



Vasovagal Senkobun Tedavisi

Treatment of Vasovagal Syncope

Muhammed Oylumlu¹, Adnan Doğan¹

¹ Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Özet

Rekürren senkobun en sık nedeni olan Vasovagal Senkop (VVS), prognozu iyi olmakla birlikte yüksek morbiditeye sahiptir. Hastaların çoğunda yapısal bir kalp hastalığı yoktur. Bu hastalığın sistemik ve serebral perfüzyonu sağlayan nörokardiyovasküler sistemin anormalliği sonucu oluştuğu düşünülmektedir. VVS'un insidansı yüksek olmakla birlikte, henüz tedavisi tatmin edici düzeyde değildir. Tedavideki temel amaç, hastanın senkop rekürrenslerini ve senkoba bağlı oluşabilecek sakatlıkları önlemek, yaşam kalitesini artırmaktır. VVS'un tedavisi, non-farmakolojik tedavi, farmakolojik tedavi ve kardiyak pacemaker uygulaması olarak üç sınıfta toplanmaktadır. VVS'nin tedavisi zorludur. Hastaya, hastalığı ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmeli, uygun diyetle göre yaşam şekli değişikliği önerilmeli, senkoba tetikleyen faktörler iyi anlatılmalı ve bunlardan kaçınması tavsiye edilmelidir. Bu hastalarda psikolojik destek çok önemlidir ve mutlaka sağlanmalıdır. Fiziksel manevraların uygulanması için hastalar ciddi şekilde teşvik edilmelidir. Bu önerilere rağmen şikayetleri devam eden hastalarda medikal tedavi seçenekleri denenebilir. Medikal tedaviye rağmen senkop rekürrensleri devam eden hastalarda kalıcı pacemaker tedavisi seçenek olarak düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Nörokardiyovasküler, senkop

Abstract

Vasovagal syncope (VVS) is the most common cause of recurrent syncope which has a good prognosis, but has a high morbidity. structural heart disease is absent in most of the patients. It is thought to be the result of neurocardiovascular system abnormality which provides the systemic and cerebral perfusion. Although VVS has a high incidence, no satisfactory treatment has been found yet. The main purpose of the treatment is to prevent the recurrent syncope episodes and injuries that may occur due to syncope and to improve the quality of life. Treatment of VVS is divided into three as non-pharmacological treatment, pharmacological treatment and cardiac pacemaker implantation. The treatment of VVS is difficult. The patient should be given detailed information about the disease, proper diet should be recommended by the life-style changes, triggerer factors of the syncope should be explained and advised to avoid these triggers. Psychological support is very important and should be maintained in these patients. Patients should be strongly encouraged to implement physical maneuvers. Medical treatment can be tried if the patients' complaints continue. In case of recurrent syncope despite ongoing medical treatment, permanent pacemaker implantation should be considered.

Key words: Neurocardiovascular, syncope

Giriş

Senkop, serebral perfüzyonun bozulmasından dolayı olan ve minimal manevralarla hızlıca

düzelen geçici bilinç kaybı olarak tanımlanır¹. Vasovagal Senkop (VVS), senkop nedeniyle hastaneye başvuran tüm hastaların yaklaşık

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Dr. Muhammed Oylumlu
Dumlupınar Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye
Tel: 0 505 2157914
E-mail: muhammedoylumlu@yahoo.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 02.07.2013
Date Accepted / Kabul Tarihi: 17.09.2013

%50'sinden sorumlu olduğu için senkobun en sık nedenidir. Üstelik VVS'un bu insidansı birçok hasta doktora başvurmadiğı için daha düşük hesap edilmektedir².

Vazovagal reaksiyon, kalp hızındaki azalma ve vazodilatasyondan oluşur. Uzamış ayakta durma esnasında, kanın alt extremitte venlerinde göllenmesinden ve bazen kombine diğer provakatif faktörlerden dolayı, serebral kan akımındaki azalma neticesinde bu reaksiyon tetiklenir³. Uzun süre ayakta durmanın dışındaki diğer tetikleyiciler arasında, aniden hızla ayağa kalkma, ağırlı girişimler, kan alma, defakasyon, ürinyasyon, aniden aşırı duygulanma, açlık, öksürük ve bazı ilaçlar sayılabilir⁴. Senkobun başlamasından önceki uyarıcı semptomlar çarpıntı, halsizlik, terleme, sıcak basması, karın ağrısı ve görme bozukluklarıdır. VVS, epizotlar kendini sınırladığından dolayı genellikle tehlikeli bir durum değildir. Fakat, rekürren senkoplu hastaların yaşam kaliteleri ciddi şekilde etkilenebilir⁵.

Senkobun değerlendirilmesinde başlangıç amacı, malign aritmiler gibi hayatı tehdit eden durumların dışlanması olmalıdır. VVS ile uyumlu bir hikaye varlığında, normal elektrokardiyografi olması ve iskemik veya yapısal kalp hastalığı için risk faktörünün olmaması olumsuz kardiyak olay açısından düşük riski gösterir. VVS'un teşhisinde en değerli araç, görgü tanıklarının ifadesi ve tam klinik hikayedir. Teşhiste en duyarlı test, tilt table (eğik masa) testidir. Tilt table testine hastaların verdiği yanıtı göre VVS sınıflandırılır. Testte görülen hemodinamik yanıtlar (Tablo 1) modifiye VASIS sınıflaması kullanılarak sınıflandırılabilir⁶.

Tedavideki öncelikli amaç, hastanın senkop rekürrenslerini ve senkoba bağlı oluşabilecek

sakatlıkları önlemek, yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavisi zorludur, her bir hasta için dikkatli şekilde düzenlenmelidir. Tedavinin en önemli basamağı eğitim olup, hastalara bu hastalığın ayrıntılı bir şekilde açıklanması tedaviye uyumu artıracaktır. Vasovagal senkobun çok nadir olarak hayatı tehdit eden bir durum olduğu, ancak hayatın birçok alanında ciddi olarak yaşam kalitesini etkileyebileceği ve ciddi düşmelere bağlı sakatlıklarla sonuçlanabileceği anlatılmalıdır. Ayrıca, hastalara senkobun muhtemel tetikleyicilerinden (Tablo 2) kaçınma, prodromal belirtilerin erken tanınması ve epizotların sonlandırılması için yapılacak manevralar ile ilgili eğitim verilmelidir. Örneğin, baş dönmesi, göz kararması hissetmeye başladığı anda hastanın oturur ya da uzanır pozisyona geçmesi senkopa bağlı gelişebilecek fiziksel bir travmayı önleyecektir.

Hasta eğitiminden sonra VVS'un tedavisini non-farmakolojik tedavi, farmakolojik tedavi ve kardiyak pacemaker uygulaması olarak üç sınıfta toplayabiliriz.

Non-farmakolojik Tedavi

İlaç dışı tedavinin (Tablo 3) ilk basamağını diyetle yapılacak değişiklikler ve bunun ilk adımını da sıvı alımının artırılması oluşturur. Hastaya, sıvı alımını engelleyecek bir hastalığı yoksa mutlaka 2-3 litre/gün olacak şekilde sıvı alması önerilmelidir⁷. Yine diyetteki tuz miktarının artırılması, vücuttaki ekstrasellüler volümü, dolayısıyla kan hacmini artıracığından, kontrendikasyonu olmayan hastalarda önerilmelidir. Meyan kökünde bulunan glisirizin, sahip olduğu minerolokortikoid etkisiyle vücutta su ve tuz tutarak senkop sıklığını azaltabilir. Bazı hastalarda kafein ve alkol alımının azaltılması da senkop sıklığını azaltabilir.

Tablo 1. Tilt Table testinde görülen hemodinamik yanıtlar. Modifiye VASIS sınıflaması.

Tip	Adı	Hemodinamik Yanıt
Tip 1	Miks Tip	Kalp hızı senkop anında düşer fakat ventriküler hız 40/dk'nın altına düşmez veya 40/dk'nın altına düşse bile bu 10 sn'yi geçmez. Asistoli genellikle görülmez, görüldüğünde de 3 sn'den fazla sürmez. Kan basıncındaki düşme, kalp hızındaki düşmeden önce olur.
Tip 2A	Asistolisiz Kardiyoinhibitör Tip	Kalp hızı 10 sn'den daha uzun süre 40/dk'nın altına düşer, fakat 3 sn'den daha uzun süren asistoli görülmez. Kan basıncındaki düşme, kalp hızındaki düşmeden önce olur.
Tip 2B	Asistolili Kardiyoinhibitör Tip	3 sn'den daha uzun süren asistoli görülür ve kalp hızındaki düşme kan basıncındaki düşmeyle eş zamanlı olur veya kan basıncındaki düşmeden önce olur.
Tip 3	Vazodepresör Tip	Kalp hızı, senkop öncesi en yüksek değer %10'undan daha fazla düşmez.

Tablo 2. VVS'u tetikleyen faktörler**VVS'u Tetikleyen Faktörler**

- Sıcak ve kalabalık ortamlarda bulunmak
- Uzun süre kapalı bir alanda ayakta durmak
- Egzersiz sonrası ayakta durmak
- Ani postür değişikliği
- Zorlu miksiyon ve defekasyon
- Alkol alımı
- Hiperventilasyon
- Aşırı yemek sonrası egzersiz
- Dehidratasyon

Bir diğer ilaç dışı tedavi seçeneği fiziksel manevralardır. Yapılan iki klinik çalışmada^{8,9}, bacakların veya kolların izometrik fiziksel ters basınç manevraları ile, senkop gerçekleşeceği fazda kan basıncında anlamlı artışa neden olarak senkobun oluşmasını önleyebildiği gösterilmiştir. Burada bahsedilen izometrik ters basınç manevraları, bacak çaprazlama, çömelme, yumruk sıkma ve kol germe gibi hareketlerdir. Bu manevralar hem sistemik venöz dönüşü hem de sistemik vasküler rezistansı artırarak kan basıncını artırır. Bu manevraların en önemli avantajı, hipotansiyona bağlı semptomlar başladığında yapılabilir olmasıdır. Bazen semptomların başlangıcı o kadar hızlı olur ki bu manevralar

uygulanamaz. Bu grup hastalara sıklıkla farmakolojik tedavi gerekir.

Tilt eğitimi, yaklaşık olarak 15-30 cm uzaklıktan duvara yaslanarak giderek artan sürelerle ayakta durma ile yapılır. Yapılan bir çalışmada bir yıllık takipte, tilt eğitimi yapılan hastalarda senkop sıklığının %75 kontrol altına alındığı bildirilmiştir¹⁰. Fakat bu tedavi seçeneği düşük hasta uyumu nedeniyle yeterince uygulanamamaktadır.

Tablo 3. VVS'da uygulanan ilaç dışı tedavi seçenekleri**Non-Farmakolojik Tedavi**

- Sıvı alımının artırılması
- Tuz alımının artırılması
- Glisirizin (meyan kökünde bulunur)
- Kafein alımının azaltılması
- Alkol alımının azaltılması
- Fiziksel basınç manevraları
- Yüksek yastıkta yatma Tilt eğitimi

Farmakolojik Tedavi

Senkop atakları ilaç dışı tedavi yöntemleri ile önlenemeyen VVS'lu hastalarda farmakolojik tedavi uygulanır. Bu hastalarda, β blokerler, selektif serotonin gerialım inhibitörleri, α

agonistler, antikolinergik ilaçlar, metilksantinler, sentetik minerolokortikoidler, ACE inhibitörleri, disopiramit, efedrin gibi birçok ilaç (Tablo 4) denenmiştir. Ancak bu ilaçların çoğunun yapılan uzun süreli kontrollü çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

Tablo 4. VVS'da kullanılan farmakolojik ajanlar
Farmakolojik Tedavi

- β blokerler (metoprolol, atenolol, propranolol)
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (Paroksetin, sertralin)
- α agonistler (etilefrin ve midodrin)
- Metilksantinler (teofilin) Sentetik minerolokortikoidler (fludrokortizon)

β blokerler, VVS tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur. Periferik vasküler vasodilatasyonu baskılayıp, ventriküldeki mekanoreseptörlerin uyarılmasını engelleyerek etki ederler. Bu ilaçların uzun süreden beri VVS'da etkinliği savunulsa da, yapılan büyük bir randomize kontrollü çalışmada¹¹ metoprololün plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

Serotonin, kalp hızı ve kan basıncının santral regülasyonunda önemli rol oynayan bir nörotransmitterdir. Serebral serotonin reseptörlerinin aktivasyonu, sempatik sistemi inhibe ederek depresör bir etki oluşturur. Serotonin geri alım inhibitörlerinin VVS'da kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Paroksetinle yapılan bir çalışmada¹², 68 VVS'lu hasta paroksetin ve plaseboya randomize edilmiş. Çalışma sonucunda paroksetin alan grupta senkop sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az bulunmuştur. Başka bir serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetin ile tilt testi pozitif olan VVS'lu 16 hastada yapılan bir çalışmada¹³, 5-6 haftalık takip sonrasında tekrar yapılan tilt testinde %53 hastada tilt testi negatif olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalar ışığında selektif serotonin geri alım inhibitörleri

VVS tedavisinde etkili görünmekle birlikte bazı hastalar tarafından insomnia, anksiyete, anoreksia, yorgunluk gibi yan etkileri nedeniyle tolere edilememektedir.

Periferik vazodilatasyon VVS'a neden olan mekanizmalardan biri olup, bu hastalarda periferik damarlarda yeterli vazokonstriksiyon oluşturmak için α agonistler kullanılmıştır. Selektif bir α agonist olan midodrin ile yapılan bir çalışmada¹⁴, tilt testinden 1 saat önce hastalara tek doz midodrin uygulanmış ve yapılan tilt testinde senkopda anlamlı olarak azalma izlenmiştir. Yapılan başka bir randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada¹⁵ midodrin grubunda, semptomların sıklığında, tilt testi sırasındaki semptomlarda ve yaşam kalitesinde plaseboya göre belirgin olarak daha etkili bulunmuş. Diğer bir α agonist ajan olan etilefrin ile yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada¹⁶, senkop sıklığı ve sayısında plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış. VVS'un tedavisinde α agonist ilaçlar içerisinde en etkili olarak midodrin bulunmuştur. Özellikle yaşlı erkek hastalarda idrar retansiyonu nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Bu ilacın hafif semptomları olanlarda uzun süre kullanımı önerilmemektedir. Diğer ilaçlarla tedaviye dirençli hastalarda, yaşam şekli değişikliği ve fiziksel basınç manevralarına ek olarak, senkopu tetikleyen aktivitelerden bir saat önce alınması önerilmektedir.

Sentetik minerolokortikoidler, antikolinergik ilaçlar, metilksantinler, ACE inhibitörleri, disopramid gibi VVS'un medikal tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla yapılan çalışmalarda¹⁷⁻²¹, bu ilaçların rekürren senkopu önlemede etkinliği gösterilememiştir.

Kardiyak Pacemaker

VVS tedavisinde kalp pilinin kullanılması tartışmalı bir konudur. Kalbin pacemaker tarafından uyarılması, senkop esnasında atriyum ile ventrikül arasındaki senkroniyi sağlayıp kalp hızını istenilen düzeyde tutabilse de periferik vazodilatasyon üzerine bir etkisi olmamaktadır²². Yine de pacemaker uyarıları sonucunda senkoba eşlik eden bulguların azaldığı veya senkop tablosunun oluşmasının geciktirilebildiği ve böylece hastanın önlem almak için zaman kazanabildiği düşünülmektedir²². Bu nedenle kalıcı kalp pili takılmasının kardiyoinhibitör tip senkop atakları olan hastalarla sınırlandırılması önerilmektedir.

Tek odacıktan uygulanan kalıcı kalp pili (VVI), VVS'un tedavisinde etkili değildir. Aksine atriyum ile ventrikül arasındaki senkronizasyonun bozulması sonucu senkop epizotlarının ciddiyetini artırabileceğinden VVS tedavisinde uygun değildir²³.

Çift odacıklı kalp pili (DDI) ile yapılan çok merkezli, randomize bir çalışmada²⁴, ciddi kardiyoinhibitör tip VVS olan hastalar kalp pili takılan ve kalp pili takılmayan iki gruba ayrılmış. Çalışmanın sonucunda, DDI kalp pilinin VVS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş. Yine yapılan başka çok merkezli, kontrollü, randomize bir çalışmada²⁵, kalıcı kalp pili uygulanan grupla medikal tedavi uygulanan grup karşılaştırılmış. Bradikardi ile ilişkili senkoba olan tilt testi pozitif olan hastalar çalışmaya alınmış. Kalıcı kalp pili olarak, çift odacıklı kalıcı kalp pili (DDD-RDR), medikal tedavi olarak günde bir kez 100 mg atenolol tedavisi uygulanmış. Çalışma sonunda, senkop rekürrenslerinin önlenmesinde kalıcı kalp pili (DDD-RDR) medikal tedaviye üstün bulunmuş.

Kuzey Amerika Vazovagal Pacemaker Çalışmasında (VPS), ciddi VVS'lu hastaların

kalıcı kalp pili (DDD-RDR) ile tedavisi değerlendirilmiş, çalışmanın sonucunda kalıcı kalp pilinin VVS'lu hastalarda senkop sıklığını azalttığı gösterilmiştir²⁶. Ancak bu çalışma çift kör olmadığı için eleştirilmiş ve kalp pili takılan hastalarda bunun plasebo etkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Bunun üzerine VPS II çalışması²⁷ çift kör olarak randomize edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, kalıcı kalp pili tedavisinin, VVS'lu hastalarda tekrarlayan senkop sıklığını azalttığı gösterilememiştir. Yapılan başka randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada²⁸, rekürren VVS'lu yirmidokuz hastaya kalıcı kalp pili takılmış ve bu hastalar pacemaker modu açık ve kapalı olacak şekilde iki gruba randomize edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, VVS'u önlemede aktif pacing yapan grubun inaktif pacing yapan gruba üstünlüğü gösterilememiştir. Kalıcı kalp pili tedavisinin refrakter VVS'u engelleyip engellemediğini değerlendirmek için yapılan bir metaanalizde²⁹, bu konuda yapılan ilk çalışmalarda hastalar çift kör olarak seçilmediği için pacemaker tedavisinin etkinliği abartılmış olarak değerlendirilmiştir.

Ancak yakın zamanda yapılan çok merkezli, randomize, çift kör bir klinik çalışmada³⁰, 77 hastaya çift odacıklı kalp pili takılmış. Takipte, 19 hasta pacemaker kapalı konumda olmak üzere, 8 hasta pacemaker açık konumda olmak üzere toplam 27 hastada senkop rekürrensi izlenmiş. İki yıllık tahmini senkop rekürrens hızı, pacemaker açık konumda olan grupta %25, pacemaker kapalı konumda olan grupta %57 olarak bulunmuş. Bu çalışmanın sonucuna göre, çift odacıklı kalıcı kalp pili, ciddi asistolik VVS'lu hastalarda senkop sıklığını azaltmada etkili bulunmuştur. Senkop rekürrensinde, %32 mutlak, %57 rölatif azalma gözlenmiştir.

Sonuç olarak; VVS'nin tedavisi zorludur ve en önemli basamağı hasta eğitimidir. Hastaya, hastalığı ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmeli, uygun diyete göre yaşam şekli değişikliği önerilmeli, senkoku tetikleyen faktörler iyi anlatılmalı ve bunlardan kaçınması tavsiye edilmelidir. Bu hastalarda psikolojik destek çok önemlidir ve mutlaka sağlanmalıdır. Fiziksel manevraların uygulanması için hastalar ciddi şekilde teşvik edilmelidir. Bu önerilere rağmen şikayetleri devam eden hastalarda medikal tedavi seçenekleri denenebilir. Medikal tedaviye rağmen senkop rekürrensleri devam eden hastalarda kalıcı pacemaker tedavisi seçenek olarak düşünülmelidir.

Kaynaklar

- Vaddadi G, Lambert E, Corcoran SJ, Esler MD. Postural syncope: mechanisms and management. *Med J Aust* 2007;187:299-304.
- Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, 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;17:1172-6.
- Fenton AM, Hammill SC, Rea RF, Low PA, Shen WK. Vasovagal syncope. *Ann Intern Med* 2000;133:714-25.
- Barbara K, Blok, Tina M, Newman. Syncope. In Judith E. Tintinalli, MD, MS, Editör. *Emergency Medicine*. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2004. p: 359-64.
- Linzer M, Gold DT, Pontinen M, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Recurrent syncope as a chronic disease: preliminary validation of a disease-specific measure of functional impairment. *J Gen Intern Med* 1994;9:181-6.
- Nowak L, Nowak FG, Janko S, Dorwarth U, Hoffmann E, Botzenhardt F. Investigation of various types of neurocardiogenic response to head-up tilting by extended hemodynamic and neurohumoral monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30: 623-30.
- Claydon VE, Schroeder C, Norcliffe LJ, Jordan J, Hainsworth R. Water drinking improves orthostatic tolerance in patients with posturally related syncope. *Clin Sci (Lond)* 2006;110: 343-52.
- 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;40:2053-9.
- 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;106:1684-9.
- Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, Del Rosso A, Santarone M, Ravielle A, Brignole M. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004;6:199-204.
- Sheldon R, Connolly S, Rose S, Kligenheben T, Krahn A, Morillo C et al. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;113:1164-70.
- 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;33:1227-30.
- Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:458-64.
- Kaufman H, Saadia D, Voustantiyouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind randomized cross-over study. *Ann Neurol* 2002;52:342-5.
- Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;79:45-9.
- Ravielle 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;99:1452-7.
- 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;45:484-8.
- Lee TM, Su SF, Chen MF, Liau CS, Lee YT. Usefulness of transdermal scopolamine for vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 1996;78:480-2.
- Nelson SD, Stanley M, Love CJ, Coyne KS, Schaal SF. The autonomic and hemodynamic effects of oral theophylline in patients with vasodepressor syncope. *Arch Intern Med* 1991;151:2425-9.
- Morillo CA, Leitch JW, Yee R, Klein GJ. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1843-8.
- Milstein S, Buetikofer J, Dunnigan A, Benditt DG, Gornick C, Reyes WJ. Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. *Am J Cardiol* 1990;65:1339-4.
- Sra JS, Jazayeri MR, Avitall B, Dhala A, Deshpande S, Blanck Z, Akhtar M. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med* 1993;328:1085-90.
- Fitzpatrick AP, Travill CM, Vardas PE, Hubbard WN, Wood A, Ingram A, Sutton R. Recurrent symptoms after ventricular pacing in unexplained syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:619-24.
- Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Ravielle 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;102:294-9.
25. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M; Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-7
 26. 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.
 27. 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;289:2224-9.
 28. 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;25:1741-8
 29. 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.
 30. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566-71.