Гърция:** Hellenic Society of Cardiology, Spyridon Dfeteroos; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Laszlo Saghy; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Kristjan Gudmundsson; **Израел:** Israel Heart Society, RoyBeinart; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Antonio Raviele; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Ayan Abdrakhmanov; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov, **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Либия:** Libyan Cardiac Society, Hisham A. Benlamin; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Aras Puodziukynas; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Carlo Dimmer; **Малта:** Maltese Cardiac

Society, Mark A. Sammut; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Aurica Raducan; **Черна гора:** Montenegro Society of Cardiology, Mihailo Vukmirovic; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Salima Abdelali; **Холандия:** Netherlands Society of Cardiology, Martin E.W. Hemels; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Kristina H. Naugaa; **Полша:** Polish Cardiac Society, Rafał Baranowski; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Pedro Silva Cunha; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Gheorghe-Andrei Dan; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Tatyana Tyurina; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Peter Mitro; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Ignacio Fernandez Lozano; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Lennart Bergfeldt; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Stefan Osswald; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Ben Halima Afef; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, H. Murat Özdemir; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, P. Boon Lim.

15. Източници

- Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000;**102**:2898–2906.
- Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, Beightol LA, Hoag JB, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Diedrich AM. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation* 1997;**96**:2509–2513.
- Alboni P, Alboni M. Vasovagal syncope. Heidelberg: Springer; 2015. p3–17.
- Deharo JC, Guieu R, Mechulan A, Peyrouse E, Kipson N, Ruf J, Gerolami V, Devoto G, Marre V, Brignole M. Syncope without prodromes in patients with normal heart and normal electrocardiogram: a distinct entity. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1075–1080.
- Brignole M, Deharo JC, De Roy L, Menozzi C, Blommaert D, Dabiri L, Ruf J, Guieu R. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:167–173.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hiltz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schonendorff R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;**21**:69–72.
- Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med* 2013;**273**:322–335.
- Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, Wilde AA, Benditt DG, van Dijk JG. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain* 2009;**132**:2630–2642.
- van Dijk JG, Thijs RD, van Zwet E, Tannemaat MR, van Niekerk J, Benditt DG, Wieling W. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes. *Brain* 2014;**137**:576–585.
- Breningstall GN. Breath-holding spells. *Pediatr Neurol* 1996;**14**:91–97.
- Stephenson JBP. Fits and faints. London: Mac Keith Press; 1990, 202 pages.
- van Dijk N, Boer KR, Colman N, Bakker A, Stam J, van Grieken JJ, Wilde AA, Linzer M, Reitsma JB, Wieling W. High diagnostic yield and accuracy of history, physical examination, and ECG in patients with transient loss of consciousness in FAST: the Fainting Assessment study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:48–55.
- Stephenson J. Chapter 7 -Anoxic seizures or syncope. Fits and faints. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1990. p41–57.
- van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res* 2008;**18**:167–169.
- Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? *Clin Auton Res* 2008;**18**:170–178.
- Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1006–1008, A8.
- Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006;**27**:1965–1970.
- Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;**15**:147–153.
- Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 1999;**246**:893–898.
- Naschitz JE, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 2007;**83**:568–574.
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1996;**144**:218–219.
- Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovskiy ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)* 2007;**112**:157–165.
- Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, Croci F, Incze A, Solano A, Puggioni E, Carasca E. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1425–1432.
- Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology* 2006;**67**:28–32.
- Sarasin FP, Hanusa BH, Perneger T, Louis-Simonet M, Rajeswaran A, Kapoor WN. A risk score to predict arrhythmias in patients with unexplained syncope. *Acad Emerg Med* 2003;**10**:1312–1317.
- Quinn J, McDermott D, Stiell I, Kohn M, Wells G. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes. *Ann Emerg Med* 2006;**47**:448–454.
- Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;**21**:110–116.
- Brembilla-Perrot B, Suty-Selton C, Beurrier D, Houriez P, Nippert M, de la Chaise AT, Louis P, Claudon O, Andronache M, Abdelaal A, Sadoul N, Juilliere Y. Differences in mechanisms and outcomes of syncope in patients with coronary disease or idiopathic left ventricular dysfunction as assessed by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:594–601.
- Steinberg JS, Beckman K, Greene HL, Marinchak R, Klein RC, Greer SG, Ehler F, Foster P, Menchavez E, Raitt M, Wathen MS, Morris M, Hallstrom A. Follow-up of patients with unexplained syncope and inducible ventricular tachyarrhythmias: analysis of the AVID registry and an AVID substudy. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;**12**:996–1001.
- Pezawas T, Stix G, Kastner J, Wolzt M, Mayer C, Moertl D, Schmidinger H. Unexplained syncope in patients with structural heart disease and no documented ventricular arrhythmias: value of electrophysiologically guided implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace* 2003;**5**:305–312.
- Olshansky B, Poole JE, Johnson G, Anderson J, Hellkamp AS, Packer D, Mark DB, Lee KL, Bardy GH, SCD-HeFT Investigators. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD-HeFT study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1277–1282.
- Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation, Heart Rhythm Society. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2008;**118**:1497–1518.
- Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1431–1435.
- Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med* 1997;**29**:459–466.
- Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M, OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio) Study Investigators. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J* 2003;**24**:811–819.

36. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, Menozzi C, Brignole M. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008;**94**:1620–1626.
37. Mittal S, Hao SC, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Lerman BB. Significance of inducible ventricular fibrillation in patients with coronary artery disease and unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:371–376.
38. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1921–1928.
39. Berecki-Gisolf J, Sheldon A, Wieling W, van Dijk N, Costantino G, Furlan R, Shen WK, Sheldon R. Identifying cardiac syncope based on clinical history: a literature-based model tested in four independent datasets. *PLoS One* 2013;**8**:e75255.
40. Casagrande I, Brignole M, Cencetti S, Cervellin G, Costantino G, Furlan R, Mossini G, Numeroso F, Pesenti Campagnoni M, Pinna Pargaglia P, Rafanelli M, Ungar A. Management of transient loss of consciousness of suspected syncopal cause, after the initial evaluation in the Emergency Department. *Emergency Care J* 2016;**12**:25–27.
41. Crane SD. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. *Emerg Med J* 2002;**19**:23–27.
42. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA, Frenneaux M, Fisher M, Murphy W. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:142–148.
43. Numeroso F, Mossini G, Giovanelli M, Lippi G, Cervellin G. Short-term prognosis and current management of syncopal patients at intermediate risk: results from the IRIS (Intermediate-Risk Syncope) study. *Acad Emerg Med* 2016;**23**:941–948.
44. Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, Prescott RJ, Jacques KG, Gray AJ. The ROSE (Risk Stratification Of Syncope in the Emergency department) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:713–721.
45. Martin GJ, Adams SL, Martin HG, Mathews J, Zull D, Scanlon PJ. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med* 1984;**13**:499–504.
46. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen S, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;**36**:2793–2867.
47. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;**347**:878–885.
48. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tataschiere A, Di Nicola M, Zimarino M, De Caterina R. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J* 2015;**36**:1609–1617.
49. Calkins H, Shyr Y, Frumin H, Schork A, Morady F. The value of the clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block, and neurocardiogenic syncope. *Am J Med* 1995;**98**:365–373.
50. Sheldon R, Rose S, Connolly S, Ritchie D, Koshman ML, Frenneaux M. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J* 2006;**27**:344–350.
51. Lipsitz LA. Syncope in the elderly patient. *Hosp Pract (Off Ed)* 1986;**21**:33–44.
52. Dermksian G, Lamb LE. Syncope in a population of healthy young adults; incidence, mechanisms, and significance. *J Am Med Assoc* 1958;**168**:1200–1207.
53. Brignole M, Oddone D, Cogorno S, Menozzi C, Gianfranchi L, Bertulla A. Long-term outcome in symptomatic carotid sinus hypersensitivity. *Am Heart J* 1992;**123**:687–692.
54. Jamjoom AA, Nikkar-Esfahani A, Fitzgerald JE. Operating theatre related syncope in medical students: a cross sectional study. *BMC Med Educ* 2009;**9**:14.
55. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, Sellers KL, Kohn MA, Wells GA. Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Ann Emerg Med* 2004;**43**:224–232.
56. Costantino G, Perego F, Dipaola F, Borella M, Galli A, Cantoni G, Dell'Orto S, Dassi S, Filardo N, Duca PG, Montano N, Furlan R, STePS Investigators. Short-and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:276–283.
57. Colman N, Bakker A, Linzer M, Reitsma JB, Wieling W, Wilde AA. Value of history-taking in syncope patients: in whom to suspect long QT syndrome? *Europace* 2009;**11**:937–943.
58. Kapoor WN, Peterson J, Wieand HS, Karpf M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1987;**83**:700–708.
59. Oh JH, Hanusa BH, Kapoor WN. Do symptoms predict cardiac arrhythmias and mortality in patients with syncope? *Arch Intern Med* 1999;**159**:375–380.
60. Grossman SA, Fischer C, Lipsitz LA, Mottley L, Sands K, Thompson S, Zimetbaum P, Shapiro NI. Predicting adverse outcomes in syncope. *J Emerg Med* 2007;**33**:233–239.
61. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H, American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology, American College of Cardiology Foundation, Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:976–981.
62. Costantino G, Sun BC, Barbic F, Bossi I, Casazza G, Dipaola F, McDermott D, Quinn J, Reed MJ, Sheldon RS, Solbiati M, Thiruganasambandamoorthy V, Beach D, Bodemer N, Brignole M, Casagrande I, Del Rosso A, Duca P, Falavigna G, Grossman SA, Ippoliti R, Krahn AD, Montano N, Morillo CA, Olshansky B, Raj SR, Ruwald MH, Sarasin FP, Shen WK, Stiell I, Ungar A, Gert van Dijk J, van Dijk N, Wieling W, Furlan R. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. *Eur Heart J* 2016;**37**:1493–1498.
63. Kenny RA, Brignole M, Dan GA, Deharo JC, van Dijk JG, Doherty C, Hamdan M, Moya A, Parry SW, Sutton R, Ungar A, Wieling W. Syncope Unit: rationale and requirement—the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;**17**:1325–1340.
64. Sun BC, McCreath H, Liang LJ, Bohan S, Baugh C, Ragsdale L, Henderson SO, Clark C, Bastani A, Keeler E, An R, Mangione CM. Randomized clinical trial of an emergency department observation syncope protocol versus routine inpatient admission. *Ann Emerg Med* 2014;**64**:167–175.
65. Shen WK, Decker WW, Smars PA, Goyal DG, Walker AE, Hodge DO, Trusty JM, Brekke KM, Jahangir A, Brady PA, Munger TM, Gersh BJ, Hammill SC, Frye RL. Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management. *Circulation* 2004;**110**:3636–3645.
66. Thiruganasambandamoorthy V, Stiell IG, Wells GA, Vaidyanathan A, Mukarram M, Taljaard M. Outcomes in presyncope patients: a prospective cohort study. *Ann Emerg Med* 2015;**65**:268–276.e6.
67. Greve Y, Geier F, Popp S, Bertsch T, Singler K, Meier F, Smolarsky A, Mang H, Muller C, Christ M. The prevalence and prognostic significance of near syncope and syncope: a prospective study of 395 cases in an emergency department (the SPEED study). *Dtsch Arztebl Int* 2014;**111**:197–204.
68. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, REVEAL Investigators. Predictive value of presyncope in patients monitored for assessment of syncope. *Am Heart J* 2001;**141**:817–821.
69. Huff JS, Decker WW, Quinn JV, Perron AD, Napoli AM, Peeters S, Jagoda AS, American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. *Ann Emerg Med* 2007;**49**:431–444.
70. Thiruganasambandamoorthy V, Hess EP, Alreesi A, Perry JJ, Wells GA, Stiell IG. External validation of the San Francisco Syncope Rule in the Canadian setting. *Ann Emerg Med* 2010;**55**:464–472.
71. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, Ponassi I, Mussi C, Maggi R, Re G, Furlan R, Rovelli G, Ponzi P, Scivales A. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006;**27**:76–82.
72. Del Greco M, Cozzio S, Scillieri M, Caprari F, Scivales A, Disertori M. Diagnostic pathway of syncope and analysis of the impact of guidelines in a district general hospital. The ECSIT study (epidemiology and costs of syncope in Trento). *Ital Heart J* 2003;**4**:99–106.

73. McCarthy F, McMahon CG, Geary U, Plunkett PK, Kenny RA, Cunningham CJ, European Society of Cardiology. Management of syncope in the Emergency Department: a single hospital observational case series based on the application of European Society of Cardiology Guidelines. *Europace* 2009;**11**:216–224.
74. Numeroso F, Mossini G, Spaggiari E, Cervellini G. Syncope in the emergency department of a large northern Italian hospital: incidence, efficacy of a short-stay observation ward and validation of the OESIL risk score. *Emerg Med J* 2010;**27**:653–658.
75. Lin M, Wolfe RE, Shapiro NI, Novack V, Lior Y, Grossman SA. Observation vs admission in syncope: can we predict short length of stays? *Am J Emerg Med* 2015;**33**:1684–1686.
76. Grossman AM, Volz KA, Shapiro NI, Salem R, Sanchez LD, Smulowitz P, Grossman SA. Comparison of 1-day emergency department observation and inpatient ward for 1-day admissions in syncope patients. *J Emerg Med* 2016;**50**:217–222.
77. Ungar A, Tesi F, Chisciotti VM, Pepe G, Vanni S, Grifoni S, Balzi D, Rafanelli M, Marchionni N, Brignole M. Assessment of a structured management pathway for patients referred to the Emergency Department for syncope: results in a tertiary hospital. *Europace* 2016;**18**:457–462.
78. Serrano LA, Hess EP, Bellolio MF, Murad MH, Montori VM, Erwin PJ, Decker WW. Accuracy and quality of clinical decision rules for syncope in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2010;**56**:362–373.e1.
79. Dipaola F, Costantino G, Perego F, Borella M, Galli A, Cantoni G, Barbic F, Casella F, Duca PG, Furlan R, STePS investigators. San Francisco Syncope Rule, Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio risk score, and clinical judgment in the assessment of short-term outcome of syncope. *Am J Emerg Med* 2010;**28**:432–439.
80. Sheldon RS, Morillo CA, Krahn AD, O'Neill B, Thiruganasambandamoorthy V, Parkash R, Talajic M, Tu JV, Seifer C, Johnstone D, Leather R. Standardized approaches to the investigation of syncope: Canadian Cardiovascular Society position paper. *Can J Cardiol* 2011;**27**:246–253.
81. Perego F, Costantino G, Dipaola F, Scannella E, Borella M, Galli A, Barbic F, Casella F, Solbiati M, Angaroni L, Duca P, Furlan R. Predictors of hospital admission after syncope: relationships with clinical risk scores. *Int J Cardiol* 2012;**161**:182–183.
82. Schladenhaufen R, Feilinger S, Pollack M, Benenson R, Kusmiesz AL. Application of San Francisco Syncope Rule in elderly ED patients. *Am J Emerg Med* 2008;**26**:773–778.
83. Sun BC, Mangione CM, Merchant G, Weiss T, Shlamovitz GZ, Zargaraff G, Shiraga S, Hoffman JR, Mower WR. External validation of the San Francisco Syncope Rule. *Ann Emerg Med* 2007;**49**:420–427, 427.e1–4.
84. Reed MJ, Henderson SS, Newby DE, Gray AJ. One-year prognosis after syncope and the failure of the ROSE decision instrument to predict one-year adverse events. *Ann Emerg Med* 2011;**58**:250–256.
85. Birnbaum A, Esses D, Bijur P, Wollowitz A, Gallagher EJ. Failure to validate the San Francisco Syncope Rule in an independent emergency department population. *Ann Emerg Med* 2008;**52**:151–159.
86. Costantino G, Casazza G, Reed M, Bossi I, Sun B, Del Rosso A, Ungar A, Grossman S, D'Ascenzo F, Quinn J, McDermott D, Sheldon R, Furlan R. Syncope risk stratification tools vs clinical judgment: an individual patient data meta-analysis. *Am J Med* 2014;**127**:1126.e13–25.
87. Canzoniero JV, Afshar E, Hedian H, Koch C, Morgan DJ. Unnecessary hospitalization and related harm for patients with low-risk syncope. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:1065–1067.
88. Thiruganasambandamoorthy V, Kwong K, Wells GA, Sivilotti ML, Mukarram M, Rowe BH, Lang E, Perry JJ, Sheldon R, Stiell IG, Taljaard M. Development of the Canadian Syncope Risk Score to predict serious adverse events after emergency department assessment of syncope. *CMAJ* 2016;**188**:E289–E298.
89. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. *Arch Intern Med* 2006;**166**:515–520.
90. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donato P, Croci F, Solano A, Lolli G, Tomasi C, Bottoni N. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the “method of symptoms”. *Am J Cardiol* 2002;**89**:599–601.
91. Wieling W, Krediet CT, Solari D, de Lange FJ, van Dijk N, Thijs RD, van Dijk JG, Brignole M, Jardine DL. At the heart of the arterial baroreflex: a physiological basis for a new classification of carotid sinus hypersensitivity. *J Intern Med* 2013;**273**:345–358.
92. Solari D, Maggi R, Oddone D, Solano A, Croci F, Donato P, Brignole M. Clinical context and outcome of carotid sinus syndrome diagnosed by means of the ‘method of symptoms’. *Europace* 2014;**16**:928–934.
93. Solari D, Maggi R, Oddone D, Solano A, Croci F, Donato P, Wieling W, Brignole M. Assessment of the vasodepressor reflex in carotid sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:505–510.
94. Brignole M, Ungar A, Casagrande I, Gulizia M, Lunati M, Ammirati F, Del Rosso A, Sadedelli M, Santini M, Maggi R, Vitale E, Morriore A, Francese GM, Vecchi MR, Giada F, Syncope Unit Project (SUP) investigators. Prospective multicentre systematic guideline-based management of patients referred to the Syncope Units of general hospitals. *Europace* 2010;**12**:109–118.
95. Munro NC, McIntosh S, Lawson J, Morley CA, Sutton R, Kenny RA. Incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. *J Am Geriatr Soc* 1994;**42**:1248–1251.
96. Ungar A, Rivasi G, Rafanelli M, Toffanello G, Mussi C, Ceccofoglio A, McDonagh R, Drumm B, Marchionni N, Alboni P, Kenny RA. Safety and tolerability of Tilt Testing and Carotid Sinus Massage in the octogenarians. *Age Ageing* 2016;**45**:242–248.
97. Davies AJ, Kenny RA. Frequency of neurologic complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol* 1998;**81**:1256–1257.
98. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;**69**:1039–1043.
99. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace* 2007;**9**:932–936.
100. Menozzi C, Brignole M, Lolli G, Bottoni N, Oddone D, Gianfranchi L, Gaggioli G. Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol* 1993;**72**:1152–1155.
101. Maggi R, Menozzi C, Brignole M, Podoleanu C, Iori M, Sutton R, Moya A, Giada F, Orazi S, Grovale N. Cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity predicts an asystolic mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Europace* 2007;**9**:563–567.
102. Thomas JE. Hyperactive carotid sinus reflex and carotid sinus syncope. *Mayo Clin Proc* 1969;**44**:127–139.
103. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;**519**:1–10.
104. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:848–860.
105. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;**1**:1352–1355.
106. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, Menozzi C, Raviele A, Sutton R. ‘The Italian Protocol’: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;**2**:339–342.
107. Kenny RA, O’Shea D, Parry SW. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. *Heart* 2000;**83**:564–569.
108. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:263–275.
109. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995;**129**:901–906.
110. Forleo C, Guida P, Iacoviello M, Resta M, Monitillo F, Sorrentino S, Favale S. Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;**168**:27–35.
111. Parry SW, Gray JC, Newton JL, Reeve P, O’Shea D, Kenny RA. ‘Front-loaded’ head-up tilt table testing: validation of a rapid first line nitrate-provoked tilt protocol for the diagnosis of vasovagal syncope. *Age Ageing* 2008;**37**:411–415.
112. Verheyden B, Gisolif J, Beckers F, Karemaker JM, Wesseling KH, Aubert AE, Wieling W. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. *Clin Sci (Lond)* 2007;**113**:329–337.
113. Nilsson D, Sutton R, Tas W, Burri P, Melander O, Fedorowski A. Orthostatic changes in hemodynamics and cardiovascular biomarkers in dysautonomic patients. *PLoS One* 2015;**10**:e0128962.

114. Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:352–358.
115. Petersen ME, Williams TR, Sutton R. Psychogenic syncope diagnosed by prolonged head-up tilt testing. *QJM* 1995;**88**:209–213.
116. Tannemaat MR, van Niekerk J, Reijntjes RH, Thijs RD, Sutton R, van Dijk JG. The semiology of tilt-induced psychogenic pseudosyncope. *Neurology* 2013;**81**:752–758.
117. Blad H, Lamberts RJ, van Dijk GJ, Thijs RD. Tilt-induced vasovagal syncope and psychogenic pseudosyncope: Overlapping clinical entities. *Neurology* 2015;**85**:2006–2010.
118. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, Carne X, Rius T, Mont L, Soler-Soler J. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:65–69.
119. Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donateo P, Oddone D, Puggioni E, Lolli G. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:2053–2059.
120. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;**106**:1684–1689.
121. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, Wieling W, PC Trial Investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1652–1657.
122. Deharo JC, Jegou C, Lanteaume A, Djiane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or adenosine triphosphate test. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:587–593.
123. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Grovale N, De Santo T, Vardas P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;**27**:2232–2239.
124. Flevari P, Leftheriotis D, Kombozozos C, Fountoulaki K, Dargès N, Theodorakis G, Kremastinos D. Recurrent vasovagal syncope: comparison between clomipramine and nitroglycerin as drug challenges during head-up tilt testing. *Eur Heart J* 2009;**30**:2249–2253.
125. Petersen ME, Williams TR, Gordon C, Chamberlain-Webber R, Sutton R. The normal response to prolonged passive head up tilt testing. *Heart* 2000;**84**:509–514.
126. Furukawa T, Maggi R, Solano A, Croci F, Brignole M. Effect of clinical triggers on positive responses to tilt-table testing potentiated with nitroglycerin or clomipramine. *Am J Cardiol* 2011;**107**:1693–1697.
127. Petix NR, Del Rosso A, Furlan R, Guaragnaccia V, Zipoli A. Nitrate-potentiated head-up tilt testing (HUT) has a low diagnostic yield in patients with likely vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;**37**:164–172.
128. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, Lolli G, Oddone D, Dinelli M, Mureddu R. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995;**76**:267–272.
129. Ungar A, Sgobino P, Russo V, Vitale E, Sutton R, Melissano D, Beiras X, Bottoni N, Ebert HH, Gulizia M, Jorfida M, Moya A, Andresen D, Grovale N, Brignole M, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Diagnosis of neurally mediated syncope at initial evaluation and with tilt table testing compared with that revealed by prolonged ECG monitoring. An analysis from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Heart* 2013;**99**:1825–1831.
130. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Raviele A, Oddone D, Lolli G, Bottoni N. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:1123–1129.
131. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia. An expression of tachycardia rate or vasomotor response? *Circulation* 1992;**85**:1064–1071.
132. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *Eur Heart J* 2014;**35**:2211–2212.
133. Taneja I, Marney A, Robertson D. Aortic stenosis and autonomic dysfunction: co-conspirators in syncope. *Am J Med Sci* 2004;**327**:281–283.
134. Thomson HL, Morris-Thurgood J, Atherton J, Frenneaux M. Reduced cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1377–1382.
135. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991;**68**:1032–1036.
136. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Lolli G, Oddone D, Dinelli M. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:1130–1134.
137. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:181–184.
138. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003;**42**:136–142.
139. Novak P. Assessment of sympathetic index from the Valsalva maneuver. *Neurology* 2011;**76**:2010–2016.
140. Fanciulli A, Strano S, Ndayisaba JP, Goebel G, Gioffre L, Rizzo M, Colosimo C, Caltagirone C, Poewe W, Wenning GK, Pontieri FE. Detecting nocturnal hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy: proposal of a decision-support algorithm. *J Neuro* 2014;**261**:1291–1299.
141. Jones PK, Gibbons CH. The role of autonomic testing in syncope. *Auton Neurosci* 2014;**184**:40–45.
142. Baschieri F, Calandra-Buonaura G, Doria A, Mastroianni F, Palareti A, Barletta G, Solieri L, Guaraldi P, Martinelli P, Cortelli P. Cardiovascular autonomic testing performed with a new integrated instrumental approach is useful in differentiating MSA-P from PD at an early stage. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;**21**:477–482.
143. Rocchi C, Pierantozzi M, Galati S, Chiaravalloti A, Pisani V, Prosperetti C, Lauretti B, Stampanoni Bassi M, Olivola E, Schillaci O, Stefani A. Autonomic function tests and MIBG in Parkinson's disease: correlation to disease duration and motor symptoms. *CNS Neurosci Ther* 2015;**21**:727–732.
144. Kim AJ, Frishman WH. Laughter-induced syncope. *Cardiol Rev* 2012;**20**:194–196.
145. Ndayisaba JP, Fanciulli A, Granata R, Duerr S, Hintringer F, Goebel G, Krismer F, Wenning GK. Sex and age effects on cardiovascular autonomic function in healthy adults. *Clin Auton Res* 2015;**25**:317–326.
146. Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S, Rossi G, Piaggese A. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003;**60**:1400–1404.
147. Struhal W, Javor A, Brunner C, Benesch T, Schmidt V, Vosko MR, Ransmayr G. The phoenix from the ashes: cardiovascular autonomic dysfunction in behavioral variant of frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis* 2014;**42**:1041–1046.
148. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilgic G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;**32**:1359–1366.
149. Schmidt C, Berg D, Herting, Prieur S, Junghanns S, Schweitzer K, Globas C, Schols L, Reichmann H, Ziemssen T. Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes. *Mov Disord* 2009;**24**:2136–2142.
150. Voichanski S, Grossman C, Leibowitz A, Peleg E, Koren-Morag N, Sharabi Y, Shamiss A, Grossman E. Orthostatic hypotension is associated with nocturnal change in systolic blood pressure. *Am J Hypertens* 2012;**25**:159–164.
151. Fanciulli A, Strano S, Colosimo C, Caltagirone C, Spalletta G, Pontieri FE. The potential prognostic role of cardiovascular autonomic failure in alpha-synucleinopathies. *Eur J Neurol* 2013;**20**:231–235.
152. Stuebner E, Vichayanrat E, Low DA, Mathias CJ, Isemann S, Haensch CA. Twenty-four hour non-invasive ambulatory blood pressure and heart rate monitoring in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2013;**4**:49.
153. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Is ambulatory blood pressure monitoring useful in patients with chronic autonomic failure? *Clin Auton Res* 2014;**24**:189–192.
154. Tannemaat MR, Thijs RD, van Dijk JG. Managing psychogenic pseudosyncope: facts and experiences. *Cardiol J* 2014;**21**:658–664.

155. Braune S, Auer A, Schulte-Monting J, Schwerbrock S, Lucking CH. Cardiovascular parameters: sensitivity to detect autonomic dysfunction and influence of age and sex in normal subjects. *Clin Auton Res* 1996;**6**:3–15.
156. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovascular function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997;**20**:1561–1568.
157. Barnett SR, Morin RJ, Kiely DK, Gagnon M, Azhar G, Knight EL, Nelson JC, Lipsitz LA. Effects of age and gender on autonomic control of blood pressure dynamics. *Hypertension* 1999;**33**:1195–1200.
158. Chiu DT, Shapiro NI, Sun BC, Mottley JL, Grossman SA. Are echocardiography, telemetry, ambulatory electrocardiography monitoring, and cardiac enzymes in emergency department patients presenting with syncope useful tests? A preliminary investigation. *J Emerg Med* 2014;**47**:113–118.
159. Benezet-Mazuecos J, Ibanez B, Rubio JM, Navarro F, Martin E, Romero J, Farre J. Utility of in-hospital cardiac remote telemetry in patients with unexplained syncope. *Europace* 2007;**9**:1196–1201.
160. Croci F, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N, Donato P. The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three syncope units. *Europace* 2002;**4**:351–355.
161. Bass EB, Curtiss EI, Arena VC, Hanusa BH, Cecchetti A, Karpf M, Kapoor WN. The duration of Holter monitoring in patients with syncope. Is 24 hours enough? *Arch Intern Med* 1990;**150**:1073–1078.
162. Rockx MA, Hoch JS, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Krahn AD. Is ambulatory monitoring for "community-acquired" syncope economically attractive? A cost-effectiveness analysis of a randomized trial of external loop recorders versus Holter monitoring. *Am Heart J* 2005;**150**:1065.
163. Kinlay S, Leitch JW, Neil A, Chapman BL, Hardy DB, Fletcher PJ. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations. A controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;**124**:16–20.
164. Bruining N, Caiani E, Chronaki C, Guzik P, van der Velde E, Task Force of the e-Cardiology Working. Acquisition and analysis of cardiovascular signals on smartphones: potential, pitfalls and perspectives: by the Task Force of the e-Cardiology Working Group of European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2014;**21**:4–13.
165. Waks JW, Fein AS, Das S. Wide complex tachycardia recorded with a smartphone cardiac rhythm monitor. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:437–439.
166. Locati ET, Moya A, Oliveira M, Tanner H, Willems R, Lunati M, Brignole M. External prolonged electrocardiogram monitoring in unexplained syncope and palpitations: results of the SYNARR-Flash study. *Europace* 2016;**18**:1265–1272.
167. Linzer M, Pritchett EL, Pontinen M, McCarthy E, Divine GW. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990;**66**:214–219.
168. Schuchert A, Maas R, Kretzschmar C, Behrens G, Kratzmann I, Meinertz T. Diagnostic yield of external electrocardiographic loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;**26**:1837–1840.
169. Drak-Hernaandez Y, Toquero-Ramos J, Fernaandez JM, Pe rez-Pereira E, Castro-Urda V, Fernaandez-Lozano I. Effectiveness and safety of remote monitoring of patients with an implantable loop recorder. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;**66**:943–948.
170. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, Ammirati F, Santini M, Ricci R, Giada F, Brignole M. Effectiveness of remote monitoring in the management of syncope and palpitations. *Europace* 2011;**13**:431–437.
171. Rothman SA, Laughlin JC, Seltzer J, Walia JS, Baman RI, Siouffi SY, Sangrigoli RM, Kowey PR. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multicenter randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:241–247.
172. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006;**27**:351–356.
173. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;**104**:46–51.
174. Da Costa A, Defaye P, Romeyer-Bouchard C, Roche F, Dauphinet V, Deharo JC, Jacon P, Lamaison D, Bathelemy JC, Isaak K, Laurent G. Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated syncope, bundle branch block and negative workup: a randomized multicentre prospective study. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;**106**:146–154.
175. Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, Taieb J, Galley D, Bru P, Maury P, Mabo P, Boveda S, Cellarier G, Anselme F, Kouakam C, Delarche N, Deharo JC, FRESH investigators. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). *Arch Cardiovasc Dis* 2014;**107**:546–552.
176. Sulke N, Sugihara C, Hong P, Patel N, Freemantle N. The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: the EaSyAS II trial. *Europace* 2016;**18**:912–918.
177. Edvardsson N, Garutti C, Rieger G, Linker NJ, PICTURE Study Investigators. Unexplained syncope: implications of age and gender on patient characteristics and evaluation, the diagnostic yield of an implantable loop recorder, and the subsequent treatment. *Clin Cardiol* 2014;**37**:618–625.
178. Edvardsson N, Wolff C, Tsintzos S, Rieger G, Linker NJ. Costs of unstructured investigation of unexplained syncope: insights from a micro-costing analysis of the observational PICTURE registry. *Europace* 2015;**17**:1141–1148.
179. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot E, Gasparini M, Braunschweig F, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Botto GL, EHRA Scientific Documents Committee. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;**11**:671–687.
180. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, Moya A, Botto G, Tercedor L, Migliorini R, Navarro X, International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2002;**105**:2741–2745.
181. Linker NJ, Voulgaraki D, Garutti C, Rieger G, Edvardsson N, PICTURE Study Investigators. Early versus delayed implantation of a loop recorder in patients with unexplained syncope—effects on care pathway and diagnostic yield. *Int J Cardiol* 2013;**170**:146–151.
182. Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, Mitro P, Mohii-Oskarsson A, Pasquie JL, Ramanna H, Schwertfeger F, Ventura R, Voulgaraki D, Garutti C, Stolt P, Linker NJ, PICTURE Study Investigators. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace* 2011;**13**:262–269.
183. Lacunza-Ruiz FJ, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Baron-Esquivias G, Ruiz-Granell R, Rivas-Gandara N, Gonzalez-Enriquez S, Leal-del-Ojo J, Arcocha-Torres MF, Perez-Villacastin J, Garcia-Heil N, Garcia-Alberola A. Implantable loop recorder allows an etiologic diagnosis in one-third of patients. Results of the Spanish reveal registry. *Circ J* 2013;**77**:2535–2541.
184. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;**27**:1085–1092.
185. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;**125**:2566–2571.
186. Brignole M, Ammirati F, Arabia F, Quartieri F, Tomaino M, Ungar A, Lunati M, Russo V, Del Rosso A, Gaggioli G, Syncope Unit Project (SUP) Two Investigators. Assessment of a standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope. *Eur Heart J* 2015;**36**:1529–1535.
187. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donato P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;**104**:2045–2050.
188. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, Del Rosso A, Bellver-Navarro A, Garcia-Sacristan J, Bortnik M, Mont L, Ruiz-Granell R, Navarro X, Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J* 2011;**32**:1535–1541.
189. Ho RT, Wicks T, Wyeth D, Nei M. Generalized tonic-clonic seizures detected by implantable loop recorder devices: diagnosing more than cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006;**3**:857–861.
190. Petkar S, Hamid T, Iddon P, Clifford A, Rice N, Claire R, McKee D, Curtis N, Cooper PN, Fitzpatrick AP. Prolonged implantable electrocardiographic monitoring indicates a high rate of misdiagnosis of epilepsy—REVISE study. *Europace* 2012;**14**:1653–1660.

191. Maggi R, Rafanelli M, Ceccofiglio A, Solari D, Brignole M, Ungar A. Additional diagnostic value of implantable loop recorder in patients with initial diagnosis of real or apparent transient loss of consciousness of uncertain origin. *Europace* 2014;**16**:1226–1230.
192. Armstrong VL, Lawson J, Kamper AM, Newton J, Kenny RA. The use of an implantable loop recorder in the investigation of unexplained syncope in older people. *Age Ageing* 2003;**32**:185–188.
193. Ryan DJ, Nick S, Colette SM, Roseanne K. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomised control trial (Safepace 2). *Heart* 2010;**96**:347–351.
194. Bhangu J, McMahon CG, Hall P, Bennett K, Rice C, Crean P, Sutton R, Kenny RA. Long-term cardiac monitoring in older adults with unexplained falls and syncope. *Heart* 2016;**102**:681–686.
195. Krahn AD, Klein GJ, Norris C, Yee R. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing. *Circulation* 1995;**92**:1819–1824.
196. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Reveal Investigators. *Circulation* 1999;**99**:406–410.
197. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Detection of asymptomatic arrhythmias in unexplained syncope. *Am Heart J* 2004;**148**:326–332.
198. Ermis C, Zhu AX, Pham S, Li JM, Guerrero M, Vrudney A, Hiltner L, Lu F, Sakaguchi S, Lurie KG, Benditt DG. Comparison of automatic and patient-activated arrhythmia recordings by implantable loop recorders in the evaluation of syncope. *Am J Cardiol* 2003;**92**:815–819.
199. Moya A, Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Garcia-Sacristan JF, Beiras X, Grovale N, Vardas P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Reproducibility of electrocardiographic findings in patients with suspected reflex neurally-mediated syncope. *Am J Cardiol* 2008;**102**:1518–1523.
200. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace* 2007;**9**:312–318.
201. Olmos C, Franco E, Suarez-Barrientos A, Fortuny E, Martin-Garcia A, Viliani D, Macaya C, Perez de Isla L. Wearable wireless remote monitoring system: an alternative for prolonged electrocardiographic monitoring. *Int J Cardiol* 2014;**172**:e43–44.
202. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, Botto G, Giada F, Cornacchia D, International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;**104**:1261–1267.
203. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, Fontana D, Brignole M. Additional diagnostic value of very prolonged observation by implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;**23**:67–71.
204. LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013;**54**:2005–2018.
205. Saal DP, Thijs RD, van Zwet EW, Bootsma M, Brignole M, Benditt DG, van Dijk JG. Temporal relationship of asystole to onset of transient loss of consciousness in tilt-induced reflex syncope. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2017;**3**:1592–1598.
206. Whittaker RG. Video telemetry: current concepts and recent advances. *Pract Neurol* 2015;**15**:445–450.
207. Goodwin E, Kandler RH, Alix JJ. The value of home video with ambulatory EEG: a prospective service review. *Seizure* 2014;**23**:480–482.
208. Stephenson J, Brenningstall G, Steer C, Kirkpatrick M, Horrocks I, Nechay A, Zuberi S. Anoxic-epileptic seizures: home video recordings of epileptic seizures induced by syncopes. *Epileptic Disord* 2004;**6**:15–19.
209. Linzer M, Yang EH, Estes NA III, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Diagnosing syncope. Part 2: Unexplained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;**127**:76–86.
210. Dhingra RC. Sinus node dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;**6**:1062–1069.
211. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia: a long-term follow-up study. *Ann Intern Med* 1979;**90**:24–29.
212. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, Boni L, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. *Am J Cardiol* 1998;**82**:1205–1209.
213. McNulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of “high-risk” bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;**307**:137–143.
214. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, Sauro G, D’Aulerio M, Carfora A, Rossi P. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. *G Ital Cardiol* 1984;**14**:768–773.
215. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol* 1994;**74**:1129–1132.
216. Kaul U, Dev V, Narula J, Malhotra AK, Talwar KK, Bhatia ML. Evaluation of patients with bundle branch block and “unexplained” syncope: a study based on comprehensive electrophysiologic testing and ajmaline stress. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;**11**:289–297.
217. Kalscheur MM, Donatoe P, Wenzke KE, Aste M, Oddone D, Solano A, Maggi R, Croci F, Page RL, Brignole M, Hamdan MH. Long-term outcome of patients with bifascicular block and unexplained syncope following cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;**39**:1126–1131.
218. Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, Prater SP, Mason JW. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. *Am Heart J* 1999;**137**:878–886.
219. Link MS, Kim KM, Homoud MK, Estes NA III, Wang PJ. Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary artery disease and a nondiagnostic electrophysiologic evaluation. *Am J Cardiol* 1999;**83**:1334–1337.
220. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, Zorzi A, Champagne J, Kostopoulou A, Yin X, Napolitano C, Milan DJ, Wilde A, Sacher F, Borggrefe M, Ellinor PT, Theodorakis G, Nault I, Corrado D, Watanabe I, Antzelevitch C, Allocca G, Priori SG, Lubitz SA. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation* 2016;**133**:622–630.
221. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;**50**:1316–1322.
222. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW Jr, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, Writing Committee to Develop Guidelines for the management of Patients With Supraventricular Arrhythmias. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 2003;**108**:1871–1909.
223. Pfister R, Hagemester J, Esser S, Hellmich M, Erdmann E, Schneider CA. NT-pro-BNP for diagnostic and prognostic evaluation in patients hospitalized for syncope. *Int J Cardiol* 2012;**155**:268–272.
224. Costantino G, Solbiati M, Casazza G, Bonzi M, Vago T, Montano N, McDermott D, Quinn J, Furlan R. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide increase as a marker for cardiac arrhythmia in patients with syncope. *Am J Cardiol* 2014;**113**:98–102.
225. Thiruganasambandamoorthy V, Ramaekers R, Rahman MO, Stiell IG, Sikora L, Kelly SL, Christ M, Claret PG, Reed MJ. Prognostic value of cardiac biomarkers in the risk stratification of syncope: a systematic review. *Intern Emerg Med* 2015;**10**:1003–1014.
226. Guieu R, Deharo JC, Ruf J, Mottola G, Kipson N, Bruzzese L, Gerolami V, Franceschi F, Ungar A, Tomaino M, Iori M, Brignole M. Adenosine and clinical forms of neurally-mediated syncope. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:204–205.
227. Flammang D, Church TR, De Roy L, Blanc JJ, Leroy J, Mairesse GH, Otmani A, Graux PJ, Frank R, Purnode P, ATP Multicenter Study. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation* 2012;**125**:31–36.
228. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, Gianfranchi L, Bartoletti A, Bottoni N, Lolli G, Oddone D, Del Rosso A, Pellinghelli G. Adenosine-induced atrioventricular

- block in patients with unexplained syncope: the diagnostic value of ATP testing. *Circulation* 1997;**96**:3921–3927.
229. Donato P, Brignole M, Menozzi C, Bottoni N, Alboni P, Dinelli M, Del Rosso A, Croci F, Oddone D, Solano A, Puggioni E. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:93–98.
230. Krishnan B, Patarroyo-Aponte M, Duprez D, Pritzker M, Missov E, Benditt DG. Orthostatic hypotension of unknown cause: unanticipated association with elevated circulating N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP). *Heart Rhythm* 2015;**12**:1287–1294.
231. Fedorowski A, Burri P, Struck J, Juul-Moller S, Melander O. Novel cardiovascular biomarkers in unexplained syncopal attacks: the SYSTEMA cohort. *J Intern Med* 2013;**273**:359–367.
232. Li H, Kem DC, Reim S, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Zillner C, Collier D, Liles C, Hill MA, Cunningham MW, Aston CE, Yu X. Agonistic autoantibodies as vasodilators in orthostatic hypotension: a new mechanism. *Hypertension* 2012;**59**:402–408.
233. Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, Zillner C, Benbrook A, Reim S, Collier D, Hill MA, Raj SR, Okamoto LE, Cunningham MW, Aston CE, Kem DC. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000755.
234. Fedorowski A, Li H, Yu X, Koelsch KA, Harris VM, Liles C, Murphy TA, Quadri SMS, Scofield RH, Sutton R, Melander O, Kem DC. Antiadrenergic autoimmunity in postural tachycardia syndrome. *Europace* 2017;**19**:1211–1219.
235. Recchia D, Barzilai B. Echocardiography in the evaluation of patients with syncope. *J Gen Intern Med* 1995;**10**:649–655.
236. Sarasin FP, Junod AF, Carballo D, Slama S, Unger PF, Louis-Simonet M. Role of echocardiography in the evaluation of syncope: a prospective study. *Heart* 2002;**88**:363–367.
237. Hoegholm A, Clementsen P, Mortensen SA. Syncope due to right atrial thromboembolism: diagnostic importance of two-dimensional echocardiography. *Acta Cardiol* 1987;**42**:469–473.
238. Omran H, Fehske W, Rabahieh R, Hagendorff A, Pizzulli L, Zirbes M, Luderitz B. Valvular aortic stenosis: risk of syncope. *J Heart Valve Dis* 1996;**5**:31–34.
239. Bogaert AM, De Scheerder I, Colardyn F. Successful treatment of aortic rupture presenting as a syncope: the role of echocardiography in diagnosis. *Int J Cardiol* 1987;**16**:212–214.
240. Acikel M, Yekeler I, Ates A, Erkut B. A giant left atrial myxoma: an unusual cause of syncope and cerebral emboli. *Int J Cardiol* 2004;**94**:325–326.
241. Nogueira DC, Bontempo D, Menardi AC, Vicente WV, Ribeiro PJ, Evora PR. Left atrial myxoma as the cause of syncope in an adolescent. *Arq Bras Cardiol* 2003;**81**:206–209, 202–205.
242. Sinha AK, Singh BP. LA myxoma presenting as recurrent syncope. *Indian Heart J* 2013;**65**:643.
243. Rahman MS, Michael H. A rare presentation of chest pain and syncope: massive right atrial myxoma. *Postgrad Med J* 2012;**88**:671–672.
244. Han H, Li Y, Guo S, Yu X. Right atrial myxoma-induced syncope. *Postgrad Med J* 2011;**87**:438–439.
245. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2733–2779.
246. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, Nistri S, Cecchi F, Udelson JE, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;**114**:2232–2239.
247. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, Ward D, Kohli SK, Page SP, Demetrescu C, Sevdalis E, Keren A, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;**94**:1288–1294.
248. Dimitrow PP, Bober M, Michalowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography* 2009;**26**:513–520.
249. Marwick TH, Nakatani S, Haluska B, Thomas JD, Lever HM. Provocation of latent left ventricular outflow tract gradients with amyl nitrite and exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;**75**:805–809.
250. Sneddon JF, Scalia G, Ward DE, McKenna WJ, Camm AJ, Frenneaux MP. Exercise induced vasodepressor syncope. *Br Heart J* 1994;**71**:554–557.
251. Sakaguchi S, Shultz JJ, Remole SC, Adler SW, Lurie KG, Benditt DG. Syncope associated with exercise, a manifestation of neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995;**75**:476–481.
252. Colivicchi F, Ammirati F, Biffi A, Verdile L, Pelliccia A, Santini M. Exercise-related syncope in young competitive athletes without evidence of structural heart disease. Clinical presentation and long-term outcome. *Eur Heart J* 2002;**23**:1125–1130.
253. Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS, Foster JR. Exercise-induced distal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1983;**2**:578–581.
254. Byrne JM, Marais HJ, Cheek GA. Exercise-induced complete heart block in a patient with chronic bifascicular block. *J Electrocardiol* 1994;**27**:339–342.
255. Aste M, Oddone D, Donato P, Solano A, Maggi R, Croci F, Solari D, Brignole M. Syncope in patients paced for atrioventricular block. *Europace* 2016;**18**:1735–1739.
256. Sumiyoshi M, Nakata Y, Yasuda M, Tokano T, Ogura S, Nakazato Y, Yamaguchi H. Clinical and electrophysiologic features of exercise-induced atrioventricular block. *Am Heart J* 1996;**132**:1277–1281.
257. Wissocq L, Ennezat PV, Mouquet F. Exercise-induced high-degree atrioventricular block. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;**102**:733–735.
258. Anderson LL, Dai D, Miller AL, Roe MT, Messenger JC, Wang TY. Percutaneous coronary intervention for older adults who present with syncope and coronary artery disease? Insights from the National Cardiovascular Data Registry. *Am Heart J* 2016;**176**:1–9.
259. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996;**75**:134–140.
260. Solari D, Tesi F, Unterhuber M, Gaggioli G, Ungar A, Tomaino M, Brignole M. Stop vasodepressor drugs in reflex syncope: a randomised controlled trial. *Heart* 2017;**103**:449–455.
261. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocca MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;**373**:2103–2116.
262. Brignole M, Menozzi C, Gaggioli G, Musso G, Foglia-Manzillo G, Mascioli G, Fradella G, Bottoni N, Mureddu R. Effects of long-term vasodilator therapy in patients with carotid sinus hypersensitivity. *Am Heart J* 1998;**136**:264–268.
263. Kim KH, Cho JG, Lee KO, Seo TJ, Shon CY, Lim SY, Yun KH, Sohn IS, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Kim W, Ahn YK, Jeong MH, Park JC, Kang JC. Usefulness of physical maneuvers for prevention of vasovagal syncope. *Circ J* 2005;**69**:1084–1088.
264. Tomaino M, Romeo C, Vitale E, Kus T, Moya A, van Dijk N, Giuli S, D'Ippolito G, Gentili A, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE 3) Investigators. Physical counter-pressure manoeuvres in preventing syncopal recurrence in patients older than 40 years with recurrent neurally mediated syncope: a controlled study from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3)†. *Europace* 2014;**16**:1515–1520.
265. 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**:1441–1446.
266. Zeng H, Ge K, Zhang W, Wang G, Guo L. The effect of orthostatic training in the prevention of vasovagal syncope and its influencing factors. *Int Heart J* 2008;**49**:707–712.
267. Jang WJ, Yim HR, Lee SH, Park SJ, Kim JS, On YK. Prognosis after tilt training in patients with recurrent vasovagal syncope. *Int J Cardiol* 2013;**168**:4264–4265.
268. Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, Del Rosso A, Santarone M, Raviele A, Brignole M. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004;**6**:199–204.
269. Kinay O, Yazici M, Nazli C, Acar G, Gedikli O, Altinbas A, Kahraman H, Dogan A, Ozaydin M, Tuzun N, Ergene O. Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope: effectiveness, patient compliance, and scheduling the frequency of training sessions. *Jpn Heart J* 2004;**45**:833–843.
270. On YK, Park J, Huh J, Kim JS. Is home orthostatic self-training effective in preventing neurally mediated syncope? *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;**30**:638–643.

271. Duygu H, Zoghi M, Turk U, Akyuz S, Ozerkan F, Akilli A, Erturk U, Onder R, Akin M. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope: a prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;**31**:592–596.
272. 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**:240–246.
273. Verheyden B, Liu J, van Dijk N, Westerhof BE, Reybrouck T, Aubert AE, Wieling W. Steep fall in cardiac output is main determinant of hypotension during drug-free and nitroglycerine-induced orthostatic vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2008;**5**:1695–1701.
274. Burklow TR, Moak JP, Bailey JJ, Makhlof FT. Neurally mediated cardiac syncope: autonomic modulation after normal saline infusion. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:2059–2066.
275. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, Morillo CA, Krahn AD, Medina E, Talajic M, Kus T, Seifer CM, Lelonek M, Klinghenben T, Parkash R, Ritchie D, McRae M, POST 2 Investigators. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1–9.
276. Salim MA, Di Sessa TG. Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:484–488.
277. Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C, Moya A. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999;**99**:1452–1457.
278. Izovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology* 2014;**83**:1170–1177.
279. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sanchez A, Pena G, Moro C. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:554–559.
280. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klinghenben T, Krahn A, Morillo C, Talajic M, Ku T, Fouad-Tarazi F, Ritchie D, Koshman ML, POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;**113**:1164–1170.
281. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1227–1230.
282. Theodorakis GN, Markianos M, Zarvalis E, Livanis EG, Flevari P, Kremastinos DT. Provocation of neurocardiogenic syncope by clomipramine administration during the head-up tilt test in vasovagal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:174–178.
283. Marquez MF, Urias-Medina K, Gomez-Flores J, Sobrino A, Sotomayor-Gonzalez A, Gonzalez-Hermosillo A, Cardenas M. [Comparison of metoprolol vs clonazepam as a first treatment choice among patients with neurocardiogenic syncope]. *Gac Med Mex* 2008;**144**:503–507.
284. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Use of octreotide in the treatment of refractory orthostatic intolerance. *Am J Ther* 2012;**19**:7–10.
285. Brignole M, Solari D, Iori M, Bottoni N, Guieu R, Deharo JC. Efficacy of theophylline in patients affected by low adenosine syncope. *Heart Rhythm* 2016;**13**:1151–1154.
286. Brignole M, Guieu R, Tomaino M, Iori M, Ungar A, Bertolone C, Unterhuber M, Bottoni N, Tesi F, Claude Deharo J. Mechanism of syncope without prodromes with normal heart and normal electrocardiogram. *Heart Rhythm* 2017;**14**:234–239.
287. Vaddadi G, Guo L, Esler M, Socratous F, Schlaich M, Chopra R, Eikelis N, Lambert G, Trauer T, Lambert E. Recurrent postural vasovagal syncope: sympathetic nervous system phenotypes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;**4**:711–718.
288. Schroeder C, Birkenfeld AL, Mayer AF, Tank J, Diedrich A, Luft FC, Jordan J. Norepinephrine transporter inhibition prevents tilt-induced pre-syncope. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:516–522.
289. Sheldon RS, Ritchie D, McRae M, Raj S. Norepinephrine transport inhibition for treatment of vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;**24**:799–803.
290. Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, Lobo TJ, Pachon JC, Santillana TG. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace* 2011;**13**:1231–1242.
291. Aksu T, Gu. ler TE, Bozyel S, Ozcan EK, Yalin K, Mutluer FO. Cardioneuroablation in the treatment of neurally mediated reflex syncope: a review of the current literature. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017;**45**:33–41.
292. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, Tomaino M, Quartieri F, Rafanelli M, Del Rosso A, Rita Vecchi M, Russo V, Gaggioli G, Syncope Unit Project 2 (SUP 2) investigators. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. *Europace* 2016;**18**:1427–1433.
293. Brignole M, Menozzi C. The natural history of carotid sinus syncope and the effect of cardiac pacing. *Europace* 2011;**13**:462–464.
294. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;**34**:2281–2329.
295. Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C, Devoto G, Oddone D, Gianfranchi L, Gostoli E, Bottoni N, Lolli G. A positive response to head-up tilt testing predicts syncopal recurrence in carotid sinus syndrome patients with permanent pacemakers. *Am J Cardiol* 1995;**76**:720–722.
296. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:16–20.
297. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;**102**:294–299.
298. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;**104**:52–57.
299. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M, VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;**289**:2224–2229.
300. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M, Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The Vasovagal Syncope and Pacing Trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;**25**:1741–1748.
301. Sud S, Massel D, Klein GJ, Leong-Sit P, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Krahn AD. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. *Am J Med* 2007;**120**:54–62.
302. Brignole M, Donato P, Tomaino M, Massa R, Iori M, Beiras X, Moya A, Kus T, Deharo JC, Giuli S, Gentili A, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative: an analysis from the third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:10–16.
303. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Ruiz-Granell R, Lacunza-Ruiz J, Garcia-Civera R, Gutierrez-Carretero E, Romero-Garrido R. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1720–1728.
304. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ, Reid J, Mueller KJ, Murphy TJ. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 1984;**53**:1034–1040.
305. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;**11**:1902–1910.
306. Sutton R. Pacing in patients with carotid sinus and vasovagal syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;**12**:1260–1263.
307. Palmisano P, Dell'Era G, Russo V, Zaccaria M, Mangia R, Bortnik M, De Vecchi F, Giubertoni A, Patti F, Magnani A, Nigro G, Rago A, Occhetta E, Accogli M. Effects of closed-loop stimulation vs. DDD pacing on haemodynamic variations and occurrence of syncope induced by head-up tilt test in older patients with refractory cardioinhibitory vasovagal syncope: the Tilt test-Induced REsponse in Closed-loop Stimulation multicentre, prospective,

- single blind, randomized study. *Europace*; doi:10.1093/europace/eux015. Published online ahead of print 12 April 2017.
308. Russo V, Rago A, Papa AA, Golino P, Calabro R, Russo MG, Nigro G. The effect of dual-chamber closed-loop stimulation on syncope recurrence in healthy patients with tilt-induced vasovagal cardioinhibitory syncope: a prospective, randomised, single-blind, crossover study. *Heart* 2013;**99**: 1609–1613.
 309. Brignole M, Deharo JC, Menozzi C, Moya A, Sutton R, Tomaino M, Ungar A. The benefit of pacemaker therapy in patients with neurally-mediated syncope and documented asystole: a meta-analysis of implantable loop recorder studies. *Europace*; doi:10.1093/europace/eux321. Published online ahead of print 15 December 2017.
 310. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension* 2004;**43**:809–813.
 311. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, Hainsworth R. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* 2002;**106**:2806–2811.
 312. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Blood pressure lowering therapy in older people: does it really cause postural hypotension or falls? *Postgrad Med* 2015;**127**:186–193.
 313. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH, Breteler MM, Witteman JC. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc* 2008;**56**:1816–1820.
 314. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing* 2010;**39**:51–56.
 315. Valbusa F, Labat C, Salvi P, Vivian ME, Hanon O, Benetos A, PARTAGE investigators. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *J Hypertens* 2012;**30**:53–60.
 316. Romero-Ortuno R, O'Connell MD, Finucane C, Soraghan C, Fan CW, Kenny RA. Insights into the clinical management of the syndrome of supine hypertension–orthostatic hypotension (SH-OH): the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *BMC Geriatr* 2013;**13**:73.
 317. Canney M, O'Connell MD, Murphy CM, O'Leary N, Little MA, O'Seaghda CM, Kenny RA. Single agent antihypertensive therapy and orthostatic blood pressure behaviour in older adults using beat-to-beat measurements: the Irish Longitudinal Study on Ageing. *PLoS One* 2016;**11**:e0146156.
 318. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Corradi L, Lazzari P, Preti P, Derosa G. Efficacy and safety of two treatment combinations of hypertension in very elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;**48**:401–405.
 319. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet* 1992;**339**:897–898.
 320. Smit AA, Wieling W, Fujimura J, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Akariou M, Karemaker JM, Low PA. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction. *Clin Auton Res* 2004;**14**:167–175.
 321. Fanciulli A, Goebel G, Metzler B, Sprenger F, Poewe W, Wenning GK, Seppi K. Elastic abdominal binders attenuate orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Dis Clin Practice* 2015;**3**:156–160.
 322. Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med* 1992;**232**:139–145.
 323. Omboni S, Smit AA, van Lieshout JJ, Settels JJ, Langewouters GJ, Wieling W. Mechanisms underlying the impairment in orthostatic tolerance after nocturnal recumbency in patients with autonomic failure. *Clin Sci (Lond)* 2001;**101**: 609–618.
 324. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993;**95**:38–48.
 325. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA* 1997;**277**: 046–1051.
 326. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, Low PA. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998;**51**:120–124.
 327. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling 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.
 328. Finke J, Sagemuller I. [Fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension: ophthalmodynamography during standing(author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1975;**100**:1790–1792.
 329. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, Mauney J, Feirtag M, Mathias CJ, NOH301 Investigators. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology* 2014;**83**:328–335.
 330. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord* 2015;**30**:646–654.
 331. Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, Low P, Hewitt LA, Kaufmann H, Droxidopa 302 Investigators. Randomized withdrawal study of patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension responsive to droxidopa. *Hypertension* 2015;**65**:101–107.
 332. Hauser RA, Hewitt LA, Isaacson S. Droxidopa in patients with neurogenic orthostatic hypotension associated with Parkinson's disease (NOH306A). *J Parkinsons Dis* 2014;**4**:57–65.
 333. Elgebaly A, Abdelazeim B, Mattar O, Gadelkarim M, Salah R, Negida A. Meta-analysis of the safety and efficacy of droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2016;**26**:171–180.
 334. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G, Cappato R. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation* 1997;**96**:260–266.
 335. Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. *Acta Med Scand* 1979;**206**:153–159.
 336. Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med Scand* 1975;**198**:341–347.
 337. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J* 1981;**2**:455–459.
 338. Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K, Yonekura H, Hirano K, Endoh R, Koike S, Kawa S, Furuta S, Homma T. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among un paced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;**11**:1575–1583.
 339. Sgarbossa EB, Pinski SL, Jaeger FJ, Trohman RG, Maloney JD. Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;**15**:2055–2060.
 340. Ng Kam Chuen MJ, Kirkfeldt RE, Andersen HR, Nielsen JC. Syncope in paced patients with sick sinus syndrome from the DANPACE trial: incidence, predictors and prognostic implication. *Heart* 2014;**100**:842–847.
 341. Langenfeld H, Grimm W, Maisch B, Kochsiek K. Course of symptoms and spontaneous ECG in pacemaker patients: a 5-year follow-up study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;**11**:2198–2206.
 342. Donato P, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N, Croci F. A standardized conventional evaluation of the mechanism of syncope in patients with bundle branch block. *Europace* 2002;**4**:357–360.
 343. Azocar D, Ruiz-Granell R, Ferrero A, Martinez-Brotos A, Izquierdo M, Dominguez E, Palau P, Morell S, Garcia-Civera R. Syncope and bundle branch block. Diagnostic yield of a stepped use of electrophysiology study and implantable loop recorders. *Rev Esp Cardiol* 2011;**64**:213–219.
 344. Santini M, Castro A, Giada F, Ricci R, Inama G, Gaggioli G, Calo L, Orzi S, Viscusi M, Chiodi L, Bartoletti A, Foglia-Manzillo G, Ammirati F, Loricchio ML, Pedrinazzi C, Turreni F, Gasparini G, Accardi F, Raciti G, Raviele A. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:101–107.
 345. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, Astrom H, Rosenqvist M. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:1508–1515.
 346. Morady F, Higgins J, Peters RW, Schwartz AB, Shen EN, Bhandari A, Scheinman MM, Saue MJ. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1984;**54**:587–591.
 347. Tabrizi F, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Englund A. Long-term prognosis in patients with bifascicular block—the predictive value of noninvasive and invasive assessment. *J Intern Med* 2006;**260**:31–38.

348. Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, Aonuma K, Shoda M, Kutyifa V, Ruwald AC, McNitt S, Zareba W, Moss AJ. Syncope in high-risk cardiomyopathy patients with implantable defibrillators: frequency, risk factors, mechanisms, and association with mortality: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial-reduce inappropriate therapy (MADIT-RIT) study. *Circulation* 2014;**129**:545–552.
349. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Djalalo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Iesaka Y, Mabo P, Haissaguerre M. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation* 2013;**128**:1739–1747.
350. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;**35**:2010–2020.
351. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R, Piccini JP, Dalal D, Santini M, Buja G, Iliceto S, Estes NA III, Wichter T, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;**122**:1144–1152.
352. Liu JF, Jons C, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Qi M, Zareba W, Robinson JL, Barshesht A, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent M, Zhang L, Goldenberg I, International Long QT Syndrome Registry. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:941–950.
353. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde AA. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;**121**:635–643.
354. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Cocco F, Estes NA, Barilla CS, Biagini E, Quarta G, Conte MR, Bruzzi P, Maron BJ. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;**119**:1703–1710.
355. Conte G, Seira J, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, Di Giovanni G, La Meir M, Wellens F, Czaplá J, Wauters K, Levinstein M, Saitoh Y, Irfan G, Julia J, Pappaert G, Brugada P. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:879–888.
356. Olde Nordkamp LR, Vink AS, Wilde AA, de Lange FJ, de Jong JS, Wieling W, van Dijk N, Tan HL. Syncope in Brugada syndrome: prevalence, clinical significance, and clues from history taking to distinguish arrhythmic from nonarrhythmic causes. *Heart Rhythm* 2015;**12**:367–375.
357. Olde Nordkamp LR, Wilde AA, Tijssen JG, Knops RE, van Dessel PF, de Groot JR. The ICD for primary prevention in patients with inherited cardiac diseases: indications, use, and outcome: a comparison with secondary prevention. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:91–100.
358. Spezzacatene A, Sinagra G, Merlo M, Barbati G, Graw SL, Brun F, Slavov D, Di Lenarda A, Salcedo EE, Towbin JA, Saffitz JE, Marcus FI, Zareba W, Taylor MR, Mestroni L, Familial Cardiomyopathy Registry. Arrhythmogenic Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: Natural History and Predictors of Life-Threatening Arrhythmias. *J Am Heart Assoc* 2015;**4**:e002149.
359. Russo AM, Verdino R, Schorr C, Nicholas M, Dias D, Hsia H, Callans D, Marchlinski FE. Occurrence of implantable defibrillator events in patients with syncope and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;**88**:1444–1446, A1449.
360. Phang RS, Kang D, Tighiouart H, Estes NA III, Link MS. High risk of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy presenting with syncope. *Am J Cardiol* 2006;**97**:416–420.
361. Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, Birnie E, Bonsel GJ, Elliott PM, Wilde AA. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace* 2010;**12**:313–321.
362. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Baucé B, Basso C, Bruckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA III, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;**36**:3227–3237.
363. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, Dalal D, Tedford R, Russell SD, Abraham T, Tandri H, Judge DP, Calkins H. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1485–1496.
364. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, Liu J, McNitt S, Zareba W, Qi M, Robinson JL. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:783–788.
365. Giustetto C, Cerrato N, Ruffino E, Gribaudo E, Scrocco C, Barbonaglia L, Bianchi F, Bortnik M, Rossetti G, Carvalho P, Riccardi R, Castagno D, Anselmino M, Bergamasco L, Gaita F. Etiological diagnosis, prognostic significance and role of electrophysiological study in patients with Brugada ECG and syncope. *Int J Cardiol* 2017;**241**:188–193.
366. Kubala M, Aissou L, Traulle S, Gugenheim AL, Hermida JS. Use of implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome and suspected risk of ventricular arrhythmia. *Europace* 2012;**14**:898–902.
367. Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, Calo L, Proclemer A, Marziali M, Rebellato L, Berton G, Coro L, Sitta N. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011;**32**:169–176.
368. Maury P, Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Raczka F, Pasquie JL, Duparc A, Mondoly P, Cardin C, Delay M, Derval N, Chatel S, Bongard V, Sadron M, Denis A, Davy JM, Hocini M, Jais P, Jesel L, Haissaguerre M, Probst V. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1384–1389.
369. Maury P, Sacher F, Gourraud JB, Pasquie JL, Raczka F, Bongard V, Duparc A, Mondoly P, Sadron M, Chatel S, Derval N, Denis A, Cardin C, Davy JM, Hocini M, Jais P, Jesel L, Carrie D, Galinier M, Haissaguerre M, Probst V, Rollin A. Increased Tpeak-Tend interval is highly and independently related to arrhythmic events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2015;**12**:2469–2476.
370. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Zipes DP, Wu J. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008;**118**:1697–1704.
371. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:37–45.
372. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory, and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med* 1993;**95**:203–208.
373. Ungar A, Mussi C, Del Rosso A, Noro G, Abete P, Ghirelli L, Cellai T, Landi A, Salvioli G, Rengo F, Marchionni N, Masotti G, Italian Group for the Study of Syncope in the Elderly. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc* 2006;**54**:1531–1536.
374. Galizia G, Abete P, Mussi C, Noro G, Morrione A, Langellotto A, Landi A, Cacciatore F, Masotti G, Rengo F, Marchionni N, Ungar A. Role of early symptoms in assessment of syncope in elderly people: results from the Italian group for the study of syncope in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2009;**57**:18–23.
375. Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Dekker LR, Stam J, Reitsma JB, Wieling W. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2008;**18**:127–133.
376. Bhangu JS, King-Kallimanis B, Cunningham C, Kenny RA. The relationship between syncope, depression and anti-depressant use in older adults. *Age Ageing* 2014;**43**:502–509.
377. Jansen S, Frewen J, Finucane C, de Rooij SE, van der Velde N, Kenny RA. AF is associated with self-reported syncope and falls in a general population cohort. *Age Ageing* 2015;**44**:598–603.
378. Jansen S, Kenny RA, de Rooij SE, van der Velde N. Self-reported cardiovascular conditions are associated with falls and syncope in community-dwelling older adults. *Age Ageing* 2015;**44**:525–529.
379. Aronow WS. Heart disease and aging. *Med Clin North Am* 2006;**90**:849–862.
380. Jansen S, Bhangu J, de Rooij S, Daams J, Kenny RA, van der Velde N. The Association of Cardiovascular Disorders and Falls: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2016;**17**:193–199.

381. van der Velde N, van den Meiracker AH, Pols HA, Stricker BH, van der Cammen TJ. Withdrawal of fall-risk-increasing drugs in older persons: effect on tilt-table test outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2007;**55**:734–739.
382. Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, Hansen CM, Nume AK, Vinther M, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen J, Gislason GH. Comparison of incidence, predictors, and the impact of co-morbidity and polypharmacy on the risk of recurrent syncope in patients <85 versus >=85 years of age. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1610–1615.
383. Mossello E, Pieracciolli M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V, Tonon E, Cavallini MC, Baroncini C, Di Bari M, Baldasseroni S, Cantini C, Biagini CA, Marchionni N, Ungar A. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:578–585.
384. McLachlan CY, Yi M, Ling A, Jardine DL. Adverse drug events are a major cause of acute medical admission. *Intern Med J* 2014;**44**:633–638.
385. Ungar A, Mussi C, Ceccofoglio A, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Martone AM, Guadagno L, Noro G, Ghidoni G, Rafanelli M, Marchionni N, Abete P. Etiology of syncope and unexplained falls in elderly adults with Dementia: Syncope and Dementia (SYD) study. *J Am Geriatr Soc* 2016;**64**:1567–1573.
386. Ryan DJ, Harbison JA, Meaney JF, Rice CP, King-Kallimanis B, Kenny RA. Syncope causes transient focal neurological symptoms. *QJM* 2015;**108**:711–718.
387. Parry SW, Kenny RA. Drop attacks in older adults: systematic assessment has a high diagnostic yield. *J Am Geriatr Soc* 2005;**53**:74–78.
388. Parry SW, Steen IN, Baptist M, Kenny RA. Amnesia for loss of consciousness in carotid sinus syndrome: implications for presentation with falls. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1840–1843.
389. O'Dwyer C, Bennett K, Langan Y, Fan CW, Kenny RA. Amnesia for loss of consciousness is common in vasovagal syncope. *Europace* 2011;**13**:1040–1045.
390. Rafanelli M, Ruffolo E, Chisciotti VM, Brunetti MA, Ceccofoglio A, Tesi F, Morrione A, Marchionni N, Ungar A. Clinical aspects and diagnostic relevance of neuroautonomic evaluation in patients with unexplained falls. *Aging Clin Exp Res* 2014;**26**:33–37.
391. Shaw FE, Bond J, Richardson DA, Dawson P, Steen IN, McKeith IG, Kenny RA. Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;**326**:73.
392. Frewen J, Finucane C, Savva GM, Boyle G, Kenny RA. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;**69**:878–885.
393. Robertson DA, Savva GM, Coen RF, Kenny RA. Cognitive function in the pre-frailty and frailty syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2014;**62**:2118–2124.
394. Frewen J, King-Kallimanis B, Boyle G, Kenny RA. Recent syncope and unexplained falls are associated with poor cognitive performance. *Age Ageing* 2015;**44**:282–286.
395. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment—a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev* 2013;**12**:840–851.
396. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:1491–1496.
397. Ungar A, Galizia G, Morrione A, Mussi C, Noro G, Ghirelli L, Masotti G, Rengo F, Marchionni N, Abete P. Two-year morbidity and mortality in elderly patients with syncope. *Age Ageing* 2011;**40**:696–702.
398. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, Savva GM, Soraghan CJ, Nolan H, Cronin H, Kenny RA. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation* 2014;**130**:1780–1789.
399. DiMario FJ Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001;**107**:265–269.
400. Vlahos AP, Kolettis TM. Family history of children and adolescents with neurocardiogenic syncope. *Pediatr Cardiol* 2008;**29**:227.
401. Vlahos AP, Tzoufi M, Katsouras CS, Barka T, Sionti I, Michalis LK, Liamopoulou A, Kolettis TM. Provocation of neurocardiogenic syncope during head-up tilt testing in children: comparison between isoproterenol and nitroglycerin. *Pediatrics* 2007;**119**:e419–425.
402. McLeod KA, Wilson N, Hewitt J, Norrie J, Stephenson JB. Cardiac pacing for severe childhood neurally mediated syncope with reflex anoxic seizures. *Heart* 1999;**82**:721–725.
403. Raj V, Rowe AA, Fleisch SB, Paranjape SY, Arain AM, Nicolson SE. Psychogenic pseudosyncope: diagnosis and management. *Auton Neurosci* 2014;**184**:66–72.
404. LaFrance WC Jr, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2013;**54**:53–67.
405. Saal DP, Overdijk MJ, Thijs RD, van Vliet IM, van Dijk JG. Long-term follow-up of psychogenic pseudosyncope. *Neurology* 2016;**87**:2214–2219.
406. LaFrance WC Jr, Baird GL, Barry JJ, Blum AS, Frank Webb A, Keitner GI, Machan JT, Miller I, Szaflarski JP, NES Treatment Trial (NEST-T) Consortium. Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014;**71**:997–1005.
407. Benbadis SR, Chichkova R. Psychogenic pseudosyncope: an underestimated and provable diagnosis. *Epilepsy Behav* 2006;**9**:106–110.
408. Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2012;**11**:361–368.
409. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord* 2012;**27**:608–616.
410. Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991;**238**:39–43.
411. Benbadis SR, Wolgumuth BR, Goren H, Brenner S, Fouad-Tarazi F. Value of tongue biting in the diagnosis of seizures. *Arch Intern Med* 1995;**155**:2346–2349.
412. van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;**87**:69–74.
413. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrel M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004;**364**:2212–2219.
414. Benditt DG, van Dijk G, Thijs RD. Ictal asystole: life-threatening vagal storm or a benign seizure self-termination mechanism? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:11–14.
415. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, Von Oertzen J, Elger CE. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003;**44**:179–185.
416. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, Locatelli ER, Burgess RC, Dinner DS, Foldvary-Schaefer N. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology* 2007;**69**:434–441.
417. Ghearing GR, Munger TM, Jaffe AS, Benarroch EE, Britton JW. Clinical cues for detecting ictal asystole. *Clin Auton Res* 2007;**17**:221–226.
418. Bestawros M, Darbar D, Arain A, Abou-Khalil B, Plummer D, Dupont WD, Raj SR. Ictal asystole and ictal syncope: insights into clinical management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:159–164.
419. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 2012;**53**:253–257.
420. Lamberts RJ, Blom MT, Wassenaar M, Bardai A, Leijten FS, de Haan GJ, Sander JW, Thijs RD, Tan HL. Sudden cardiac arrest in people with epilepsy in the community: Circumstances and risk factors. *Neurology* 2015;**85**:212–218.
421. Horrocks IA, Nechay A, Stephenson JB, Zuberi SM. Anoxic-epileptic seizures: observational study of epileptic seizures induced by syncopes. *Arch Dis Child* 2005;**90**:1283–1287.
422. Hennerici M, Klemm C, Rautenberg W. The subclavian steal phenomenon: a common vascular disorder with rare neurologic deficits. *Neurology* 1988;**38**:669–673.
423. Melgar MA, Weinand ME. Thyrocervical trunk-external carotid artery bypass for positional cerebral ischemia due to common carotid artery occlusion. Report of three cases. *Neurosurg Focus* 2003;**14**:e7.
424. Dobkin BH. Orthostatic hypotension as a risk factor for symptomatic occlusive cerebrovascular disease. *Neurology* 1989;**39**:30–34.
425. Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med* 2005;**352**:2618–2626.
426. Thijs RD, Kruit MC, van Buchem MA, Ferrari MD, Launer LJ, van Dijk JG. Syncope in migraine: the population-based CAMERA study. *Neurology* 2006;**66**:1034–1037.
427. Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, Donjacour CE, van Mierlo P, Lammers GJ. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med* 2011;**12**:12–18.
428. Stevens DL, Matthews WB. Cryptogenic drop attacks: an affliction of women. *Br Med J* 1973;**1**:439–442.
429. Fanciulli A, Indelicato E, Wenning GK. Autonomic history taking and key symptoms: where is the autonomic disease? In: A Fanciulli et al (eds). *Bedside Approach to Autonomic Disorders A Clinical Tutor*. Cham: Springer Verlag; 2017, 15–36.

430. Abubakr A, Wambacq I. The diagnostic value of EEGs in patients with syncope. *Epilepsy Behav* 2005;**6**:433–434.
431. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008;**358**:615–624.
432. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998;**50**:652–657.
433. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000;**343**:847–855.
434. McKeon A, Lennon VA, Lachance DH, Fealey RD, Pittock SJ. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibody: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Arch Neurol* 2009;**66**:735–741.
435. Dantas FG, Cavalcanti AP, Rodrigues Maciel BD, Ribeiro CD, Napy Charara GC, Lopes JM, Martins Filho PF, Junior LA. The role of EEG in patients with syncope. *J Clin Neurophysiol* 2012;**29**:55–57.
436. Kapoor WN, Karpf M, Maher Y, Miller RA, Levey GS. Syncope of unknown origin. The need for a more cost-effective approach to its diagnosis evaluation. *JAMA* 1982;**247**:2687–2691.
437. Farwell DJ, Sulke AN. Does the use of a syncope diagnostic protocol improve the investigation and management of syncope? *Heart* 2004;**90**: 52–58.
438. Mendu ML, McAvay G, Lampert R, Stoehr J, Tinetti ME. Yield of diagnostic tests in evaluating syncopal episodes in older patients. *Arch Intern Med* 2009;**169**:1299–1305.
439. Schnipper JL, Ackerman RH, Krier JB, Honour M. Diagnostic yield and utility of neurovascular ultrasonography in the evaluation of patients with syncope. *Mayo Clin Proc* 2005;**80**:480–488.
440. Kadian-Dodov D, Papolos A, Olin JW. Diagnostic utility of carotid artery duplex ultrasonography in the evaluation of syncope: a good test ordered for the wrong reason. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:621–625.

