

Medical sciences (2019) 1–10



Syncope: definition, risk stratification, main principles of diagnosis and treatment

Džiugas Krečkauskas¹, Rita Norvilaitė², Andrius Klimašauskas^{1,3}

¹Vilnius University, faculty of medicine

²Lithuanian University of Health Sciences, faculty of medicine

³Vilnius University Hospital, Santaros clinics

ABSTRACT

Syncope is one of the most common reasons for emergency department and urgent care clinic visits. Recognizing its clinical characteristics and identifying etiology is necessary for accurate diagnosis and successful treatment. This article reviews crucial principles of syncope's diagnosis and treatment according to the latest 2018 European Society of Cardiology recommendations.

Keywords: syncope, transient loss of consciousness, risk stratification.

Sinkopė: apibrėžimas, rizikos vertinimas, svarbiausi diagnostikos ir gydymo principai

Džiugas Krečkauskas¹, Rita Norvilaitė², Andrius Klimašauskas^{1,3}

¹*Vilnius University, faculty of medicine*

²*Lithuanian University of Health Sciences, faculty of medicine*

³*Vilnius University Hospital Santaros Klinikos*

SANTRAUKA

Sinkopė yra viena iš dažniausių priežasčių, dėl kurios pacientai kreipiasi į skubios pagalbos skyrių. Klinikinių sinkopės požymių atpažinimas, priežasties nustatymas yra būtinas tiksliai diagnozei, sėkmingam pacientų gydymui. Šio straipsnio tikslas apžvelgti svarbiausius sinkopių diagnostikos ir gydymo principus remiantis naujausiomis 2018 m. Europos kardiologų draugijos rekomendacijomis.

Reikšminiai žodžiai: sinkopė, trumpalaikis sąmonės netekimo epizodas, rizikos vertinimas.

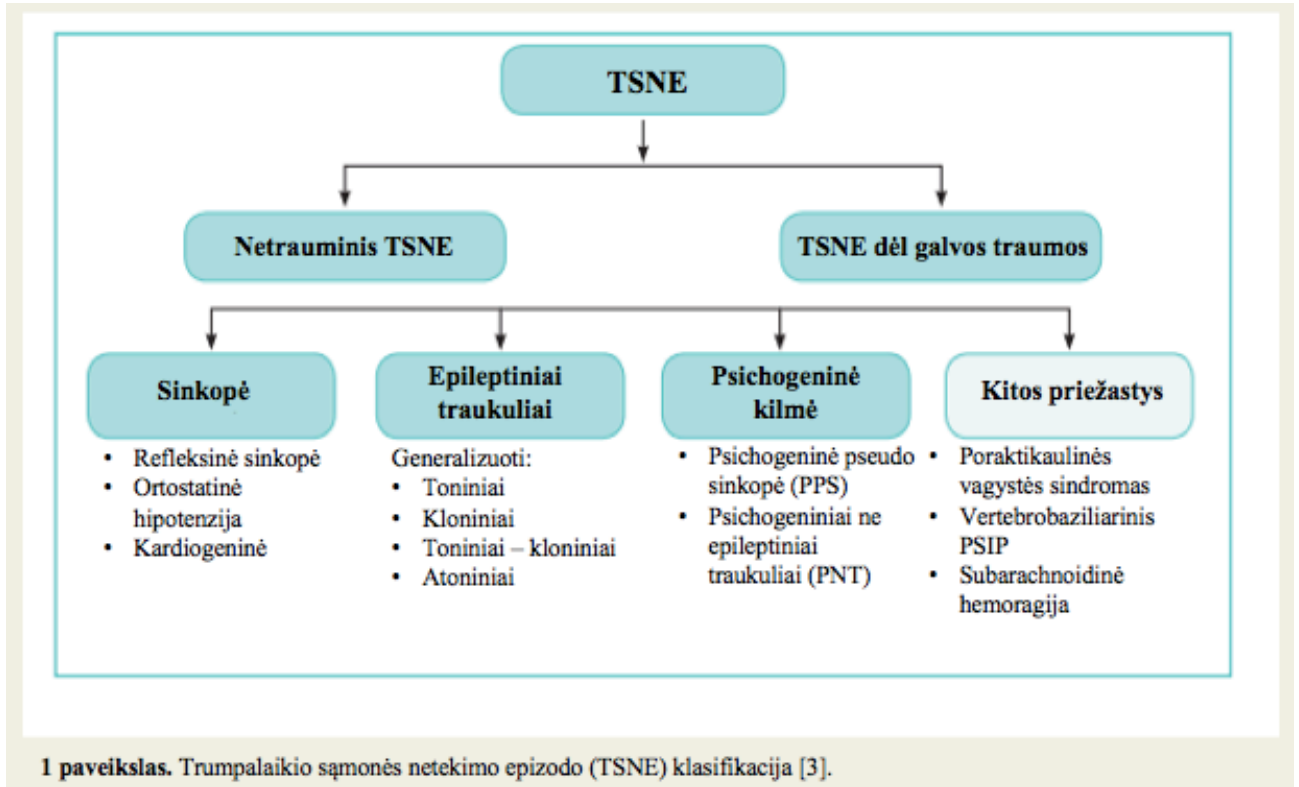
Įvadas

Sinkopė – tai trumpalaikis sąmonės netekimo epizodas (TSNE) dėl staigios autonominės nervų sistemos disfunkcijos ir galvos smegenų hipoperfuzijos [1]. Jos metu pacientas staiga netenka sąmonės, nereaguoja į aplinkos dirgiklius, spontaniškai atsigauna, tačiau neprisimena buvusio įvykio [3]. Tai dažnai pasireiškiantis sindromas bendrojoje žmonių populiacijoje. Vidutiniškai vienas trečdalis pacientų per savo gyvenimą patiria bent vieną sinkopės epizodą. Nustatyta, kad 3-5% visų kreipimūsi į skubios pagalbos skyrių ir 1-6% hospitalizacijų priežastis yra sinkopė [2]. Nepaisant to, dauguma sinkopių yra gerybinės kilmės, tačiau jų metų reikšmingai didėja griuvimų ir susižalojimų rizika. Tai gali reikšmingai pabloginti pacientų gyvenimo kokybę. Klinikinių sinkopės požymių

atpažinimas, priežasties nustatymas yra būtinas tiksliai diagnozei, sėkmingam ligonių gydymui [1]. Tai svarbu siekiant sumažinti sinkopių pasikartojimo ir gyvenimo kokybę bloginančių išeičių riziką, nereikalingų hospitalizacijų skaičių ir perteklinių diagnostinių metodų naudojimą [3].

Klasifikacija ir patofiziologija

Remiantis naujausiomis Europos kardiologų draugijos rekomendacijomis, TSNE yra skirstomas į dvi dideles grupes - TSNE dėl galvos traumos ir TSNE be galvos traumos. Klasifikuojama remiantis patofiziologiniu mechanizmu: sinkopė dėl galvos smegenų hipoperfuzijos, epilepsija dėl nenormalaus sinchroniškai padidėjusio neuronų aktyvumo, psichogeninės kilmės dėl įvairių psichologinių priežasčių. Paskutiniajai grupei priklauso būklės, tokios kaip vertebrobaziliarinis praeinantis galvos smegenų išemijos priepuolis (PSIP), subarachnoidinė hemoragija, poraktikaulinės vagystės sindromas (1 paveikslas) [3].



Yra trys pagrindinės sinkopių rūšys: refleksinė (neurogeninės kilmės), kardiogeninės kilmės ir ortostatinė hipotenzija. Refleksinių sinkopių grupę sudaro vazovagalinės, situacinės, karotidinio sinuso sindromo sąlygotos sinkopės. Pagrindinė priežastis, sąlygojanti jų ir ortostatinės hipotenzijos (OH) pasireiškimą, yra sumažėjęs širdies minutinis tūris ir periferinių kraujagyslių pasipriešinimas. Tai lemia hipotenziją ir galvos smegenų hipoperfuziją, kuriai tęsiantis 6-8 sekundes, gali įvykti TSNE. Sumažėjusį periferinių kraujagyslių pasipriešinimą sukelia autonominės nervų sistemos funkcinis ir struktūrinis pakitimas, kurio metu yra nepakankama simpatinė vazokonstrikcija vertikaloje padėtyje. Refleksinę sinkopę gali sąlygoti ir parasimpatinės nervų sistemos

aktyvumo vyravimas, kurios metu gali pasireikšti bradikardija ar netgi asistolija. Šis mechanizmas dar kitaip yra vadinamas “kardioinhibicija” [3,4,5]. Kardialinės kilmės dažniausios sinkopių priežastys yra refleksinė bradikardija, aritmijos, plaučių embolija (PE), plautinė hipertenzija, chronotropinis ir inotropinis širdies nepakankamumas, aortos stenozė [3,6] (1 lentelė). Jauniems asmenims, kuriuos ištiko nepatikslintos kilmės sinkopė, tačiau anamnezėje nesant ŠKL ar staigios kardialinės mirties, OH, stebinti normalią elektrokardiogramą (EKG), tikimybė, kad sinkopė bus kardialinės kilmės yra labai maža. Staigios kardialinės mirties dažnis jaunesniems nei <35 metų asmenims yra 1-3/100 000 [3].

1 lentelė Sinkopių rūšys [3]

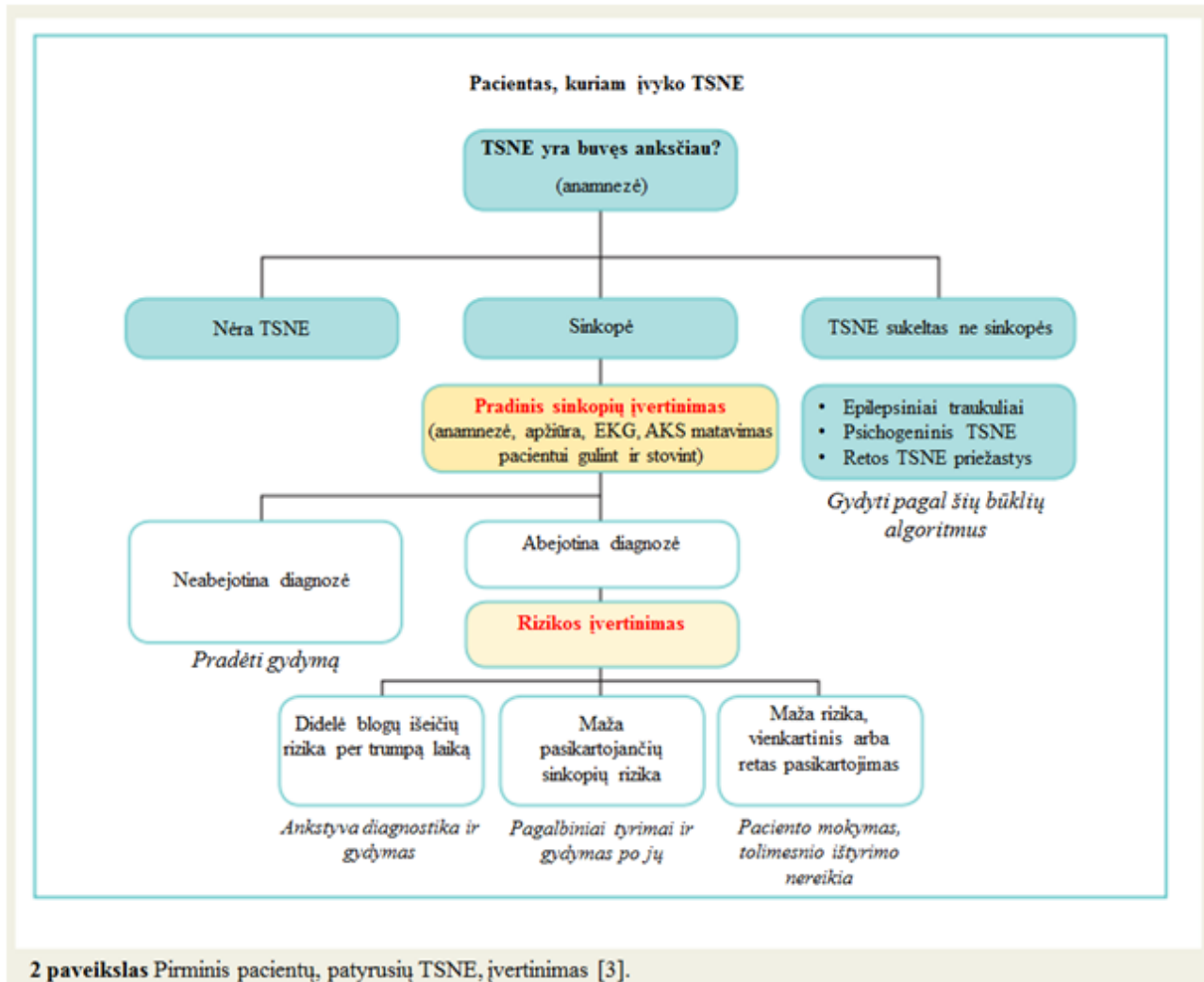
Refleksinė (neurogeninė) sinkopė
<p>Vazovagalinė sinkopė (VVS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ortostatinė VVS sinkopė: stovint, rečiau sėdint • Emocinė: baimė, skausmas (somatinis ar visceralinis), kraujo baimė <p>Situacinė:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Šlapinantis • Gastrointestinė stimuliacija (rijimas, tuštinimasis) • Kosulio metu, čiaudint • Po fizinio krūvio • Kitos (pvz. juokiantis) <p>Karotidinio sinuso sindromas</p>
Sinkopė dėl ortostatinės hipotenzijos (OH)
<p>Vaistų sukelta OH (pati dažniausia OH priežastis):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vazodilatatoriai, diuretikai, fenotiazinas, antidepresantai <p>Hipovolemija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kraujavimas, viduriavimas, vėmimas ir kt. <p>Pirminis autonominis nepakankamumas (neurogeninė OH):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tikrasis autonominis nepakankamumas, dauginė sistemų atrofija, Parkinsono liga, Lewy kūnelių demencija <p>Antrinis autonominis nepakankamumas (neurogeninė OH):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cukrinis diabetas, amiloidozė, nugaros smegenų pažeidimas, autoimuninė autonominė neuropatija, paraneoplastinė autonominė neuropatija, inkstų nepakankamumas
Kardiogeninė sinkopė
<p>Aritmija kaip pirminė priežastis:</p> <p>Bradikardija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinusinio mazgo disfunkcija (įskaitant ir bradi/tachi sindromą) • Atrioventrikulinės laidumo sistemos pažeidimas <p>Tachikardija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supraventrikulinė • Ventrikulinė <p>Struktūriniai širdies pokyčiai: aortos vožtuvo stenozė (AoS), ūminis miokardo infarktas (MI), hipertrofinė kardiomiopatija (HKMP), miksoma, perikado ligos/tamponada, įgimti vainikinių arterijų pokyčiai, protezuotų vožtuvų sutrikimai</p> <p>Plaučių embolija (PE), aortos disekacija, plautinė hipertenzija</p>

Visos sinkopės formos, ypač refleksinė ir OH, pasitaiko dažniau ar yra sunkesnės formos, kuomet yra įtakotos šių faktorių: skiriamas arterinės hipertenzijos gydymas, hipovolemijos metu (kraujuojant, viduriuojant, vemiant, vartojant mažai skysčių), vartojant alkoholį, sergant plaučių ligomis (dėl blogo smegenų aprūpinimo deguonimi), veikiant aplinkos faktoriams (itin aukšta aplinkos temperatūra) [3].

Diagnostika

Pirminis paciento įvertinimas

Pacientui, kuriam įvyko TSNE anamnezė renkama ne tik iš jo, tačiau ir iš įvykio liudininkų. Individui, kuriam galimai TSNE įvyko pirmą kartą gyvenime, būtinas pirminis paciento ir TSNE pasikartojimo bei kardiovaskulinės arba staigios mirties rizikos įvertinimas (2 lentelė) [3].



Pirminio paciento įvertinimo metu turėtų būti atsakoma į šiuos pagrindinius klausimus [3,7]:

- Ar įvykio metu buvo TSNE?
- Jeigu įvykio metu buvo patvirtintas TSNE: ar tai sinkopė?
- Ar yra aiški priežastis įtariant sinkopę?
- Ar yra didelė kardiovaskulinė arba staigios mirties rizika?

Tikėtina, kad TSNE priežastis yra sinkopė, kai yra simptomų ar požymių būdingų refleksinei, ortostatinei hipotenzijai ar kardiogeninei sinkopei ir nėra įrodymų, jog yra galvos trauma, epileptiniai traukuliai ar psichogeninis TSNE. Jeigu yra epileptiniai traukuliai ar psichogeninės kilmės TSNE, rekomenduojamas gydymas pagal šių būklių algoritmus. Gydytojas, įvertinęs išsamią paciento anamnezę, gali sinkopę atskirti nuo kitų TSNE priežasčių net 60 proc. atvejų [3,7,8]. Būtina išiaiškinti apie prieš tai buvusius TSNE, jų pasikartojimo dažnį, atlikti AKS matavimą pacientui

gulint ir sėdint, nedelsiant pradėti EKG monitoravimą didelės rizikos pacientams, įtariant aritminės kilmės sinkopę. Neturint pakankamai informacijos sinkopės priežastčiai nustatyti, galima atlikti echokardiografiją (anamnezėje yra struktūrinė širdies liga), mieginio ančio masažą (vyresniems nei 40 metų pacientams, kai tikėtinas sinkopės refleksinis mechanizmas), pasyvios ortostazės mėginį, įtariant ortostatinį ar refleksinį sinkopės mechanizmą, laboratorinius kraujo tyrimus pagal atitinkamas kliniškas indikacijas [3]. Kardialinė aritmogeninės kilmės sinkopė gali būti įtariama, jeigu EKG yra nustatomi tokie pokyčiai kaip persistuojanti sinusinė bradikardija ($\text{SSD} < 40 \text{ k/min.}$, sinusinio ritmo pauzė > 3 sekundės), II arba III laipsnio AV blokada, ilgas arba trumpas QT intervalas, Brugados sindromas, intermituojanti pilna kairiosios ar dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada, skilvelinės tachikardijos ar supraventrikulinės tachikardijos epizodai, stimulatoriaus arba intrakardinio kardioverterio-defibriliatoriaus gedimas su sinusinio ritmo pauzėmis [3,9].

Kardiovaskulinės ar staigos mirties rizikos vertinimas (2 lentelė) [3].

Kardiovaskulinės ar staigos mirties rizikos įvertinimas yra svarbus dėl dviejų priežasčių [3]:

- Atpažinti mažos rizikos pacientus, kurie galėtų būti gydomi ambulatoriškai.
- Atpažinti didelės rizikos pacientus, kuriems reikalingas hospitalizavimas bei greitas ir detalus ištyrimas.

Didelės rizikos pacientai dažniausiai susiję su kardiogeninės kilmės sinkope. Struktūrinė širdies liga bei širdies ritmo ir laidumo sutrikimai yra didžiausi rizikos veiksniai įvykti staigiai širdinei mirčiai. Mažos rizikos pacientai susiję su refleksine sinkope ir jų prognozė yra gera. Ortostatinė hipotenzija siejama su du kartus didesne staigos mirties rizika lyginant su bendraja žmonių populiacija [10,11,12].

Sinkopė	
Maža rizika	
<ul style="list-style-type: none"> • Yra refleksinei sinkopei būdingas prodromas: galvos svaigimas, šilumos jautimas, prakaitavimas, pykinimas, vėmimas; • Po nemalonaus vaizdinio, garso, sausakimšoje aplinkoje; • Valgant arba po valgio; • Kosint, tuštinantis ar šlapinantis; • Spaudimo į miego antį metu (navikas, skutantis); • Atsistojant iš gulimos/sėdimos pozicijos; 	
Didelė rizika	
Didieji	
<ul style="list-style-type: none"> • Krūtinės, galvos, pilvo skausmas, dusulys; • Po fizinio krūvio ar ramybėje; • Pajutus širdies plakimą; 	
Mažieji (didelės rizikos, jei yra struktūrinių širdies ar EKG pokyčių)	
<ul style="list-style-type: none"> • Nėra simptomų arba trumpos trukmės prodromas (<10 s); • Šeiminėje anamnezėje staigi kardialinė mirtis; • Sinkopė sėdint 	
Anamnezė	
Maža rizika	
<ul style="list-style-type: none"> • Dažnai (metais) pasikartojanti sinkopė su mažos rizikos faktoriais ir panašiais simptomais; • Nėra struktūrinių širdies pokyčių; 	
Didelė rizika	
<ul style="list-style-type: none"> • Sunki struktūrinė ar IŠL (širdies nepakankamumas, mažas KS IF ar buvęs infarktas) 	
Objektyvus ištyrimas	
Maža rizika	
<ul style="list-style-type: none"> • Be pokyčių 	
Didelė rizika	
<ul style="list-style-type: none"> • AKS <90 mmHg; • Kraujavimo į virškinamąjį traktą požymiai (melena); • Bradikardija (ŠSD <40 k/min); • Širdies ūžesys; 	
EKG	
Maža rizika	
<ul style="list-style-type: none"> • EKG be pokyčių; 	
Didelė rizika;	
Didieji	Mažieji (didelės rizikos, jei anamnezėje yra aritmogeninės sinkopės atvejų)
<ul style="list-style-type: none"> • Ūmios išemijos požymiai EKG; • Mobitz II° ir III° AV blokada; • Bradistolinis PV (ŠSD <40 k/min) • Sinusinė bradikardija (ŠSD <40 k/min), pasikartojančios sinusinės pauzės >3 sekundės; • Hiso kojų blokada, intrasiklvelinio laidumo sutrikimai, skilvelių hipertrofija; • Skilvelinė tachikardija; • EKS/IKD veiklos sutrikimas; • Brugada sindromas; • QTc >460 milisekundės (ilgo QT sindromas); 	<ul style="list-style-type: none"> • I° ir II° 1 tipo AV blokada; • Asimptominė sinusinė bradikardija (ŠSD 40 – 50 k/min) ar bradikardinis PV (ŠSD 40 – 50 k/min); • Paroksizminė SVT ar PP; • Skilvelinės ekstrasistolės; • Trumpas QTc (≤340 ms).

EKG – elektrokardiograma, IŠL – išeminė širdies liga, KS IF – kairiojo skilvelio išmetimo frakcija, AKS – arterinis kraujo spaudimas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, PV – prieširdžių virpėjimas, EKS – elektrokardiostimulatorius, IKD – intrakardinis kardioverteris – defibriliatorius, SVT – supraventrikulinė tachikardija, PP – prieširdžių plazdėjimas.

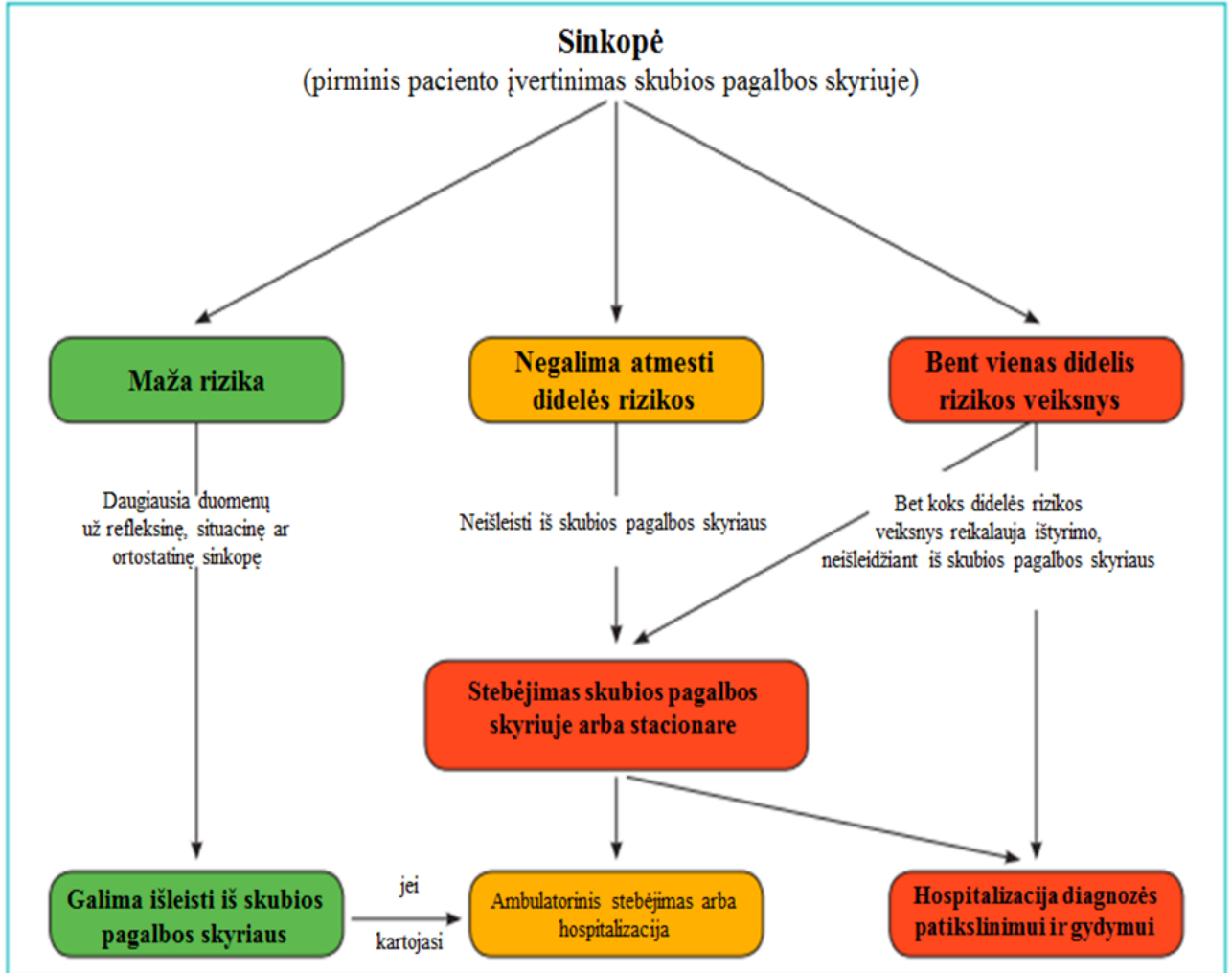
Indikacijos paciento hospitalizacijai (3 paveikslas) [3].

Mažos rizikos pacientams netikslinga atlikti detalesnių diagnostinių tyrimų, kadangi didžiausia tikimybė, jog įvyko refleksinė, situacinė ar ortostatinė sinkopė.

Rekomenduojama ambulatorinė tokių pacientų stebėseną. Remiantis naujausiomis Europos kardiologų draugijos sinkopių diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis, visiems didelės rizikos pacientams yra būtinas greitas bei detalus ištyrimas skubios

pagalbos stebėjimo palatoje ar stacionare (I klasės B lygio rekomendacija) [3, 13]. Yra duomenų, kad atlikus detalų paciento ištyrimą skubios pagalbos skyriaus stebėjimo palatoje, hospitalizacijų skaičius sumažėja net 29 proc. [14]. Pacientai, kuriems negalima atmesti

didelės kardiovaskulinių įvykių ir staigios mirties rizikos, turėtų būti konsultuojami specializuotų gydytojų ir, nesant jokių kitokių didelės rizikos veiksnių, gali būti stebimi ambulatoriškai [3].



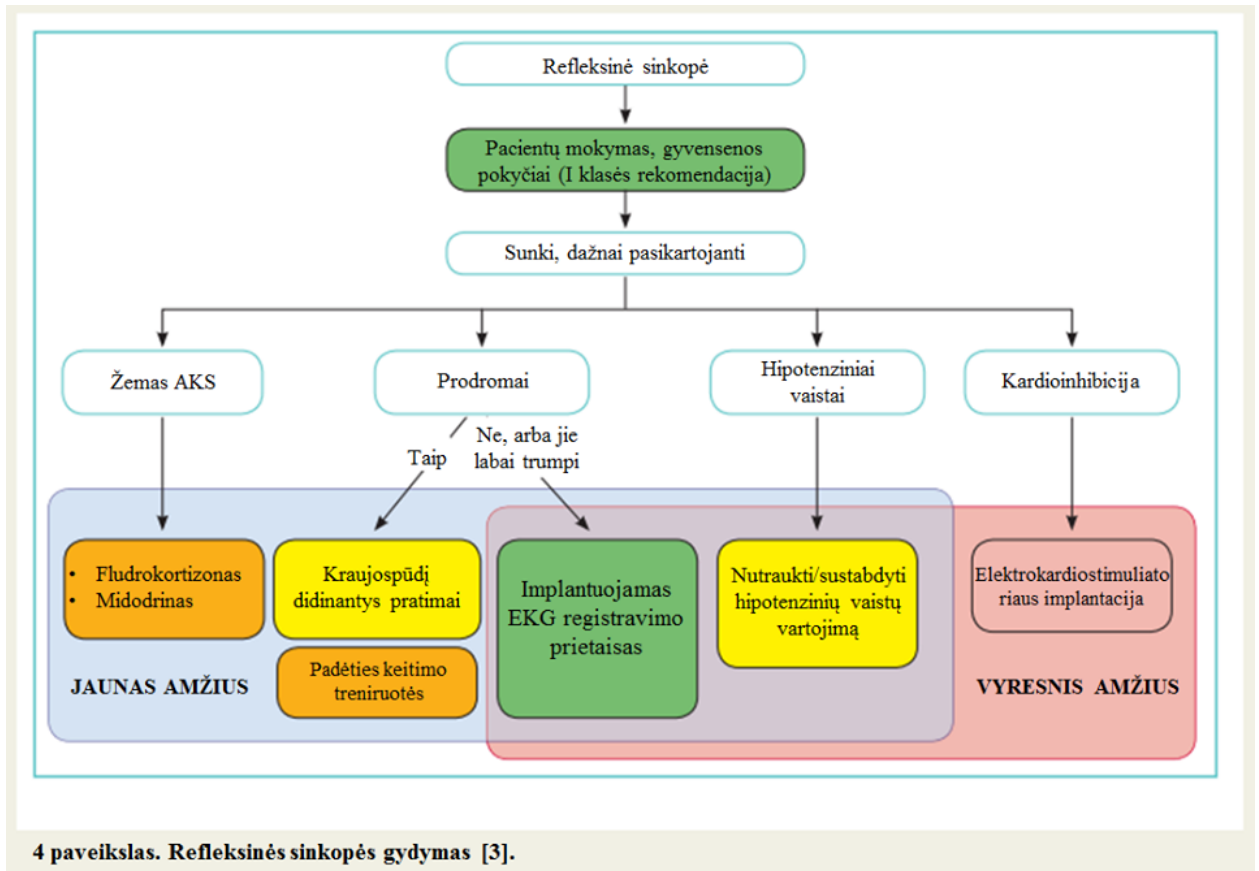
3 paveikslas. Indikacijos paciento hospitalizacijai [3].

Gydymo principai

Pagrindiniai sinkopių gydymo principai yra paremti kardiovaskulinės ar staigios mirties rizikos įvertinimu ir patofiziologinio sinkopės mechanizmo identifikavimu. Pagrindinis gydymo tikslas yra sumažinti sinkopių pasikartojimo dažnį [3]. Refleksinės sinkopės gydymo priemonės yra teisingas pacientų mokymas, gyvenamosios pokyčiai bei šias būklės provokuojančių veiksnių ir aplinkybių išaiškinimas. Papildomas gydymas reikalingas tik tais atvejais, kai nepaisant savo gerybinės eigos, dažnai besikartojanti refleksinė sinkopė gali bloginti paciento gyvenimo kokybę dėl padidėjusios susižalojimų ir traumos rizikos. Pagrindinis veiksnys lemiantis gydymo taktikos pasirinkimą yra paciento amžius.

Jauniems pacientams, turintiems žemą arterinį kraujo spaudimą, rekomenduojamas midodrino ar fludrokortizono vartojimas (II klasės rekomendacija, įrodymų lygmuo B). EKG registravimo prietaisai turėtų būti implantuojami jauniems pacientams be prodromo pasireiškimo prieš refleksinę sinkopę, o pasireiškus prodromui – tikslinga atlikti kraujospūdį didinančius pratimus. Vyresniems pacientams, kuriems dominuojantis patofiziologinis refleksinės sinkopės mechanizmas yra kardioinhibicija, rekomenduojamas elektrokardiostimulatoriaus (EKS) implantavimas. Taip pat tikėtina, kad vyresnio amžiaus pacientams didesnę refleksinių sinkopių pasikartojimų dažnį dėl hipotenzijos lemia antihipertenzinių vaistų vartojimas,

todėl tikslinga šių vaistų vartojimą sustabdyti arba nutraukti (4 paveikslas) [3, 15,16].



OH pagrindiniai gydymo principai nesiskiria nuo refleksinės sinkopės gydymo principų. Pacientams su OH, atsižvelgiant į būklės sunkumą, papildomai galima rekomenduoti vartoti pakankamai vandens ir druskos, nutraukti ar sustabdyti antihipertenzinių vaistų vartojimą, atlikti raumenų įtempimo pratimus, naudoti korsetus ir elastines kojines, miegoti pakėlus galvą arba skirti medikamentinį gydymą midodrinu arba fludrokortizonu [3, 17].

Esant kardiogeninės kilmės sinkopei, svarbu užtikrinti, kad visiems pacientams būtų skiriamas specifinis gydymas, atsižvelgiant į sinkopę sukeliančią aritmiją ar širdies ligą. Esant simptominiam ar asimptominiam sinusinio mazgo silpnumo sindromui, II ir III laipsnio atrioventrikulinio mazgo blokada rekuomenduojamas EKS implantavimas. Elektrofiziologinis ištyrimas indikuotinas tuo atveju, jeigu yra bifascikulinė Hiso pluošto kojųčių blokada. Jeigu yra dokumentuojami supraventrikulinės tachikardijos paroksizmai, tikslinga atlikti perkaterinę radiodažnuminę abliaciją ar skirti antiaritminius vaistus, o esant ventrikulinės tachikardijos paroksizmams – būtinas kardioverterio – defibriliatoriaus implantavimas. Taip pat

kardioverterio – defibriliatoriaus implantavimas turėtų būti apsvarstytas atsižvelgiant į galimą naudą ir riziką pacientams su neaiškaus mechanizmo sinkope ir esant didelei staigios mirties rizikai (kairiojo skilvelio disfunkcija, hipertrofinė kardiomiopatija, dešiniojo skilvelio aritmogeninė displazija, paveldimi aritminiai sindromai) [3,18,19,20].

Apibendrinimas

Suprasti įvairias sinkopių priežastis bei atskirti nuo kitų TSNE priežasčių yra labai svarbu pasirenkant tinkamą diagnostikos ir gydymo taktiką. Išsamiai atliktas pacientų rizikos vertinimas yra būtinas siekiant identifikuoti ir apsaugoti didelės rizikos pacientus, juos skubiai nukreipti hospitalizacijai. Taip pat tai suteikia galimybę išvengti nereikalingų hospitalizacijų, perteklinių diagnostikos metodų naudojimo mažos rizikos pacientams bei sumažina sveikatos sistemos išlaidas [21,22].

Literatūros sąrašas

1. Cheshire WP Jr. Syncope. Continuum (Minneapolis, Minn). 2017 Apr;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):335-358.
2. Walsh K, Hoffmayer K, Hamdan MH. Syncope: diagnosis and management. Curr Probl Cardiol. 2015 Feb;40(2):51-86.
3. Brignole M, Moya A, de Lange F, Deharo J, Elliott P, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. European Heart Journal. 2018;39(21):1883-1948.
4. 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.
5. 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.
6. Di Fusco SA, Colivicchi F, Nardi F. Cardiac imaging in patients with cardiac syncope. Minerva Cardioangiol. 2017 Dec;65(6):579-588.
7. van Dijk N, Boer KR, Colman N, et al. 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.
8. Long B, Koyfman A. Vascular Causes of Syncope: An Emergency Medicine Review. J Emerg Med. 2017 Sep;53(3):322-332.
9. Palaniswamy C, Aronow WS, Agrawal N, Balasubramaniyam N, Lakshmanadoss U. Syncope: Approaches to Diagnosis and Management. Am J Ther. 2016 Jan-Feb;23(1):e208-17.
10. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore 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.
11. Casagrande I, Brignole M, Cencetti S, Cervellin G, Costantino G, Furlan R, Mossini G, Numeroso F, Pesenti Campagnoni M, Pinna Parpaglia 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.
12. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2013;15:147-153.
13. Costantino G, Sun BC, Barbic F, Bossi I, Casazza G et al. 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.
14. Ungar A, Tesi F, Chisciotti VM et al. 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.
15. Brignole M, Ammirati F, Arabia F, et al. 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.
16. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. 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.
17. Elgebaly A, Abdelazeim B, Mattar et al. Meta-analysis of the safety and efficacy of droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension. Clin Auton Res 2016; 26:171-180.
18. Sud S, Klein GJ, Skanes AC et al. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. Europace 2007; 9:312-318.
19. Azocar D, Ruiz-Granell R, Ferrero A, et al. 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.
20. Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, et al. 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.
21. Puppala VK, Dickinson O, Benditt DG. Syncope: classification and risk stratification. J Cardiol. 2014 Mar;63(3):171-7.
22. Blanc JJ. Syncope: Definition, Epidemiology, and Classification. Cardiol Clin. 2015 Aug;33(3):341-5.