



Preporuke za dijagnostiku i lečenje sinkope (2009)

Realizovano u saradnji sa Evropskom asocijacijom za srčani ritam (EHRA), Asocijacijom za srčanu insuficijenciju (HFA), i Društvom za srčani ritam (HRS) Izvršna grupa za dijagnozu i lečenje sinkope Evropskog kardiološkog društva (ESC)



European Heart Journal (2009) 30, 2631-2671

doi:10.1093/eurheartj/ehp298

EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009)

The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed in collaboration with, European Heart Rhythm Association (EHRA)¹, Heart Failure Association (HFA)², and Heart Rhythm Society (HRS)³

Endorsed by the following societies, European Society of Emergency Medicine (EuSEM)⁴, European Federation of Internal Medicine (EFIM)⁵, European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)⁶, American Geriatrics Society (AGS), European Neurological Society (ENS)⁷, European Federation of Autonomic Societies (EFAS)⁸, American Autonomic Society (AAS)⁹ Authors/Task Force Members, Angel Moya (Chairperson) (Spain)¹, Richard Sutton (Co-Chairperson) (UK)*, Fabrizio Ammirati (Italy), Jean-Jacques Blanc (France), Michele Brignole¹ (Italy), Johannes B. Dahm (Germany), Jean-Claude Deharo (France), Jacek Gajek (Poland), Knut Gjesdal² (Norway), Andrew Krahn³ (Canada), Martial Massin (Belgium), Mauro Pepi (Italy), Thomas Pezawas (Austria), Ricardo Ruiz Granell (Spain), Francois Sarasin⁴ (Switzerland), Andrea Ungar⁶ (Italy), J. Gert van Dijk⁷ (The Netherlands), Edmond P. Walma (The Netherlands), Wouter Wieling (The Netherlands) External Contributors, Haruhiko Abe (Japan), David G. Benditt (USA), Wyatt W. Decker (USA), Blair P. Grubb (USA), Horacio Kaufmann⁹ (USA), Carlos Morillo (Canada), Brian Olshansky (USA), Steve W. Parry (UK), Robert Sheldon (Canada), Win K. Shen (USA)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Alec Vahanian (Chairperson) (France), Angelo Auricchio (Switzerland), Jeroen Bax (The Netherlands), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Gerasimos Filippatos (Greece), Christian Funck-Brentano (France), Richard Hobbs (UK), Peter Kearney (Ireland), Theresa McDonagh (UK), Keith McGregor (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Panos Vardas (Greece), Petr Widimsky (Czech Republic)

Document Reviewers, Angelo Auricchio (CPG Review Coordinator) (Switzerland), Esmeray Acarturk (Turkey), Felicitia Andreotti (Italy), Riccardo Asteggiano (Italy), Urs Bauersfeld (Switzerland), Abdelouahab Bellou⁴ (France), Athanase Benetos⁶ (France), Johan Brandt (Sweden), Mina K. Chung³ (USA), Pietro Cortelli⁸ (Italy), Antoine Da Costa (France), Fabrice Extramiana (France), Jose Ferro⁷ (Portugal), Bulent Gorenek (Turkey), Antti Hedman (Finland), Rafael Hirsch (Israel), Gabriela Kaliska (Slovak Republic), Rose Anne Kenny⁶ (Ireland), Keld Per Kjeldsen (Denmark), Rachel Lampert³ (USA), Henning Molgard (Denmark), Rain Paju (Estonia), Aras Puodziukynas (Lithuania), Antonio Raviele (Italy), Pilar Roman⁵ (Spain), Martin Scherer (Germany), Ronald Schondorf⁹ (Canada), Rosa Sicari (Italy), Peter Vanbrabant⁴ (Belgium), Christian Wolpert¹ (Germany), Jose Luis Zamorano (Spain)

The disclosure forms of the authors and reviewers are available on the ESC website www.escardio.org/guidelines

* Corresponding authors: Angel Moya (Chairperson), Hospital Vall d'Hebron, P. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Tel: +34 93 2746166, Fax: +34 93 2746002, Email: amoya@comb.cat, Richard Sutton (UK) (Co-Chairperson), Imperial College, St Mary's Hospital, Praed Street, London W2 1NY, UK. Tel: +44 20 79351011, Fax: +44 20 79356718, Email: r.sutton@imperial.ac.uk

Sadržaj

Uvod

Prvi deo – Definicija, klasifikacija, patofiziologija, epidemiologija, prognoza, uticaj na kvalitet života i ekonomska pitanja.

- 1.1 Definicija
- 1.2 Klasifikacija i patofiziologija
 - 1.2.1 Sinkopa u širem smislu tranzitornog gubitka svesti (stvarna ili ne)
 - 1.2.2 Klasifikacija i patofiziologija sinkope
 - 1.2.2.1 Refleksna sinkopa (neuralnog porekla)
 - 1.2.2.2 Ortostatska hipotenzija i sindrom ortostatske intolerancije
 - 1.2.2.3 Kardijalna sinkopa (kardiovaskularna)
- 1.3 Epidemiologija
 - 1.3.1 Prevalenca sinkope u opštoj populaciji
 - 1.3.2 Upućivanje pacijenata iz opšte populacije na kliničko ispitivanje
 - 1.3.3 Prevalenca uzroka sinkope
- 1.4 Prognoza
 - 1.4.1 Rizik od smrti i po život opasnih događaja
 - 1.4.2 Ponavljane sinkope i rizik od fizičkog povređivanja
- 1.5 Uticaj na kvalitet života
- 1.6 Ekonomski problemi

Drugi deo – Inicijalna evaluacija, dijagnostikovanje, stratifikacija rizika

- 2.1 Inicijalna evaluacija
 - 2.1.1 Dijagnoza sinkope
 - 2.1.2 Etiološka dijagnoza
 - 2.1.3 Stratifikacija rizika
- 2.2 Dijagnostički testovi
 - 2.2.1 Masaža karotidnog sinusa
 - 2.2.2 Test ortostaze
 - 2.2.2.1 Aktivno stajanje
 - 2.2.2.2 Tilt test
 - 2.2.3 Elektrokardiografski monitoring (neinvazivni i invazivni)
 - 2.2.3.1 Intrahospitalni monitoring
 - 2.2.3.2 Holter monitoring EKG-a
 - 2.2.3.3 Prospektivni spoljni event recorder
 - 2.2.3.4 Spoljni loop recorder
 - 2.2.3.5 Implatabilni loop recorder (ILR)
 - 2.2.3.6 Telemetrija na daljinu (od kuće)
 - 2.2.3.7 Klasifikacija elektrokardiografskih zapisa
 - 2.2.3.8 Elektrokardiografski monitoring kod bolesnika sa sinkopom – mesto primene

- 2.2.4 Elektrofiziološko ispitivanje
 - 2.2.4.1 Suspektna inetmitentna bradikardija
 - 2.2.4.2 Sinkopa kod pacijenata sa blokom grane (preteći AV blok visokog stepena)
 - 2.2.4.3 Suspektna tahikardija
- 2.2.5 Test adenozin trifosfatom (ATP)
- 2.2.6 Elektrokardiografija i druge tehnike
- 2.2.7 Test opterećenjem
- 2.2.8 Kateterizacija srca
- 2.2.9 Psihijatrijska evaluacija
- 2.2.10 Neurološka evaluacija
 - 2.2.10.1 Klinički poremećaji
 - 2.2.10.2 Neurološki testovi

Treći deo – Lečenje

- 3.1 Lečenje refleksne sinkope i ortostatske intolerancije
 - 3.1.1 Refleksna sinkopa
 - 3.1.1.1 Terapijske opcije
 - 3.1.1.2 Posebna stanja
 - 3.1.2 Ortostatska hipotenzija i sindromi ortostatske intolerancije
- 3.2 Poremećaji srčanog ritma kao primarni uzrok
 - 3.2.1 Disfunkcija sinusnog čvora
 - 3.2.2 Bolest atrio-ventrikularnog sprovodnog sistema
 - 3.2.3 Paroksizmalne supraventrikularne i komorske tahikardije
 - 3.2.4 Disfunkcija implantabilnih uređaja
- 3.3 Sinkopa kao posledica strukturne bolesti srca ili kardiovaskularne bolesti
- 3.4 Sinkope nepoznatog uzroka kod bolesnika sa visokim rizikom za naprasnu srčanu smrt
 - 3.4.1 Ishemijska i neishemijska kardiomiopatija
 - 3.4.2 Hipertrofična kardiomiopatija
 - 3.4.3 Aritmogena displazija desne komore
 - 3.4.4 Bolesnici sa primarno električnom bolešću srca

Četvrti deo – Specijalna pitanja (Posebni klinički problemi)

- 4.1 Sinkopa kod starih
- 4.2 Sinkopa kod pedijatrijskih bolesnika
- 4.3 Sinkopa i vožnja

Peti deo – Organizacioni aspekti

- 5.1 Zbrinjavanje sinkope u okviru opšte prakse
- 5.2 Zbrinjavanje sinkope u službi urgentne medicine
- 5.3 Jedinice za zbrinjavanje i evaluaciju sinkope
 - 5.3.1 Postojeći modeli jedinica za zbrinjavanje i evaluaciju sinkope
 - 5.3.2 Preporučeni model

Uvod

Prve preporuke za dijagnostiku i lečenje sinkopa Evropskog udruženja kardiologa (European Society of Cardiology – ESC) objavljene su 2001. godine, a 2004. godine objavljena je njihova revizija. Marta 2008. godine Komitet za implementaciju smatrao je da postoji dovoljno novih podataka koji bi opravdali publikovanje novih preporuka.

Postoje dva glavna aspekta ovih preporuka koja ih razlikuju od prethodnih.

Prvi aspekt je naglasak na konceptu da postoje dva različita razloga za evaluaciju pacijenata sa sinkopom: jedan je otkrivanje tačnog mehanizma sinkope u cilju adekvatnog lečenja, a drugi je određivanje specifičnog rizika za samog bolesnika koji često zavisi od bolesti koja se nalazi u osnovi, ali ne i od mehanizma sinkope.

Drugi aspekt ovih preporuka je da su načinjene kao sveobuhvatni dokument namenjen ne samo kardiolozi- ma, već svim lekarima koji su zainteresovani za ovu oblast.

Da bi se ostvario ovaj cilj bila je neophodna saradnja većeg broja stručnjaka iz različitih oblasti osim kardiologije: neurologije, poremećaj autonomnog nervnog sistema, interne medicine, urgentne medicine, gerijatrije i opšte medicine. U ovom projektu je učestvovalo 76 specijalista iz različitih oblasti.

Najvažnije izmene u odnosu na prethodne preporu- ke su:

- ažuriranje sinkopa obuhvatajući širi aspekt tranzitornog gubitka svesti;
- novi epidemiološki podaci;
- nov dijagnostički pristup sa fokusom na stratifikaciju rizika od iznenadne srčane smrti (SCD) i kardiovaskularnog događaja, uključujući i preporuke za lečenje pacijenata sa sinkopom nepoznate etiologije kod kojih postoji povećan rizik;
- naglasak na povećanju udela dijagnostičke strategije zasnovane na produženom monitoringu nasuprot konvencionalnoj strategiji zasnovanoj na laboratorijskim testovima;
- ažuriranje terapije zasnovane na dokazima (evidence-based therapy).

Literatura o proučavanju etiologije i terapiji sinkopa većim delom se sastoji od serija slučajeva, kohortnih studija ili retrospektivnih analiza već postojećih podataka. Uticaj ovakvih pristupa na odabir terapije i redukovanje ponavljanja sinkopa je teško razlučiti bez randomizovanih i „slepih“ studija. Iz ovih razloga radna grupa je izvršila kompletnu reviziju literature o dijagnostičkim testovima, ali nisu korišćeni unapred definisani kriterijumi za odabir publikacija koje će biti uzete u obzir. Ova radna grupa je uočila da za pojedine preporuke koje se odnose na dijagnostičke postupke nikada nisu sprovedena kontrolisana istraživanja. Shodno tome, neke od ovih preporuka su zasnovane na kratkim opservacionim studijama, prihvaćenju kliničkoj praksi, konsenzusu eksperata i ponekad zdravom razumu. U tim slučajevima, prema aktuelnom formatu preporuka, dodeljen je nivo dokaza C.

Tabela I: Klasa preporuka

Klase preporuka	Definicija
Klasa I	Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određeni tretman ili procedura delotvoran, koristan i efikasan.
Klasa II	Postoje konfliktni dokazi i/ili različiti stavovi oko korisnosti/efikasnosti određenog tretmana ili procedure.
Klasa IIa	Najveći broj dokaza govori u prilog korisnosti/efikasnosti.
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost je mnogo manje zasnovana na dokazima/stavovima.
Klasa III	Postoje dokazi ili opšta saglasnost da određeni tretman ili procedura nije koristan/efikasan, i u nekim slučajevima, može biti štetan

Tabela II: Nivo dokaza

Nivo dokaza A	Dokazi potiču iz višestrukih randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza.
Nivo dokaza B	Dokazi potiču iz jedne randomizovane studije ili velikih nerandomizovanih studija.
Nivo dokaza C	Konsenzus ili mišljenje eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

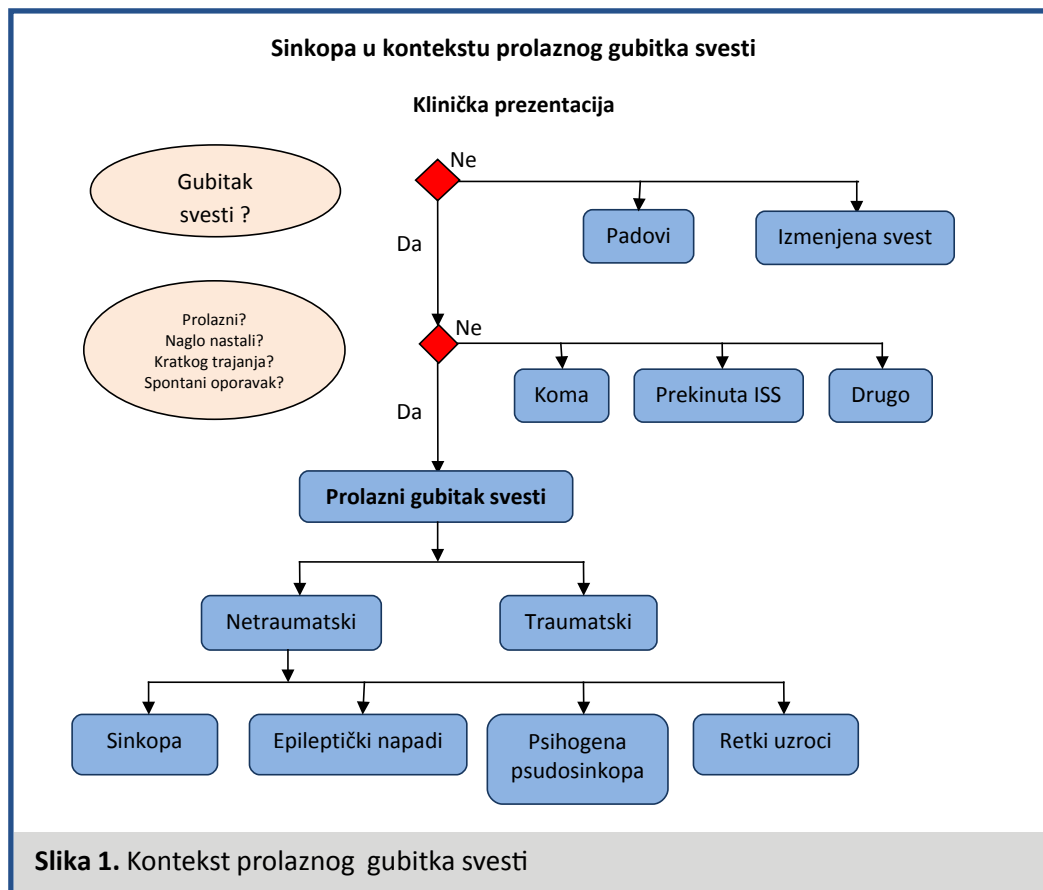
PRVI DEO – Definicija, klasifikacija, patofiziologija, epidemiologija, prognoza, uticaj na kvalitet života i ekonomska pitanja.

1.1 Definicija

Sinkopa je prolazni gubitak svesti zbog tranzitorne globalne hipoperfuzije mozga koji se karakteriše naglim nastankom, kratkim trajanjem i spontanom potpunim oporavkom.

Ova definicija sinkope se razlikuje od ostalih po tome što uzima u obzir uzrok gubitka svesti, npr. globalna hipoperfuzija mozga. Bez te dopune definicija sinkope postaje toliko široka da obuhvata i epileptične napade, kao i potres mozga. Zapravo, definicija je tada da je sinkopa prolazni gubitak svesti, termin koji bi trebalo da obuhvati sve poremećaje sa samoograničavajućim gubitkom svesti, bez obzira na mehanizam (Slika 1). Praveći razliku između sinkope i prolaznog gubitka svesti, definicija minimalizuje moguću konceptualnu i dijagnostičku zabunu. Do sada, u publikacijama, sinkopa često nije definisana, ili je definisana na različite načine. Termin sinkopa je ponekad korišćen kao sinonim za prolazni gubitak svesti, na taj način obuhvatajući i epileptične napade, pa čak i moždani udar. Na ovakve nejasnoće još uvek možemo naići u literaturi.

U nekim oblicima sinkopa može postojati prodromalni period kada se mogu javiti različiti simptomi (dezorijentisanost, preznojavaње, mučnina, slabost, poremećaji vida) koji upozoravaju da je sinkopa neminovna. Često se, međutim, gubitak svesti javlja bez prethodnog upozorenja. Tačna procena trajanja spontanijh epizoda se retko dobija. Tipična sinkopa je kratkog trajanja. Potpuni gubitak svesti kod refleksnih sinkopa je trajanja ne dužeg od 20 sekundi. Ipak, sinkope nekada mogu biti i dužeg traja-



ISS – Iznenadna srčana smrt

nja, čak i do nekoliko minuta. U takvim slučajevima diferencijalna dijagnoza između sinkope i drugih uzroka gubitka svesti je otežana. Oporavak nakon sinkope je obično praćen trenutnom obnovom odgovarajućeg ponašanja i orijentacije. Retrogradna amnezija, iako se veruje da nije česta pojava kod sinkope, češće je zastupljena nego što se mislilo, posebno kod starijih osoba. Ponekad period oporavka nakon sinkope može biti praćen iscrpljenošću.

Pridev „presinkopalni“ ukazuje na simptome i znake koji se javljaju pre gubitka svesti kod sinkope; prema tome, kada se koristi u kontekstu, značenje je bukvalno i predstavlja sinonim rečima „upozorenje“ i „prodromalni“. Imenica „presinkopa“ se često koristi da označi stanje koje karakteriše prodromi, ali koje nije praćeno gubitkom svesti; ostaje sumnja da li su u tom slučaju mehanizmi isti kao i kod sinkope.

1.2 Klasifikacija i patofiziologija

1.2.1 Sinkopa u širem smislu tranzitornog gubitka svesti (stvarna ili ne)

Kontekst prolaznog gubitka svesti je prikazan na Slici 1. Postoje dve grane na drvetu odlučivanja, kada se radi o prepoznavanju prolaznog gubitka svesti u odnosu na druga stanja, a to je da li postoji gubitak svesti ili ne, i da li su prisutne četiri glavne odlike prolaznog gubitka svesti (prolazna, naglo nastala, kratkog trajanja, spontani oporavak).

Prolazni gubitak svesti se klasifikuje kao traumatski i netraumatski. Potres mozga obično dovodi do gubitka svesti; s obzirom na to da je prisustvo traume obično jasno, rizik zabune tokom dijagnostikovanja je ograničen.

Netraumatski prolazni gubitak svesti je klasifikovan kao: sinkopa, epileptični napadi, psihogene pseudosinkope i drugi ređi uzroci. Psihogene pseudosinkope su razmatrane na drugom mestu u ovom dokumentu. Ostali poremećaji obuhvataju one koji su retki (npr. katapleksija), ili one čija prezentacija podseća na druge oblike tranzitornog gubitka svesti samo u posebnim okolnostima (npr. prekomerna dnevna pospanost).

Tabela 3. Stanja pogrešno dijagnostikovana kao sinkopa

Poremećaji sa parcijalnim ili kompletnim gubitkom svesti, ali bez globalne cerebralne hipoperfuzije:

- Epilepsija
- Metabolički poremećaji – hipoglikemija, hipoksija, hiperventilacija sa hipokapnijom
- Intoksikacija
- Tranzitorni vertebrno-bazilarni ishemijski atak

Poremećaji bez pogoršanja stanja svesti:

- Katapleksija
- Drop napadi
- Padovi
- Psihogene pseudosinkope
- Tranzitorni ishemijski atak karotidnog porekla

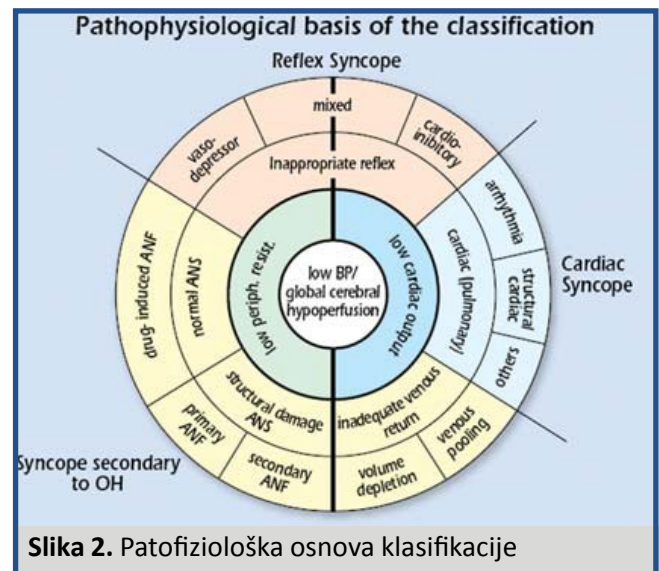
Nekoliko različitih poremećaja mogu da podsećaju na sinkope na dva načina (Tabela 3). U pojedinim poremećajima zaista postoji gubitak svesti, ali mehanizam nije globalna cerebralna hipoperfuzija. Primeri za to su: epilepsija, nekoliko metaboličkih poremećaja (uključujući hipoksiju i hipoglikemiju), intoksikacija i tranzitorni vertebrno-bazilarni ishemijski atak (TIA). U drugim poremećajima, svest je samo naizgled odsutna; primeri su: kataplek-

sija, drop attacks (drop napadi), padovi, psihogene pseudosinkope i TIA karotidnog porekla. U ovim slučajevima diferencijalna dijagnoza u odnosu na sinkopu je obično očigledna, mada ponekad može biti otežana usled nedovoljno anamnestičkih podataka, prisustva karakteristika koje dovode u zabludu ili zbog zabune oko same definicije sinkope. Ova diferencijacija je od izuzetnog značaja za lekara koji se suočava sa pacijentom sa prolaznim gubitkom svesti (stvarnim ili naizgled stvarnim) koji može biti nepovezan sa smanjenom cerebralnom perfuzijom, kao što su konvulzije i/ili konverzivne reakcije.

1.2.2 Klasifikacija i patofiziologija sinkope

Tabela 4. Klasifikacija sinkope

<p>Refleksna (neuralnog porekla) Vazovagalna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posredovana emocionalnim stresom: strah, bol, fobija od krvi, instrumenata • Posredovana ortostatskim stresom <p>Situaciona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kašalj, kihanje • Gastrointestinalna stimulacija (gutanje, defekacija, visceralni bol) • Mikcija (postmikciona) • Posle vežbanja • Postprandijalna • Drugo (npr. smeh, sviranje duvačkih instrumenata, dizanje tegova) <p>Sinkopa karotidnog sinusa Atipične forme (bez vidljivih trigera i/ili sa atipičnom prezentacijom)</p>
<p>Sinkopa uzrokovana ortostatskom hipotenzijom Primarni autonomni poremećaji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Čista autonomna slabost, multisistemska atrofija, Parkinsonova bolest sa autonomnom disfunkcijom, Demencija Lewyjevih tela <p>Sekundarni autonomni poremećaji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dijabetes, amioidoza, uremija, povrede kičmene moždine <p>Lekovima uzrokovana ortostatska hipotenzija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alkohol, vazodilatatori, diuretici, fenotiazini, antidepresivi <p>Gubitak volumena</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoragija, dijareja, povraćanje, itd
<p>Kardijalna (kardiovaskularna) sinkopa Aritmija kao primarni uzrok: Bradikardija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfunkcija sinusnog čvora (uključujući bradikardija/tahikardija sindrom) • Bolest sprovdnog sistema srca • Disfunkcija implantiranog uređaja <p>Tahikardija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supraventrikularna • Ventrikularna (idiopatska, sekundarna uzrokovana strukturnom bolešću srca ili kanalopatijama) <p>Lekovima uzrokovana bradikardija ili tahiaritmije Strukturna bolest: Srčana: valvularna bolest, akutni infarkt/ishemija miokarda, hipertrofična kardiomiopatija, atrijalni miksom, bolest perikarda/tamponada, urođene anomalije koronarnih arterija, disfunkcija veštačke valvule Drugo: plućna embolija, akutna disekcija aorte, plućna hipertenzija</p>



Slika 2. Patofiziološka osnova klasifikacije

Tabelom 4. su prikazani osnovni patofiziološki uzroci sinkope, grupišući poremećaje sa zajedničkom prezentacijom povezane sa različitim profilom rizika. Razlika je u patofiziološkim mehanizmima koji dovode do pada u krvnom pritisku sa posledičnim smanjenjem cerebralne perfuzije kao osnovom sinkope. Iznenadni prekid cerebralnog protoka za 6–8 s je dovoljan da izazove potpuni gubitak svesti. Iskustva sa tilt testova su pokazala da je pad sistolnog pritiska za 60 mmHg i niže povezan sa sinkopom. Sistemski krvni pritisak je determinisan srčanim outputom i perifernom vaskularnom rezistencijom, a pad jednog ili drugog može izazvati sinkopu; međutim, često je prisutna kombinacija oba mehanizma, čak iako se njihovi relativni doprinosi znatno razlikuju. Slika 2. pokazuje kako patofiziologija podupire klasifikaciju sa niskim krvnim pritiskom/globalnom cerebralnom hipoperfuzijom u centru, pored niske ili neadekvatne periferne vaskularne rezistencije i niskog srčanog outputa.

Niska ili neadekvatna periferna vaskularna rezistencija može biti uzrokovana poremećenom refleksnom aktivnošću koja je oslikana u sledećem prstenu, uzrokujući vazodilataciju i bradikardiju koje se manifestuju kao vazodepresorna, mešovita ili kardioinhibitorna refleksna sinkopa, što je prikazano u spoljnom prstenu. Drugi uzroci niske ili neadekvatne periferne vaskularne rezistencije su funkcionalna ili strukturna oštećenja autonomnog nervnog sistema (ANS) indukovana lekovima, primarnim i sekundarnim autonomnim poremećajima (u spoljašnjem prstenu). Kod poremećaja ANS, simpatički vazomotorni putevi ne mogu povećati perifernu vaskularnu rezistenciju kao odgovor na uspravan položaj. Gravitacioni stres u kombinaciji sa poremećajem ANS rezultuje stvaranje pula krvi ispod dijafragme, uzrokujući time smanjeni venski priliv i samim tim smanjenje srčanog outputa.

Uzroci tranzitornog sniženja srčanog outputa su trostruki. Prvi je refleks koji uzrokuje bradikardiju i nalazi se u osnovi kardioinhibitornog tipa refleksne sinkope. Drugi je kardiovaskularni uzrok, posledica aritmije ili strukturne bolesti uključujući plućnu emboliju/hipertenziju. Treći je neadekvatan venski priliv zbog neadekvatne preraspodele venske krvi ili smanjenog volumena. Ko-

načno, tri mehanizma, refleksni, ortostatska hipotenzija i kardiovaskularni su prikazani van spoljašnjeg prstena na slici 2; refleksna sinkopa i ortostatska hipotenzija predstavljaju dve osnovne patofiziološke kategorije.

1.2.2.1 Refleksna sinkopa (neuralnog porekla)

Refleksna sinkopa se tradicionalno odnosi na heterogenu grupu stanja u kojima kardiovaskularni refleksi, koji su normalno korisni u regulaciji cirkulacije, postaju intermitentno neadekvatni u odgovoru na triger, što vodi do vazodilatacije i/ili bradikardije, a kao posledica toga javlja se pad arterijskog krvnog pritiska i pad globalne perfuzije mozga.

Refleksna sinkopa se obično klasifikuje prema eferentnom putu koji je dominantno uključen, npr. simpatički ili parasimpatički. Termin „vazodepresorni tip“ se koristi ukoliko predominira hipotenzija, usled gubitka vazokonstriktornog tonusa u uspravnom položaju. Ukoliko dominiraju bradikardija ili asistolija usvojen je termin „kardioinhibitorni tip“, a ukoliko su prisutna oba mehanizma termin „mešoviti“.

Refleksna sinkopa se može klasifikovati na osnovu trigera (aferentnog puta), tabela 4. Mora se uočiti da je ovo umnogome uprošćeno, jer mnogi mehanizmi mogu biti uključeni u kontekstu specifične situacije, kao što su mikturacine ili defekacione sinkope. Provocirajuće situacije se znatno razlikuju između pojedinih situacija. U većini slučajeva eferentni put nije snažno zavisn od prirode pokretača (npr. mikciona sinkopa i vazaovagalna sinkopa mogu se manifestovati kao sinkopa kardioinhibitornog ili vazodepresornog tipa). Poznavanje okidača je od kliničkog značaja, jer može biti instrument u postavljanju dijagnoze:

- *Vazovagalna sinkopa* (VVS), takođe poznata kao „jednostavna vrtoglavica“, posredovana je emocionalnim ili ortostatskim stresom. Obično joj prethode prodromalni simptomi aktivacije ANS (preznojavanje, mučnina, bledilo).
- *Situaciona sinkopa* se tradicionalno odnosi na refleksne sinkope u vezi sa specifičnim okolnostima. Kod mladih sportista se može javiti sinkopa nakon vežbanja kao oblik refleksne sinkope, kao i kod sredovečnih i starijih osoba, što predstavlja ranu manifestaciju disfunkcije ANS-a pre nego što dožive sinkopu usled ortostatske hipotenzije.
- *Sinkopa karotidnog sinusa* (hipersenzitivni karotidni sinus) zaslužuje posebnu pažnju. U svojim retkim spontanim oblicima trigerovana je mehaničkom manipulacijom karotidnim sinusima. U češćim oblicima ne nalaze se mehanički trigeri i dijagnostikuje se masažom karotidnog sinusa (MKS).
- *Atipična sinkopa* je oblik refleksne sinkope kod koje je postojanje trigera nesigurno ili praktično odsutno. Dijagnoza se tada zasniva manje na anamnezi, a većim delom na isključivanju drugih uzroka sinkope (odsustvo strukturne bolesti srca) i na reprodukciji sličnih simptoma tilt testom. Takve nejasne prezentacije mogu se preklapati sa drugim pojavama kod pacijenata.

Klasična forma VVS se obično javlja kod mlađih subjekata kao izolovana epizoda i jasno se razlikuje od drugih oblika sa često atipičnom prezentacijom koji su karakteristični za stariju životnu dob i često su povezani sa

kardiovaskularnim i neurološkim poremećajima, eventualno dajući sliku ortostatske i postprandijalne hipotenzije. U ovim kasnim formama, refleksna sinkopa predstavlja odraz patoloških procesa, najvećim delom povezanim sa nemogućnošću ANS-a da aktivira kompenzatorne reflekse, tako da postoji preklapanje sa poremećajima samog ANS-a.

Poređenje sa drugim stanjima koja uzrokuju sinkopu u stojećem položaju je prikazano u tabeli 5.

1.2.2.2 Ortostatska hipotenzija i sindrom ortostatske intolerancije

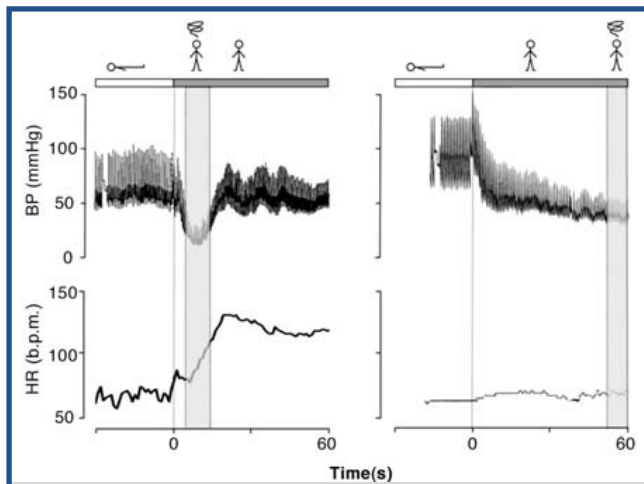
Za razliku od refleksnih sinkopa, u bolestima ANS-a simpatička eferentna aktivnost je hronično oslabljena tako da nedostaje vazokonstrikcija. Po ustajanju, krvni pritisak pada i javlja se sinkopa ili presinkopa. Ortostatska hipotenzija se definiše kao pad sistolnog krvnog pritiska nakon ustajanja. Sa striktno patofiziološke tačke gledišta ne postoji preklapanje između refleksne sinkope i poremećaja ANS-a, ali kliničke manifestacije ova dva stanja se često preklapaju, što otežava diferencijalnu dijagnozu. „Ortostatska intolerancija“ odnosi se na simptome i znake koji se javljaju prilikom zauzimanja uspravnog položaja, ali zbog cirkulatornih abnormalnosti. Sinkopa je jedan simptom, a ostali su: (1) vrtoglavica, dezorijentisanost, presinkopa, (2) slabost, malaksalost, letargija, (3) palpitacije, preznojavanje, (4) poremećaji vida (zamućenje, rasvetljenje, tunnelski vid), (5) slušni poremećaji (oslabljen sluh, zujanje, pucketanje), (6) bol u vratu (potiljačna, paravertebralna regija i ramena), bol u donjem delu leđa, bol u grudima.

- *Klasična ortostatska hipotenzija* je fizikalni znak koji se definiše kao pad sistolnog krvnog pritiska za >20 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska za >10 mmHg nakon 3 min. stajanja (Slika 3), opisan kod bolesnika sa izolovanim poremećajem ANS, hipovolemijom i drugim poremećajima ANS.
- *Inicijalna ortostatska hipotenzija* se karakteriše padom u krvnom pritisku za >40 mmHg odmah po vertikalizaciji. Krvni pritisak se potom spontano i brzo vraća u normalu, tako da su simptomatski period i hipotenzija kraćeg trajanja (<30 sec) (Slika 3).
- *Odložena (progresivna) ortostatska hipotenzija* nije nepoznanica kod starijih osoba. Pripisuje se starenju i kompenzatornim mehanizmima koji su osetljivi na smanjenje preloada. Odložena hipotenzija se karakteriše sporim progresivnim padom sistolnog krvnog pritiska nakon vertikalizacije. Odsustvo refleksne bradikardije (vagus) diferencira odloženu ortostatsku hipotenziju od refleksne sinkope. Odložena ortostatska hipotenzija, međutim, može biti praćena refleksnom bradikardijom, gde je kod starijih pad u krvnom pritisku manje izražen nego kod mlađih.
- *Sindrom posturalne ortostatske tahikardije* – pojedini pacijenti, posebno mlađe žene, se žale na ortostatsku intoleranciju, ali ne na sinkopu, već na značajno povećanje srčane frekvence (za >30 /min., ili >120 /min.) ili na nestabilan krvni pritisak. Sindrom posturalne ortostatske tahikardije se često povezuje sa sindromom hroničnog umora. Ostaje da se utvrdi patofiziologija koja se nalazi u osnovi.

Tabela 5. Sindrom ortostatske intolerancije koji može uzrokovati sinkopu

Klasifikacija	Test za dijagnozu	Vreme od vertikalizacije do simptoma	Patofiziologija	Najčešći simptomi	Najčešća udružena stanja
Inicijalna OH	Beat-to beat neinvazivno merenje pritiska kod aktivnog stajanja	0-30 s	Neusklađenost između MV i SVR	Omaglica/vrtoglavica, poremećaji vida nekoliko sekundi nakon ustajanja, retko sinkopa	Mlade astenične osobe, starije osobe, lekovima indukovana (alfa-blokeri) i sindrom karotidnog sinusa
Klasična OH (klasična autonomna slabost)	Aktivno stajanje ili tilt test	30 s–3 min.	Niska SVR kod autonomne disfunkcije dovodi do stvaranja pula venske krvi/ili izraženo smanjene volumena koje nadvladava refleksno prilagođavanje	Vrtoglavica, presinkopa, slabost, malaksalost, palpitacije, poremećaji vida i sluha, retko sinkopa	Starije osobe, lekovima indukovana (bilo koji vazoaaktivni lek i diuretici)
Odložena (progresivna) OH	Aktivno stajanje ili tilt test	3–30 min.	Progresivan pad venskog punjenja: nizak MV, smanjen vazokonstriktorni kapacitet, odsustvo refleksne bradikardije	Produžen prodrom (vrtoglavica, slabost, malaksalost, palpitacije, poremećaji vida i sluha, preznojavanje, bol u donjem delu leđa, vratu ili u grudima) često praćen brzim sinkopom	Starije osobe, autonomna disfunkcija, lekovima indukovana (bilo koji vazoaaktivni lek i diuretici), pridružene bolesti
Odložena (progresivna) OH + refleksna sinkopa	Tilt test	3–45 min.	Progresivan pad venskog punjenja praćen vazovagalnom reakcijom (refleksna bradikardija i vazodilatacija)	Produžen prodrom (vrtoglavica, slabost, malaksalost, palpitacije, poremećaji vida i sluha, preznojavanje, bol u donjem delu leđa, vratu ili u grudima) uvek praćen brzim sinkopom	Starije osobe, autonomna disfunkcija, lekovima indukovana (bilo koji vazoaaktivni lek i diuretici), pridružene bolesti
Refleksna sinkopa (vazovagalna) provocirana stajanjem	Tilt test	3–45 min.	Inicijalno normalan adaptacioni refleks praćen brzim padom venskog punjenja i vazovagalnom reakcijom (refleksna bradikardija i vazodilatacija)	Jasan (klasičan) prodrom i trigeri uvek praćeni sinkopom	Mlade zdrave osobe, uglavnom ženskog pola
Sindrom posturalne ortostatske tahikardije	Tilt test	varijabilno	Nepoznata: izražena neaktivnost, neadekvatan venski priliv ili stvaranje pula venske krvi	Simptomatsko povećanje srčane frekvence i nestabilnost krvnog pritiska, bez sinkope	Mlade ženske osobe

OH – ortostatska hipotenzija, MV – minutni volumen, SVR – sistemska vaskularna rezistencija



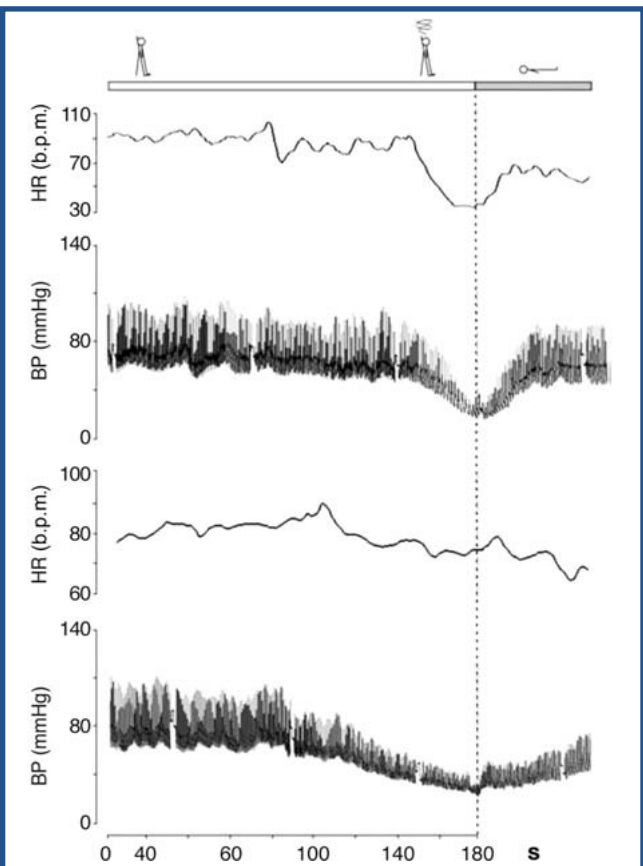
Slika 3. Slučaj „Inicijalne ortostatske hipotenzije“ (levo) i „klasične ortostatske hipotenzije“ (desno). Sa leve strane je prikazan inače zdrav 17-godišnjak koji se žali na prolaznu izraženu vrtoglavicu nakon ustajanja, zabeležen je početni pad krvnog pritiska. Najniža vrednost se beleži nakon 7–10 sekundi i praćena je oporavkom pritiska. Sa desne strane je prikazan 47-godišnji muškarac sa čistom autonomnom slabošću. Krvni pritisak počinje da pada odmah nakon uspravljanja do veoma niskih vrednosti nakon 1. minuta sa malim povećanjem srčane frekvence i pored hipotenzije.

1.2.2.3 Kardijalna sinkopa (kardiovaskularna)

Aritmije

Poremećaji srčanog ritma su najčešći kardijalni uzroci sinkope. Oni uzrokuju hemodinamsku nestabilnost koja može dovesti do kritičnog smanjenja u srčanom outputu i cerebralnoj vaskularnoj perfuziji. Ipak, sinkopi doprinose mnogi faktori, uključujući srčanu frekvencu, vrstu aritmije (prekomorska ili komorska), funkciju leve komore, položaj, adekvatnost vaskularnih kompenzatornih mehanizama. Drugi faktori su baroreceptorski nervni refleksi, kao i odgovor na ortostatsku hipotenziju provociranu aritmijom. Kod intrinzičke bolesti sinusnog čvora, sinoatrijalni čvor je oštećen zbog poremećenog automatizma ili sinoatrijalnog sprovođenja. U ovom slučaju javljaju se sinkope zbog dugačkih pauza u srčanom radu zbog sinusnog aresta ili sinoatrijalnog bloka i izostanka ritma izmicanja. Ove pauze se najčešće javljaju nakon iznenadnog prestanka atrijalnih tahiairtnija (brady-tachy sindrom). Kao po pravilu, teže stečene forme atrioventrikularnog (AV) bloka (Mobitz II, viši stepen, kompletan AV blok) dovode se u blisku vezu sa sinkopom. U ovim slučajevima srčani ritam postaje zavisn od ritma izmicanja ili pomoćnih pejsmejкера (koji je nesiguran). Sinkopa nastaje zbog odloženog uključivanja pomoćnih pejsmekeera. Pomoćni pejsmejkeri imaju relativno nizak automatizam (25–40/min.). Bradikardija takođe produžava repolarizaciju i preidspira polimorfne ventrikularne tahikardije (VT), posebno po tipu torsade de pointes.

Sinkopa ili presinkopa se javljaju na početku paroksizmalne tahikardije, pre razvoja vaskularnih kompenzatornih mehanizama. Svest se obično oporavlja pre terminacije tahikardije. Ukoliko hemodinamska nestabilnost i dalje traje, kao posledica tahikardije, gu-



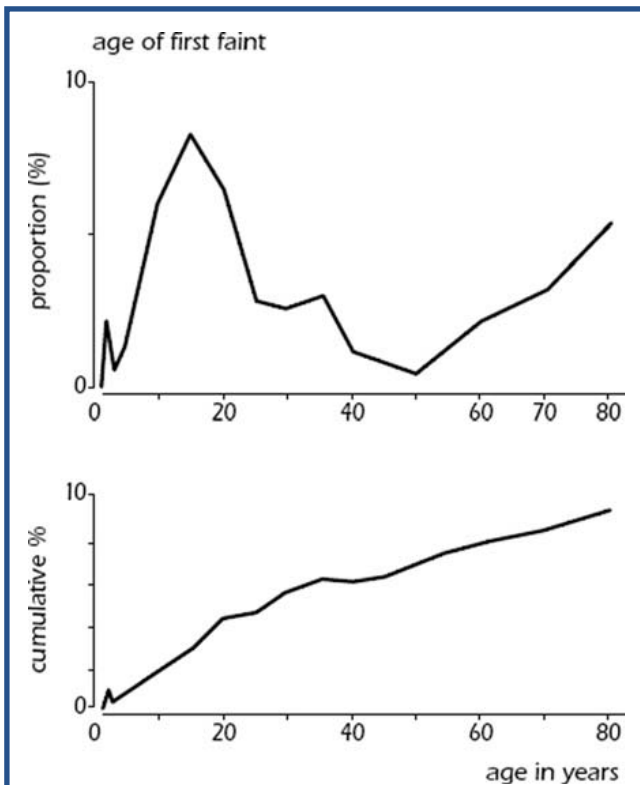
Slika 4. Refleksna sinkopa (mešovita forma) indukovana tilt testom kod 31-godišnjeg (slika gore) i 69-godišnjeg pacijenta (slika dole). Vide se tipične starosne razlike sa mnogo strmijim padom krvnog pritiska kod mladog u odnosu na starijeg pacijenta (Verheyden et al.)

bitak svesti se održava. Oporavak svesti tada nije spontan, više nije u pitanju sinkopa, već srčani zastoj.

Nekoliko vrsta lekova mogu izazvati bradi/tahiaritmije. Mnogi antiaritmici mogu indukovati bradikardiju koja nastaje kao poslednica njihovog dejstva na sinusni čvor ili AV sprovođenje. Sinkopa kao posledica torsade de pointes nije retkost, posebno kod žena, indukovana prolongacijom QT intervala. Lekovi koji produžavaju QT interval pripadaju različitim kategorijama (npr. antiaritmici, vazodilatatori, psihotropni lekovi, nesedativni antihistaminici, antimikrobni lekovi, itd.). Mnogo je naučeno o kongenitalnom sindromu produženog QT intervala, na osnovu podataka prikupljenih iz internacionalnih registara. Mnogo manje je informacija o lekovima indukovanom produženom QT intervalu zbog odsustva sveobuhvatnih podataka. Samo 1% ozbiljnih neželjenih reakcija na lekove se prijavi FDA (Food and Drug Administration). Zahvaljujući širokom spektru ovih lekova i potreba za stalnim ažuriranjem, ova radna grupa preporučuje posetu sajtu www.qtdrugs.org.

Strukturna bolest srca

Strukturne kardiovaskularne bolesti mogu biti u osnovi sinkope kada potrebe cirkulacije nadmaše oštećenu sposobnost srca da poveća output. U Tabeli 4. su prikazane najčešće kardiovaskularne bolesti koje mogu uzrokovati sinkopu. Sinkopa je od velikog značaja u sta-



Slika 5. Shematska prezentacija starosne distribucije i kumulativna incidencija prve epizode sinkope u opštoj populaciji uključujući osobe do 80 godina. Podaci o osobama od 5 do 60 godina dobijeni u iz studije Ganzeboom et al., o mlađima od 5 godina bazirani su na studiji Lombroso et al., a o osobama između 60 i 80 godina iz studije Soteriades et al.

njima kod kojih postoji fiksna ili dinamička opstrukcija izlaznog trakta leve komore. U osnovi nesvestice se nalazi neadekvatan protok krvi kao posledica mehaničke opstrukcije. Ipak, u nekim slučajevima strukturne bolesti srca, sinkopa nije posledica samo restrikcije srčanog outputa, već može biti manifestacija neadekvatnih refleksa ili ortostatske hipotenzije. Na primer, u slučaju aortne stenoze, sinkopa nije posledica samo restrikcije srčanog outputa, već delom i neadekvatne refleksne vazodilatacije i/ili poremećaja srčanog ritma. Dalje, aritmije, posebno atrijalna fibrilacija, često su značajni uzroci nesvestice, tako da je mehanizam sinkope multifaktorijalan. Prepoznati da je srčani problem u osnovi sinkope je od izuzetnog značaja radi korekcije strukturne bolesti srca, kada je to moguće.

1.3. EPIDEMIOLOGIJA

1.3.1 Prevalenca sinkope u opštoj populaciji

Sinkopa je česta u opštoj populaciji i javlja se u karakterističnom uzrastu (Slika 5). Oko 1% dece ima neku formu vazovagalne sinkope. Postoji visoka prevalenca pojave prve nesvestice kod pacijenata između 10 i 30 godina starosti, sa pikom oko 15 godine života kod 47% žena i 31% muškaraca. Refleksna sinkopa je daleko najčešći uzrok. Nasuprot tome, učestalost epileptičnih napada u sličnoj starosnoj grupi je značajno manja (<1%),

Sinkope događaji/posete za 1000 pacijent-godina

Opšta populacija
18.1-39.7

Opšta praksa
9.3

Hitna služba
0.7

Slika 6. Sinkope događaji/posete za 1000 pacijent-godina u Holandiji (Ganzeboom et al.)

a sinkopa kao posledica poremećaja srčanog ritma je još ređa. U jednoj kohortnoj studiji samo 5% odraslih ima prvu sinkopu nakon 40 godine života. Većina je imala refleksno posredovane epizode kao tinejdžeri ili adolescenti. Konačno, izgleda da postoji pik kod muškaraca i žena nakon 65 godine života. U Framinghajmskoj studiji incidenca sinkope naglo raste nakon 70. godine života, sa 5.7 događaja na 1000 osoba godišnje kod muškaraca starosti 60–69 godina, na 11.1 kod muškaraca starosti 70–79 godina. Međutim, kod starijih adulta i starih osoba (>60 god.) kumulativnu incidenciju sinkope je sve teže odrediti zbog pristrasnosti u sećanju na epizode nesvestice koje su se dogodile decenijama ranije.

1.3.2 Upućivanje pacijenata iz opšte populacije na kliničko ispitivanje

Mali deo pacijenata sa sinkopom iz opšte populacije se prezentuje na kliničkom ispitivanju (Slika 6). U Framinghajmskoj studiji 44% učesnika (prosečne starosti 51 godina, opseg 20–96 godina) sa epizodom gubitka svesti prijavili su da nisu tražili medicinsku pomoć. Proporcija pacijenata koji se ne obraćaju lekaru za pomoć je mnogo veća u mlađoj populaciji.

U Holandiji prevalenca bolesnika koji se žale na nesvesticu lekaru primarne zdravstvene zaštite procenjuje se na 9.3 na 1000 poseta na godišnjem nivou. Nedavne studije prijavljuju neobično konstantnu frekvenciju sinkopa u hitnim službama.

1.3.3 Prevalenca uzroka sinkope

Prevalenca uzroka sinkope je različita u zavisnosti od kliničkog ispitivanja kojim je pacijent evaluiran (Tabela 6) i starosti pacijenta (Tabela 7). Dalje, druge razlike zavise od dijagnostičke definicije, geografskih faktora i usmeravanja od strane primarne zdravstvene zaštite, otežavajući na taj način poređenje različitih studija.

Neke od opštih zaključaka možemo istaći:

- Refleksna sinkopa je najčešći uzrok nezavisno od kliničkog ispitivanja.

Tabela 6. Učestalost uzroka sinkope u opštoj populaciji, hitnim službama i specijalizovanim kliničkim odeljenjima iz nekih skorašnjih studija

Uzorak	Izvor	Refleksna %	OH %	Srčana %	Ne-sinkopalni prolazni gubitak svesti, %	Neobjašnjena %	Napomene
Opšta populacija	Framingham studija	21	9.4	9.5	9	37	Srednje godine starosti 51±14, adolescenti isključeni. Ostali uzroci (lekovi itd.) nađeni su u 14.3 % populacije; 44 % populacije nije se javilo lekaru
Hitne službe	Ammirati	35	6	21	20	17	* Razlike u dijagnostičkim definicijama
	Sarasin	38*	24*	11	8	19	
	Blanc	48	4	10	13	24	
	Disertori	45	6	11	17	19	
	Olde Nordkamp	39	5	5	17	33	
	Opseg	35–48	4–24	5–21	8–20	17–33	
Jedinica za sinkopu	Alboni	56	2	23	1	18	Na kardiološkom odeljenju
	Chen	56	6	37	3	20	Na kardiološkom odeljenju. Ukupni procenat je >100 % zato što je 18.4 % pacijenata imalo multiple dijagnoze
	Shen	65	10	6	2	18	U hitnoj službi
	Bringole	65	10	13	6	5	Multicentrična studija sa 19 jedinica za sinkope, pacijenti upućivani iz hitnih službi, postoji standardizovani dijagnostički protokol
	Ammirati	73	1	6	2	18	Pacijenti upućivani iz dnevnih bolnica
	Opseg	56–73	1–10	6–37	1–6	5–20	

OH – ortostatska hipotenzija

Tabela 7. Učestalost uzroka sinkope u zavisnosti od godina života

Godine	Izvor	Refleksna %	OH %	Kardiovaskularna %	Ne-sinkopalni prolazni gubitak svesti, %	Neobjašnjena %	Uzorak
<40	Olde Nordkamp	51	2.5	1.1	18	27	Hitna služba i jedinica za bol u grudima
40–60	Olde Nordkamp	37	6	3	19	34	Hitna služba i jedinica za bol u grudima
<65	Del Rosso	68.5	0.5	12	-	19	Kardiološko odeljenje
>60/65	Del Rosso	52	3	34	-	11	Kardiološko odeljenje
	Ungar	62	8	11	-	14	Gerijatrijsko odeljenje
	Olde Nordkamp	25	8.5	13	12.5	41	Hitna služba i jedinica za bol u grudima
>75	Ungar	36	30	16	-	9	Gerijatrijsko odeljenje. Kod 8 % pacijenata dijagnoza je multifaktorska ili uzrokovana lekovima

OH – ortostatska hipotenzija

- Sinkopa kao posledica kardiovaskularnog oboljenja je drugi najčešći uzrok. Broj bolesnika sa kardiovaskularnim uzrokom široko varira između studija; veća učestalost se sreće u slučaju ispitivanja u hitnim službama i ispitivanjima sprovedenim na odeljenjima kardiologije.
- Kod bolesnika mlađih od 40 godina ortostatska hipotenzija je redak uzrok sinkope; ortostatska hipotenzija je česta kod starih pacijenata.
- Nesinkopalna stanja, pogrešno dijagnostikovana kao sinkopa tokom inicijalne evaluacije, najčešće se sreću u hitnim službama i odraz su multifaktorske kompleksnosti ovih bolesnika.
- Visoka stopa neobjašnjivih sinkopa u svim vrstama kliničkih ispitivanja opravdava nove strategije za evaluaciju i dijagnostiku.

Dok je kod mlađih osoba refleksna sinkopa daleko najčešći uzrok tranzitornog gubitka svesti, kod starijih su često prisutni višestruki uzroci, a anamneza i istorija bolesti su manje pouzdani nego kod mlađih.

1.4 Prognoza

Što se tiče prognoze (odnosno stratifikacije rizika) u vezi sa sinkopom, treba razmotriti dva bitna elementa: (1) rizik od smrti i po život opasnih događaja; (2) rizik od ponavljanja sinkope i fizičkih povreda.

1.4.1 Rizik od smrti i po život opasnih događaja

Strukturna bolest srca i poremećaj srčanog ritma (elektrike srca) su glavni faktori rizika za naprasnu srčanu smrt i ukupni mortalitet kod bolesnika sa sinkopom. Ortostatska hipotenzija je povezana sa dvostruko većim rizikom od smrti zbog ozbiljnosti komorbiditeta u poređenju sa opštom populacijom. Nasuprot tome, mladi pacijenti kod kojih je isključena strukturna bolest srca, kao i poremećaj srčanog ritma, a kod kojih je u pitanju refleksna sinkopa, imaju dobru prognozu. Većina smrtnih slučajeva i loših ishoda pre su povezani sa ozbiljnim oboljenjem koje se nalazi u osnovi, nego sa samom sinkopom. U pojedinim prospektivnim kohortnim studijama identifikovano je nekoliko kliničkih faktora koji mogu da predvide ishod.

1.4.2 Ponavljane sinkope i rizik od fizičkog povređivanja

U populacionim studijama jedna trećina ispitanika ima ponavljane sinkope tokom trogodišnjeg perioda praćenja. Broj sinkopa tokom života je najsnažniji prediktor recidiva sinkope. Na primer, kod pacijenata sa nesigurnom dijagnozom, niskim rizikom i starost >40 godina, istorijom jedne ili dve epizode sinkope tokom života, rizik za ponavljane sinkope je 15% i 20% nakon jedne i dve godine, respektivno, a ukoliko je bilo tri epizode sinkope, rizik za recidiv sinkope je 36% i 42% nakon jedne i dve godine, respektivno.

Psihijatrijsko oboljenje i starost <45 godina su povezani sa većom incidencom pseudosinkopa. Nasuprot tome, pol, rezultat tilt testa, težina kliničke slike, prisustvo ili odsustvo strukturne bolesti srca imaju minimalnu prediktivnu vrednost.

Veći morbiditeti, kao što su prelomi ili saobraćajne traume, sreću se kod 6% bolesnika, a manji morbiditeti, kao što su laceracije i krvni podlivi, kod 29% bolesnika. Rekurentne sinkope se javljaju kod 12% onih koji su imali frakturu ili povredu mekih tkiva. Kod bolesnika primljenih u službu urgentne medicine manje traume su registrovane kod 29.1% bolesnika, a veća trauma kod 4.7% bolesnika; najveća prevalenca je registrovana kod starih bolesnika (43%) sa sindromom karotidnog sinusa.

Morbiditet je posebno visok kod starih bolesnika, počevši od gubitka sigurnosti, depresije, straha od pada, do fraktura i posledične hospitalizacije.

1.5 Uticaj na kvalitet života

Rekurentne sinkope imaju ozbiljan uticaj na kvalitet života. Fizički nedostatak nastao zbog sinkope poredi se sa hroničnim bolestima kao što su hronični artritis, rekurentni depresivni poremećaji i terminalna bubrežna insuficijencija. Kod bolesnika sa čestim ponavljanim sinkopama procenjuje se da psihosocijalni nedostaci imaju neželjeni uticaj na 33% dnevnih aktivnosti. Sinkopa uskraćuje pokretljivost, uobičajene aktivnosti, brigu o samom sebi, a potencira depresiju, bol, nelagodnost. Izgleda da su ženski pol, veći broj komorbiditeta, brojne epizode sinkope i prisustvo presinkope povezani sa lošijim kvalitetom života. Konačno, treba naglasiti da, iako se sinkopa javlja intermitentno, strah od recidiva značajno utiče na niži kvalitet života. Iako se kvalitet života poboljša tokom vremena, on ostaje nešto niži, posebno kod starih zbog recidiva i većeg broja komorbiditeta.

1.6 EKONOMSKI PROBLEM

Dijagnostika i lečenje sinkopa su veoma skupi iz više razloga:

1. S obzirom na to da je sinkopa česta u opštoj populaciji, to neminovno dovodi do visokih direktnih kliničkih i indirektnih socijalnih troškova. Približno 1% prijema u službama hitne pomoći je zbog sinkope, a od njih 40% ostaje na bolničkom ispitivanju i lečenju. U jednoj od većih studija viđeno je da je medijana boravka u bolnici 5.5 dana. Hospitalizacija predstavlja >75% od ukupnih troškova.

2. Širok spektar poremećaja može uzrokovati sinkopu. Shodno tome, pokazalo se neefikasnim nepoštovanje publikovanih preporuka za evaluaciju bolesnika sa sinkopom. Odsustvo zlatnog standarda u postavljanju dijagnoze – testa koji je u stanju da omogući određenu, jeftinu i jednostavnu dijagnostiku, uzrokuje upotrebu različitih neadekvatnih dijagnostičkih testova („sačmarica“ pristup) što dovodi do prekomerne upotrebe medicinskih sredstava i većih troškova. Praćenjem dobro definisanog puta zbrinjavanja bolesnika sa sinkopom može se postići značajno poboljšanje na polju dijagnostike i ekonomičnosti.

Iako je poređenje troškova između različitih studija otežano zbog različite metodologije izračunavanja i razlike među sistemima zdravstvene zaštite, veruje se da su troškovi neophodni za menadžment sinkopa visoki. U

SAD procenjeni godišnji troškovi za hospitalizacije u vezi sa sinkopom su 2.4 milijarde dolara, prosečno 5400 dolara po hospitalizaciji. U Velikoj Britaniji po pacijentu se troši 611 funti, a 74% troškova se izdvaja na hospitalizacije. Za postavljanje dijagnoze kod pacijenata koji su bolnički ispitivani utroši se u proseku 1080 funti. U multicentričnoj studiji sprovedenoj u Italiji, 929 pacijenata je evaluirano prema uobičajenoj medicinskoj praksi i upoređeno sa 725 pacijenata koji su evaluirani prema stan-

dardizovanim preporukama. U prvoj grupi troškovi za postavljanje dijagnoze su iznosili 1753±2326 evra po pacijentu, sa porastom na 3506±2729 evra za hospitalizovane pacijente. Kada uporedimo ove dve grupe, grupa koja je lečena prema standardizovanim preporukama imala je 17% manje hospitalizacija, 24% manje primenjenih testova, 11% kraći boravak u bolnici. Kao posledica toga, prosečni troškovi za postavljanje dijagnoze su bili 29% niži.

Tabela 8. Stratifikacija rizika prilikom inicijalne evaluacije u prospektivnim kohortnim studijama

Studija	Faktori rizika	Skor	Ciljevi	Rezultati
S. Francisco Syncope Rule	- Abnormalan EKG - Kongestivna srčana insuficijencija - Nedostatak vazduha - Hematokrit <30 % - Sistolni pritisak <90 mmHg	Bez rizika = 0 faktora Rizik = ≥ 1 faktor	Ozbiljni neželjeni događaji u narednih 7 dana	98 % senzitivnost i 58 % specifičnost
Martin et al.	- Abnormalan EKG - Istorija komorskih aritmija - Istorija kongestivne srčane insuficijencije - Starost > 45 god.	0 do 4 (1 poen svaki faktor)	Opasne aritmije ili aritmijska smrt tokom 1-godišnjeg praćenja	0 % skor 0 5 % skor 1 16 % skor 2 27 % skor 3 ili 4
OESIL skor	- Abnormalan EKG - Kardiovaskularna bolest - Nedostatak prodroma - Starost > 65 godina	0 do 4 (1 poen svaki faktor)	Ukupna smrtnost tokom 1-godišnjeg praćenja	0 % skor 0 0.6 % skor 1 14 % skor 2 29 % skor 3 53 % skor 4
EGSYS skor	- Palpitacije pre sinkope (+4) - Abnormalan EKG i/ili srčana bolest (+3) - Sinkopa tokom napora (+3) - Sinkopa u ležećem položaju (+2) - Autonomni prodrom ^a (-1) - Predisponirajući i/ili precipitirajući faktori ^b (-1)	Zbir svih + i - poena	Ukupna smrtnost tokom 2-godišnjeg praćenja Verovatnoća kardijalne sinkope	2 % skor <3 21 % skor ≥3 2 % skor < 3 13 % skor 3 33 % skor 4 77 % skor >4

Ova tabela pokazuje nekoliko različitih studija u kojima je analiziran uticaj različitih kliničkih podataka na follow-up kod pacijenata sa sinkopom. Ukupno, prisustvo abnormalnog EKG-a, starije godine života i srčana bolest ukazuju na lošiju prognozu u 1–2 godišnjem periodu praćenja.

^aMučnina/povraćanje, ^bTopla mesta sa puno ljudi/produženo stajanje/strah-bol-emocije

DRUGI DEO – inicijalna evaluacija, dijagnostikovanje, stratifikacija rizika

2.1 Inicijalna evaluacija

Inicijalna evaluacija pacijenata sa tranzitornim gubitkom svesti se sastoji od pažljivo uzete istorije bolesti, fizikalnog nalaza, uključujući test ortostaze i elektrokardiogram. Na osnovu ovih nalaza, mogu se izvršiti dopunska ispitivanja:

- MKS kod bolesnika starijih od 40 godina;
- ehokardiografija kada postoji prethodna istorija srčanog oboljenja ili postoje podaci koji ukazuju na postojanje strukturne bolesti srca ili sinkope koja nastaje kao posledica kardiovaskularnog oboljenja;
- hitan EKG monitoring kada postoji sumnja na aritmijsku etiologiju sinkope;
- ortostaza (test ortostaze i/ili head-up tilt test) kada je sinkopa povezana sa uspravnim stajanjem ili kada postoji sumnja na refleksni mehanizam sinkope;
- drugi manje specifični testovi, kao što je neurološko ispitivanje ili laboratorijske analize, indikovani su samo u slučajevima kada postoji sumnja na nesinkopalni tranzitorni gubitak svesti.

Inicijalna evaluacija treba da odgovori na tri ključna pitanja:

1. Da li je u pitanju sinkopa ili ne?
2. Da li je determinisana etiološka dijagnoza?
3. Da li su nađeni podaci koji ukazuju na visok rizik za neki kardiovaskularni događaj ili smrtni ishod?

2.1.1 Dijagnoza sinkope

Razlikovanje sinkope i nesinkopalnih stanja sa stvarnim ili naizgled stvarnim gubitkom svesti može se postići u većini slučajeva uzimanjem detaljne anamneze i istorije bolesti, ali u nekim slučajevima može biti i otežano.

Treba odgovoriti na sledeća pitanja:

- Da li je u pitanju potpuni gubitak svesti?
- Da li je gubitak svesti bio tranzitoran sa naglim nastankom i kratkim trajanjem?
- Da li se pacijent oporavio spontano, potpuno i bez sekvela?
- Da li je pacijent izgubio posturalni tonus?

Tabela 9. Važna anamnestička pitanja

Pitanja o okolnostima koje su prethodile napadu <ul style="list-style-type: none"> • Položaj (ležeći, sedeći ili stojeći) • Aktivnost (mirovanje, promena položaja, tokom ili posle vežbanja, tokom ili odmah nakon mikcije, defekacija, kašalj ili gutanje) • Predisponirajući faktori (topla mesta sa puno ljudi, produženo stajanje, post-prandijalni period) i/ili precipitirajući događaji (strah, intenzivan bol, pokreti vrata)
Pitanja o početku napada <ul style="list-style-type: none"> • Mučnina, povraćanje, nelagodnost u stomaku, osećaj hladnoće, preznjavanje, aura, bol u vratu ili ramenima, zamagljen vid, vrtoglavica • Palpitacije
Pitanja o samom napadu (očevici) <ul style="list-style-type: none"> • Način pada (nagli ili na kolena), boja kože (bledilo, cijanoza, crvenilo), trajanje gubitka svesti, način disanja (hrkanje), pokreti (tonički, klonički, toničko-klonički, minimalni mioklonus ili automatizam), trajanje pokreta, početak pokreta u odnosu na pad, ugriz jezika
Pitanja o kraju napada <ul style="list-style-type: none"> • Mučnina, povraćanje, preznjavanje, osećaj hladnoće, konfuzija, bolovi u mišićima, boja kože, povreda, bol u grudima, palpitanje, urinarna ili fekalna inkontinencija
Pitanja o pozadini napada <ul style="list-style-type: none"> • Porodična istorija iznenadne smrti, ur3i0nkapalne epizode i učestalost napada

Preporuke: dijagnostički kriterijumi tokom inicijalne evaluacije

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Vazovagalna sinkopa se dijagnostikuje ako je izazvana emocionalnim ili ortostatskim stresom i povezana sa tipičnim prodromom.	I	C
Situaciona sinkopa se dijagnostikuje ako se sinkopa javlja tokom ili odmah nakon specifičnih trigerata nabrojanih u tabeli 4.	I	C
Ortostatska sinkopa se dijagnostikuje ako se javlja nakon zauzimanja uspravnog položaja i kada postoji dokumentovana ortostatska hipotenzija.	I	C
Sinkopa uzrokovana aritmijom se dijagnostikuje na osnovu EKG-a kada postoji: <ul style="list-style-type: none"> • Perzistentna sinusna bradikardija < 40/min. u budnom stanju ili repetitivni sinoatrijalni blok ili sinusne pauze ≥3 sekunde • AV blok II stepena – Mobitz II ili AV blok III stepena • Naizmeničan blok leve i desne grane • Ventrikularna tahikardija (VT) ili brza paroksizmalna supraventrikularna tahikardija • Non-sustained epizode polimorfne VT i produžen ili skraćeni QT interval • Diskuncija pejsmejkeera ili ICD-a sa srčanim pauzama 	I	C
Sinkopa uzrokovana ishemijom miokarda se dijagnostikuje kada se sinkopa javlja uz EKG dokaz akutne ishemije sa ili bez infarkta miokarda.	I	C
Kardiovaskularna sinkopa se dijagnostikuje kada se sinkopa javlja kod bolesnika sa prolabirajućim pretkomorskim miksomom, tesnom aortnom stenozom, plućnom hipertenzijom, plućnom embolijom ili akutnom disekcijom aorte.	I	C

Ukoliko su odgovori na ova pitanja pozitivni, epizoda gubitka svesti je sa velikom verovatnoćom sinkopa. Ukoliko je odgovor na jedno ili više ovih pitanja negativan, treba prvo isključiti druge forme gubitaka svesti pre dalje evaluacije sinkope.

2.1.1 Etiološka dijagnoza

Inicijalna evaluacija nam pruža mogućnost definisanja uzroka sinkope u 23–50% pacijenata. U Tabeli 9 su prikazana neka od najvažnijih pitanja na koja treba da odgovore anamneza i istorija bolesti. Pojedini nalazi u istoriji bolesti, fizikalnom pregledu ili EKG-u mogu se smatrati dijagnostičkim za uzrok sinkope, i tada nema potrebe za daljom evaluacijom sinkope ili hospitalizacijom.

U mnogim drugim situacijama nalazi tokom inicijalne evaluacije sinkope nisu dovoljni za definitivno postavljanje dijagnoze sinkope, ali mogu da navedu na uzrok (Tabela 10). U ovim slučajevima su potrebni dodatni testovi.

2.1.3 Stratifikacija rizika

Kada uzrok sinkope ostane nepoznat nakon inicijalne evaluacije, sledeći korak je procena rizika za ozbiljni kardiovaskularni događaj ili SCD. Slika 7 prikazuje dijagnostički algoritam koji treba primeniti kod ovih bolesnika.

Glavni faktori rizika prema skorašnjim preporukama za SCD i pejsmejker terapiju prikazani su u Tabeli 11.

Tabela 10. Klinički nalazi koji mogu navesti na uzrok sinkope pri inicijalnoj evaluaciji

Refleksna (neurološki posredovana) sinkopa

- Odsustvo bolesti srca
- Duga istorija ponavljanih sinkopa
- Nakon iznenadnog, neočekivanog, neprijatnog prizora, zvuka, mirisa ili bola
- Dugo stajanje na toplim mestima punim ljudi
- Mučnina, povraćanje povezani sa sinkopom
- Tokom ili posle obroka
- Sa rotacijom glave ili pritiskom na karotidni sinus (tumori, brijanje, tesne kragne, ogrlice)
- Posle vežbanja

Sinkopa uzrokovana ortostatskom hipotenzijom

- Nakon zauzimanja uspravnog položaja
- Vremenska povezanost sa početkom upotrebe ili promenom doze vazodepresornih lekova koji dovode do hipotenzije
- Dugo stajanje naročito na toplim mestima punim ljudi
- Prisustvo autonomne neuropatije ili Parkinsonizma
- Stajanje nakon vežbanja

Kardiovaskularna sinkopa

- Prisustvo strukturne bolesti srca
- Porodična istorija neobjašnjene iznenadne smrti ili kanalopatije
- Tokom vežbanja ili u ležećem položaju
- Abnormalan EKG
- Iznenadna pojava palpitacija neposredno praćena sinkopom
- EKG nalazi koji ukazuju na aritmijsku sinkopu:
 - Bifascikularni blok (blok leve grane ili blok desne grane u kombinaciji sa prednje levim ili zadnje levim hemiblokom)
 - Drugi poremećaji intraventrikularnog sprovođenja (QRS \geq 0.12 s)
 - AV blok II stepena tipa Mobitz I
 - Asimptomatska sinusna bradikardija (< 50/min.), sinoatrijalni blok ili sinusna pauza \geq 3 sekunde u odsustvu lekova sa negativnim hronotropnim dejstvom
 - Non-sustained ventrikularna tahikardija
 - Komorska preekscitacija
 - Produžen ili skraćen QT interval
 - Rana repolarizacija
 - Blok desne grane sa ST elevacijom u odvodima V1-V3 (Brugada sindrom)
 - Negativni T talasi u desnim prekordijalnim odvodima, epsilon talas i kasni komorski potencijali koji ukazuju na aritmogenu displaziju desne komore
 - Q zupci koji ukazuju na infarkt miokarda

Tabela 11. Stratifikacija rizika

Kratkoročni visokorizični kriterijumi koji zahtevaju promptnu hospitalizaciju ili intenzivnu evaluaciju

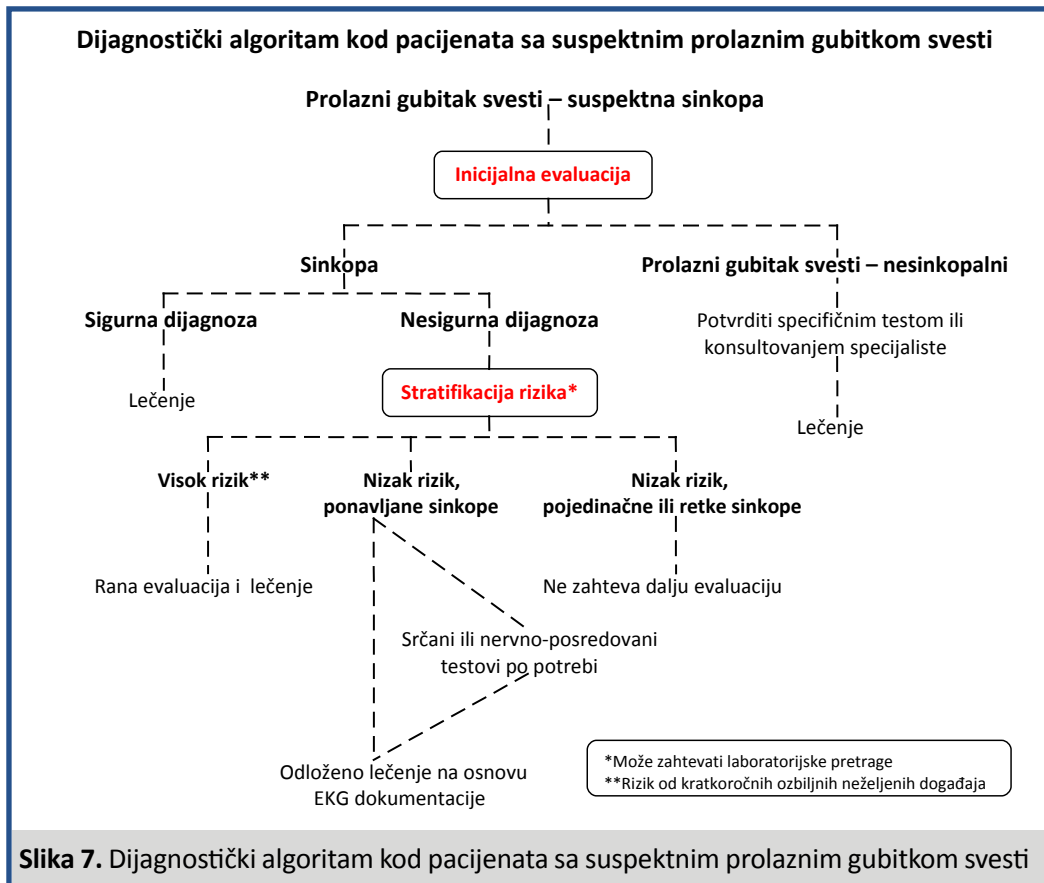
Ozbiljna strukturna bolest srca ili koronarna bolest (srčana insuficijencija, niska ejectiona frakcija ili prethodni infarkt miokarda)

Klinički ili EKG nalazi koji ukazuju na aritmijsku sinkopu

- Sinkopa tokom vežbanja ili u ležećem položaju
- Palpitacije u vreme sinkope
- Porodična istorija iznenadne srčane smrti
- Non-sustained ventrikularna tahikardija
- Bifascikularni blok (blok leve grane ili blok desne grane u kombinaciji sa prednje levim ili zadnje levim hemiblokom) ili drugi poremećaji intraventrikularnog sprovođenja sa QRS \geq 120 ms
- Neadekvatna sinusna bradikardija (< 50/min.) ili sinoatrijalni blok u odsustvu lekova sa negativnim hronotropnim dejstvom ili fizičkog treninga
- Komorska preekscitacija
- Produžen ili skraćen QT interval
- Blok desne grane sa ST elevacijom u odvodima V1-V3 (Brugada sindrom)
- Negativni T talasi u desnim prekordijalnim odvodima, epsilon talas i kasni komorski potencijali koji ukazuju na aritmogenu displaziju desne komore

Važni komorbiditeti

- Izražena anemija
- Elektrolitni disbalans



2.2 Dijagnostički testovi

2.2.1 Masaža karotidnog sinusa

Preporuke: masaža karotidnog sinusa (MKS)		
Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije	I	B
<ul style="list-style-type: none"> MKS je indikovana kod pacijenata > 40 godina sa sinkopom nepoznate etiologije nakon inicijalne evaluacije. MKS treba izbegavati kod pacijenata sa prethodnim tranzitornim ishemijskim atakom ili moždanim udarom u poslednja 3 meseca i kod pacijenata sa šumom nad karotidnim arterijama (osim kada je dopplerom isključeno postojanje značajnih suženja). 	III	C
Dijagnostički kriterijumi	I	B
<ul style="list-style-type: none"> MSK je dijagnostička ukoliko se sinkopa javi zajedno sa asistolijom dužom od 3 sekunde i/ili padom sistolnog krvnog pritiska > 50 mmHg. 		

Davno je primećeno da pritisak na mestu bifurkacije zajedničke karotidne arterije dovodi do usporenja srčane frekvence i pada u krvnom pritisku. Kod pojedinaca ovaj refleks provociran masažom karotidnog sinusa se manifestuje abnormalnim odgovorom. Pauza u radu komora koja traje >3 sec i pad sistolnog krvnog pritiska >50 mmHg, definiše se kao hipersenzitivni karotidni sinus. Kada je udružen sa spontanom sinkopom, hipersenzitivni karotidni si-

nus se definiše kao sindrom karotidnog sinusa. Precizna metodologija i rezultati dobijeni masažom karotidnog sinusa su obrađeni u prethodnim preporukama za dijagnostiku i lečenje sinkopa. Dijagnoza sindroma karotidnog sinusa zahteva reprodukciju spontanih simptoma tokom 10 sec masaže desnog i levog karotidnog sinusa (koja se obavlja na leđima i u uspravnom položaju), pod kontinuiranim monitoringom srčane frekvence i periodičnim merenjem krvnog pritiska, što omogućava jasniju evaluaciju vazodresorne komponente. Kod 30% bolesnika abnormalni odgovor je prisutan samo u uspravnom položaju. Treba istaći da je hipersenzitivni karotidni sinus čest nalaz kod starijih muškaraca, međutim, bolesnici sa sindromom karotidnog sinusa nisu tako česti. Sindrom karotidnog sinusa je retkost kod bolesnika <40 godina starosti.

Povezanost sinkope i abnormalnog odgovora na masažu karotidnog sinusa je ključna i proučavana je na dva različita načina. Prvi je poređenje ponovnog javljanja sinkope posle ugradnje pejsmejкера u odnosu na period pre ugradnje pejsmejкера. Nerandomizovane studije su pokazale da se kod bolesnika sa ugrađenim pejsmejkerom sinkope ređe javljaju nego kod bolesnika kod kojih pejsmejker nije implantiran. Ove rezultate su potvrdile dve randomizovane studije. Drugi metod za procenu ove povezanosti je analiza pojave epizoda asistolije kod bolesnika sa kardioinhibitornim odgovorom na masažu karotidnog sinusa putem posebnih uređaja za produženi monitoring bolesnika (loop recorder). U dve studije koje su primenile ovu metodologiju često su beležene dugačke pauze. Ovi nalazi ukazuju da je pozitivan odgovor na masažu karotidnog sinusa visoko prediktivan faktor za javljanje spontanih epizoda asistolije kod bolesnika sa sinkopom.

Glavne komplikacije masaže karotidnog sinusa su neurološke prirode. Na osnovu podataka tri studije u kojima je analizirano 7319 bolesnika, neurološke komplikacije su se javile kod 21 bolesnika (0.29%). Masažu karotidnog sinusa treba izbeći u slučaju bolesnika sa prethodnim TIA, CVI u prethodna tri meseca, u slučaju postojanja šumova nad karotidnim arterijama, osim ukoliko pregled kolor doppler sonografijom isključi postojanje hemodinamski značajne stenoze.

2.2.2 Test ortostaze

Promena položaja tela iz ležećeg u uspravan dovodi do preraspodele krvi iz grudnog koša u donje ekstremitete, što za posledicu ima smanjenje centralnog venskog priliva i smanjenje srčanog outputa. U odsustvu kompenzatornih mehanizama pad u krvnom pritisku može dovesti do pojave sinkope.

Trenutno postoje dve metode kojima se procenjuje odgovor na promenu položaja iz ležećeg u uspravan (Tabela 5). Jedan je „aktivno stajanje“ u kom pacijenti samostalno ustaju iz ležećeg u uspravan položaj, a drugi je head up tilt test na 60° ili 70°.

2.2.2.1 Aktivno stajanje

Preporuke: aktivno stajanje		
Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije <ul style="list-style-type: none"> Manuelno intermitentno merenje arterijskog pritiska korišćenjem sfigomanometra u ležećem položaju i tokom 3 minuta aktivnog stajanja indikovano je kao inicijalna evaluacija kod sumnje na ortostatsku hipotenziju. 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Kontinuirano beat-to-beat neinvazivno merenje pritiska može biti korisno u nejasnim slučajevima. 	IIb	C
Dijagnostički kriterijumi <ul style="list-style-type: none"> Test je dijagnostički kada postoji simptomatski pad sistolnog pritiska ≥ 20 mmHg ili dijastolnog ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu vrednost ili pad sistolnog pritiska na vrednost < 90 mmHg. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Test se može smatrati dijagnostičkim kada postoji asimptomatski pad sistolnog pritiska ≥ 20 mmHg ili dijastolnog ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu vrednost ili pad sistolnog pritiska na vrednost < 90 mmHg. 	IIa	C

Preporuke: tilt test

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Metodologija <ul style="list-style-type: none"> Ležeća pre-tilt faza od najmanje 5 minuta bez venske kanulacije odnosno najmanje 20 minuta sa venskom kanulacijom 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Tilt ugao između 60 i 70 stepeni 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Pasivna faza od najmanje 20 minuta do najviše 45 minuta 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Za nitroglicerina, fiksna doza od 300–400 mcg primenjena sublingvalno u uspravnom položaju 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Za izoproterenol, postepeno povećanje doze od 1 do 3 mcg/min sa ciljem da se poveća prosečna srčana frekvencija za 20–25 % u odnosu na bazalnu vrednost 	I	B
Indikacije <ul style="list-style-type: none"> Tilt test je indikovano u slučaju jedne neobjašnjene epizode sinkope u visokorizičnim slučajevima (npr. postojanje ili potencijalni rizik od povrede ili profesionalno opterećenje) ili rekurentne epizode u odsustvu organske bolesti srca ili kod postojanja organske bolesti srca kada su isključeni srčani uzroci sinkope. 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Tilt test je indikovano kada je njegova klinička vrednost da demonstrira osetljivost pacijenta na refleksnu sinkopu. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Tilt test se može koristiti za razlikovanje refleksne sinkope od sinkope uzrokovane ortostatskom hipotenzijom. 	IIa	C
<ul style="list-style-type: none"> Tilt test se može koristiti za razlikovanje sinkope sa trzajima tela od epilepsije. 	IIb	C
<ul style="list-style-type: none"> Tilt test može biti indikovano za evaluaciju pacijenata sa čestim sinkopama i psihijatrijskom bolešću. 	IIb	C
<ul style="list-style-type: none"> Tilt test se ne preporučuje za procenu terapije. 	III	B
<ul style="list-style-type: none"> Izoproterenolski tilt test je kontraindikovano kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca. 	III	C
Dijagnostički kriterijumi <ul style="list-style-type: none"> Kod pacijenata bez strukturne bolesti srca izazivanje refleksne hipotenzije/bradikardije sa pojavom sinkope ili progresivne ortostatske hipotenzije (sa simptomima ili bez njih) su dijagnostički za refleksnu sinkopu odnosno ortostatsku hipotenziju. 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Kod pacijenata bez strukturne bolesti srca izazivanje refleksne hipotenzije/bradikardije bez pojave sinkope može biti dijagnostičko za refleksnu sinkopu. 	IIa	B
<ul style="list-style-type: none"> Kod pacijenata sa strukturnom bolešću srca, treba isključiti aritmiju i druge kardiovaskularne uzroke sinkope pre uzimanja u obzir pozitivnog tilt testa kao dijagnostičkog. 	IIa	C
<ul style="list-style-type: none"> Izazivanje prolaznog gubitka svesti bez hipotenzije i/ili bradikardije može se smatrati dijagnostičkim za psihogenu pseudosinkopu. 	IIa	C

Ovaj test se koristi za dijagnostiku različitih tipova ortostatske intolerancije; pogledati odeljak 1.2.2.2 i Tabelu 5.

Sfingmomanometar je adekvatan za rutinsku kliničku upotrebu zbog svoje jednostavne primene. Automatski merači krvnog pritiska, ukoliko su programirani za ponavljana merenja pri promenama krvnog pritiska, imaju svoje mane jer tokom ortostatske hipotenzije dolazi do brzog pada krvnog pritiska. Sfingmomanometrom se ne mogu ponoviti više od četiri merenja tokom jednog minuta (zbog venske staze u ruci). Kada su neophodna češća merenja, može se koristiti beat to beat neinvazivno merenje krvnog pritiska.

2.2.2.2 Tilt test

Uvod

Tilt test nam omogućava reprodukciju neurološki posredovanih refleksa u laboratorijskim uslovima. Preraspodela krvi i smanjenje venskog priliva zbog ortostatskog stresa i imobilizacije su trigeri za refleks. Konačni efekat, hipotenzija i pridruženo usporenje srčane frekvence, nastaje zbog poremećene funkcije vazokonstriktora praćene prevagom vagusa u odnosu na simpatikus.

Klinička situacija koja odgovara tilt testu je refleksna sinkopa provocirana produženim stajanjem. Međutim, ovaj test može biti pozitivan i kod bolesnika sa drugim formama sinkope, kao i kod bolesti sinusnog čvora.

Metodologija

Kenny i sar su uveli tilt test u upotrebu za procenu bolesnika sa sinkopom nepoznate etiologije 1986. godine. Od tada su primenjivani mnogi protokoli koji se odnose na fazu stabilizacije, trajanje testa, ugao tilta, vrste podrške i različitih farmakoloških testova. Senzitivnost i specifičnost protokola je detaljno prikazana u raznim preglednim člancima.

Najčešće korišćeni protokoli su primena izoproterenola i.v. u niskoj dozi, a zatim inkrementalno uvećanje doza u cilju povećanja prosečne frekvence za 20–35% u odnosu na bazalnu i protokol tokom kojeg se koristi 300–400 mcg nitroglicerina sublingvalno nakon 20 min. faze u bazalnim uslovima. Kod starijih bolesnika izostavljanje pasivne faze i otpočinjanje testa nitroglicerinom može biti efikasnije i poboljšati komplijansu. Oba protokola imaju sličnu stopu pozitivnih odgovora (61–69%), sa visokom specifičnošću. Bolesnik ne treba da jede 4 h pre testa. Zbog potreba venske kanulacije tokom testa izoproterenolom pre-tilt faza stabilizacije u trajanju od 20 min. je neophodna, dok se kod sublingvalne primene nitroglicerina pre-tilt faza može skratiti na 5 min.

Indikacije

Prema mnogim studijama glavna indikacija za tilt test je potvrda dijagnoze refleksne sinkope kod pacijenata kod kojih ona nije mogla biti dokazana inicijalnim ispitivanjima.

Tilt test nije neophodan kod bolesnika kojima je postojanje refleksne sinkope dijagnostikovano na osnovu istorije bolesti, anamneze i kliničke slike i kod onih koji su imali jednu ili dve epizode sinkope, osim u izuzetnim

slučajevima (povređivanje, anksioznost, profesionalno opterećenje, npr. piloti, itd.). Kod bolesnika sa visokim rizikom za nastanak ozbiljnog kardiovaskularnog događaja i kod sumnje na sinkopu izazvanu aritmijom, tilt test može dati korisne podatke, ukoliko se sveobuhvatnom evaluacijom isključe drugi kardiovaskularni uzroci sinkope. Kod bolesnika kod kojih su tranzitorni gubici svesti udruženi sa trzajima tela (grčevima), tilt test može biti koristan za razlikovanje sinkope od epilepsije. Kod bolesnika sa ponavljanim epizodama tranzitornih gubitaka svesti, kod sumnje na psihijatrijske poremećaje ili kod povređivanja, tilt test se koristi u cilju ispitivanja refleksne prirode sinkope. Takođe, tilt test se koristi kod starih osoba za razlikovanje sinkope od spontanih padova. Različiti odgovori na tilt testiranju koriste se za razlikovanje refleksne sinkope od drugih neklasičnih formi odložene ortostatske hipotenzije (Tabela 5). Tilt test nema značaja u proceni efikasnosti terapije. Međutim, tilt testiranje je široko prihvaćeno kao korisno sredstvo za postavljanje sumnje na refleksnu sinkopu i samim tim započinjanje terapije (fizički manevri, vidi odeljak 3).

Odgovor na tilt testu

Cilj tilt testiranja je izazivanje ili refleksne hipotenzije/bradikardije ili odložene ortostatske hipotenzije povezane sa sinkopom ili presinkopom. Kada se izazove refleks, usled prevage vazodepresorne ili kardioinhibitorne komponente, dolazi do odgovora koji se klasifikuje kao kardioinhibitorni, vazodepresorni ili mešoviti. Negativan tilt test ne isključuje dijagnozu refleksne sinkope. Klinički značaj povezanosti odgovora na tilt testiranju i ponašanja krvnog pritiska i srčane frekvence pri refleksnoj sinkopi, pod znakom je pitanja. Neke studije poredile su odgovor na tilt testu sa spontanim sinkopama registrovanim na loop recorderu.

Dok je pozitivan kardioinhibitorni odgovor povezan sa pojavom asistolije kod spontanih sinkopa, vazodepresorni, mešoviti, pa čak i negativan odgovor ne isključuju mogućnost javljanja asistolije tokom refleksne sinkope.

Komplikacije i kontraindikacije

Tilt testiranje je bezbedno. Nisu prijavljeni smrtni ishodi tokom izvođenja ovog testa. Međutim, registrovana je pojava po život opasnih komorskih aritmija tokom upotrebe izoproterenola kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca ili kod bolesnika sa bolešću sinusnog čvora. Nisu prijavljene komplikacije kod upotrebe nitroglicerina. Manji neželjeni efekti su česti i uključuju palpitacije tokom upotrebe izoproterenola i glavobolje pri upotrebi nitroglicerina. Atrijalna fibrilacija može biti izazvana tokom ili posle pozitivnog testa i obično je ograničenog trajanja i spontano terminira. Uprkos malom riziku, savetuje se da pribor za reanimaciju bude uvek dostupan.

Kontraindikacije za primenu izoproterenola uključuju ishemijsku bolest srca, neregulisanu hipertenziju, opstrukciju izlaznog trakta leve komore i značajnu aortnu stenozu. Povećan oprez neophodan je kod pacijenata sa istorijom poremećaja ritma.

2.2.3 Elektrokardiografski monitoring (invazivni i neinvazivni)

Preporuke: elektrokardiografski monitoring

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije		
• EKG monitoring je indikovano kod pacijenata sa kliničkim ili EKG nalazima koji ukazuju na aritmijsku sinkopu (nabrojani u Tabeli 10). Dužina (i tehnologija) monitoringa se određuju na osnovu rizika i učestalosti sinkopa:	I	B
○ Intrahospitalni monitoring (u postelji ili telemetrijski) je indikovano kod visokorizičnih pacijenata (Tabela 11).	I	C
○ Holter monitoring je indikovano kod pacijenata sa veoma čestim sinkopama ili presinkopama (≥ 1 nedeljno).	I	B
○ Implantabilni loop recorder (ILR) je indikovano:	I	B
▪ U ranoj fazi evaluacije kod pacijenata sa rekurentnom sinkopom nepoznatog porekla, bez visokorizičnih kriterijuma nabrojanih u Tabeli 11 i velikom verovatnoćom pojave sinkope tokom trajanja baterije.	I	B
▪ Visokorizični pacijenti kod kojih nakon kompletne evaluacije nije dokazan uzrok sinkope ili određena specifična terapija.	IIa	B
○ ILR se može koristiti za procenu uticaja bradikardije pre odluke o ugradnji pejsmejke kod pacijenata sa suspektom ili jasnom refleksnom sinkopom praćenom čestim ili traumatskim sinkopalnim epizodama.	IIa	B
○ Spoljni loop recorderi se mogu koristiti kod pacijenata kod kojih je interval između simptoma ≤ 4 nedelje.	IIa	B
Dijagnostički kriterijumi		
• EKG monitoring je dijagnostički kada je detektovana korelacija između sinkope i aritmije (bradi ili tahiaritmija).	I	B
• U odsustvu gore pomenute korelacije EKG monitoring je dijagnostički ako su detektovani periodi Mobitz II ili AV bloka III stepena ili pauza u radu komora > 3 sekunde (sa mogućim izuzetkom mladih, utreniranih osoba, tokom sna, kod primene lekova ili kontrole frekvence kod atrijalne fibrilacije) ili brza dugotrajna SVT ili VT. Odsustvo aritmije tokom sinkope isključuje aritmijsku sinkopu.	I	C
• Presinkopa u odsustvu EKG dokumentovane relevantne aritmije nije zamena za sinkopu.	III	C
• Asimptomatske aritmije (druge od gore pomenutih) nisu zamena za sinkopu.	III	C
• Sinusna bradikardija (u odsustvu sinkope) nije zamena za sinkopu.	III	C

SVT – supraventrikularna tahikardija, VT – ventrikularna tahikardija

Elektrokardiografski (EKG) monitoring je procedura za dijagnostikovanje intermitentnih bradiaritmija i tahiaritmija. Trenutno je dostupno više oblika ambulantnog EKG monitoringa: konvencionalni ambulantni Holter monitoring, intrahospitalni monitoring, event recorderi, spoljašnji ili implantabilni loop recorderi i telemetrija na daljinu (od kuće).

Zlatni standard za dijagnostikovanje sinkope je registrovanje povezanosti između simptoma i dokumentovane aritmije. Prisustvo značajne asimptomatske aritmije, koju definiše prolongirana asistolija (≥ 3 s), brze supraventrikularne tahikardije (SVT) (npr. ≥ 160 /min. tokom > 32 otkucaja), ili komorske tahikardije, razmatralo je nekoliko autora. Sa druge strane, iako se odsustvo dokumentovane aritmije tokom epizode sinkope ne može smatrati specifičnom dijagnozom, to isključuje aritmiju kao mehanizam sinkope.

Prema opštim pravilima, EKG monitoring je indikovano samo onda kada postoji velika verovatnoća za identifikaciju aritmije koja je povezana sa sinkopom (Tabela 11). Međutim, primećeno je da je kod pacijenata starijih od 40 godina, sa rekurentnim sinkopama, bez značajne strukturne bolesti srca, i sa normalnim EKG-om, aritmija, najčešće asistolija, prisutna tokom sinkope i do 50%.

2.2.3.1 Intrahospitalni monitoring

Intrahospitalni monitoring (u postelji) ili telemetrija je opravdan kada kod pacijenta postoji visok rizik javljanja po život opasnih aritmija. EKG monitoring u trajanju od nekoliko dana može biti od koristi kod pacijenata kod kojih kliničke karakteristike ili EKG abnormalnosti ukazuju na moguću aritmogenu etiologiju sinkope, kao što su one navedene u Tabeli 11, naročito ako je monitoring započet odmah nakon sinkope. Iako je u takvim okolnostima dijagnostička vrednost EKG monitoringa svega 16%, opravdano ga je koristiti u smislu izbegavanja neposrednog rizika po pacijenta.

2.2.3.2 Holter monitoring EKG-a

U sadašnjoj praksi EKG monitoring obično podrazumeva nošenje Holter uređaja u toku 24–48 h ili u trajanju od 7 dana. Međutim, pošto se kod većine pacijenata simptomi ne javljaju u periodu praćenja, objektivni doprinos Holter monitoringa u dijagnozi sinkope je svega 1–2% kod neselektovanih bolesnika. Kod 15% pacijenata simptomi nisu povezani sa aritmijama. Stoga se kod ovih pacijenata poremećaji ritma mogu isključiti kao potencijalni uzrok sinkope. Sama primena Holter monitoringa je jeftina, ali je skup za postavljanje dijagnoze jer je često

neophodno nošenje Holtera u više navrata, a i inicijalna ulaganja su velika. Holter monitoring može biti od većeg značaja ukoliko se simptomi češće javljaju. Gubici svesti koji se dešavaju jednom ili više puta svakog dana mogu povećati potencijal za povezivanje simptoma i nalaza na EKG-u. Iskustva sa bolesnicima koji često imaju simptome pokazala su da se kod mnogih radi o psihogenim pseudosinkopama. Nesumnjivo kod ovih bolesnika negativan nalaz tokom Holter monitoringa može biti koristan za potvrdu uzroka koji se nalazi u osnovi.

2.2.3.3 Prospektivni spoljni event recorder

Event recorderi su sprave za spoljnu upotrebu koje primenjuju sami bolesnici kada se pojave simptomi. Iako ovaj tip rekordera može biti koristan za ispitivanje bolesnika sa palpitacijama, oni nemaju značajnu ulogu u evaluaciji sinkope.

2.2.3.4 Spoljni loop recorder

Ovi uređaji imaju mogućnost kontinuiranog beleženja i brisanja EKG zapisa. Kada se aktivira od strane pacijenta, obično nakon pojave simptoma, 5–15 minuta EKG zapisa pre aktivacije je sačuvano u memoriji i moguće je iskoristiti za analizu. Oni su povezani sa pacijentom preko kožne elektrode. Dosadašnje studije su dale konfliktne rezultate u vezi sa značajem spoljnih loop rekordera: jedna studija je pokazala da spoljni retrospektivni loop rekorderi omogućavaju dokumentovanje EKG u slučaju sinkope kod 25% bolesnika uključenih u studiju, praćenih mesec dana, dok u drugoj studiji spoljni loop rekorder nisu bili korisni. Nedavne studije su pokazale da spoljni loop rekorderi imaju visok dijagnostički značaj u poređenju sa Holter monitoringom. Međutim, s obzirom na to da bolesnici ne upotrebljavaju spoljni loop rekorder duže od nekoliko nedelja, korelacija simptoma i EKG promena se ne može postići ukoliko se sinkope ređe javljaju.

2.2.3.5 Implatabilni loop recorder (ILR)

ILR se implantiraju subkutano u lokalnoj anesteziji i imaju bateriju čiji je životni vek i do 36 meseci. Ovi uređaji imaju loop memoriju koja omogućava čuvanje retrospektivnih EKG zapisa, u slučaju aktiviranja od strane samog pacijenta ili posmatrača, obično nakon sinkope, ili automatski u slučaju pojave predefinisanih aritmija. Neki od ovih uređaja imaju mogućnost slanja podataka putem telefonske linije. Prednosti ILR-a uključuju i kontinuirano visoko rezolutivno snimanje EKG-a. Mane su: potrebna je manja hirurška intervencija, ponekad je iz zapisa teško napraviti diferencijaciju između pretkomorskog i komorskog poremećaja ritma, prisustvo under- i over-sensinga i visoka cena uređaja. ILR ima visoku inicijalnu cenu. Međutim, ukoliko se korelacija između simptoma i EKG nalaza postigne kod značajnog broja bolesnika tokom trajanja uređaja, onda analiza troškova pokazuje da implantiran uređaj može biti više isplativ nego strategije koje koriste konvencionalna ispitivanja. U početku, ILR je korišćen za dijagnostiku bolesnika sa neobjašnjenim sinkopama na kraju kompletno negativnog ispitivanja. U manjoj grupi visoko selektovanih bolesnika korelacija između simptoma i EKG nalaza je postignuta kod 85% bolesnika tokom prosečnog perioda

od 5 meseci nakon implantacije. Podaci sakupljeni iz 9 studija koje su obuhvatile 506 bolesnika sa neobjašnjenim sinkopama na kraju kompletnog konvencionalnog ispitivanja pokazuju da je korelacija između sinkope i EKG nalaza prisutna kod 176 bolesnika (35%); od ovih bolesnika 56% je imalo asistoliju (ili bradikardiju u nekoliko slučajeva), 11% je imalo tahikardiju i 33% je bilo bez poremećaja ritma. Prema podacima prikupljenim iz 7 različitih studija presinkopa je sa manjom verovatnoćom povezana sa aritmijom od presinkope. Ovi podaci pokazuju se da u odsustvu dokumentovane aritmije presinkopa ne može smatrati surogatom sinkope; zapravo, dokumentovanje značajne aritmije u vreme presinkope se smatra dijagnostičkim nalazom.

Postoji nekoliko oblasti od interesa, osim neobjašnjenih sinkopa, u kojima je ispitivana upotreba ILR:

- pacijenti kod kojih postoji sumnja na epilepsiju, ali je terapija bez efekta;
- pacijenti kod kojih postoji sumnja na ponavljane, neurološki posredovane sinkope, kada razumevanje mehanizma spontane sinkope može da utiče na izbor terapije;
- pacijenti sa blokom grane kod kojih postoji rizik od paroksizmalnog AV bloka uprkos negativnom elektrofiziološkom ispitivanju;
- pacijenti sa jasnom strukturnom bolešću srca i/ili non-sustained komorskom tahiaritmijom kod kojih postoji mogućnost javljanja komorske tahiaritmije uprkos negativnoj kompletnoj elektrofiziološkoj studiji;
- pacijenti sa neobjašnjenim padovima.

2.2.3.6 Telemetrija na daljinu (od kuće)

Nedavno su razvijeni spoljni i implatabilni uređaji koji mogu da omogućе kontinuirano EKG snimanje ili 24-časovno praćenje, sa wireless prenosom podataka u realnom vremenu u servisni centar. Dnevni i izveštaji upozorenja za predefinisane događaje se šalju iz centra nadležnom lekaru. Inicijalno, podaci su pokazali da mobilni sistem za telemetriju bolesnika van bolničkih ustanova ima šire polje primene u odnosu na spoljne loop recordere koje bolesnik sa sinkopom ili presinkopom samostalno aktivira. Potencijalna uloga ovih sistema u ispitivanju bolesnika sa sinkopom se mora dalje ispitivati.

2.2.3.7 Klasifikacija elektrokardiografskih zapisa

Zbog heterogenosti nalaza i širokog spektra poremećaja ritma zabeleženih ILR-om u vreme sinkope internacionalna studija koja se bavila sinkopama nepoznate etiologije predložila je klasifikaciju čiji je cilj da grupiše zapažanja u homogene skupine u cilju definisanja prihvatljivog standarda korisnog za buduće studije i kliničku praksu. Ova klasifikacija je podelila EKG nalaze u 4 grupe prema osnovnim poremećajima ritma i pretpostavljenom mehanizmu sinkope (Tabela 12).

2.2.3.8 Elektrokardiografski monitoring kod bolesnika sa sinkopom – mesto primene

Uloga EKG monitoring se ne može izolovano definisati. Lekari su vođeni nalazima inicijalne evaluacije. U pojedinim situacijama kada klinička slika i istorija bolesti

Tabela 12. Klasifikacija EKG zapisa zabeleženih ILR-om sa pretpostavljenim mehanizmom sinkope (adaptirano prema ISSUE klasifikaciji)

	Klasifikacija	Pretpostavljeni mehanizam
Tip 1, asistolija: R-R pauza ≥ 3 s	Tip 1A, Sinusni arest: progresivna sinusna bradikardija ili inicijalna sinusna tahikardija praćena progresivnom sinusnom bradikardijom do sinusnog aresta	Verovatno refleksni
	Tip 1B, Sinusna bradikardija plus AV blok: – Progresivna sinusna bradikardija praćena AV blokom (i ventrikularnim pauzama) sa istovremenim smanjenjem sinusne frekvence – Iznenadni nastanak AV bloka (i ventrikularnih pauza) sa istovremenim smanjenjem sinusne frekvence	Verovatno refleksni
	Tip 1C, AV blok: iznenadni nastanak AV bloka (i ventrikularnih pauza) sa istovremenim povećanjem sinusne frekvence	Verovatno unutrašnji
Tip 2, bradikardija: smanjenje srčane frekvence (SF) >30 % ili <40 /min. tokom 10 sekundi		Verovatno refleksni
Tip 3, bez ili blage varijacije ritma: varijacije u SF <30 % i SF >40 /min.		Nepoznat
Tip 4, tahikardija: povećanje SF >30 % ili >120 /min.	Tip 4A. Progresivna sinusna tahikardija	Nepoznat
	Tip 4B. Atrijalna fibrilacija	Srčana aritmija
	Tip 4C. Supraventrikularna tahikardija	Srčana aritmija
	Tip 4D. Ventrikularna tahikardija	Srčana aritmija

ILR – implantabilni loop recorder, ISSUE – International Study on Syncope of Unknown Etiology

snažno sugerišu dijagnozu refleksne sinkope, i naročito kada se sinkopa javlja u posebnim uslovima, EKG monitoring se može smatrati nepotrebnim. Kod bolesnika sa čestim simptomima ili kod kojih postoji sumnja na aritmogenu osnovu sinkope, ali nisu u visokom riziku, može biti korisna implantacija ILR-a. U početku je ILR korišćen samo kao poslednja opcija u evaluaciji sinkope nakon negativnih ostalih ispitivanja. U jednoj studiji 60 bolesnika sa neobjašnjenim sinkopama su randomizovani u konvencionalnu grupu gde se strategija sastojala u upotrebi spoljnih loop recordera, tilt testa i elektrofiziološkog ispitivanja i drugu grupu kod kojih je korišćen ILR za produženi monitoring. Rezultati su pokazali da implantacija ILR-a tokom inicijalnog ispitivanja pružila veću mogućnost za postavljanje dijagnoze u odnosu na konvencionalnu strategiju (52% vs. 20%). Ipak, bolesnici sa visokim rizikom za nastanak po život opasnih aritmija, kao i oni sa EF <35 % su isključeni iz studije. Prema ovim podacima, zbog ograničene dijagnostičke vrednosti tilt testa, testa adenozinom, elektrofiziološkog ispitivanja i kratkotrajnog EKG monitoringa (Holter, spoljni loop recorder), čini se da rana upotreba ILR-a tokom evaluacije može postati standard kod sumnje na aritmijsku etiologiju sinkope, ali nedovoljno za otpočinjanje tretmana zasnovanog na etiologiji.

Tehnologija u budućnosti će omogućiti registrovanje multiplih signala kao dodatak EKG-u, a naglasak će biti stavljen na događaje koji se javljaju tokom spontane sinkope pre nego provocirane. Iz ovog razloga verovatno je da će implantabilni uređaji biti u sve većoj upotrebi kod bolesnika sa sinkopom, a njihova upotreba tokom dijagnostike će naći mesto umesto ili pre mnogih drugih konvencionalnih metoda. Međutim, kod bolesnika sa značajnom strukturnom bolešću srca koja ih izlaže viso-

kom riziku za nastanak po život opasnih aritmija, treba primeniti implantabilni kardioverter defibrilator ili elektrofiziološko ispitivanje pre upotrebe sistema za monitoring EKG-a. Iako se dokumentovanje bradiaritmije povezane sa sinkopom smatra dijagnostičkim, nekada je potrebna dalja evaluacija u cilju diskriminacije između intrizičkog srčanog poremećaja i refleksnog mehanizma za koji je pokazano da je najčešći uzrok paroksizmalne bradiaritmije kod bolesnika bez strukturne bolesti srca i sa normalnim EKG-om.

2.2.4 Elektrofiziološko ispitivanje

Dijagnostička efikasnost elektrofiziološkog ispitivanja (EFI) u utvrđivanju uzroka sinkope u velikoj meri zavisi od stepena sumnje na postojanje abnormalnosti, ali i od primenjenog EF protokola ispitivanja. Analizom osam studija koje su obuhvatile 625 bolesnika sa sinkopom kojima je urađeno EFI, pokazano je da su se pozitivni rezultati javljali uglavnom kod pacijenata sa strukturnom bolešću srca.

Senzitivnost i specifičnost EFI generalno nisu zadovoljavajuće. Za sve dodatne informacije pogledati prethodne vodiče. Na kraju, neinvazivne metode (npr. produženi monitoring) pokazuju veću dijagnostičku vrednost od EFI. Štaviše, EFI više nije indikovano kod pacijenta sa izrazito smanjenom EF leve komore, već je kod ovih bolesnika indikovana implantacija implantabilnog kardioverter defibrilatora (IKD), bez obzira na mehanizam nastanka sinkope, kao što je ranije u vodiču pomenuto. Na osnovu podataka iz kliničke prakse, nakon kardiološke procene najviše 2% pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom šalje se na EFI, a još manje ako je procenu uradio i lekar neke druge specijalnosti. Bez obzira na sve, ovaj vid ispitivanja

Preporuke: elektrofiziološko ispitivanje (EFI)		
Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije		
• Kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca EFI je indikovana kada inicijalna evaluacija ukazuje na aritmijski uzrok sinkope (vidi Tabelu 10), osim kada je već prethodno postavljena indikacija za ugradnju ICD-a.	I	B
• Kod pacijenata sa blokom grane treba razmotriti EFI kada neinvazivnim testovima nije postvaljena dijagnoza.	IIa	B
• Kod pacijenata sa sinkopom kojoj prethode iznenadne i kratke palpitacije EFI se može uraditi kada neinvazivnim testovima nije postvaljena dijagnoza.	IIb	B
• Kod pacijenata sa Brugada sindromom, aritmogenom displazijom desne komore i hipertrofičnom kardiomiopatijom EFI se može uraditi u odabranim slučajevima.	IIb	C
• Kod pacijenata sa visokorizičnim profesijama, kod kojih je potrebno isključiti kardiovaskularni uzrok sinkope, EFI se može uraditi u odabranim slučajevima.	IIb	C
• EFI se ne preporučuje kod pacijenata sa normalnim EKG-om, bez bolesti srca i palpitacija.	III	B
Dijagnostički kriterijumi		
• EFI je dijagnostičko i nisu potrebni dodatni testovi u sledećim slučajevima:		
○ Sinusna bradikardija i produženo CSNRT (>525 ms)	I	B
○ Blok grane sa produženim HV intervalom ≥ 100 ms ili His-Purkinjeovim blokom II ili III stepena indukovanim inkrementalnim atrijskim pejsingom ili farmakološkom stimulacijom	I	B
○ Indukcija sustained monomorfne ventrikularne tahikardije (VT) kod pacijenata sa prethodnim infarktom miokarda	I	B
○ Indukcija brze supraventrikularne tahikardije praćene simptomima hipotenzije	I	B
• HV interval između 70 i 100 ms može se smatrati dijagnostičkim.	IIa	B
• Indukcija polimorfne VT ili ventrikularne fibrilacije kod pacijenata sa Brugada sindromom, aritmogenom displazijom desne komore i reanimiranim zbog srčanog zastoja može se razmotriti kao dijagnostička.	IIb	B
• Indukcija polimorfne VT ili ventrikularne fibrilacije kod pacijenta sa ishemijskom ili dilatativnom kardiomiopatijom ne može se smatrati dijagnostičkom.	III	B

CSNRT – korigovano vreme oporavka sinusnog čvora

smatra se korisnim u dijagnozi nekih specifičnih poremećaja koji su nabrojani u daljem tekstu.

2.2.4.1 Suspektna inermitentna bradikardija

Verovatnoća da je sinkopa povezana sa bradikardijom je visoka u slučajevima postojanja asimptomatske bradikardije (<50/min.) ili kod SA bloka, koji se najčešće dokumentuje na 12-kanalnom EKG-u ili EKG monitoringom.

Prognostička vrednost SNRT nije definisana. Abnormalnim odgovorom se smatra ukoliko je $\geq 1,6$ ili 2s za SNRT ili ≥ 525 ms za CSNRT. Jedna opservaciona studija ipak je pokazala povezanost prisustva produženog SNRT na EFI i efekta implantacije pejsmejкера na simptome. Druga manja prospektivna studija je pokazala da pacijenti sa CSNRT ≥ 800 ms imaju osam puta veći rizik za nastanak sinkope od pacijenata kod kojih je CSNRT ispod ove vrednosti.

2.2.4.2 Sinkopa kod pacijenata sa blokom grane (preteći AV blok visokog stepena)

Pacijenti sa blokom grane imaju veći rizik za razvoj AV bloka visokog stepena. Dokazano je da dva faktora povećavaju rizik od nastanka AV bloka kod pacijenata sa blokom grane: postojanje sinkope i produžen HV interval. U preiodu praćenja od 42 meseca, rizik za nastanak AV bloka raste sa 2% kod pacijenata bez sinkope do 17%

kod pacijenata sa sinkopom. Progresija AV bloka u periodu od 4 godine bila je 4, 12 i 24%, respektivno, kod pacijenata sa HV intervalom <55 ms (normalno), ≥ 70 ms i ≥ 100 ms.

Indukcija intra- ili infra-Hisnog bloka tokom inkrementalne atrijske stimulacije je značajan predictor razvoja AV bloka, ali ima nisku senzitivnost. Nastanak intra- ili infra-Hisnog bloka tokom farmakološke stimulacije upotrebom antiaritmika I klase ima veću senzitivnost od EFI za nastanak spontanog AV bloka. Prognostički značaj farmakološki produženog HV intervala na ≥ 120 ms bez indukovanja AV bloka je nepoznat. Sa druge strane, trećina bolesnika kod kojih je EFI bilo negativno, a kojima je implantiran ILR, razvilo je intermitentan ili trajan AV blok tokom perioda praćenja. Stoga se EFI smatra nesenzitivnim i nespecifičnim.

Na osnovu podataka iz devet studija (1761 pacijent), mortalitet je iznosio 28% u periodu od 40 meseci; u 32% slučajeva smrt je bila iznenadna. Međutim, ni sinkopa ni produžen HV interval nisu korelirali sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda, a terapija pejsmejkerom nije umanjila taj rizik.

U zaključku, produženi HV interval ili indukcija AV bloka pejsingom ili farmakološkim sredstvima identifikuje grupu pacijenata sa visokim rizikom za nastanak AV bloka u periodu praćenja, ali odsustvo patološkog nalaza ne isključuje nastanak AV bloka.

2.2.4.3 Suspektna tahikardija

Kod pacijenata sa sinkopom izazvanom iznenadnim palpitacijama, EFI može biti indikovano sa ciljem da se utvrdi tačan mehanizam, naročito ukoliko je moguće lečenje kateter ablacijom.

Kod pacijenata koji su preležali IM i imaju očuvanu EF LK, indukcija monomorfne VT ukazuje na najverovatniji uzrok sinkope, dok indukcija AF predstavlja nespecifičan nalaz. Odsustvo indukcije komorskih tahikardija identifikuje grupu pacijenata sa manjim rizikom za nastanak aritmogene sinkope. Uloga EFI i farmakoloških testova, lekovima iz I grupe antiaritmika kod pacijenata sa sinkopom i sumnjom na Brugada sindrom je kontroverzna. Meta-analizom koja je obuhvatila 1036 pacijenata, kod 54% pacijenata kod kojih je VT ili VF indukovana komorskim ekstrastimulusima, nije bilo razlike u ishodu u periodu praćenja od 34 meseca.

2.2.5 Test adenozin trifosfatom (ATP)

Preporuke: Test adenozin trifosfatom (ATP)		
Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije • Zahvaljujući nedostatku korelacije sa spontanom sinkopom, ATP test se ne može koristiti kao dijagnostički za selekciju pacijenata za implantaciju pejsmejкера.	III	B

Ovaj test podrazumeva brzo (<2s) davanje 20 mg ATP (ili adenozina) u bolusu tokom EKG monitoringa. Indukcija AV bloka sa komorskom asistolijom koja traje >6 s, ili indukcija AV bloka koji traje >10 s, smatraju se abnormalnim odgovorom. ATP testiranje može dati abnormalne rezultate kod nekih pacijenata sa sinkopom nepoznatog porekla (naročito kod starijih žena sa strukturnom bolešću srca), ali ne i u kontrolnoj grupi, sugerišući da paroksizmalni AV blok može biti uzrok neobjašnjene sinkope. Ipak, novija istraživanja ne pokazuju korelaciju između AV bloka indukovanog ATP-om i EKG nalaza (dokumentovanog ILR-om) tokom spontane sinkope. Stoga mala prognostička vrednost testa ne podržava njegovo korišćenje za selekciju pacijenata za implantaciju pejsmejкера. Uloga endogenog adenozina kao izazivača nekih oblika sinkope ostaje nerazjašnjena.

2.2.6 Ehokardiografija i druge tehnike

Preporuke: Ehokardiografija		
Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije • Ehokardiografija je indikovana za dijagnostiku i stratifikaciju rizika kod pacijenta sa suspektnom strukturnom bolešću srca.	I	B
Dijagnostički kriterijumi • Ehokardiografija bez dodatnih testova dijagnostikuje uzrok sinkope kod tesne aortne stenoze, opstruktivnih tumora ili tromba, tamponade, disekcije aorte i kongenitalnih anomalija koronarnih arterija.	I	B

Ehokardiografija podrazumeva procenu strukturnih i funkcionalnih hemodinamskih podataka i ključna je tehnika za dijagnostikovanje strukturnih oštećenja srca. Eho ima značajnu ulogu u stratifikaciji rizika kod EFLK. U prisustvu strukturnog oštećenja srca, treba koristiti duge testove za procenu srčanog uzroka sinkope. Ehokardiografija dijagnostikuje uzrok sinkope kod malog broja pacijenata, i tada nije neophodno sprovoditi dodatne testove (npr. aortna stenoza, atrijalni miksom, tamponada, itd.)

Transezofagealna ehokardiografija, kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR) mogu se koristiti u određenim slučajevima (npr. disekcija aorte, hematoma, plućna embolija, kardijalne mase, bolesti perikarda i miokarda, kongenitalne anomalije koronarnih arterija).

2.2.7 Test opterećenjem

Preporuke: Test opterećenjem		
Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije • Test opterećenjem je indikovano kod pacijenata kod kojih se sinkopa dogodila tokom ili neposredno nakon napora.	I	C
Dijagnostički kriterijumi • Test opterećenjem je dijagnostički kada se sinkopa javlja tokom ili neposredno nakon napora u prisustvu EKG abnormalnosti ili izrazite hipotenzije.	I	C
• Test opterećenjem je dijagnostički kod pojave AV bloka II stepena tipa Mobitz II ili AV bloka III stepena tokom napora, čak i bez sinkope.	I	C

Sinkopa izazvana fizičkim naporom nije česta. Test opterećenjem treba primeniti kod pacijenata kod kojih se sinkopa dogodila tokom ili neposredno nakon napora. Neophodno je pažljivo praćenje EKG-a i krvnog pritiska tokom samog testa, ali i tokom faze oporavka, jer se sinkopa može dogoditi i u toku napora i neposredno nakon toga. Ove dve situacije treba odvojeno posmatrati. Zaista, sinkopa koja se dogodi u toku napora može biti kardijalnog uzroka (u nekim slučajevima može biti manifestacija prekomerne refleksne vazodilatacije), dok je sinkopa koja se dogodi nakon napora skoro uvek posledica refleksnog mehanizma. AV blok drugog i trećeg stepena koji se javlja sa ubrzanjem frekvence tokom napora, uglavnom je lokalizovan distalno od AV čvora i predstavlja značajan predictor razvoja permanentnog AV bloka. Kod ovih bolesnika, EKG u mirovanju često pokazuje poremećaje u sprovodnom sistemu. Nema dovoljno podataka koji bi podržali indikaciju za testom opterećenja u opštoj populaciji sa sinkopom.

2.2.8 Kateterizacija srca

Tehnike kateterizacije (koronarna angiografija) treba primeniti kod sumnje na ishemiju miokarda ili infarkt i da bi se isključila ishemija kao uzrok poremećaja srčanog ritma.

2.2.9 Psihijatrijska evaluacija

Preporuke: Psihijatrijska evaluacija		
Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije <ul style="list-style-type: none"> • Psihijatrijska evaluacija je indikovana kod pacijenata kod kojih postoji sumnja da je prolazni gubitak svesti psihogena pseudosinkopa. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> • Tilt test, naročito sa istovremenim EEG snimanjem i video monitorin- gom, može se razmotriti za dijagno- zu pseudosinkope ili epilepsije. 	IIb	C

Sinkopa i psihijatrija su povezane na dva načina. Mnogi psihijatrijski lekovi mogu doprineti nastanku sinkope izazivajući ortostatsku hipotenziju i produženi QT interval. Prekid psihijatrijske terapije može dovesti do ozbiljnih psihijatrijskih posledica, pa je ne treba prekida- ti bez stručnog mišljenja odgovarajućeg lekara.

Druga interakcija odnosi se na funkcionalne poreme- ćaje. Pojam funkcionalni se koristi za stanja koja su slična somatskim poremećajima, ali za njih ne postoji somat- sko objašnjenje, već je pretpostavljen psihijatrijski me- hanizam. Dva tipa pacijenata treba razmatrati u diferencijalnoj dijagnozi tranzitornih gubitaka svesti. Kod obe grupe, pacijenti ne reaguju i ne pokazuju normalnu kontrolu pokreta, što implicira da su padovi zajednički za obe grupe. Kod prve grupe pokreti posećaju na epileptični napad; ovi napadi se opisuju kao pseudoepilepsija, ne-epileptični napadi, psihogeni ne-epileptični napadi i poremećaj ne-epileptičnih napada. Kod drugog tipa nema nekontrolisanih pokreta, tako da napad podseća na sinkopu i produženi gubitak svesti. Ovi napadi se opisuju kao psihogena sinkopa, pseudosinkopa, sinkopa psihija- trijskog porekla i medicinski neobjašnjena sinkopa. Pri- metićete da poslednja dva terima nisu u saglasnosti sa definicijom sinkope jer ne postoji cerebralna hipoperfu- zija u funkcionalnom gubitku svesti.

Osnovna razlika između funkcionalnog gubitka svesti i sličnih poremećaja je odsustvo somatskih mehaniza- ma: kod pseudoepilepsije nema epileptiformne aktivno- sti moždanog tkiva, a kod pseudosinkope krvni pritisak i srčana frekvenca nisu sniženi, a EEG ne pokazuje poviše- nu ili smanjenu delta aktivnost tokom napada.

Učestalost ovakvih napada je nepoznata, jer varira od ustanove do ustanove. Funkcionalni gubici svesti koji opo- našaju epilepsiju događaju se kod 15–20% pacijenata u klinikama specijalizovanim za epilepsiju i do 6% pacijena- ta na klinikama koje se bave evaluacijom sinkopa.

Dijagnoza

Pseudosinkopa obično traje duže od sinkope: pacijenti mogu ležati na podu nekoliko minuta; ne ratko i do 15 minuta. Drugi znaci su napadi tahikardije koji se ponavlja- ju više puta dnevno, bez određenog razloga. Povređivanje ne isključuje funkcionalni gutak svesti: trauma se događa u >50% pseudonapada. Tokom epileptičnog napada i sin- kope oči su uglavnom otvorene, ali tokom funkcionalnog gubitka svesti obično su zatvorene. Dokumentovanje na-

pada može biti od velike pomoći; parametri koji se proce- njuju su držanje i mišićni tonus (video zapis ili neurološka ispitivanja), krvni pritisak, srčana frekvenca i EEG. Ovo poslednje je izvodljivo jer su funkcionalni poremećaji podložni sugestiji, dozvoljavajući skoro sigurno postavlja- nje dijagnoze. Tokom tilt testa pojava prividnog gubitka svesti sa gubitkom motorne kontrole praćena normalnim krvnim pritiskom, srčanom frekvencom i EEG-om isklju- čuje dijagnozu sinkope i mnogih vrsta epilepsije.

Dokazivanje prirode napada korisno je u potvrđiva- nju dijagnoze. Saopštavanje psihogene dijagnoze paci- jentu jeste teško ali, bez toga, upoznavanje pacijenta sa poremećajem može biti onemogućeno. Psihogeno po- reklo sinkope može stvoriti osećaj da je pacijent sam kriv ili da glumi napade. Pacijenti misle da su napadi van nji- hove kontrole, što verovatno i jeste tačno. Ubeđenje da su napadi nevoljni, kao što su to sinkopa ili epilepsija, umanjuje stigmatizaciju, sprečava kontraproduktivne sukobe i daje šansu terapiji.

2.2.10 Neurološka evaluacija

Ovaj odeljak razmatra neurološke poremećaje koji uzrokuju sinkopu i liče na nju, kao i neurološke testove koji se sprovode kod sinkopa.

2.2.10.1 Klinički poremećaji

Disfunkcija ANS

Kod disfunkcije ANS, ANS nije u stanju da odgovori na fiziološke zahteve, što se manifestuje pojavom ortostat- ske hipotenzije. Hipotenzija posle napora i povezani po- remećaji odnose se na hipotenziju koja nastaje nepo- sredno nakon fizičkog napora. Postoje tri grupe poremećaja ANS.

Primarna disfunkcija ANS obuhvata degenerativne neurološke bolesti kao što su izolovana disfunkcija ANS, atrofija multiplih sistema, Parkinsonova bolest i demen- cija sa Lewijevim telima.

Sekundarna oboljenja ANS obuhvataju oštećenja ANS-a izazvana drugim bolestima, kao što su dijabetes mellitus, amiloidoza i razne polineuropatije.

Ortostatska hipotenzija izazvana lekovima je najčešći oblik OH; lekovi koji dovode do OH su antihipertenzivi, triciklični antidepressivi, diuretici, fenotiazini i alkohol. Dok su promene nastale u primarnim i sekundarnim oboljenjima ANS posledica njegovog strukturnog ošte- ćenja, kod OH izazvane lekovima poremećaj je funkcio- nalne prirode.

Neurološka procena je potrebna kod primarnih pore- mećaja ANS-a. Upozoravajući znaci su rana pojava impo- tencije i poremećaji mokrenja, a kasnije Parkinsonizam i ataksija. Dalje upućivanje pacijenata sa sekundarnim po- remećajem ANS-a i OH izazvane lekovima zavisi od toga koji lekar tretira trenutno oboljenje.

Cerebrovaskularni poremećaji

Supklavijalni steal sindrom se odnosi na preusmera- vanje toka krvi u ruku preko vertebralne arterije zbog stenoze ili okluzije arterije subklavije. TIA se može javiti kada protok kroz vertebralnu arteriju nije dovoljan da ishrani i ruku i deo mozga tokom snažne upotrebe ruke.

Ovaj sindrom se najčešće javlja sa leve strane. Kada se dijagnostikuje ultrazvukom, 64% bolesnika je bez simptoma. TIA se najverovatnije javlja u slučaju fizičkog opterećenja jedne ruke. Ne postoje pouzdani izveštaji o izolovanom gubitku svesti bez fokalnih neuroloških simptoma i znakova kod ovog sindroma.

TIA koja se dovodi u vezu sa karotidnom arterijom ne uzrokuje tranzitorni gubitak svesti. Kada su skoro sve cerebralne arterije okludirane tranzitorna opstrukcija preostalih krvnih sudova koji ishranjuju veliki deo mozga mogu, ekstremno retko, uticati na stanje svesti samo u stojećem položaju. Najčešće se viđaju fokalni neurološki znaci.

TIA u vezi sa vertebro-bazilarnim sistemom može izazvati gubitak svesti, ali uvek su prisutni fokalni znaci, obično slabost ekstremiteta, ataksija, pareza okulomotora i orofaringealna disfunkcija. Za praktične svrhe TIA predstavlja fokalni deficit bez gubitka svesti, a sinkopa suprotno.

Migrena

Sinkope se češće javljaju kod bolesnika sa migrenama, oni imaju veću prevalencu sinkopa tokom života i kod njih se sinkope javljaju sa većom učestalošću. Sinkope i migrenozni napadi se obično ne javljaju zajedno kod ovih bolesnika.

Epilepsija

Epilepsija može biti uzrok tranzitornog gubitka svesti: pacijenti su nekomunikativni, padaju i kasnije imaju amneziju. Ovo se javlja samo u slučaju toničkih, kloničkih, toničko-kloničkih i atoničkih generalizovanih napada.

U absans epilepsiji kod dece i parcijalnoj kompleksnoj epilepsiji kod odraslih svest je izmenjena, ali nema gubitka svesti; ovi pacijenti ostaju u uspravnom položaju u toku napada, nasuprot tranzitornom gubitku svesti.

Potpuna relaksacija mišićne tokom gubitka svesti ne govori u prilog epilepsiji. Jedini izuzetak su atonički napadi, koji se javljaju retko i obično bez provokacije kod dece sa već postojećim neurološkim problemom. Pokreti tela mogu biti prisutni i kod sinkope i kod epilepsije. Kod epilepsije pokreti su trajanja do 1 min., a kod sinkope nekoliko sekundi. Trzaji tela kod epilepsije su grubi, ritmični i obično sinhronizovani, dok su oni kod sinkope asinhroni, manjeg obima i aritmični. Ipak, sinhroni trzaji se mogu javiti i kod sinkope, pa svedoci mogu pogrešno protumačiti ove pokrete. Kod sinkope pokreti se javljaju samo nakon početka gubitka svesti i nakon pada, što nije slučaj kod epilepsije.

Sinkope su obično provocirane, dok epileptični napadi nisu. Trigeri kod refleksne epilepsije, kao što su treperenje svetla, razlikuju se od onih kod sinkope. Tipična aura se sastoji od nadolazeće senzacije u abdomenu (epigastrična aura) i/ili neobičnog, neprijatnog mirisa. Ove senzacije se retko sreću kod sinkope. Preznojavanje i bledilo se ne javljaju kod epilepsije. Ugrizi jezika se češće javljaju kod epilepsije i lokalizovani su na strani jezika, dok su kod sinkope češći na vrhu jezika. Urinarna inkontinencija se javlja u oba slučaja. Pacijenti mogu biti dezorijentisani i zbunjeni duže vreme posle epileptičnog napada, dok je kod sinkope osveščivanje trenutno (Tabela 13). Glavobolja, bol u skeletnim mišićima, visok nivo CK i prolaktina su češći nakon epilepsije.

Tabela 13. Važnost anamneze za razlikovanje epilepsije od sinkope (adaptirano prema Hoefnagels et al)

Klinički podaci koji ukazuju na dijagnozu		
	Verovatno epilepsija	Verovatno sinkopa
Simptomi pre događaja	Aura (kao što je neobičan miris)	Mučnina, povraćanje, nelagodnost u želucu, hladno preznojavanje (nervno posredovani) omaglice, zamagljen vid
Nalaz tokom gubitka svesti (podaci dobijeni od očevidaca)	Toničko-klonički pokreti obično duže traju i njihov početak se poklapa sa gubitkom svesti Klonički pokreti polovine tela Čisti automatizmi kao što su žvakanje usne, otvaranje usta, pojava pene u ustima (parcijalni napadi) Ugriz jezika Cijanoza	Toničko-klonički pokreti uvek kratko traju (<15 s) i počinju nakon gubitka svesti
Simptomi posle događaja	Produžena konfuzija Bolovi u mišićima	Obično kratkog trajanja mučnina, povraćanja, bledilo (nervno posredovani)
Drugi klinički podaci koji imaju manju vrednost (nisku specifičnost) za dijagnozu epilepsije		
Porodična anamneza Vreme događaja (noć) Bockanje, žarenje, peckanje pre napada Inkontinencija posle napada Povreda posle napada Glavobolja posle napada Pospanost posle napada Mučnina i nelagodnost u želucu		

Druge vrste napada

Katapleksija podrazumeva parezu/paralizu provociranu emocijama, obično tokom smeha. Pacijenti su svesni, tako da nema amnezije. Narkolepsija predstavlja stanje u kome se pored katapleksije javlja i dnevna pospanost.

Padovi i povređivanje mogu biti posledica sinkope; stariji bolesnici ne moraju biti svesni gubitka svesti. U pojedinim slučajevima poremećaji držanja, hoda i ravnoteže mogu imitirati pad kod sinkope.

Termin drop attack se varijabilno koristi za Menierovu bolest, atoničke epileptičke napade i neobjašnjene padove. Najjasnija upotreba ovog termina se odnosi na sredovečne žene (retko muškarce) koje iznenada padaju. One se sećaju samo udarca u podlogu. Neobjašnjeni padovi zaslužuju medicinsku pažnju.

2.2.10.2 Neurološki testovi

Elektroencefalografija

EEG nalaz je normalan između dva napada sinkope. Normalni interiktalni EEG ne može isključiti epilepsiju, ali uvek mora biti interpretiran u kliničkom kontekstu. Kada je nalaz nejasan, bolje odložiti postavljanje dijagnoze epilepsije nego je lažno potvrditi.

EEG nije neophodan kada je sinkopa najverovatniji uzrok tranzitornog gubitka svesti, ali jeste kada je epilepsija verovatni uzrok ili kada klinički podaci govore u prilog i jednog i drugog. EEG može biti koristan za postavljanje dijagnoze psihogene pseudosinkope ukoliko se snima tokom provociranog napada.

Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca

Dosadašnje studije nisu procenjivale imidžing tehnike u evaluaciji sinkopa. CT ili MR treba izbegavati kod nekomplikovanih sinkopa. Imidžing može biti neophodan tokom neurološke evaluacije.

Neurovaskularna ispitivanja

Dosadašnje studije ne ukazuju da je doppler ultrasonografija karotidnih arterija od značaja za bolesnike sa tipičnom sinkopom.

Preporuke: Neurološko ispitivanje		
Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije <ul style="list-style-type: none"> Neurološko ispitivanje je indikovano kod pacijenata sa sumnjom da je epilepsija uzrok prolaznog gubitka svesti. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Neurološko ispitivanje je indikovano kod sinkope uzrokovane disfunkcijom autonomnog nervnog sistema u cilju evaluacije osnovne bolesti. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> EEG, ultrazvuk vratnih arterija, kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca mozga nisu indikovani, osim u slučaju sumnje na nesinkopalni uzrok prolaznog gubitka svesti. 	III	B

TREĆI DEO – lečenje

Opšti principi lečenja sinkopa

Osnovni cilj lečenja bolesnika sa sinkopom je produženje životnog veka, smanjenje mogućnosti povređivanja i prevencija ponavljanja sinkopa.

Značaj i prioritet ovih različitih ciljeva zavisi od uzroka sinkope. Npr. kod bolesnika sa komorskom tahikardijom kao uzrokom sinkope dominira rizik od smrtnog ishoda, dok kod bolesnika sa refleksnom sinkopom prioritet i značaj se pridaju prevenciji recidiva sinkope i/ili smanjenju povređivanja.

Poznavanje uzroka sinkope ima ključnu ulogu u odabiru terapije. Onog trenutka kada je uzrok otkriven, sledeći korak je procena mehanizma koji dovodi do sinkope. Npr. mehanizam je očigledan u slučaju AV bloka usled intraventrikularnih poremećaja u sprovođenju, ali mehanizam može biti i kompleksan u slučaju refleksne sinkope: da li je u pitanju kardioinhibitorni, vazodepresorni ili mešoviti odgovor.

Ispitivanje uzroka i mehanizma sinkope se izvodi u isto vreme i može voditi različitim oblicima lečenja (ili odsustvu lečenja). Npr. sinkopa tokom akutne faze infarkta miokarda donjeg zida je obično refleksnog porekla, a teška bradikardija, hipotenzija, ili oba, posledica su infarkta i treba ih lečiti kao komplikacije infarkta. Sa druge strane, ponavljane refleksne sinkope kao posledice teške bradikardije, hipotenzije ili oba u odsustvu akutne bolesti srca moraju se lečiti kao sinkopa. Na kraju, optimalno lečenje sinkope mora biti usmereno na uzrok globalne hipoperfuzije mozga. Ipak, ukoliko je uzrok nepoznat ili ne reaguje na terapiju (ne postoji specifično lečenje za degenerativni AV blok), lečenje treba usmeriti na mehanizam koji je odgovoran za hipoperfuziju mozga (pejsmejker terapija u gore navedenom primeru).

Okosnica lečenja bazira se na stratifikaciji rizika i identifikaciji specifičnih mehanizama kada je to moguće, kao što je sumirano na slici 8.

3.1 Lečenje refleksne sinkope i ortostatske intolerancije

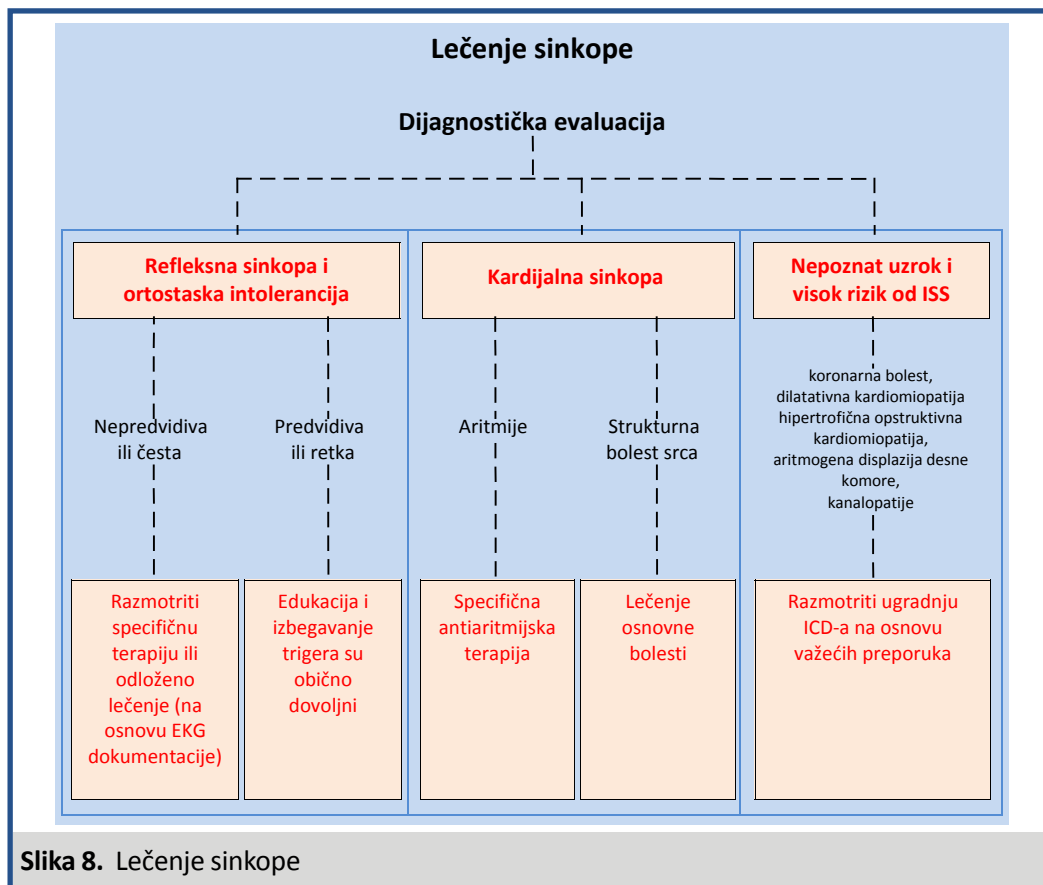
Uvod

Ovaj odeljak se odnosi na mere i intervencije za prevenciju refleksnih sinkopa (vazovagalna, situaciona, sindrom karotidnog sinusa) i sinkopa koje nastaju kao sekundarni poremećaj usled disfunkcije ANS koje su praćene OH. Iako postoje mnogi fiziološki mehanizmi koji su uzrok sinkope, strategije za prevenciju sinkope se odnose na čitav spektar uzroka. Cilj terapije je primarno prevencija recidiva i udruženog povređivanja, kao i unapređenje kvaliteta života, ali ne i produženje preživljavanja.

Promena načina života

Još od preporuka iz 2004. godine, najveći napredak u lečenju je zabeležen na polju promene načina života, zasnovan na osnovnom poznavanju fiziologije i kontrolisanim studijama.

Kamen temeljac nefarmakološkog lečenja bolesnika sa refleksnim sinkopama je edukacija i uveravanje u be-



nignu prirodu ovog stanja. Uopšteno, inicijalni tretman obuhvata edukaciju, podizanje svesti i izbegavanje provocirajućih faktora (npr. zagušljive, tople prostorije, dehidracija), rano prepoznavanje prodromalnih simptoma i primena manevara za prekidanje epizode (npr. zauzimanje ležećeg položaja, fizički manevari za podizanje pritiska). Ukoliko je moguće, pokretačima mehanizma sinkope treba pristupiti direktno, kao što je slučaj supresija kašlja kod sinkope koja se javlja nakon kašlja. Oprezno izbegavanje supstanci koje snižavaju krvni pritisak (uključujući α blokatore, diuretike i alkohol) je važno.

Dodatni tretman može biti neophodan kod nepredvidivih i čestih sinkopa, posebno u slučaju:

- čestih sinkopa koje narušavaju kvalitet života;
- ponavljanih sinkopa sa/bez veoma kratkim prodromima, što izlaže pacijenta većem riziku od traume;
- kada se sinkopa javlja tokom visoko rizičnih aktivnosti (vožnja, upravljanje mašinama, letenje, sportska takmičenja).

3.1.1 Refleksna sinkopa

3.1.1.1 Terapijske opcije

Fizikalni manevari

Nefarmakološki fizikalni tretman se smatra novom linijom lečenja refleksne sinkope. Dva klinička istraživanja su pokazala da su izometrični fizikalni manevari za podizanje pritiska, nogama (ukrštanje nogu) ili rukama (stisak šake i zatezanje ruku), u mogućnosti da izazovu značajno povećanje krvnog pritiska tokom faze nadolazeće refleksne sinkope, što omogućava bolesniku da izbegne ili odloži gubitak svesti u većini slučajeva. Rezultati su potvrđeni u multicen-

tričnoj prospektivnoj studiji koja je procenjivala efekte ovih manevara u svakodnevnom životu kod 223 bolesnika, starosti 38 ± 15 godina, sa ponavljanim refleksnim sinkopama i mogućnošću prepoznavanja prodromalnih simptoma: 117 bolesnika je randomizovano u grupu koja je lečena konvencionalnom terapijom, a 106 je osim konvencionalne terapije bilo obučeno za izvođenje ovih refleksa. Prosečno godišnje opterećenje sinkopom tokom perioda praćenja bilo je značajno niže u grupi bolesnika obučeni za izvođenje ovih manevara nego u kontrolnoj grupi ($p < 0,004$); 51% bolesnika lečenih konvencionalnom terapijom i 32% obučeni za izvođenje ovih fizikalnih manevara je imalo ponavljane sinkope ($p < 0,005$). Preživljavanje bez recidiva sinkope je bilo bolje u grupi koja je bila podvrgnuta lečenju, sa redukcijom relativnog rizika za 39% (95% interval poverenja, 11–53%). Nije bilo neželjenih efekata.

Tilt trening

Kod visoko motivisanih mladih bolesnika sa rekurentnim vazovagalnim simptomima koji su provocirani ortostatskim stresom, savetuje se progresivno produžavanje perioda stajanja u uspravnom položaju (tzv. tilt trening), što može dovesti do smanjenja recidiva sinkope. Međutim, ovaj vid lečenja je otežan nespremnosti bolesnika da duže vreme primenjuju ove vežbe, a četiri randomizovana kontrolisana istraživanja nisu uspela da potvrde kratkoročni efekat tilt treninga u redukciji pozitivnog odgovora na tilt testu.

Farmakoterapija

Mnogi lekovi su ispitivani u cilju lečenja refleksne sinkope, za većinu njih rezultati su razočaravajući. Na listi ispitivanih lekova nalaze se beta-blokatori, dizopiramid,

skopolamin, teofilin, epinefrin, etilefrin, midodrin, klonidin i inhibitori preuzimanja serotonina. Iako su rezultati u nekontrolisanim studijama ili kratkoročnim kontrolisanim studijama bili zadovoljavajući, nekoliko dugoročnih placebo-kontrolisanih prospektivnih studija nisu pokazale benefit primenjenog leka u odnosu na placebo, uz pojedine izuzetke.

S obzirom da kod refleksne sinkope izostaje adekvatna vazokonstrikcija perifernih krvnih sudova, korišćeni su α -agonisti (vazokonstriktori etilefrin i midodrin). Dve dvostruko slepe studije su pokazale naizgled suprotne efekte. Moya i saradnici su primenjivali etilefrin tokom jedne nedelje, a zatim je ponovljen tilt test, i nije nađena razlika između aktivne i placebo grupe. Nasuprot tome Kaufman i saradnici su primenjivali midodrin u jednoj dozi, sat vremena pre tilt testa, i nađena je značajna redukcija sinkope. Etilefrin je testiran u randomizovanoj placebo kontrolisanoj dvostruko slepoj kliničkoj studiji. Tokom perioda praćenja pacijenti su uzimali etilefrin 25 mg 2 puta na dan ili placebo i nije nađena razlika u učestalosti ili vremenu do pojave sinkope, prema tome izostali su dokazi koji bi podržali upotrebu etilefrina. Midodrin je ispitivan u tri manje randomizovane studije na bolesnicima sa čestim hipotenzivnim simptomima (>1 sinkopa/mesečno). Iako se definiše kao neurološki posredovana, postoji preklapanje u kliničkim karakteristikama bolesnika uključenih u ove studije sa drugim oblicima ortostatske intolerancije, što otežava interpretaciju rezultata istraživanja. Pozitivni rezultati su nađeni u jednoj maloj randomizovanoj studiji na pedijatrijskoj populaciji. Osnovna ograničenja midodrina su veći broj doza i ograničena dugoročna komplikacija. Neophodan je oprez kod upotrebe ovog leka kod starijih muškaraca zbog neželjenih efekata na urinarni trakt. Prema tome, ovi podaci pokazuju da dugoročno farmakološko lečenje α -agonistima može biti od male koristi u refleksnoj sinkopi, a dugoročni tretman se ne savetuje u slučaju retke pojave simptoma. Iako nije dokazano, samostalno primenjena jedna doza, npr. 1 h pre produženog stajanja ili izvođenja dnevnih aktivnosti koje obično provociraju sinkopu (tzv. strategije pilule u džepu), može biti korisna kod bolesnika koji su izmenili način života i koji su obučeni za fizikalne manevre. Mora se naglasiti da trenutno midodrin nije dostupan u svim evropskim zemljama.

Fludrokortizon se nije pokazao efikasnim u malim randomizovanim duplo slepim studijama kod dece. On se u velikoj meri koristi kod odraslih sa refleksnom sinkopom, ali nema istraživanja koja bi to opravdala.

Pretpostavlja se da beta blokatori smanjuju stepen aktivacije komorskih mehanoreceptora, što za posledicu ima negativan inotropni efekat u refleksnoj sinkopi. Ova teorija nije dokazana kliničkim istraživanjima. Izostaje opravdanost ubotrebe beta-blokatora u drugim oblicima neuronalno posredovane sinkope. Oni mogu pogoršati bradikardiju kod sindroma karotidnog sinusa. Beta-blokatori su se pokazali kao neefikasni u pet od šest dugoročnih studija praćenja.

Pejsmejker terapija

Upotreba pejsinga kod refleksne sinkope je bila predmet istraživanja pet velikih multicentričnih, randomizo-

vanih, kontrolisanih studija koje su dale protivurečne rezultate. Selekcija bolesnika pre implantacije pejsmekera je vršena na osnovu odgovora na tilt testu. Uzimajući u obzir rezultate pet studija, posmatrano je 318 bolesnika. Sinkopa se ponovo javila kod 21% bolesnika lečenih pejsmejkerom i 44% onih koji nisu lečeni pejsmejkerom ($p < 0,001$). Nedavna meta-analiza dvostruko slepih studija ukazuje na neznačajnu redukciju sinkopa (17%), i 84% redukcije sinkopa u studijama gde kontrolna grupa nije lečena pejsmejkerima. Suboptimalni rezultati ne iznenađuju ukoliko znamo da pejsing može da utiče na kardioinhibitornu komponentu vazovagalnog refleksa, ali da uopšte nema efekat na vazodepresornu komponentu koja je često dominantna.

Dva nerandomizovana istraživanja su procenjivala efikasnost pejsinga kod bolesnika sa dokumentovanom asistolijom, putem ILR-a, tokom spontane sinkope. U studiji Suda i saradnika nakon implantacije pejsmekera, stopa sinkopa je smanjena sa 2.7 na godišnjem nivou na 0.45 na godišnjem nivou ($P = 0.02$). Studija ISSUE 2 je postavila hipotezu da je spontana asistolija, a ne odgovor na tilt testu, osnova za pejsmejker terapiju. Ovom studijom su praćena 392 bolesnika sa pretpostavkom refleksne sinkope i implantiranim ILR-om. Od 102 bolesnika sa poremećajima ritma u korelaciji sa simptomima, 53 su podvrgnuta loop recorderom vođenoj terapiji, kada je dominantno korišćen pejsmejker kod asistolije. Kod ovih bolesnika zapažena je značajna redukcija recidiva sinkopa u poređenju sa bolesnicima kod kojih je terapija određivana bez uzimanja u obzir loop recordera (10% vs. 41%, $P = 0.002$). Mora se naglasiti da ISSUE 2 studija nije bila randomizovana, ali je postavila osnove za takvo istraživanje koje je sada u toku, ISSUE 3.

Može se zaključiti da pejsmejker terapija ima malu ulogu kod refleksnih sinkopa, osim u slučaju teške spontane bradikardije registrovane produženim monitoringom.

3.1.1.2 Posebna stanja

Vazovagalna sinkopa

Lečenje ovog stanja je navedeno ranije.

Potrebno je istaći nekoliko činjenica. Tilt table test se može primenjivati kao sredstvo za obuku bolesnika da prepoznaju rane prodromalne simptome. Sve bolesnike bi trebalo obučiti za izvođenje manevara za održavanje krvnog pritiska, koji sada čine osnovu terapije zajedno sa edukacijom i podizanjem sigurnosti. Kod bolesnika kod kojih se nesvestice i dalje javljaju uprkos adekvatnoj promeni načina života i manevrima protiv naglog pada krvnog pritiska, može se razmotriti tilt trening, posebno kod mlađih, veoma simptomatskih, visoko motivisanih bolesnika, uprkos niskoj efikasnosti, jer ove mere mogu podići nivo sigurnosti bolesnika bez pojave neželjenih efekata.

Situaciona sinkopa

Strategije za lečenje su slične kao kod vazovagalne sinkope. Tretman u većini slučajeva situacionih sinkopa podrazumeva izbegavanje situacija koje provociraju nastanak sinkope. Izbegavanje takvih situacija može biti otežano, ali sam odgovor može biti ublažen održavanjem centralnog volumena, zauzimanjem bezbednog položaja i sporije promene položaja.

Preporuke: Lečenje refleksne sinkope

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
• Objašnjenje dijagnoze, uveravanje u njenu benignu prirodu i objašnjenje rizika od ponavljanja napada su indikovani kod svih pacijenata.	I	C
• Izometrijski fizikalni manevri za podizanje pritiska su indikovani kod pacijenata sa prodromom.	I	B
• Ugradnju pejsmejкера treba razmotriti kod pacijenata sa dominantnim kardioinhibitornim sindromom karotidnog sinusa.	IIa	B
• Ugradnju pejsmejкера treba razmotriti kod pacijenata sa čestim refleksnim sinkopama, starijim od 40 godina i dokumentovanim spontanom kardioinhibitornim odgovorom tokom monitoringa.	IIa	B
• Midodrin može biti indikovano kod pacijenata sa vazovagalnom sinkopom refraktornom na promenu načina života.	IIb	B
• Tilt trening može biti koristan za edukaciju pacijenata, ali dugoročni rezultat zavisi od komplijanse.	IIb	B
• Ugradnja pejsmejкера može biti indikovana kod pacijenata sa tilt-indukovanim kardioinhibitornim odgovorom sa čestim, ponavljanim, nepredvidivim sinkopama, starijim od 40 godina, kod kojih su drugi načini lečenja bili neefikasni.	IIb	C
• Ugradnja pejsmejкера nije indikovana u odsustvu dokumentovanog kardioinhibitornog refleksa.	III	C
• Beta blokatori nisu indikovani.	III	A

Sindrom karotidnog sinusa

Pejsmejker terapija je značajna kod sindroma karotidnog sinusa i, iako su sprovedena samo dva mala randomizovana kontrolisana istraživanja, pokazano je da je ona terapija izbora kada se dokumentuje značajna bradikardija. Samo atrijski pejsing nije adekvatan za sindrom karotidnog sinusa, dvokomorski pejsing se više preferira u odnosu na pejsing samo iz komore. Još uvek ne postoje randomizovane studije koje bi ispitale lečenje dominantno vazodepresornog sindroma karotidnog sinusa, što bi se odnosilo i na druga vazodepresorna stanja.

3.1.2 Ortostatska hipotenzija i sindromi ortostatske intolerancije

Preporuke: Lečenje ortostatske hipotenzije

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
• Adekvatan unos tečnosti i soli mora se održavati.	I	C
• Midodrin se može koristiti kao dodatna terapija ako je potrebno.	IIa	B
• Fludrokortizon se može koristiti kao dodatna terapija ako je potrebno.	IIa	C
• Fizikalni manevri za podizanje pritiska mogu biti indikovani.	IIb	C
• Abdominalni pojasevi i/ili kompresivne čarape za smanjivanje preraspodele krvi u venske pulove mogu biti indikovani.	IIb	C
• Spavanje u krevetu za uzdignutim uzglavljem (>10°) da bi se povećao volumen tečnosti može biti indikovano.	IIb	C

Edukacija o samoj prirodi stanja zajedno sa savetima o načinu života mogu značajno poboljšati ortostatske simptome, čak i ako je porast krvnog pritiska relativno mali (10–15 mmHg); podizanje krvnog pritiska do autoregulatornog nivoa predstavlja značajnu funkcionalnu

razliku. Holter monitoring krvnog pritiska može biti od pomoći u identifikovanju abnormalnih dnevnih obrazaca. Takođe, na ovaj način se može identifikovati noćna hipertenzija.

Osnovni tretman kod lekovima indukovane disfunkcije autonomnog nervnog sistema je eliminacija štetnog agensa. Uvećanje ekstracelularnog volumena je značajan cilj terapije. Kod bolesnika koji nemaju hipertenziju savetuje se uzimanje dovoljno soli i adekvatan unos tečnosti, cilj je 2–3 l dnevno i 10 gr NaCl. Brz unos hladne vode se opisuje kao efikasan način za suprotstavljanje ortostatskoj intoleranciji i posprandijalnoj hipotenziji. Spavanje u krevetu sa uzdignutim uzglavljem (10°) prevenira noćnu poliuriju, a održava povoljnu distribuciju telesnih tečnosti i povoljno utiče na noćnu hipertenziju.

Preraspodela krvi u venske pulove kod starijih bolesnika se može umanjiti upotrebom različitih pojaseva i kompresivnih čarapa. Manevri za suprotstavljanje padu krvnog pritiska kao što su prekrštanje nogu i čučanj treba ohrabrivati kod bolesnika sa upozoravajućim simptomima koji mogu da ih izvedu.

Nasuprot refleksnoj sinkopi, upotreba alfa agonista, midodrina, korisna je kao dodatna terapija prvoj liniji lečenja kod bolesnika sa hroničnim oštećenjima autonomnog nervnog sistema. Ne može se smatrati lek, niti je koristan kod svih bolesnika, ali je veoma koristan kod pojedinih. Nema sumnje da midodrin povećava krvni pritisak u oba položaja, uspravnom i ležećem, i samim tim poboljšava simptome ortostatske hipotenzije. Midodrin (5–20 mg, tri puta dnevno) se pokazao kao efikasan u tri randomizovane, placebo kontrolisane studije.

Fludrokortizon (0.1–0.3 mg jednom dnevno) je mineralokortikoid koji stimuliše renalnu retenciju natrijuma i na taj način uvećava ekstracelularni volumen tečnosti. Dokazi u korist fludrokortizona dolaze iz dve manje opservacione studije (kombinovan sa spavanjem na uzdignutom uzglavlju) i jedne dvostruko slepe studije na 60 bolesnika; opservacione studije su pokazale hemodinamski benefit, bolesnici su imali manje simptoma i viši krvni pritisak.

Preporuke: Lečenje sinkope uzrokovane aritmijama

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
• Sinkopa uzrokovana aritmijama mora biti lečena kauzalnom terapijom.	I	B
Pejsmejker terapija		
• Pejsmejker je indikovano kod pacijenata sa bolešću sinusnog čvora kod kojih se sinkopa javlja usled sinusnog aresta (korelacija između simptoma i EKG-a).	I	C
• Pejsmejker je indikovano kod pacijenata sa bolešću sinusnog čvora, sinkopom i abnormalnim CSNRT.	I	C
• Pejsmejker je indikovano kod pacijenata sa bolešću sinusnog čvora, sinkopom i asimptomatskim pauzama > 3 sekunde (sa mogućim izuzetkom mladih, utreniranih osoba, tokom sna i kod uzimanja određenih lekova).	I	C
• Pejsmejker je indikovano kod pacijenata sa sinkopom i AV blokom II stepena – Mobitz II ili kompletnim AV blokom.	I	B
• Pejsmejker je indikovano kod pacijenata sa sinkopom, blokom grane i pozitivnim elektrofiziološkim ispitivanjem.	I	B
• Pejsmejker treba razmotriti kod pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom i blokom grane.	IIa	C
• Pejsmejker može biti indikovano kod pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom i bolešću sinusnog čvora sa perzistentnom asimptomatskom sinusnom bradikardijom.	IIb	C
• Pejsmejker nije indikovano kod pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom bez dokaza o poremećaju sprovođenja impulsa.	III	C
Kateterska ablacija		
• Kateterska ablacija je indikovana kod pacijenata sa sinkopom usled SVT ili VT u odsustvu strukturne bolesti srca (sa izuzetkom atrijalne fibrilacije).	I	C
• Kateterska ablacija može biti indikovana kod pacijenata sa sinkopom koja je uzrokovana brзом atrijalnom fibrilacijom.	IIb	C
Antiaritmici		
• Antiaritmici, uključujući lekove za kontrolu frekvence, indikovani su kod pacijenata sa sinkopom koja je uzrokovana brзом atrijalnom fibrilacijom.	I	C
• Medikamentna terapija se može razmotriti kod pacijenata sa sinkopom usled SVT ili VT kada kateterska ablacija nije moguća ili je bila neuspešna.	IIb	C
Implantabilni kardioverter defibrilator (ICD)		
• ICD je indikovano kod pacijenata sa dokumentovanom VT i strukturnom bolešću srca.	I	B
• ICD je indikovano kada je elektrofiziološkim ispitivanjem indukovana sustained monomorfna VT kod pacijenata sa prethodnim infarktom miokarda.	I	B
• ICD treba razmotriti kod pacijenata sa dokumentovanom VT i naslednim kardiomiopatijama i kanalopatijama.	IIa	B

CSNRT – korigovano vreme oporavka sinusnog čvora, SVT – supraventrikularna tahikardija, VT – ventrikularna tahikardija

Dopunski i tretmani koji nisu tako često u upotrebi, sami ili u kombinaciji, uključuju dezmozepin kod bolesnika sa noćnom poliurijom, okteotrid kod postprandijalne hipotenzije, eritropoetin kod anemije, piridostigmin, upotreba pomagala tokom hoda, češći a manji obroci, i redovno vežbanje abdominalne muskulature i donjih ekstremiteta, posebno plivanje.

3.2 Poremećaji srčanog ritma kao primarni uzrok

Ciljevi lečenja su prevencija ponavljanja simptoma, poboljšanje kvaliteta života i produžavanje dužine života.

Osnova sinkope u ovim situacijama je multifaktorijalna i zavisi od komorske frekvence, funkcije leve komore i adekvatne vaskularne kompenzacije (uključujući potencijalni uticaj neurološki posredovanih refleksa).

3.2.1 Disfunkcija sinusnog čvora

Uopšteno, pejsmejker terapija je indikovana i ima dokazano visoku efikasnost kod bolesnika sa disfunkcijom sinusnog čvora kada je pokazano da je bradiaritmija od-

govorna za nastanak sinkope (EKG tokom spontane sinkope), ili kod bolesnika sa abnormalnim SNRT. Permanentan pejsing može često dovesti do poboljšanja simptomatologije, ali ne mora da utiče na preživljavanje. Uprkos adekvatnom pejsingu, sinkopa se ponovo javlja kod približno 20% bolesnika tokom dugoročnog praćenja. Objašnjenje je u tome što postoji česta povezanost vazodepresornih refleksnih mehanizama sa bolešću sinusnog čvora. Nedavno razvijeni modaliteti atrijalnog pejsinga sa minimalnim komorskim pejsingom se preporučuju kao alternativa konvencionalnom DDR pejsingu kod bolesnika kod kojih je neophodna prevashodno atrijalna stimulacija.

Eliminacija lekova koji mogu pogoršati ili demaskirati sklonost bradikardiji je važna u prevenciji ponavljanog javljanja sinkope. Međutim, kada supstitucija nije izvodljiva, pejsmejker je neophodan. Perkutane elektrofiziološke tehnike (radiofrekventna kateterska ablacija) za kontrolu atrijalnih tahiaritmija su postale sve značajnije kod bolesnika sa tahi-bradi sindromom (jednog oblika bolesti sinusnog čvora), ali se još uvek koriste retko u cilju primarne prevencije sinkope.

3.2.2 Bolest atrio-ventrikularnog sprovodnog sistema

Srčani pejsing je terapija izbora kod sinkope povezano sa simptomatskim AV blokom. Indikacije i mod pejsinga kod AV bloka su nedavno revidirane. U poslednje vreme se više pažnje poklanja mogućim neželjenim efektima permanentnog pejsinga iz vrha desne komore, a o alteranativnim mestima pejsinga postoje oprečna mišljenja. Biventrikularni pejsing treba razmotriti kod onih bolesnika sa indikacijom za pejsmejker terapiju zbog AV bloka i snižene EF leve komore, srčane insuficijencije i proširenog QRS kompleksa.

3.2.3 Paroksizmalne supraventrikularne i komorske tahikardije

Kod bolesnika sa paroksizmalnom AVNRT i AVRT ili tipičnim AFL koji su u vezi sa pojavom sinkope, kateterska ablacija je terapija izbora. Kod ovih bolesnika medikamentna terapija je ograničenog uspeha i smatra se samo premošćavanjem do ablacije. Kod bolesnika sa sinkopom i atrijalnom fibrilacijom ili atipičnim atrijalnim flaterom iz leve pretkomore odluka je individualna.

Sinkopa kao posledica torsade de pointes nije retkost i u svojoj stečenoj formi rezultat je upotrebe lekova koji produžavaju QT interval. Lečenje podrazumeva hitno obustavljanje terapije. Kateterska ablacija i medikamentna terapija su osnova lečenja sinkope kao posledica komorske tahikardije koja se javlja na normalnom srcu ili u slučaju postojanja poremećene srčane funkcije srednjeg stepena. ICD je indikovano kod bolesnika sa sinkopom i značajno oštećenom funkcijom srca i VT ili VF, ali bez mogućnosti uklanjanja uzroka. Iako kod ovih bolesnika ICD ne prevenira ponovno javljanje sinkope, indikovano je u cilju redukcije rizika za naprasnu srčanu smrt.

3.2.4 Disfunkcija implantabilnih uređaja

Neretko implantabilni sistemi za pejsing se dovode u vezu sa provokacijom presinkope ili sinkope. Češće se, međutim, sinkopa kod ovih bolesnika javlja nevezano za sam uređaj.

Kada se sinkopa može pripisati implantiranom uređaju, ona se javlja kao posledica deplecije baterije ili njenog pražnjenja, ili dislokacije elektrode. Tada je indikovana zamena elektrode ili uređaja što eliminiše problem. Alternativno, neki bolesnici mogu imati sinkopu zbog pejsmejker sindroma, posebnog stanja koje inkorporira mnoge moguće mehanizme hipotenzije. Kod pejsmejker sindroma sa retrogradnim AV sprovođenjem, poželjno je reprogramiranje uređaja, iako je često neophodna njegova zamena (npr. zamena jednodokorskog pejsmejкера dvodokorskim). ICD se mogu povezati sa sinkopom najčešće i zbog adekvatnog pražnjenja kada se ono javi suviše kasno za prevenciju gubitka svesti. Reprogramiranje uređaja (agresivniji antitahikardija pejsing i/ili raniji šok) delimično je rešenje problema. Kod ovih bolesnika, primena antiaritmika ili kateterske ablacije može biti od pomoći.

3.3 Sinkopa kao posledica strukturne bolesti srca ili kardiovaskularne bolesti

Kod bolesnika sa sinkopom koja nastaje kao posledica strukturne bolesti srca, uključujući kongenitalne malformacije srca ili kardiopulmonalne bolesti, cilj lečenja je ne samo prevencija javljanja sinkopa već i lečenje osnovne bolesti i smanjenje rizika za naprasnu srčanu smrt.

Strukturna bolest srca ili kardiopulmonalna bolest može biti prisutna kod nekih bolesnika sa sinkopom, a njena incidenca je veća kod starijih bolesnika. Samo prisustvo srčanog oboljenja ne znači da je sinkopa povezana sa srčanim poremećajem koji se nalazi u osnovi. Neki od ovih bolesnika imaju tipične refleksne sinkope, ali kod drugih sa infarktom miokarda donjeg zida ili aortnom stenozom, osnovna bolest može imati značajnu ulogu u potenciranju refleksnih mehanizama. Takođe, kod mnogih od ovih bolesnika, srčano oboljenje koje se nalazi u osnovi može biti supstrat za nastanak supraventrikularnih ili ventrikularnih aritmija koje uzrokuju sinkopu.

Lečenje sinkope povezane sa strukturnom bolešću srca varira u zavisnosti od dijagnoze. Kod bolesnika sa sinkopom kao posledicom teške aortne stenozе ili atrijalnog miksoma, indikovano je hirurški tretman osnovne bolesti. Kod bolesnika kod kojih se sinkopa javila kao posledica akutne kardiovaskularne bolesti, kao što je embolija pluća, infarkt miokarda ili perikardna tamponada, lečenje treba usmeriti na osnovnu bolest. Kod hipertrofične kardiomiopatije (sa ili bez opstrukcije izlaznog trakta leve komore) često je neophodan specifičan tretman poremećaja ritma; kod većine bolesnika treba implantirati ICD u cilju prevencije naprasne srčane smrti. Nema podataka o efektu smanjenja gradijenta u izlaznom traktu leve komore i olakšanju u pogledu sinkopa. Kod sinkope koja je povezana sa miokardnom ishemijom, medikamentna terapija i/ili revaskularizacija su adekvatna terapija u većini slučajeva. Sa druge strane, kada je sinkopa uzrokovana primarnom plućnom hipertenzijom ili restriktivnom kardiomiopatijom, često je nemoguće adekvatno prevazilaženje osnovnog problema. Drugi, ređi, uzroci sinkope uključuju opstrukciju ulaznog trakta leve komore kod bolesnika sa mitralnom stenozom, opstrukcija izlaznog trakta desne komore i desno levi šant kao posledica stenozе plućne arterije ili plućne hipertenzije.

3.4 Sinkope nepoznatog uzroka kod bolesnika sa visokim rizikom za naprasnu srčanu smrt

Kod bolesnika sa visokim rizikom za SCD lečenje organskog oboljenja je poželjno u cilju redukcije smrtnog rizika ili po život opasnih kardiovaskularnih događaja, iako je tačan mehanizam sinkope nepoznat ili nesiguran na kraju kompletne evaluacije. Kod ovih bolesnika primarni cilj lečenja je redukcija rizika za smrtni ishod.

Važno je imati na umu da iako postoji specifičan tretman za osnovnu bolest, pacijent i dalje može imati rizik za ponovno javljanje sinkope. Npr. bolesnici sa implantiranim ICD-om mogu i dalje imati rizik za ponovno javljanje sinkope zbog toga što se na taj način smanjuje rizik za SCD, ali ne utiče na eventualni mehanizam sinkope. Analizom rezultata studije SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) pokazano je da ICD nije štiti

Preporuke: Indikacije za ugradnju ICD-a kod pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom i visokim rizikom od iznenadne srčane smrti

Klinička situacija	Klasa preporuka	Nivo dokaza	Komentar
• Kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom sa izrazito sniženom EF ili srčanom insuficijencijom, ICD je terapija indikovana prema važećim preporukama.	I	A	
• Kod pacijenata sa neishemijskom kardiomiopatijom sa izrazito sniženom EF ili srčanom insuficijencijom, ICD je terapija indikovana prema važećim preporukama.	I	A	
• Kod hipertrofične kardiomiopatije ugradnju ICD-a treba razmotriti kod visokorizičnih pacijenata.	IIa	C	Kod niskorizičnih pacijenata razmotriti ILR.
• Kod aritmogene dispalrije desne komore ugradnju ICD-a treba razmotriti kod visokorizičnih pacijenata.	IIa	C	Kod niskorizičnih pacijenata razmotriti ILR.
• Kod Brugada sindroma ugradnju ICD-a treba razmotriti kod pacijenata sa spontanom tipom I.	IIa	B	U odsustvu spontanog tipa I razmotriti ILR.
• Kod pacijenata sa long QT sindromom ugradnju ICD-a u kombinaciji sa beta-blokatorima treba razmotriti kod pacijenata pod rizikom.	IIa	B	Kod niskorizičnih pacijenata razmotriti ILR.
• Kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom bez izrazito snižene EF ili srčane insuficijencije i negativnom programiranom električnom stimulacijom ugradnja ICD-a se može razmotriti.	IIb	C	Razmotriti ILR radi pomoći u definisanju porekla neobjašnjene sinkope.
• Kod pacijenata sa neishemijskom kardiomiopatijom bez izrazito snižene EF ili srčane insuficijencije ugradnja ICD-a se može razmotriti.	IIb	C	Razmotriti ILR radi pomoći u definisanju porekla neobjašnjene sinkope.

EF – ejectionna frakcija, ILR – implantabilni loop recorder

tio od ponavljanih sinkopa u poređenju sa amiodaronom ili placebo. Ovo ukazuje na potrebu za detaljnom identifikacijom mehanizma sinkope i specifičnog tretmana koliko je to moguće.

3.4.1 Ishemijska i neishemijska kardiomiopatija

Rizik od smrtnog ishoda kod bolesnika sa akutnom ili hroničnom koronarnom bolešću i sniženom funkcijom leve komore je povećan. Ovo zahteva evaluaciju ishemijske i, ukoliko je indikovano, revaskularizaciju. Međutim, evaluacija aritmije, uključujući i EPS sa programiranom komorskom stimulacijom, i nakon revaskularizacije može biti neophodna, jer supstrat za maligne komorske poremećaje ritma i dalje postoji nakon revaskularizacije. Bolesnici sa srčanom insuficijencijom i indikacijom za ICD prema sadašnjim preporukama treba da dobiju ICD pre i nezavisno od evaluacije mehanizma sinkope. Ova grupa bolesnika uključuje bolesnike sa ishemijskom ili neishemijskom dilatativnom kardiomiopatijom i sniženom EF leve komore (raspona <30% do <40% i NYHA klasa ≥ II, prema važećim preporukama).

Malo je podataka koji se tiču neobjašnjenih sinkopa kod bolesnika sa ishemijskom ili dilatativnom kardiomiopatijom. Prospektivna podstudija AVID studije (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators) pokazala je da bolesnici sa sinkopom imaju važan benefit od ICD-a u pogledu preživljavanja. Benefit u preživljavanju kod bolesnika sa implantiranim ICD-om je pokazana u više manjih retrospektivnih studija. Međutim, bolesnici sa sinkopom i srčanom insuficijencijom nose veći rizik za smrtni ishod ne uzimajući u obzir uzrok sinkope. Nedavna analiza SCD-HeFT je pokazala da su adekvatni šokovi

ICD-a češći kod bolesnika sa sinkopom; ipak ICD nije štiti od recidiva sinkope.

Na dva kraja jednog spektra nalazimo bolesnike sa očuvanom EF leve komore i negativnom EPS koji ne zahtevaju agresivno lečenje ICD-om, i na drugom kraju su oni sa srčanom insuficijencijom i teškim oštećenjem funkcije leve komore kojima je neophodan ICD uprkos činjenici da im neće pružiti zaštitu od ponavljanih sinkopa. U ovoj grupi je nađeno da je mortalitet bio viši kod bolesnika sa sinkopom nego kod onih bez.

3.4.2 Hipertrofična kardiomiopatija

Neobjašnjena sinkopa je major faktor rizika za SCD kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, posebno ukoliko se javila u bliskom vremenskom periodu (<6 meseci) do evaluacije (relativni rizik >5). Nasuprot tome, stariji bolesnici (>40 godina) sa davnim epizodama sinkopa (>5 godina pre evaluacije) i bolesnici sa tipičnom anamnezom za vazovagalnu sinkopu imaju nizak rizik za SCD. Međutim, osim spontano terminirajuće komorske aritmije, mnogi drugi mehanizmi mogu uzrokovati sinkopu kod hipertrofične kardiomiopatije, uključujući SVT, tešku opstrukciju izlaznog trakta leve komore, bradiaritmiju, pad krvnog pritiska kao tokom fizičkog opterećenja i refleksnu sinkopu. Prisustvo ili odsustvo drugih faktora rizika za SCD, kao što su SCD u porodici, česte kratkotrajne VT, hipotenzija tokom fizičkog opterećenja, ili značajna hipertrofija, mogu pomoći u determinaciji rizika. Opservacione studije su pokazale da je ICD terapija efektivna kod visokorizičnih bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom.

3.4.3 Aritmogeno displazija desne komore

Sinkopa se javlja kod oko jedne trećine bolesnika sa aritmogenom displazijom desne komore (ARVD) upućenih u tercijarne zdravstvene centre. Indikacija za implantaciju ICD-a kod ovih bolesnika su mlađi bolesnici, ekstenzivna disfunkcija desne komore, zahvaćena leva komora, polimorfne VT, kasni komorski potencijali, epsilon talas, porodična istorija SCD, u odsustvu drugih konkurentnih dijagnoza. U jednoj multicentričnoj studiji sprovedenoj na 132 bolesnika u cilju evaluacije uticaja ICD-a na prevenciju SCD, bolesnici sa neobjašnjenom sinkopom imali su približno 15% adekvatnih šokova godišnje, što je slično bolesnicima sa srčanim zastojem ili komorskom tahikardijom sa hemodinamskim kolapsom.

3.4.4 Bolesnici sa primarno električnom bolešću srca

Neobjašnjena sinkopa se smatra zloslutnim nalazom kod bolesnika sa hereditarnim anomalijama srčanih jonskih kanala. Implantaciju ICD-a treba pažljivo razmotriti u odsustvu drugih konkurentnih dijagnoza ili kada se komorska tahiaritmija ne može isključiti kao uzrok sinkope. Ipak, mehanizam sinkope može biti heterogen, kod nekih uzrok je po život opasna aritmija, kod drugih mnogo benignija etiologija, npr. refleksni mehanizam. Tako da u ovom slučaju sinkopa ne znači nužno i visok rizik za ozbiljan po život opasan kardiovaskularni događaj i doprinosi nižoj senzitivnosti nego istorija dokumentovanog srčanog zastoja. Kod long QT sindroma, posebno kod onih sa LQTS2 i LQTS3, prediktori lošijeg ishoda su: veći broj kardijalnih događaja pre 18. godine života, veoma produžen QT interval i ženski pol. Bolesnici sa Brugada sindromom tip I na elektrokardiogramu imaju lošiju prognozu nego oni sa tipom II ili lekovima indukovani oblici. Korist ICD-a kod bolesnika sa sinkopom je kontroverzna i nesumnjivo se više dovodi u pitanje nego kod bolesnika koji su preživeli srčani zastoj. U najvećoj multicentričnoj studiji na 220 bolesnika sa Brugada sindromom i imantiranim ICD-om, uključujući 8 bolesnika (8%) sa istorijom srčanog zastoja i 88 bolesnika (40%) sa istorijom sinkope, stopa adekvatnih šokova bila je 22 i 10% respektivno, tokom prosečnog perioda praćenja od 38 ± 27 meseci. Broj pražnjenja defibrilatora kod bolesnika sa sinkopom je bio sličan kao kod asimptomatskih bolesnika. U nedavnoj studiji koja je evaluirala ishod 59 bolesnika sa Brugada sindromom kod kojih je implantiran ICD, nijedan od 31 bolesnika sa sinkopom nije imao adekvatnu aktivaciju defibrilatora tokom prosečnog perioda praćenja od 39 meseci, adekvatna terapija je primenjena kod bolesnika koji su imali srčani zastoj; obrnuto, stopa komplikacija je bila visoka.

Međutim, diferencijalna dijagnoza između malignih i benignih formi je obično veoma otežana u slučaju naslednih poremećaja primenjujući konvencionalnu dijagnostiku. Kao posledica toga, kod pojedinih bolesnika postoji potreba za detaljnijom dijagnostikom mehanizma sinkope (ILR) pre odluke od ICD terapiji, iako su postojeći podaci nedovoljni za izradu adekvatnih preporuka. Malo dostupnih podataka o bolesnicima sa sinkopom i short QT sindromom nisu dovoljni za bilo kakve preporuke.

ČETVRTI DEO – SPECIJALNA PITANJA (Posebni klinički problemi)

4.1 SINKOPA KOD STARIH

Najčešći uzrok sinkope kod starih bolesnika je ortostatska hipotenzija, refleksna sinkopa, posebno sindrom karotidnog sinusa i poremećaji srčanog ritma. Različite forme mogu postojati udruženo kod nekog bolesnika, što otežava postavljanje dijagnoze. Broj hospitalizacija u vezi sa ortostatskom hipotenzijom se uvećava progresivno sa godinama: 4.2% kod bolesnika starosti 65–74 godine i 30.5% kod bolesnika starijih od 75 godina. Kod simptomatskih bolesnika, smatra se da oko 25% njih ima OH u vezi sa starenjem; podsetimo se da je OH često posledica uzimanja nekih lekova ili primarne ili sekundarne atrijalne fibrilacije. Sistolna hipertenzija u ležećem položaju je često prisutna kod starih bolesnika sa OH i komplikuje lečenje, uzimajući u obzir da većina lekova koji se koriste za lečenje OH pogoršavaju hipertenziju i obrnuto. Sindrom karotidnog sinusa koji se manifestuje kardioinhibitornim odgovorom je uzrok simptoma kod čak do 20% starih bolesnika sa sinkopom. Vazodepresorni odgovor kod starih bolesnika se javlja sa gotovo jednakom učestalošću, ali je njegova potencijalna uloga kod sinkopa manje jasna.

Dijagnostika

Prateći standardizovan algoritam definitivna dijagnoza se može postaviti >90% starih bolesnika sa sinkopom.

Neki aspekti istorije bolesti, koje je nekada teško dobiti, od izuzetne su važnosti kod starih bolesnika. Sinkope koje se javljaju ujutru govore u prilog OH. Jedna trećina bolesnika starijih od 65 godina uzima tri ili više propisanih lekova koji mogu doprineti pojavi sinkope. Pokazalo se da prekid njihovog uzimanja smanjuje recidive sinkope i padova. Anamneza u vezi sa uzimanjem lekova treba da obuhvati vremensku povezanost sa uzimanjem leka. Anamneza takođe mora da obuhvati komorbiditete, povezanost sa fizičkom slabošću i lokomotornim invaliditetom.

Kretanje, nestabilnost i spori zaštitni refleksi su prisutni kod 20–50% starih. U ovim okolnostima umerene hemodinamske promene, nedovoljne da uzrokuju sinkopu, manifestuju se padovima. Stoga je neophodno uzeti podatke od svedoka, iako ovo nije moguće u čak 60% slučajeva.

Kognitivna oštećenja su prisutna kod 5% starijih od 65 godina i 20% starijih od 80 godina. Ova pojava može oslabiti sećanje na pad ili sinkopu. Kognitivni status treba odrediti kao dodatak ostalim podacima (socijalne prilike, podaci o povređivanju, uticaj na samopouzdanje i sigurnost, sposobnost za obavljanje svakodnevnih aktivnosti).

Inicijalna evaluacija je dovoljna za postavljanje dijagnoze u manjem procentu nego kod mlađih bolesnika zbog toga što su simptomi koji sugerišu vazovagalnu sinkopu ređi kod starih bolesnika. Često je neophodna procena funkcije autonomnog nervnog sistema (masaža karotidnog sinusa, tilt test).

Evaluacija neurološkog i lokomotornog sistema, uključujući i kretanje, kao i održavanje ravnoteže, korisna

je. Ukoliko postoji sumnja na kognitivni deficit treba uraditi procenu mentalnog statusa (Mini Mental State Examination). Preostala klinička i dijagnostička ispitivanja su ista kao kod mlađih bolesnika, izuzev masaže karotidnog sinusa u ležećem i uspravnom položaju.

Neki važni aspekti dijagnostičkih testova i korišćenja uređaja kod starih pacijenata su navedeni u daljem tekstu:

- ortostatska hipotenzija nije uvek reproducibilna kod starih pacijenata (naročito hipotenzija koja je povezana sa lekovima ili starošću), stoga merenje krvnog pritiska u cilju testiranja ortostaze treba ponavljati, najbolje ujutru i/ili neposredno nakon sinkope;
- od velikog je značaja korišćenje MKS, čak i kod nespecifičnog hipersenzitivnog karotidnog sinusa kod pacijenata bez istorije sinkope;
- za procenu refleksne sinkope kod starih pacijenata, tilt test je dobro podnošljiv i bezbedan, sa stopom pozitivnog odgovora sličnom onoj kod mlađih pacijenata, naročito nakon upotrebe nitroglicerina;
- 24-časovno praćenje krvnog pritiska može biti od pomoći ukoliko se sumnja na nestabilnost krvnog pritiska (izazvanog lekovima ili nakon obroka);
- zbog velike učestalosti aritmija, ILR može biti od velike koristi kod starih pacijenata sa neobjašnjivom sinkopom.

Ispitivanje osetljivih (slabih) starijih bolesnika

Starost nije kontraindikacija za procenu i lečenje. Međutim, kod bolešljivih starih bolesnika, strogost protokola za evaluaciju zavisi od komplikacije, kao i od prognoze. Evaluacija pokretnih, nezavisnih, kognitivno normalnih bolesnika mora se izvoditi kao i kod mlađih bolesnika.

Merenje ortostatskog krvnog pritiska, CSM i tilt test se dobro tolerišu, čak i kod osetljivih starih bolesnika sa neznatnim oštećenjem kognitivnih funkcija.

Kod osetljivih starih bolesnika postoji veliki broj faktora rizika, pa razlikovanje padova od sinkope može biti otežano. U jednoj skorašnjoj studiji simptomatski stari bolesnici sa kognitivnim oštećenjem imali su u proseku pet faktora rizika za sinkopu ili padove. Postoje dokazi da modifikacija nekih kardiovaskularnih faktora rizika za sinkopu/padove smanjuje incidencu pojave ovih događaja kod starih osetljivih bolesnika, čak i onih sa demencijom, ali ne i kod institucionalizovanih starih bolesnika. Uticaj hipotenzije i aritmije na kognitivno propadanje kod pacijenata sa demencijom ostaje nepoznat.

4.2 Sinkopa kod pedijatrijskih bolesnika

Dijagnostička procena

Dijagnostička procena kod pedijatrijskih pacijenata vrlo je slična proceni kod odraslih. Najčešće je u pitanju refleksna sinkopa, ali u retkim slučajevima sinkopa može biti manifestacija aritmija koje ugrožavaju život ili strukturnih anomalija. Sinkopu treba razlikovati od epilepsije i psihogene pseudosinkope koje su redak, ali značajan uzrok prolaznog gubitka svesti kod pedijatrijskih bolesnika.

Dva specifična stanja koja su karakteristična za dečiji uzrast su:

1. infantilni refleksni napadi sinkope (refleksni anoksični napadi) izazvani kratkotrajnim neprijatnim stimulusom, posledica su vagalne kardijalne inhibicije;

2. apneični hipoksični prolazni gubici svesti karakterišu se ekspiratornim prekidom disanja u toku plača koji dovodi do cijanoze i prolaznog gubitka svesti.

Detaljno uzeta lična i porodična anamneza i standardno EKG ispitivanje imaju najvažniju ulogu u razlikovanju benigne refleksne sinkope od drugih uzroka. Ako je porodična anamneza pozitivna, na prvom mestu treba razmotriti genetske uzroke ili bolesti sprovodnog sistema srca. Neka deca sa refleksnom sinkopom takođe imaju pozitivnu porodičnu anamnezu nepoznate genetske etiologije. Kod pacijenata sa tipičnom istorijom refleksne sinkope uobičajen fizikalni pregled i EKG su uglavnom dovoljni za postavljanje dijagnoze. Tilt testiranje često daje lažno negativne ili lažno pozitivne rezultate, pa ga prilikom primarne evaluacije pacijenata sa refleksnom sinkopom treba oprezno koristiti. Vrlo visoka incidenca gubitka svesti (40%) se javlja kod male dece i adolescenata, nakon plasiranja obične intravenske linije tokom tilt testa. S obzirom da tilt protokoli koji se koriste kod odraslih nemaju tako visoku specifičnost kod dece, u jednoj studiji korišćen je tilt test kraćeg trajanja (10 min. na 60° ili 70°) i specifičnost je dostigla >85%.

Kod mladih pacijenata sinkopa retko može biti manifestacija neuobičajenih, ali po život opasnih stanja, kao što je sindrom produženog QT intervala, Kearns-Sayre sindrom (eksterna oftalmoplegija i progresivni srčani blok), Brugada sindrom, kateholamin zavisna polimorfna VT, WPW sindrom, aritmogena kardiomiopatija, hipertrofična kardiomiopatija, plućna arterijska hipertenzija, miokarditis, aritmija koja se razvila nakon operacije urođene srčane mane, ili anomalno ishodište koronarnih arterija.

Ukoliko se na osnovu anamneze posumnja na kardiološko poreklo, neophodna je kardiološka evaluacija:

- porodična anamneza: rana naprasna srčana smrt < 30 godina, istorija srčanih oboljenja u porodici;
- poznato ili suspektno srčano oboljenje;
- okidači događaja: velika buka, strah, ekstremni emocionalni stres;
- sinkopa tokom fizičkog napora, uključujući plivanje;
- sinkopa bez prodromalnih simptoma, u stojećem stavu ili ležećem položaju, ili sinkopa kojoj prethodi bol u grudima ili palpitacije.

Terapija

Terapijski pristup isti je kao kod odraslih. Međutim, treba naglasiti da je efikasnost medikamenata i tilt treninga kod rekurentnih sinkopa nedefinisana zbog nedostatka dobro dizajniranih studija na pedijatrijskim pacijentima. Dalje, čak i uz prisustvo vazovagalne sinkope sa produženom asistolijom treba izbeći implantaciju pejsmejkera usred relativno tranzitorne i benigne prirode poremećaja.

U zaključku, ključni aspekti za evaluaciju sinkope kod pedijatrijskih bolesnika su sledeći:

Preporuke vezane za vožnju kod pacijenata sa sinkopom		
Dijagnoza	Grupa 1 (vozači privatnih vozila)	Grupa 2 (profesionalni vozači)
Aritmije		
Aritmije, medikamentno lečene	Nakon uspešnog lečenja	Nakon uspešnog lečenja
Implantacija pejsmejкера	Nakon 1 nedelje	Nakon uspostavljanja odgovarajuće funkcije
Uspešna kateterska ablacija	Nakon uspešnog lečenja	Nakon potvrde dugoročnog uspeha
Implantacija ICD-a	U generalno malom riziku, ograničenja prema važećim preporukama	Trajna zabrana
Refleksna sinkopa		
Pojedinačna/blaga	Bez ograničenja	Bez ograničenja osim u slučaju pojave tokom visokorizičnih aktivnosti*
Ponavljana i ozbiljna*	Nakon kontrole simptoma	Trajna zabrana dok se ne uspostavi efektivno lečenje
Sinkopa nepoznatog uzroka		
	Bez ograničenja osim u slučaju odsustva prodroma, pojave tokom vožnje ili kod strukturne bolesti srca	Nakon dijagnoze i uspostavljanja odgovarajuće terapije

Grupa 1: Vozači privatnih vozila – motocikala, automobila i drugih malih vozila sa prikolicom ili bez nje.

Grupa 2: Profesionalni vozači vozila preko 3.5 t ili vozila koja prevoze putnike sa preko 8 sedišta isključujući vozača.

Za vozače taksija, manjih ambulansnih kola i drugih vozila između ove dve kategorije važe lokalni zakoni.

* Nervno posredovana sinkopa se definiše kao ozbiljna kada se javlja veoma često, tokom visokorizičnih aktivnosti, ili ponavljano, ili nepredvidivo kod visokorizičnih pacijenata (vidi Poglavlje 3, Lečenje).

- sinkope u detinjstvu su česte, velika većina je benigna, refleksnog porekla, a samo manji deo je uzrokovan po život opasnim poremećajima;
- diskriminacija između benigne i ozbiljne etiologije sinkope se pravi na osnovu anamneze i istorije bolesti, fizikalnog pregleda i EKG-a;
- osnovu terapije za mlađe bolesnike sa refleksnom sinkopom predstavlja edukacija i podizanje samopouzdanja.

4.3 Sinkopa i vožnja

U jednoj studiji, sprovedenoj na 104 bolesnika, 3% bolesnika sa sinkopom je prijavilo da je epizodu sinkope imalo tokom vožnje, a samo 1% je imalo saobraćajnu nezgodu. Među onima koji su savetovani da ne voze, samo 9% se pridržavalo datog saveta. Među bolesnicima sa po život opasnim komorskim poremećajima ritma, uključenim u AVID studiju, simptomi koji sugerišu tahiaritmiju su se često javljali tokom vožnje, ali sa malom mogućnošću da dovedu do saobraćajne nezgode (0,4% na godišnjem nivou). Verovatnoća za saobraćajnu nezgodu je bila niža nego godišnja stopa saobraćajnih nezgoda u opštoj populaciji i bila je nezavisna od apstinencije od vožnje.

Nedavna studija je prikazala dugoročno praćenje bolesnika koji su imali sinkope tokom vožnje. Od 3877 konsekutivnih bolesnika koji su ispitivani zbog sinkope, 380 (9,8%) je imalo sinkopu tokom vožnje, a najčešći uzrok su bili refleksna sinkopa (37%) ili poremećaj srčanog ritma (12%). Ponovna sinkopa tokom vožnje se javila kod samo 10 bolesnika. Kumulativna verovatnoća za ponovno javljanje sinkope tokom vožnje je bila 7% tokom 8 godina. Ukupna stopa recidiva sinkope i dugoročno preživljavanje u grupi koja je vozila je bila slična onoj kod bolesnika koji nisu imali sinkopu tokom vožnje. Što se tiče javne bezbed-

nosti, rizik od sinkopom izazvanih saobraćajnih nezgoda (0,8% na godišnjem nivou) čini se da je značajno niži nego kod mladih (16–24 godine starosti) i starih vozača (visoko rizična grupa za saobraćajne nezgode).

Preporuke iz 2004. godine koje se tiču sinkopa su obuhvatile i preporuke u vezi vožnje i sinkope. Ova radna grupa je imala korist od daljih publikacija u ovoj oblasti. Podaci pokazuju da se rizik od saobraćajnih nezgoda kod bolesnika sa istorijom sinkope ne razlikuje od onog u opštoj populaciji za vozače bez sinkopa. Specifične preporuke za vožnju koje se tiču bolesnika sa implantiranim ICD-om su nedavno publikovane. Samo javljanje sinkope tokom vožnje ne treba da utiče na kliničku evaluaciju.

PETI DEO – ORGANIZACIONI ASPEKTI

5.1 Zbrinjavanje sinkope u okviru opšte prakse

Sinkopa je česta pojava u opštoj praksi (slika 6). Ponavljane tipične vazovagalne sinkope su najčešća dijagnoza. Dijagnoza je zasnovana na pažljivo uzetoj anamnezi i okolnostima u kojima se gubitak svesti dogodio. Većina tipičnih, uobičajenih gubitaka svesti se može dijagnostikovati od strane izabranog lekara (lekara opšte medicine) i zahteva samo edukaciju i podizanje samopouzdanja. Preporučuje se aktivno traganje za alarmirajućim simptomima. Alarmirajući simptomi su: sinkopa tokom fizičkog napora, sinkopa u ležećem položaju, odsustvo faktora spoljne sredine, naprasna srčana smrt u porodici ili usporen oporavak posle sinkope (Tabela 9 i Tabela 10).

5.2 Zbrinjavanje sinkope u službi urgentne medicine

Ispitivanje sinkope u službi urgentne medicine je izmenjeno, važno je ne samo postavljanje dijagnoze uzro-

ka sinkope već i stratifikacija rizika (Tabela 8) sa ciljem: (1) prepoznavanja bolesnika sa po život opasnim poremećajima i njihovo zadržavanje na bolničkom lečenju, (2) prepoznavanje bolesnika sa niskim rizikom koje treba otpustiti i uputiti u referentne ustanove za evaluaciju sinkope, (3) prepoznavanje onih kojima nije potrebna dalja evaluacija i lečenje, i određivanje vremena i mesta za dalju dijagnostiku kod bolesnika sa inkonkluzivnom inicijalnom evaluacijom.

5.3 Jedinice za zbrinjavanje i evaluaciju sinkope

Uprkos postojanju nekoliko preporuka, trenutne strategije za procenu tranzitornog gubitka svesti (sinkope) široko variraju među lekarima i bolničkim centrima. Ovo rezultuje neadekvatnom upotrebom bolničkih testova i velikim brojem pogrešno postavljenih dijagnoza i/ili neobjašnjenih epizoda.

Mišljenje ove radne grupe je da je za optimalan kvalitet usluga neophodna povezanost strukturisanih puteva zbrinjavanja ovih bolesnika, bez obzira da li se radi o jednoj specijalizovanoj ustanovi za sinkope ili saradnji različitih centara. Dalje, smatra se da se može postići značajno poboljšanje na polju dijagnostike i finansija (cena po postavljenoj dijagnozi).

5.3.1 Postojeći modeli jedinica za zbrinjavanje i evaluaciju sinkope

Modeli za zbrinjavanje bolesnika sa sinkopama su različiti, od jednog centra („sve na jednom mestu“) do šireg, multicentričnog servisa koji uključuje veći broj specijalista koji se bave ovom oblašću.

Servis za brzu procenu padova i sinkopa (FASS) - Rapid Access Falls and Syncope Service, koji je usvojen od strane grupe iz Njukasla, predstavlja multidisciplinarni pristup za brzu procenu i evaluaciju zasnovan na standardizovanim algoritmima, za bolesnike svih starosnih grupa sa posebnom stručnošću u proceni starijih bolesnika sa ovim problemom. Postoje algoritmi za brzu procenu bolesnika na bolničkom lečenju, kao i bolesnika koji su se javili u službu urgentne medicine, sa što više ispitivanja sprovedenih tokom inicijalnih ispitivanja. FASS obuhvata tilt testove, monitoring krvnog pritiska, opremu za ambulantni monitoring, kao i fizikalnu terapiju, okupacionu terapiju i specijalizovano osoblje za pružanje nege. Inicijalnu evaluaciju svih pacijenata sprovede lekar opšte medicine, specijalista gerijatrije, ili lekar opšte medicine specijalizovan za padove i sinkope, nakon čega se oni šalju ili u Servis ili lekarima specijalistima iz oblasti neurologije, neurofiziologije, kardiologije, maksilofacijalne hirurģije, u zavisnosti od simptoma koji su prisutni pri inicijalnoj evaluaciji. Ova grupa postigla je značajne uštede u oblasti bolničkih troškova. Ove uštede posledica su smanjenog broja ponovnih prijema, mogućnost brzog dolaska medicinskog osoblja i lekara u Centar, i smanjenja stope događaja zbog dobro razvijene strategije ciljanog lečenja padova i sinkopa.

U Mančesteru je razvijen model Ustanove za zbrinjavanje i evaluaciju sinkope gde su kardiolozi (zainteresovani za sinkopu) i neurolozi (zainteresovani za epilepsiju) razvili multidisciplinarnu ustanovu za sveobuhvatnu eva-

luaciju prolaznih gubitaka svesti sa posebnim osvrtom na razlikovanje sinkope, epilepsije i psihogenih epizoda.

Randomizovana studija, unutar jednog centra pokazuje da Opservaciona jedinica za sinkope u UC, sa odgovarajućim resursima i multidisciplinarnom saradnjom, može da poboljša dijagnostiku, smanji broj prijema u bolnicu i postigne povoljniji dugoročni ishod preživljavanja i recidiva sinkope. Nakon inicijalne evaluacije pacijentima je rađena telemetrija u trajanju do 6 h, sa proveravanjem vitalnih znakova i krvnog pritiska na svakih sat vremena, a bolesnicima sa abnormalnim EKG ili kardiovaskularnim nalazom, urađen je ehokardiogram. Tilt testiranje, masaža karotidnog sinusa i elektrofiziološke konsultacije bili su na raspolaganju lekarima u UC. Nakon kompletne evaluacije u Opservacionoj jedinici za sinkope, bilo je omogućeno i zakazivanje kontrolnih pregleda za pacijente koji nisu hospitalizovani.

Model koji je usvojen u nekim italijanskim bolnicama je funkcionalna jedinica za zbrinjavanje sinkope koju vode kardiolozi unutar kardiološkog odeljenja sa posebno obučeni osobljem. Pacijenti koji se prime u ovu jedinicu imaju povlašćen pristup svim drugim objektima unutar odeljenja, uključujući i jedinicu intenzivne nege. Bolesnici se u jedinicu za zbrinjavanje sinkope upućuju iz UC ili sa drugih klinika, ali osoblje ove jedinice nije uključeno u inicijalnu evaluaciju ovih bolesnika. U EGSYS studiji prikazana je implementacija ovog modela koja je olakšana posebnim softverom koji je razvijen na osnovu ESC preporuka. Od 19 italijanskih bolnica, ovi istraživači pokazali su da se 78% učesnika studije pridržavalo evaluacije na osnovu uputstava datih u vodiču, što je rezultiralo nižom stopom hospitalizacija (39% vs. 47%), kraćim boravkom u bolnici (7.2±5.7 vs. 8.1±5.9 dana) i manjim brojem primenjenih testova po pacijentu (med 2.6 vs. 3.4) u odnosu na ranije kontrole. Najveći broj standardizovanih pacijenata imao je dijagnozu refleksne (65% vs. 46%) i ortostatske sinkope (10% vs. 6%). Osnovni troškovi po pacijentu i osnovni troškovi po dijagnozi bili su 19% i 29% manji u standardizovanoj grupi.

5.3.2 Preporučeni model

Preporučeni model zbrinjavanja treba da bude prilagođen postojećoj praksi i resursima. Upućivanje pacijenata, obim ispitivanja pre upućivanja u odgovarajuću jedinicu za zbrinjavanje i starosna granica su faktori koji utiču na izbor modela zdravstvene nege.

U jedinicu za zbrinjavanje pacijente može uputiti izabrani lekar, UC, ili druge institucije za pružanje zdravstvene zaštite nakon inicijalne evaluacije i procene rizika. U principu, polovina pacijenata sa prolaznim gubicima svesti upućuje se u jedinicu za zbrinjavanje sinkope zbog postavljanja dijagnoze i/ili terapije.

Ciljevi

Bilo koja jedinica za zbrinjavanje sinkope (prolaznog gubitka svesti) teži da postigne sledeće ciljeve:

- obezbeđivanje evaluacije pacijenata na osnovu utvrđenih uputstava iz vodiča sa ciljem stratifikacije rizika, postavljanje tačne etiološke dijagnoze i procenu prognoze;

- lekari iz jedinice za zbrinjavanje sinkope upravljaju sveobuhvatnim procesom, počevši od evaluacije, terapije, pa sve do praćenja bolesnika; oni izvode laboratorijske testove i imaju prednost u hospitalizaciji, dijagnostičkim testovima i terapijskim procedurama;
- redukcija hospitalizacije – veliki broj pacijenata može se zbrinuti u uslovima dnevne bolničke nege;
- postavljanje standarda u pridržavanju preporuka za zbrinjavanje sinkope.

Kombinacija različitih specijalnosti u jedinicama za zbrinjavanje sinkope

Kardiolozi (obučeni za pejsing i elektrofiziologiju), neurolozi (sa interesovanjem za autonomne poremećaje i epilepsiju), lekari opšte medicine, internisti i specijalisti gerijatrije (sa interesom za kardiologiju kod starih i padove) učinili su da nijedan model nema superiornost. Ukoliko se pacijenti upućuju iz opštih zdravstvenih ustanova ili iz UC, neophodan je veći broj lekara različitih specijalnosti. Iskustvo i stručnost u oblasti kardiologije, neurologije, urgentne i gerijatrijske medicine su veoma značajni, kao i psihijatrija i klinička psihologija. Osnovno i pomoćno medicinsko osoblje treba da bude uključeno u rad jedinice puno radno vreme ili bar većinu vremena, i mora biti u stalnom kontaktu sa drugim članovima bolnice i zajednice.

Oprema

Osnovna oprema u jedinicama za zbrinjavanje sinkope uključuje: EKG aparate, monitoring krvnog pritiska, tilt sto, spoljni i implantabilni sistem za EKG monitoring, 24-časovni ambulantni monitoring krvnog pritiska i testove za ANS. Jedinica mora imati pristup ehokardiografiji, elektrofiziološko ispitivanje, koronarnu angiografiju, testove opterećenja, i po potrebi CT, MR i EEG. Pacijenti kojima je neophodna neka od terapijskih procedura: pejsmejker ili implantabilni defibrilator, kateter ablacija itd. moraju imati prednost pri hospitalizaciji.

Ključni aspekti standardizovane zdravstvene nege su:

- kohezivni, strukturisani protokoli – bilo u jednom centru („sve na jednom mestu“) ili u multicentričnom servisu koji uključuje veći broj specijalista – preporučuju se za procenu bolesnika sa prolaznim gubicima svesti (sumnja na sinkopu);
- pacijente može uputiti: izabarani lekar, UC, bolnica, itd.;
- ciljevi su: obezbediti kontinuiranu negu bolesnika, smanjiti nepotrebne hospitalizacije i postaviti standarde kliničke prakse;
- ključnu ulogu imaju iskustvo i stručnost u oblasti kardiologije, neurologije, urgentne i gerijatrijske medicine.

References

- Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Masotti G, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Ungar A, Wieling W; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. *Europace* 2004;6:467-537.
- Thijs RD, Benditt DG, Mathias CJ, Schondorf R, Sutton R, Wieling W, van Dijk JG. Unconscious confusion—a literature search for definitions of syncope and related disorders. *Clin Auton Res* 2005;15:35-39.
- 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.
- Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, Epstein AE, Friedman P, Goldberger J, Heidenreich PA, Klein GJ, Knight BP, Morillo CA, Myerburg RJ, Sila CA; American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:473-484.
- 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.
- Stephenson J. *Fits and Faints*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1990. 41-57.
- van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res* 2008;18:167-169.
- Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation* 1996;93:1411-1416.
- 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.
- 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 J, 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 P, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky M. 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 the elderly. A randomized placebo-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.
- Verheyden B, Gisolf J, Beckers F, Karemaker JM, Wesseling KH, Aubert A, Wieling W. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:329-337.
- Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2205-2212.
- Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia: an expression of tachycardia or vasomotor response? *Circulation* 1992;85:1064-1071.
- 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.
- Ebert SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Womens Health* 1998;7:547-557.
- Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S, Locati EH, Robinson JL, Hall WJ, Andrews ML. Risk of cardiac events in family members of patients with Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1685-1691.
- Lombroso CT, Lerman P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967;39:563-581.
- Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart* 2004;90:1094-1100.
- 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.
- 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.
- Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004;14(Suppl 1):i9-i17.
- Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1172-1176.
- Olde Nordkamp LAR, van Dijk N, Ganzeboom KS, Reitsma JB, Luitse JSK, Dekker LRC, Shen WK, Wieling W. Syncope prevalence in the ED compared to that in the general practice and population: a strong selection process. *Am J Emerg Med* 2009;27:271-279.
- Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial—the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000;21:935-940.
- Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, Garo B, L'Her E, Mansourati J. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J* 2002;23:815-820.
- Blanc JJ, L'Her C, Gosselin G, Cornily JC, Fatemi M. Prospective evaluation of an educational programme for physicians involved in the management of syncope. *Europace* 2005;7:400-406.
- 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.
- Crane SD. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. *Emerg Med J* 2002;19:23-27.
- Disertori M, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Rizzon P, Santini M, Proclemer A, Tomasi C, Rossillo A, Taddei F, Scivales A, Migliorini R, De Santo T. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace* 2003;5:283-291.
- Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Rajeswaran A, Metzger JT, Lovis C, Unger PF, Junod AF. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. *Am J Med* 2001;111:177-184.
- Chen LY, Gersh BJ, Hodge DO, Wieling W, Hammill SC, Shen WK. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope. *Mayo Clin Proc* 2003;78:414-420.
- Kenny RA. Syncope in the elderly: diagnosis, evaluation, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S74-S77.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

44. 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.
45. Middlekauff R, 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.
46. 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 mechanism and outcomes of syncope patients with coronary artery disease or idiopathic left ventricular dysfunction as assessed by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:594-601.
47. Steinberg JS, Beckman K, Greene HL, Marinchak R, Klein RC, Greer SG, Ehlert 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 AVID substudy. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:996-1001.
48. 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.
49. 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.
50. Wehrens XH, Vos MA, Doevendans PA, Wellens HJ. Novel insights in the congenital long QT syndrome. *Ann Intern Med* 2002;137:981-992.
51. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the Second Consensus Conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-670.
52. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27: 2440-2447.
53. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671-687.
54. Bartoletti A, Fabiani P, Bagnoli L, Cappelletti C, Cappellini M, Nappini G, Gianni R, Lavacchi A, Santoro G. Physical injuries caused by a transient loss of consciousness: main clinical characteristics of patients and diagnostic contribution of carotid sinus massage. *Eur Heart J* 2008;29:618-624.
55. 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.
56. 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. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1531-1536.
57. Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1037-1043.
58. Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health-related quality of life and the frequency of spells in patients with syncope. *J. Clin. Epidemiol* 2000;53:1209-1216.
59. van Dijk N, Sprangers M, Colman N, Boer K, Wieling W, Linzer M. Clinical factors associated with quality of life in patients with transient loss of consciousness. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:998-1003.
60. van Dijk N, Sprangers MA, Boer KR, Colman N, Wieling W, Linzer M. Quality of life within one year following presentation after transient loss of consciousness. *Am J Cardiol* 2007;100:672-676.
61. Brignole M, Disertori M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Pitzalis MV, Delise P, Puggioni E, Del Greco M, Malavasi V, Lunati M, Pepe M, Fabrizio D. On behalf of the Evaluation of Guidelines in Syncope Study (EGSYS) group. Management of syncope referred urgently to general hospitals with and without syncope units. *Europace* 2003;5:293-298.
62. Ammirati F, Colaceci R, Cesario A, Strano S, Della Scala A, Colangelo I, De Santo T, Toscano E, Ricci R, Santini M. Management of syncope: clinical and economic impact of a Syncope Unit. *Europace* 2008;10:471-476.
63. Kenny RA, O'Shea D, Walker HF. Impact of a dedicated syncope and falls facility for older adults on emergency beds. *Age Ageing* 2002;31:272-275.
64. Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, Lagi A, Mussi C, Ribani MA, Tava G, Disertori M, Quartieri F, Alboni P, Raviele A, Ammirati F, Scivales A, De Santo T. Standardized-care pathway vs. usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. *Europace* 2006;8:644-650.
65. Sun B Jr, Emond J, Comargo C Jr. Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol* 2005;95:668-671.
66. Wieling W, Ganzeboom KS, Krediet CT, Grundmeijer HG, Wilde AA, van Dijk JG. Initial diagnostic strategy in the case of transient losses of consciousness: the importance of the medical history. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:849-854.
67. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA, Frenneaux N, Fisher M, Murphy W. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:142-148.
68. 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.
69. 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;4:351-356.
70. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M; European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2007;28:2256-2295.
71. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, 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.
72. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Europace* 2006;8:746-837.
73. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy

- CW ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1-e62.
74. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donateo P, Croci F, Solano A, Lolli G, Tomasi C, Bottoni N. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the 'methods of symptoms'. *Am J Cardiol* 2002;89:599-560.
 75. 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.
 76. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1039-1043.
 77. 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.
 78. 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.
 79. 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.
 80. Munro NC, McIntosh S, Lawson J, Morley CA, Sutton R, Kenny RA. The incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1248-1251.
 81. Davies AG, Kenny RA. Frequency of neurologic complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol* 1998;81:1256-1257.
 82. Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Topical review. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519:1-10.
 83. Accurso V, Winnicki M, Shamsuzzaman AS, Wenzel A, Johnson AK, Somers VK. Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia. *Circulation* 2001;104:903-907.
 84. 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.
 85. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-1355.
 86. 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.
 87. 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.
 88. 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.
 89. Parry SW, Gray JC, Baptist M, O'Shea D, Newton JL, Kenny RA. 'Front-loaded' glyceryl trinitrate-head-up tilt table testing: validation of a rapid first line tilt protocol for the diagnosis of vasovagal syncope. *Age Ageing* 2008;37:411-415.
 90. 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.
 91. Petersen ME, Williams TR, Sutton R. Psychogenic syncope diagnosed by prolonged head-up tilt testing. *QJM* 1995;88:209-213.
 92. Heitterachi E, Lord SR, Meyerkort P, McCloskey I, Fitzpatrick R. BP changes on upright tilting predict falls in older people. *Age Ageing* 2002;31:181-186.
 93. 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.
 94. 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.
 95. 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.
 96. 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.
 97. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, Bartoli P, Sutton R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace* 2000;2:66-76.
 98. 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.
 99. 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.
 100. Leman RB, Clarke E, Gillette P. Significant complications can occur with ischemic heart disease and tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:675-677.
 101. 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.
 102. de Castro RR, Mesquita ET, da Nobrega AC. Parasympathetic-mediated atrial fibrillation during tilt test associated with increased baroreflex sensitivity. *Europace* 2006;8:349-351.
 103. Krahn A, Klein G, Norris C, Yee R. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiologic testing. *Circulation* 1995;92:1819-1824.
 104. 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;26:99:406-410.
 105. Krahn AD, Klein GL, Tee R, Skanes AC. Detection of asymptomatic arrhythmias in unexplained syncope. *Am Heart J* 2004;148:326-332.
 106. Ermis C, Zhu AX, Pham S, Li JM, Guerrero M, Vrudeney 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.
 107. Moya A, Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Wieling W, Andresen D, Benditt D, Garcia-Sacristan JF, Beiras X, Grovale N, De Santo T, Vardas P. Reproducibility of electrocardiographic findings in patients with neurally-mediated syncope. *Am J Cardiol* 2008;102:1518-1523.
 108. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, Botto G, Giada F, Cornacchia D. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261-1267.
 109. Solano A, Menozzi C, Maggi R, Donateo P, Bottoni N, Lolli G, Tomasi C, Croci F, Oddone D, Puggioni E, Brignole M. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop-recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:1116-1119.
 110. 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.
111. Pezawas T, Stix G, Kastner J, Schneider B, Wolzt M, Schmidinger H. Implantable loop recorder in unexplained syncope: classification, mechanism, transient loss of consciousness and role of major depressive disorder in patients with and without structural heart disease. *Heart* 2008;94:e17.
 112. 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 h enough? *Arch Intern Med* 1990;150:1073-1078.
 113. 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.
 114. 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.
 115. Schuchert A, Maas R, Kretzschmar C, Behrens G, Kratzmann I, Meinertz T. Diagnostic yield of external loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1837-1840.
 116. 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.
 117. Krahn A, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial. Conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46-51.
 118. Farwell D, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006;27:351-356.
 119. 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.
 120. 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.
 121. Nierop P, van Mechelen R, Elsacker A, Luijten RH, Elhendy A. Heart rhythm during syncope and presyncope: results of implantable loop recorders. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1532-1538.
 122. Boersma L, Mont L, Sionis A, Garcia E, Brugada J. Value of implantable loop recorder for the management of patients with unexplained syncope. *Europace* 2004;6:70-76.
 123. Lombardi F, Calosso E, Mascioli G, Marangoni E, Donato A, Rossi S, Pala M, Foti F, Lunati M. Utility of implantable loop recorder (Reveal Plus) in the diagnosis of unexplained syncope. *Europace* 2005;7:19-24.
 124. Pierre B, Fauchier L, Breard L, Marie O, Poret F, Babuty D. Implantable loop recorder for recurrent syncope: influence of cardiac conduction abnormalities showing up on resting electrocardiogram and of underlying cardiac disease on follow-up developments. *Europace* 2008;10:477-481.
 125. 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.
 126. Rothman SA, Laughlin JC, Seltzer J, Walia JS, Baman RI, Siouffi SY, Sangrigoli RM, Kowey PR. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:241-247.
 127. Brignole M, Moya A, Menozzi C, Garcia-Civera R, Sutton R. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an implantable loop recorder. *Europace* 2005;7:14-18.
 128. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Hoch JS, Skanes AC. Cost implications of testing strategy in patients with syncope: randomized assessment of syncope trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:495-501.
 129. 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.
 130. Linzer M, Yang EH, Estes NA 3rd, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Part 2: Unexplained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;127:76-86.
 131. Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, Ponassi I, Lagi A, Mussi C, Ribani MA, Tavav G, Desertori M, Quartieri F, Alboni P, Raviele A, Ammirati F, Scivales A, De Santo T; Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 (EGSYS-2) GROUP. Standardized-care pathway vs. usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. *Europace* 2006;8:644-650.
 132. Narula OS, Samet P, Javier RP. Significance of the sinus-node recovery time. *Circulation* 1972;45:140-158.
 133. 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.
 134. 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 unfavourable outcome. *Am J Cardiol* 1998;82:1205-1209.
 135. 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.
 136. 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.
 137. 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.
 138. 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.
 139. Link MS, Kim KM, Homoud MK, Estes NA, Wang PJ. Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary artery disease and a non diagnostic electrophysiological evaluation. *Am J Cardiol* 1999;83:1334-1337.
 140. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AA, Breithardt G, Eckardt L. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007;28: 2126-2133.
 141. Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS, Foster JR. Exercise induced distal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:578-581.
 142. Benbadis SR, Chichkova R. Psychogenic pseudosyncope: an underestimated and provable diagnosis. *Epilepsy Behav* 2006;9:106-110.
 143. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008;358:615-624.
 144. Hennerici M, Klemm C, Rautenberg W. The subclavian steal phenomenon: a common vascular disorder with rare neurologic deficits. *Neurology* 1988;38: 669-673.
 145. 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.
 146. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994;36:233-237.
 147. 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.
 148. Parry SW, Kenny RA. Drop attacks in older adults: systematic assessment has a high diagnostic yield. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:74-78.
 149. Abubakr A, Wambacq I. The diagnostic value of EEGs in patients with syncope. *Epilepsy Behav* 2005;6:433-434.

150. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: a controlled study. *Circulation* 1999;100:1798-1801.
151. Reybrouck T, Heibuchel 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.
152. 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.
153. 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.
154. On YK, Park J, Huh J, Kim JS. Is home orthostatic self-training effective in preventing neurocardiogenic syncope? A prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:638-643.
155. 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.
156. Kaufman H, Saadia D, Voustianiouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind randomized cross-over study. *Ann Neurol* 2002;52:342-345.
157. 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.
158. Samniah N, Sakaguchi S, Lurie KG, Iskos D, Benditt DG. Efficacy and safety of midodrine hydrochloride in patients with refractory vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 2001;88:80-83.
159. Perez-Lugones A, Schweikert R, Pavia S, SraJ, Akhtar M, Jaeger F, Tomassoni GF, Saliba W, Leonelli FM, Bash D, Beheiry S, Shewchik J, Tchou PJ, Natale A. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12: 935-938.
160. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;79:45-49.
161. Qingyou Z, Junbao D, Chaoshu T. The efficacy of midodrine hydrochloride in the treatment of children with vasovagal syncope. *J Pediatr* 2006;149:777-780.
162. 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.
163. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Effect of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol* 1996;78:536-539.
164. 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.
165. Flevari P, Livanis EG, Theodorakis GN, Zarvalis E, Mesiskli T, Kremastinos DT. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:499-504.
166. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Lolli G, Bottoni N, Oddone D. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992;70:339-342.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-57.
171. 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.
172. 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.
173. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Specca 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.
174. 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.
175. 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.
176. Morley CA, Perrins EJ, Grant PL, Chan SL, Mc Brien DJ, Sutton R. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. *Br Heart J* 1982;47:411-418.
177. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Ventricular and dual chamber pacing for treatment of carotid sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:582-590.
178. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension* 2004;43: 809-813.
179. 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.
180. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet* 1992;339:897-898.
181. 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.
182. Smit AA, Wieling W, Fujimura J, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Akarriou 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.
183. 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.
184. 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;277:1046-1051.
185. Wright RA, Kaufman 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.
186. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in CO in autonomic failure. *Clin Auton Res* 2000;10:35-42.

187. Finke J, Sagemuller I. Fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension: ophthalmodynamography during standing *Dtsch Med Wochenschr* 1975; 100:1790-1792.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. Pavlovic SU, Kocovic D, Djordjevic M, Belkic K, Kostic D, Velimirovic D. The etiology of syncope in pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14: 2086-2091.
192. Andrews NP, Fogel RI, Pelargonio G, Evans JJ, Prystowsky EN. Implantable defibrillator event rates in patients with unexplained syncope and inducible sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison with patients known to have sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2023-2030.
193. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo 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.
194. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanolto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella F, Maddalena F, Estes NA 3rd, Buja G, Thiene G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084-3091.
195. Goldenberg J, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 2291-2300.
196. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gerard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jaïs P, Pasquie JL, Hocini M, Salvador-Mazenq M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haïssaguerre M, Mansourati J, Clementy J, Le Marec H. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006;114:2317-2324.
197. Rosso R, Glick A, Glikson M, Wagshal A, Swissa M, Rosenhek S, Shetboun I, Khamlizer V, Fuchs T, Boulos M, Geist M, Strasberg B, Ilan M, Belhassen B; Israeli Working Group on Cardiac Pacing and Electrophysiology. Outcome after implantation of cardioverter defibrillator [corrected] in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU). *Isr Med Assoc J* 2008;10:435-439.
198. 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.
199. Galizia A, Abete P, Mussi C, Noro A, Morrione A, Langellotto A, Landi A, Cacciatore F, Masotti G, Rengo F, Marchionni N, Ungar A. Role of the early symptoms in assessment of syncope in the elderly people. Results from the Italian Group for the Study of Syncope in the elderly (GIS STUDY). *J Am Geriatr Soc* 2009;57:18-23.
200. 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.
201. 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. *Br Med J* 2003;326:73-80.
202. DiMario FJ. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001;107:265-269.
203. Vlahos AP, Kolettis TM. Family history of children and adolescents with neuro-cardiogenic syncope. *Pediatr Cardiol* 2008;29:227.
204. Vlahos AP, Tzoufi M, Katsouras CS, Barka T, Sionti I, Michalis LK, Siamopoulou A, Kolettis TM. Provocation of neurocardiogenic syncope during head-up tilt testing in children: comparison between isoproterenol and nitroglycerin. *Pediatrics* 2007;119:e419-e425.
205. 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.
206. Maas R, Ventura R, Kretzschmar C, Aydin A, Schuchert A. Syncope, driving recommendations, and clinical reality: survey of patients. *Br Med J* 2003;326:21.
207. Akiyama T, Powell JL, Mitchell LB, Ehlert FA, Baessler C; Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Investigators. Resumption of driving after life-threatening ventricular tachyarrhythmia. *N Engl J Med* 2001;345:391-397.
208. Sorajja D, Nesbitt G, Hodge D, Low P, Hammill S, Gersh B, Shen WK. Syncope while driving: clinical characteristics, causes, and prognosis. *Circulation* 2009, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827626.
209. Vijgen J, Botto G, Camm J, Hoijer C, Jung W, Le Heuzey J, Lubinski A, Norekval TM, Santomauro M, Schalij M, Schmid J, Vardas P. Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving of patients with implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2009;11:1097-1107.
210. 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.
211. Parry SW, Frearson R, Steen N, Newton JL, Tryambake P, Kenny RA. Evidence-based algorithms and the management of falls and syncope in the acute medical setting. *Clinical Medicine* 2008;8:157-162.
212. Petkar S, Cooper P, Fitzpatrick AP. How to avoid a misdiagnosis in patients presenting with transient loss of consciousness. *Postgrad Med J* 2006;82: 630-641.
213. 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.