

# Ghidul ESC pentru diagnosticul și managementul sincopei (2018)

## Grupul de lucru pentru Diagnosticul și Managementul Sincopei al Societății Europene de Cardiologie

### Realizat în colaborare cu Asociația Europeană pentru Aritmii (EHRA), Asociația pentru Insuficiență Cardiacă (HFA) și Societatea pentru Aritmii (HRS)

**Aprobat de următoarele societăți:** Academia Europeană de Neurologie (EAN), Federația Europeană a Societăților Autonome (EFAS), Federația Europeană de Medicină Internă (EFIM), Societatea Europeană de Medicină Geriatrică (EUGMS), Societatea Europeană de Medicină de Urgență (EuSEM)

**Autorii/Membrii Grupului de Lucru:** Michele Brignole (Președinte) (Italia), Angel Moya (Co-Președinte) (Spania), Frederik J. de Lange (Olanda), Jean-Claude Deharo (Franța), Perry M. Elliott (Regatul Unit al Marii Britanii), Alessandra Fanciulli (Austria), Artur Fedorowski (Suedia), Raffaello Furlan (Italia), Rose Anne Kenny (Irlanda), Alfonso Martin (Spania), Vincent Probst (Franța), Matthew J. Reed (Regatul Unit al Marii Britanii), Ciara P. Rice (Irlanda), Richard Sutton (Monaco), Andrea Ungar (Italia), J. Gert van Dijk (Olanda)

**Au revizuit documentul:** Adam Torbicki (Coordonator CPG) (Polonia), Javier Moreno (Coordonator CPG) (Spania), Victor Aboyans (Franța), Stefan Agewall (Norvegia), Riccardo Asteggiano (Italia), Jean-Jacques Blanc (Franța), Natan Bornstein (Israel), Serge Boveda (Franța), Hector Bueno (Spania), Haran Burri (Elveția), Antonio Coca (Spania), Jean-Philippe Collet (Franța), Giorgio Costantino (Italia), Ernesto Diaz-Infante (Spania), Victoria Delgado (Olanda), Faas Dolmans (Olanda), Oliver Gaemperli (Elveția), Jacek Gajek (Polonia), Gerhard Hindricks (Germania), Josef Kautzner (Republica Cehă), Juhani Knuuti (Finlanda), Piotr Kulakowski (Polonia), Ekaterini Lambrinou (Cipru), Christophe Leclercq (Franța), Philippe Mabo (Franța), Carlos A. Morillo (Canada), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Marco Roffi (Elveția), Win K. Shen (USA), Iain A. Simpson (Regatul Unit al Marii Britanii), Martin Stockburger (Germania), Peter Vanbrabant (Belgia), Stephan Windecker (Elveția), Jose Luis Zamorano (Spania)

Declarațiile autorilor și recenzorilor sunt disponibile pe site-ul ESC: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Adaptat după Ghidul ESC pentru Diagnosticul și Managementul Sincopei (European Heart Journal 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehy037).

Traducere coordonată de Grupul de Lucru de Aritmii, Electrofiziologie și Dispozitive Implantabile din cadrul Societății Române de Cardiologie, Președinte: Dr. Mihaela Grecu, Secretar: Dr. Dragoș Cozma, efectuată de: Dr. Dan Tesloianu, Dr. Andreea Maria Ursaru, Dr. Andreea Mihaela Ignat, Dr. Ionuț Tudorancea.

**Cuvinte cheie:** ghiduri • sincopă • pierdere temporară a stării de conștientă • sincopă vasovagală • sincopă reflexă • hipotensiune ortostatică • sincopă cardiacă • moarte cardiacă subită • studiu electrofiziologic • monitorizare ECG continuă • testul mesei înclinate • masaj de sinus carotidian • pacing cardiac • defibrilator automat implantabil • departamentul de sincopă • departamentul de urgență

CUPRINS

ABREVIERI ȘI ACRONIME..... 481

1. PREAMBUL ..... 480

2. INTRODUCERE..... 481

2.1.Ce este nou în versiunea 2018?..... 482

3. DEFINIȚII, CLASIFICARE ȘI FIZIOPATOLOGIE..... 482

3.1 Definiții ..... 482

3.2 Clasificarea și fiziopatologia sincopei și a pierderilor tranzitorii ale stării de conștiență.... 482

3.2.1 Sincopa..... 482

3.2.2 Forme non-sincopale (reale sau aparente) ale pierderilor tranzitorii ale stării de conștiență..... 483

4. DIAGNOSTIC, EVALUARE ȘI MANAGEMENT ÎN FUNCȚIE DE STRATIFICAREA RISCULUI ..... 483

4.1 Evaluare inițială..... 483

4.1.1 Diagnosticul sincopei..... 484

4.1.2 Managementul sincopei în departamentul de urgență în funcție de stratificarea riscului..... 485

4.2 Teste diagnostice..... 488

4.2.1 Masajul sinusului carotidian ..... 488

4.2.2 Probe ortostatice ..... 490

4.2.2.1 Orstostatismul activ ..... 490

4.2.2.2 Testul mesei înclinate..... 492

4.2.3 Teste ale funcției autonome ..... 497

4.2.3.1 Manevra Valsalva ..... 497

4.2.3.2 Respiratia profunda..... 497

4.2.3.3 Alte teste ale funcției autonome..... 497

4.2.3.4 Monitorizarea tensiunii arteriale/ 24h in ambulatoriu și la domiciliu..... 497

4.2.4 Monitorizarea electrocardiografică (non-invazivă și invazivă) ..... 497

4.2.4.1 Monitorizarea în spital ..... 497

4.2.4.2 Monitorizarea Holter ..... 498

4.2.4.3 Dispozitive externe de înregistrare prospectivă a evenimentelor..... 498

4.2.4.4 Aplicații smartphone..... 499

4.2.4.5 Dispozitive externe tip loop recorders . 499

4.2.4.6 Telemetrie la distanță (la domiciliu)..... 499

4.2.4.7 Dispozitivele implantabile tip loop recorders..... 499

4.2.4.8 Criterii diagnostice ..... 500

4.2.5 Înregistrarea video în suspiciunea de sincopă501

4.2.5.1 Înregistrarea video în spital..... 501

4.2.5.2 Înregistrarea video la domiciliu ..... 501

4.2.6 Studiul electrofiziologic..... 501

4.2.6.2 Sincopa în blocul bifascicular (iminent pentru blocul AV de grad înalt) ..... 502

4.2.6.3 Suspiciune de tahicardie..... 503

4.2.7 Adenozina endogenă și alți biomarkeri ..... 503

4.2.7.1 Testul cu adenozină (trifosfat) și concentrația plasmatică..... 503

4.2.7.2 Biomarkerii cardiovasculari..... 503

4.2.7.3 Biomarkeri imunologici..... 503

4.2.8 Ecocardiografia..... 504

4.2.8.1 Ecocardiografia de stres ..... 504

4.2.9 Testul de efort..... 504

4.2.10 Angiografia coronariană ..... 505

5. Tratament ..... 505

5.1 Principii generale de tratament a sincopei..... 505

5.2 Tratamentul sincopei reflexe..... 505

5.2.1 Educația și modificarea stilului de viață ..... 506

5.2.2 Întreruperea/reducerea terapiei hipotensoare .... 507

5.2.3 Manevrelor de contrapresiune fizică..... 509

5.2.4 Antrenamentul la masa înclinată..... 509

5.2.5 Terapie farmacologică ..... 510

5.3.5.1 Fludrocortisonul..... 510

5.2.2.2 Alfa-Agoniști ..... 510

5.2.5.3 Beta-blocantele..... 511

5.2.5.4 Alte medicamente ..... 511

5.2.5.5 Terapii nou apărute la subgrupuri specifice .. 511

5.2.6 Cardiostimularea..... 512

5.2.6.1 Dovezi provenite din trialuri în sincopa reflexă / suspiciunea de sincopă reflexă și asistola documentată electrocardiografic .... 513

5.2.6.2 Dovezi din studii la pacienții cu sindrom de sinus carotidian ..... 513

5.2.6.3 Dovezi din trialuri la pacienții cu sincopă vasovagală indusă la testul mesei înclinate .. 513

5.2.6.4 Dovezi din trialuri la pacienții cu sincopă adenzin-indusă ..... 514

5.2.6.5 Alegerea modului de cardiostimulare ..... 514

5.2.6.6 Selecția pacienților pentru cardiostimulare și algoritmul propus ..... 515

5.3 Tratamentul sindroamelor de hipotensiune ortostatică și intoleranță ortostatică ..... 515

5.3.1 Educația pacientului și măsuri de modificare a stilului de viață ..... 515

5.3.2 Hidratarea adecvată și aportul de sare..... 516

5.3.3 Întreruperea/reducerea drogurilor vasoactive..... 516

5.3.4 Manevrelor fizice de contrapresiune ..... 516

5.3.5 Centuri abdominale sau/și ciorapi elastici..... 516

5.3.6 Somnul cu capul înclinat..... 516

5.3.7 Midodrina ..... 516

5.3.8 Fludrocortisonul ..... 516

5.3.9 Terapii adiționale ..... 516

5.3.10 Noi terapii farmacologice la subgrupuri specifice de pacienți ..... 516

5.4 Aritmiile cardiace drept cauză primară a sincopei .... 517

5.4.1 Sincopa datorată tulburărilor de conducere intrinseci sinoatriale sau atrioventriculare..... 517

5.4.1.1 Boala de nod sinusal ..... 517

5.4.1.2 Tulburări de conducere atrioventriculară ....

519	
5.4.1.3	Blocul de ram și sincopa de cauză necunoscută ..... 519
5.4.2	Sincopa datorată tahiaritmiilor cardiace intrinseci..... 520
5.4.2.1	Tahicardia paroxistică supraventriculară. 520
5.4.2.2	Tahicardia ventriculară paroxistică..... 520
5.5	Tratamentul sincopei secundare bolii structurale cardiace, cardiopulmonare și a vaselor mari..... 521
5.6	Tratamentul sincopei de cauză necunoscută la pacienții cu risc mare de moarte subită cardiacă..... 521
5.6.1	Definiție ..... 521
5.6.2	Disfuncția ventriculară sistolică stângă ..... 521
5.6.3	Cardiomiopatia hipertrofică..... 522
5.6.4	Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept ... 523
5.6.5	Pacienții cu tulburări aritmice ereditare..... 523
5.5.5.1	Sindromul de QT lung..... 523
5.6.5.2	Sindromul Brugada..... 524
5.6.5.3	Alte forme..... 524
6.	Situații speciale ..... 524
6.1	Sincopa la pacienții fragili, cu multiple comorbidități. 524
6.1.1	Comorbiditățile și polipragmazia ..... 524
6.1.2	Căderile ..... 526
6.1.1	Evaluări cognitive și teste de evaluare psihică..... 527
6.2	Sincopa la pacienții pediatrici ..... 528
6.2.1	Evaluarea diagnosticului..... 528
6.2.2	Terapie ..... 528
7.	Pierderea tranzitorie psihogenă a cunoștinței și evaluarea ei..... 529
7.1	Diagnostic..... 529
7.1.1	Criteriul istoric al atacurilor ..... 529
7.1.2	Documentarea caracteristicilor cheie în timpul unui atac ..... 529
7.1.2.1	Managementul pseudosincopei psihogene..... 530
8.	Cauze neurologice și imitații de sincopă ..... 530
8.1	Condiții clinice..... 530
8.1.1	Disfuncția autonomă..... 530
8.1.2	Epilepsia și asistolia epileptică..... 530
8.1.2	Tulburările cerebrovasculare ..... 531
8.1.4	Migrena ..... 531
8.1.5	Cataplexia..... 531
8.1.6	Crizele de cădere bruscă ..... 531
8.2	Teste neurologice ..... 531
8.2.1	Electroencefalografia..... 531
8.2.2	Tomografia computerizată și RMN-ul cerebral.... 531
8.2.3	Examinarea neurovasculară ..... 531
8.2.4	Teste de sânge..... 531
9.	Aspecte organizatorice ..... 532
9.1	Unitatea de management a sincopei (pierdere tranzitorie a cunoștinței) ..... 532

9.1.1	Definirea unei unități de sincopă ..... 532
9.1.2	Definirea specialistului în sincopă ..... 532
9.1.3	Scopul unei unități de tratare și diagnostic al sincopei..... 532
9.1.4	Modelul unei unități pentru sincopă..... 532
9.1.5	Accesul și adresarea pacienților către unitatea de diagnostic a sincopei ..... 532
9.1.6	Rezultate și indicatori de calitate..... 532
9.2	Asistentul medical specialist din unitatea de sincopă. 532
9.2.1	Definiție ..... 532
9.2.2	Rolul și aptitudinile asistentului medical specialist ..... 533
10.	Mesaje cheie..... 534
11.	Lipsa de dovezi și direcții pentru cercetări ulterioare .... 537
12.	„Ce să faci” și „ce să nu faci” - mesaje din ghid..... 539
13.	Date suplimentare și Instrucțiuni Web practice..... 539
14.	Appendix..... 539
15.	Bibliografie..... 540

## ABREVIERI ȘI ACRONIME

ABPM	monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale
AIT	atac ischemic tranzitor
ATF	adenozină trifosfat
AV	atrioventricular
AVent	aritmie ventriculară
BNP	peptidul natriuretic tip B
b.p.m	bătăi pe minut
BR	bloc de ramură
CAVD	cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept
CGP	Comitetul pentru Ghiduri Practice
CMH	cardiomiopatie hipertrofică
CMD	cardiomiopatie dilatativă
CPNE	convulsii psihogene non-epileptice
DCI	defibrilator cardiac implantabil
DU	departamentul de urgență
ECG	electrocardiogramă/electrocardiografic
EEG	electroencefalogramă
EFAS	European Federation of Autonomic Societies
EFIM	European Federation of Internal Medicine
EHRA	European Heart Rhythm Association
ENS	European Neurological Society
ESC	European Society of Cardiology
EUGMS	European Union Geriatric Medicine Society
EuSEM	European Society of Emergency Medicine
FA	fibrilație atrială

FC	frecvența cardiacă
FEVS	fracția de ejeție a ventriculului stâng
FV	fibrilație ventriculară
HBPM	monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale
HO	hipotensiune ortostatică
IC	interval de confidență
IRM	imagistică prin rezonanță magnetică
ISSUE	International study on syncope of unknown etiology
L-DOPA	L-3,4-dihidroxifenilalanin
MCS	moarte cardiacă subită
MFCP	manevre fizice de contrapresiune
MILR	monitor implantabil tip loop recorder
MSC	masaj de sinus carotidian
MTAD	monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu
NYHA	New York Heart Association
PBC	pacemaker bicameral
PC-Trial	Physical Counterpressure Manoeuvres Trial
POST	Prevention of Syncope Trial
PSC	pierderea stării de conștiență
PSP	pseudosincopa psihogenă
PTSC	pierdere tranzitorie a stării de conștiență
PUS	proiectul unității de sincopă
SEF	studiu electrofiziologic
SQTL	sindrom QT lung
SSC	sindrom de sinus carotidian
SSC-CI	sindrom de sinus carotidian cardioinhibitor
STOP	sindromul de tahicardie posturală ortostatică
SVV	sincopă vasovagală
TA	tensiunea arterială
TADI	Trialul antiaritmice versus defibrilatoarele implantabile
TCR	trial controlat randomizat
t.d.z.	trei doze zilnice
TNTG	trinitroglicerină
TRC-D	terapie de resincronizare cardiacă și funcție de defibrilator
TRNS	timpul de recuperare al nodului sinusal
TSV	tahicardie supraventriculară
TV	tahicardie ventriculară
US	unitatea de sincopă

## I. PREAMBUL

Ghidurile rezumă și evaluează toate dovezile valabile pe un anumit subiect la momentul procesului de scriere, cu scopul de a asista profesioniștii din domeniul sănătății în selectarea celor mai bune strategii de management pentru un anumit pacient cu o anumită pa-

tologie. Ghidurile și recomandările ar trebui să ajute profesioniștii să ia decizii în practica de zi cu zi. Ori-cum, decizia finală cu privire la un pacient individual trebuie făcută de către responsabilii din sănătate în colaborare cu pacientul și îngrijitorul după caz.

Un mare număr de ghiduri au fost emise în ultimii ani de către Societatea Română de Cardiologie (SRC) precum și de către alte societăți și organizații. Datorită impactului asupra practicii clinice, au fost stabilite criteriile de calitate pentru dezvoltarea ghidurilor pentru a face toate deciziile transparente utilizatorilor. Recomandările pentru emiterea și formularea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/ClinicalPractice-Guidelines/Guidelines-development/WritingESC-Guidelines>). Ghidurile reprezintă poziția oficială a ESC pe un anumit subiect și sunt actualizate în mod regulat.

Membrii acestui grup de lucru au fost selectați de către ESC, incluzând reprezentanți din sub-grupuri specifice, pentru a reprezenta profesioniștii implicați în tratarea pacienților cu aceste patologii. Experții selectați în domeniu au efectuat o analiză cuprinzătoare a dovezilor publicate pentru gestionarea unei situații date (incluzând diagnosticul, tratamentul, prevenția și recuperarea) în conformitate cu Comitetul pentru Ghiduri Practice (CGP) al ESC. S-a realizat o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și tratament, inclusiv evaluarea raportului risc/beneficiu. Nivelul de evidență și puterea recomandării anumitor opțiuni de management au fost cântărite și clasificate în funcție de scale predefinite, așa cum se arată în tabelele 1 și 2.

Experții în scrierea și revizuirea panelurilor au furnizat declarații de interes pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca și surse de conflicte de interes reale sau potențiale. Aceste documente au fost compilate într-un singur fișier și pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Orice modificare în declarațiile de interes, apărute în timpul perioadei de redactare, au fost semnalate ESC și actualizate. Grupul operativ a primit întregul sprijin financiar de la ESC, fără nicio implicare din industria de asistență medicală.

CGP din cadrul ESC supervizează și coordonează pregătirea noilor ghiduri. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de atestare al acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unor revizuirii extinse de către CGP și experți externi. După revizuirile corespunzătoare ghidurile sunt aprobate de către toți membrii grupurilor de lucru. Documentul final este aprobat de către CGP pentru a fi publicat în Eu-

**Tabelul 1. Clasele de recomandări**

Clasa de recomandare	Definiție	Sugestii pentru utilizare
<b>Clasa I</b>	Dovezi sau/și acord general cu privire la faptul că un anumit tratament sau procedură sunt benefice, utile, eficiente.	Este recomandată/ este indicată.
<b>Clasa II</b>	Dovezi contradictorii sau/și divergență de opinii asupra utilității/eficienței unui anumit tratament sau proceduri.	
<i>Clasa IIa</i>	<i>Dovada/opinia este mai degrabă în favoarea utilității/eficienței</i>	<i>Ar trebui luată în considerare.</i>
<i>Clasa IIb</i>	<i>Utilitatea/eficiența este mai puțin susținută de dovezi/opinii.</i>	<i>Poate fi luată în considerare.</i>
<b>Clasa III</b>	Dovezi sau acord general că un anumit tratament sau procedură nu este utilă/eficientă și în anumite cazuri poate fi chiar dăunătoare.	Nu este recomandată

**Tabelul 2. Niveluri de evidență**

<b>Nivel de evidență A</b>	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize
<b>Nivel de evidență B</b>	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii largi non-randomizate
<b>Nivel de evidență C</b>	Consens de opinii ale experților sau/și studii mici, studii retrospective, registre

ropean Heart Journal. Ghidurile sunt elaborate după o analiză atentă a cunostintelor științifice, medicale și a informațiilor disponibile la momentul scrierii.

Sarcina de a dezvolta ghidurile ESC include, de asemenea, crearea de instrumente educaționale și implementarea de programe pentru recomandări, incluzând versiuni de buzunar, slide-uri cu rezumate, broșuri cu mesaje esențiale, carduri de sinteză pentru non-specialiști și o versiune electronică pentru aplicații digitale (telefoane inteligente, etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și, prin urmare, dacă este necesar, ar trebui să se apeleze întotdeauna la versiunea integrală, care este disponibilă gratuit pe site-ul ESC și găzduită pe site-ul European Heart Journal. Societățile naționale ESC sunt încurajate să sprijine, să traducă și să pună în aplicare toate ghidurile ESC. Programele de implementare sunt necesare deoarece s-a demonstrat ca aplicarea temeinică a recomandărilor clinice poate influența favorabil evoluția bolilor.

Bucă între cercetarea clinică, scrierea ghidurilor și punerea lor în practică poate fi închisă doar dacă studii observaționale și registre sunt întocmite pentru a verifica dacă practica de zi cu zi din viața reală ține seama de ceea ce este recomandat în ghiduri.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să urmeze ghidurile ESC atunci când își exercită judecata clinică, precum și în stabilirea și punerea în aplicare a strategiilor de prevenție, diagnostic și tratament. Cu toate acestea, ghidurile nu înlocuiesc responsabilitatea medicilor de a lua cea mai corectă decizie, individualizată stării de sănătate a fiecărui pacient și ținând cont de opțiunile pacientului, respectiv a în-

soțitorului, dacă este cazul. De asemenea, este responsabilitatea medicului să verifice normele și reglementările aplicabile medicamentelor și dispozitivelor medicale la momentul prescripției.

## 2. INTRODUCERE

Primul ghid european pentru managementul sincopei a fost publicat în 2001, cu versiuni ulterioare în 2004 și 2009. În martie 2015, membrii CGP al ESC au considerat că s-au adunat suficiente date noi pentru a justifica lansarea unui ghid nou.

Compoziția multidisciplinară a Grupului de Lucru constituie aspectul cel mai important ce caracterizează acest document. Cardiologii reprezintă o minoritate a panelului, iar experții în medicină de urgență, medicină internă și fiziologie, neurologie și boli autonome, geriatrie și asistență medicală acoperă toate aspectele managementului diferitelor forme de sinopă și ale pierderilor tranzitorii ale stării de conșiență (PTSC).

Comparativ cu versiunile anterioare ale acestui ghid, documentul din 2018 conține Date Suplimentare ca și parte integrantă. În timp ce textul printat vizează adoptarea unor recomandări formale bazate pe dovezi în concordanță cu regulile standardizate ale ESC, această publicație, disponibilă doar în varianta online, permite extinderea conținutului spre probleme practice și are în vedere umplerea golului dintre cele mai bune dovezi științifice disponibile și nevoia de diseminare a acestor concepte în practica clinică (“Avem cunoștințele, trebuie să le învățăm”). Datorită Dateelor Suplimentare sunt oferite mai multe explicații pe



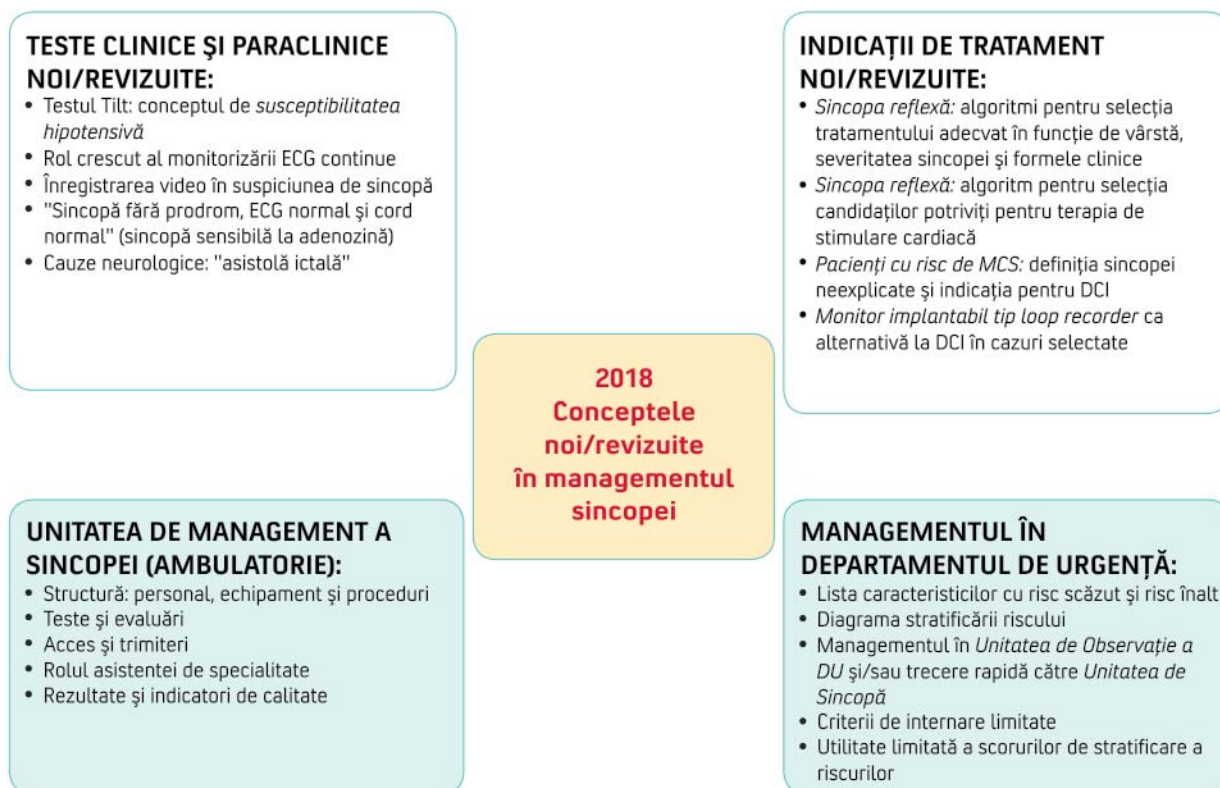
**Figura 1.** Ce este nou în Ghidul de Sincopă 2018? AA = antiaritmice; FA = fibrilație atrială; CAVD = cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept; MSC = masaj de sinus carotidian; ECG = electrocardiogramă; DU = departamentul de urgență; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; CMH = cardiomiopatia hipertrofică; DCI = defibrilator cardiac implantabil; MILR = monitor implantabil tip loop recorder; HO = hipotensiune ortostatică; MFCP = manevre fizice de contrapresiune; PSP = pseudosincopa psihogenă; TRNS = timpul de recuperare al nodului sinusal; US = unitatea de sincopă; TSV = tahicardie supraventriculară; TV = tahicardie ventriculară.

puncte specifice și datorită Instrucțiilor Practice Online sunt generate sfaturi în privința evaluării pacienților cu pierderea stării de conștiență (PSC), precum și în efectuarea și interpretarea corectă a testelor; de câte ori este posibil, se ofera evoluții, înregistrări video, diagrame și liste de verificare.

Documentul își axează atenția asupra pacientului, focusându-se asupra terapiei și a scăderii riscului de recurență, precum și asupra consecințelor amenințătoare de viață ale recurenței sincopei. În acest scop, chiar și în absența unor evidențe puternice din trialuri, se ofera sfaturi posibile în vederea terapiei adecvate,

bazate pe expertiza practică a membrilor Grupului de Lucru ("Pacienții noștri caută soluții, nu doar explicații"). Atunci când este posibil, se ofera atât algoritmi terapeutici cât și pentru luarea deciziilor.

În final, recunoaștem că una dintre marile provocări în managementul sincopei o constituie scăderea internărilor inutile, precum și utilizarea nepotrivită a testelor paraclinice, cu păstrarea siguranței pacientului. Ne focusăm foarte mult asupra căilor și problemelor organizatorice ("Avem cunoștințele, trebuie să le aplicăm"). În mod particular, propunem o cale de îngrijire pentru managementul pacienților cu PTSC din



**Ilustrație centrală.** Concepte noi/revizuite în managementul sincopei. ECG=electrocardiograma, DU=departament de urgență, DCI defibrilator cardiac implantabil, MCS=moarte cardiacă subită.

momentul sosirii în departamentul de urgență (DU) și oferim informații practice și cum să dezvoltăm clinici ambulatorii de sincopă (unități de sincopă), cu scopul de a reduce spitalizările, subdiagnosticarea și costurile.

### 2.1 Ce este nou în versiunea 2018?

Modificările în recomandările efectuate în versiunea 2018 comparativ cu versiunea 2009, noile recomandări și cele mai importante concepte noi/revizuite sunt sumarizate în Figura 1.

## 3. DEFINIȚII, CLASIFICARE ȘI FIZIOPATOLOGIE

### 3.1. Definiții

- *Sincopa* este definită ca o PTSC datorată hipoperfuziei cerebrale, caracterizată prin debut rapid, durată scurtă și recuperare spontană, completă.

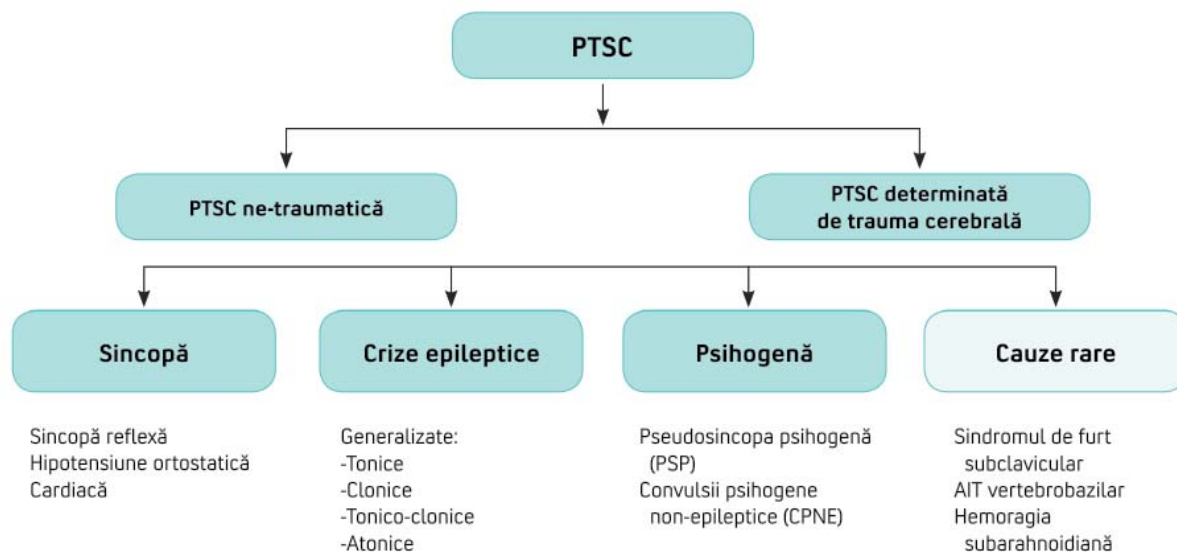
Sincopa împarte o serie de caracteristici clinice cu alte tulburări, fiind prezentă în multe diagnostic diferențiale. Acest grup de tulburări este încadrat sub denumirea de PTSC.

- PTSC este definită ca o stare reală sau aparentă a PSC cu pierderea stării de conștiență, caracterizată prin amnezie pe perioada stării de inconștiență, control motor anormal, lipsa responsivității și durată scurtă.

Cele două mari grupuri de PTSC sunt „PTSC secundară traumei cerebrale” și „PTSC ne-traumatică” (figura 2). PTSC traumatică nu va fi tratată în acest document, așadar termenul PTSC va fi atribuit formelor ne-traumatice.

Caracteristicile clinice ale PTSC sunt obținute fie din anamneza pacienților, fie din datele oferite de către martorii oculari. Caracteristicile specifice care ajută la stabilirea diagnosticului sunt subliniate în Secțiunea 3 a *Instrucțiunilor Practice Online*.

Grupurile de PTSC sunt definite utilizând noțiuni fiziopatologice: hipoperfuzia cerebrală constituie criteriul pentru sincopă, activitatea cerebrală excesivă anormală pentru crizele epileptice, procesul psihologic al conversiei pentru PTSC psihogenă. Definirea sincopei se bazează pe fiziopatologie deoarece niciun set de caracteristici clinice nu poate cuprinde toate formele de sincopă, excluzând în același timp și toa-



**Figura 2.** Sincopa în contextul pierderii tranzitorii a stării de conștiență. Pierdere tranzitorie a stării de conștiență ne-traumatică cuprinde patru subgrupuri: sincopă, crize epileptice, pierdere tranzitorie a stării de conștiență psihogenă și un subgrup divers, de cauze rare. Această ordine reprezintă frecvența lor de apariție. Se pot produce combinații ale acestora; de exemplu, pierdere tranzitorie a stării de conștiență poate determina căderi cu apariția contuziei, caz în care pierdere tranzitorie a stării de conștiență este atât traumatică, cât și ne-traumatică. AIT=atac ischemic tranzitor, PTSC=pierdere tranzitorie a stării de conștiență.

te tipurile de crize epileptice și evenimentele precum PTSC psihogenă.

- Adjectivul *presincopal* este utilizat pentru a indica simptomele și semnele *premergătoare* stării de inconștiență din sincopă. De notat, substantivul *presincopă* este utilizat adesea pentru a descrie o stare ce seamănă cu prodromul sincopei, dar care nu este urmată de PSC.

Sunt utilizați o varietate de termeni, care, în general nu se suprapun îndeajuns de aproape peste definițiile din acest document încât să poată fi folosiți ca sinonime ale termenilor definiți.

### 3.2 Clasificarea și fiziopatologia sincopei și a pierderilor tranzitorii ale stării de conștiență

#### 3.2.1 Sincopa

Tabelul 3 oferă o clasificare a principalelor cauze de sincopă, evidențiind grupuri de tulburări cu fiziopatologie, prezentare și riscuri comune. Caracteristicile clinice, epidemiologia, prognosticul, impactul asupra calității vieții și problemele economice sunt prezentate în Secțiunea 2 a Instrucțiunilor Practice Online.

Clasificarea fiziopatologică a sincopei este centrată pe scăderea tensiunii arteriale (TA), având drept caracteristică definitorie, scăderea fluxului sanguin cerebral global. Fig.3 arată TA scăzută și hipoperfuzie

cerebrală globală drept cale centrală comună de producere a sincopei. O oprire bruscă a fluxului sanguin cerebral de 6-8 sec poate cauza PSC completă. O TA sistolică de 50-60 mmHg la nivelul cordului înseamnă 30-50 mmHg la nivel cerebral și în poziție ortostatică, va determina PSC.

TA sistolică este produsul dintre debitul cardiac și rezistența totală periferică, o scădere a oricăreia dintre acestea putând cauza sincopă. Totuși, în sincopă, ambele mecanisme acționează adesea împreună, în grade diferite.

Sunt trei cauze primare de scădere a rezistenței totale periferice. Prima este reprezentată de scăderea activității reflexe prin scăderea vasoconstricției simpatice: acesta este „tipul vasodepresor” al sincopei reflexe, ilustrat în inelul extern al figurii 3.

A doua cauză este o disfuncție funcțională, iar cea de a treia o disfuncție structurală a sistemului nervos autonom, indusă medicamentos, primară sau secundară, cauze reprezentate în inelul extern. În disfuncția autonomă, există un răspuns vasoconstrictor insuficient din partea sistemului simpatic la poziția ortostatică.

Sunt patru cauze primare de debit cardiac scăzut. Prima este reprezentată de bradicardia reflexă, cunoscută ca sincopa reflexă cardioinhibitorie. A doua



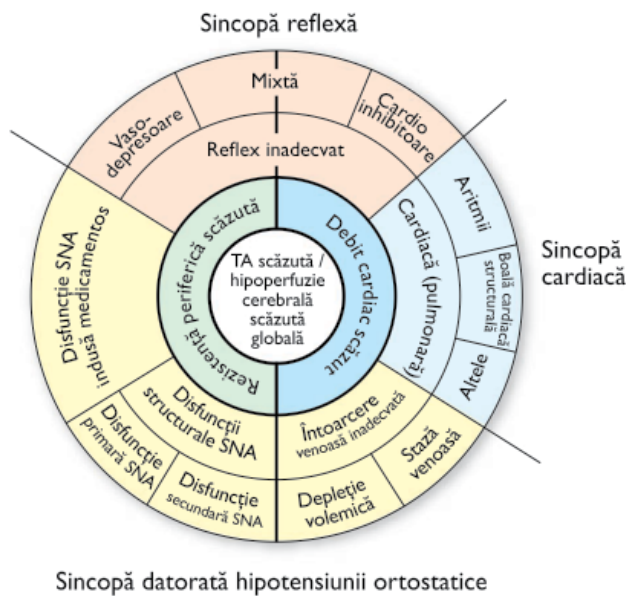
<b>Tabelul 3. Clasificarea sincopei</b>
<b>Sincopa reflexă (sincopa mediată neural)</b>
Vasovagală: <ul style="list-style-type: none"><li>- SVV ortostatică: ortostatism, mai puțin întâlnită în poziție șezândă</li><li>- emoțională: frică, durere (somatică sau viscerală), instrumentare, fobia de sânge</li></ul> Situatională: <ul style="list-style-type: none"><li>- micțională</li><li>- stimulare gastrointestinală (înghițire, defecare)</li><li>- tuse, strănut</li><li>- post-exercițional</li><li>- altele (ex.râs, cântat la instrumente de suflat)</li></ul> Sindromul de sinus carotidian Forme non-clasice (fără prodrom și/sau fără triggeri aparenti și/sau prezentare atipică)
<b>Sincopa secundară HO</b>
<i>De notat că hipotensiunea poate fi exacerbată de staza venoasă din timpul efortului (efort indusă), după mese (hipotensiune post-prandială) și după repaus la pat prelungit (decondiționare)</i> HO indusă medicamentos (cauza cea mai frecventă de HO): <ul style="list-style-type: none"><li>- ex. vasodilatatoare, diuretice, fenotiazină, antidepressive</li></ul> Depleție volemică: <ul style="list-style-type: none"><li>- hemoragie, diaree, vărsături</li></ul> Disfuncție autonomă primară (HO neurogenă): <ul style="list-style-type: none"><li>- disfuncție autonomă pură, atrofie sistemică multiplă, boala Parkinson, demență cu corpi Lewy</li></ul> Disfuncție autonomă secundară (HO neurogenă): <ul style="list-style-type: none"><li>- diabet, amiloidoză, injurii ale măduvei spinării, neuropatia autonomă autoimună, neuropatia autonomă paraneoplazică, insuficiență renală</li></ul>
<b>Sincopa cardiacă</b>
Aritmiile drept cauză primară Bradicardia: <ul style="list-style-type: none"><li>- boala de nod sinusal (inclusiv sindromul bradi/tahi)</li><li>- boli ale sistemului de conducere atrioventriculară</li></ul> Tahicardia: <ul style="list-style-type: none"><li>- supraventriculară</li><li>- ventriculară</li></ul> Boli cardiace structurale: stenoza aortică, ischemia/infarctul miocardic acut, cardiomiopatia hipertrofică, mase intracardiace (mixomul atrial, tumori, etc), boli pericardice/tamponadă, anomalii congenitale ale arterelor coronare, disfuncții ale protezelor valvulare; Afecțiuni cardiopulmonare și ale marilor vase: embolia pulmonară, disecția acută de aortă, hipertensiunea pulmonară.
<b>Comentarii</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Toate formele de sincopă, dar îndeosebi sincopa reflexă și HO, au incidență de producere mai ridicată sau sunt mai severe când sunt prezenți anumiți factori: medicație ce determină scăderea TA (secundară vasodilatației sau hipovolemiei), consumul de alcool, depleția volemică (hemoragia, aport lichidian scăzut, diareea, vărsăturile), boli pulmonare determinând scăderea aportului cerebral de oxigen, factori de mediu (stres termic).</li><li>• Sunt doua mecanisme fiziopatologice principale în sincopa reflexă: „vasodepresia” se referă la condițiile în care vasoconstricția simpatică insuficientă determină hipotensiune<sup>1,2</sup>; „cardioinhibiția” apare când predomină bradicardia sau asistola, exprimând o suprastimulare parasimpatică. Pattern-ul hemodinamic (cardioinhibitor, vasodepresor, sau ambele), este independent de trigger-ul ce a declanșat sincopa reflexă. De exemplu, sincopa micțională sau SVV ortostatică se poate prezenta în mod egal ca sincopă cardioinhibitorie sau vasodepresoare.</li><li>• Formele non-clasice de sincopă reflexă includ un grup heterogen de pacienți. Termenul este utilizat pentru a descrie sincopa reflexă ce se produce în prezența unor triggeri incerti sau aparent absenți și/sau cu prezentare atipică. Diagnosticul sincopei reflexe este probabil când alte cauze de sincopă sunt excluse (absența bolilor cardiace structurale) și/sau simptomele sunt reproduse la testul Tilt<sup>3</sup>. În prezent acest grup conține și sincopa asociată cu concentrație plasmatică redusă de adenozină<sup>4,5</sup>.</li><li>• Cauzele cardiovasculare de intoleranță ortostatică includ HO clasică, HO inițială, HO întârziată, STOP și SVV, care în acest context pot fi numite SVV ortostatică<sup>6,7</sup>. Sindroamele de intoleranță ortostatică ce pot determina sincopă sunt prezentate în secțiunea 2 a Instrucțiunilor Practice Online</li></ul>
TA=tensiune arterială, HO=hipotensiune ortostatică, STOP=sindromul de tahicardie posturală ortostatică, SVV=sincopă vasovagală

categorie o reprezintă cauzele cardiovasculare: aritmii și boli structurale incluzând embolia pulmonară și hipertensiunea pulmonară.

A treia cauză de debit cardiac scăzut este constituită de întoarcerea venoasă inadecvată secundară depleției volemice sau stazei venoase. În cele din urmă, incompetența cronotropă și inotropă prin disfuncția

sistemului autonom, poate determina scăderea debitului cardiac.

De notat că aceste mecanisme primare pot interacționa în moduri diferite: în primul rând staza venoasă și întoarcerea venoasă inadecvată reprezintă un factor declanșator pentru reflexul inadecvat în sincopa reflexă ortostatică; în al doilea rând, o rezistență to-



**Figura 3.** Bazele fiziopatologice ale clasificării sincopei. SNA=sistem nervos autonom; TA=tensiune arterială.

tală periferică scăzută poate determina stază sanguină venoasă sub-diafragmatic, scăzând întoarcerea venoasă și, în consecință, debitul cardiac.

Cele trei mari grupuri de sincopă, și anume reflexă, cardiovasculară și secundară hipotensiunii ortostatice (HO) sunt ilustrate în inelele externe ale Figurii 3. Sincopa reflexă și cea determinată de HO cuprind cele două mari mecanisme fiziopatologice.

### 3.2.2. Forme non-sincopale (reale sau aparente) ale pierderilor tranzitorii ale stării de conștiență

În figura 2 sunt incluse doar formele de epilepsie în care controlul neuromotor normal este pierdut, deci pacienții au căderi. Acestea sunt convulsiile tonice, clonice, tonico-clonice și generalizate atonice, putând fi clasificate ca primare sau secundare. Formele de epilepsie în care pacienții rămân în poziție ridicată activă, ex. în șezut sau în picioare (ex.convulsii parțiale complexe sau absențe epileptice) nu sunt incluse în PTSC, dar uneori sunt diagnosticate incorect ca sincopă. PTSC psihogenă prezintă două forme: una asemanătoare convulsiilor epileptice (convulsii psihogene non-epileptice [CPNE]) și cealaltă fără mișcări grosiere, asemanătoare sincopelor (pseudosincopa psihogenă [PPS]).

Cauzele rare de PTSC produc rareori confuzie cu principalele forme de PTSC, deoarece în majoritatea cazurilor diferă clinic suficient încât să fie excluse ca sincopă. Atât atacul ischemic tranzitor (AIT), cât și

sindromul de furt subclavicular, sunt asociate cu semne neurologice focale.

O hemoragie subarahnoidiană se poate prezenta cu o scurtă PSC, dar cefaleea extremă, brusc instalată, asociată, sugerează cauza. În cianoza asociată problemelor de respirație ale sugarului, mecanismul primar este reprezentat de apneea expiratorie cu hipoxie<sup>10,11</sup>. Tabelul 4 prezintă principalele caracteristici ce diferențiază sincopa de tulburările ce pot fi interpretate greșit drept sincopă.

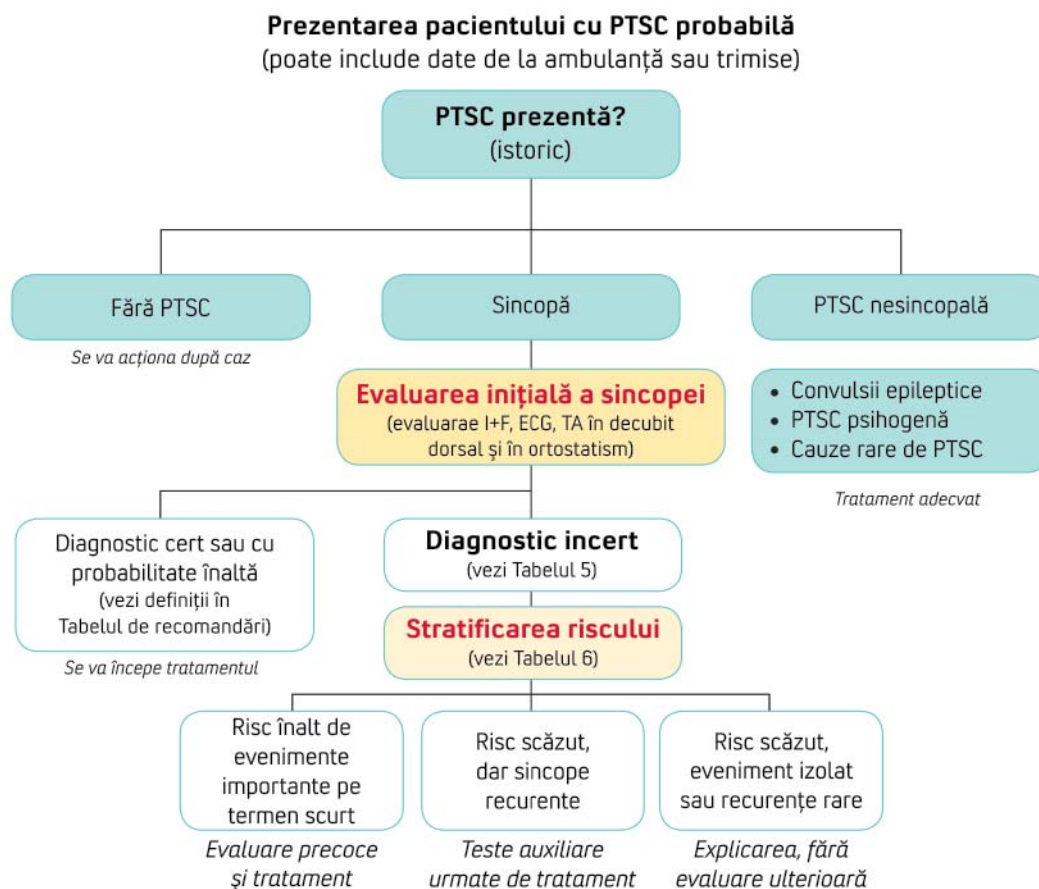
## 4. DIAGNOSTIC, EVALUARE ȘI MANAGEMENT ÎN FUNCȚIE DE STRATIFICAREA RISCULUI

### 4.1. Evaluare inițială

Caracteristicile clinice ale PTSC se obțin, de obicei, din anamneza pacientului precum și a martorilor oculari. Când pacientul se adresează pentru prima dată

**Tabelul 4. Tulburările ce pot fi interpretate greșit drept sincopă**

Tulburarea	Caracteristici ce o deosebesc de sincopă
<b>Convulsii generalizate</b>	Vezi secțiunea 8, tabelul 10
<b>Convulsii parțiale complexe, absențe epileptice</b>	Fără căderi, însă aresponsiv și amnezie ulterioară
<b>PSP sau „pseudocoma”</b>	PSC aparentă ce durează de la minute la ore, frecvență mare, de câteva ori pe zi
<b>Căderi fără PTSC</b>	Fără aresponsivitate sau amnezie
<b>Cataplexie</b>	Căderi cu paralizie flască și aresponsivitate, fără amnezie ulterioară
<b>Hemoragia intracerebrală sau subarahnoidiană</b>	Starea de conștiență se reduce progresiv. Asociază cefaleea intensă și alte semne neurologice
<b>AIT vertebrobazilar</b>	Întotdeauna semne și simptome neurologice focale, de obicei fără PSC; dacă starea de conștiență este pierdută, aceasta durează mai mult decât PTSC
<b>AIT carotidian</b>	Starea de conștiență nu este pierdută în AIT carotidiene, dar sunt semne și simptome neurologice focale pronunțate
<b>Sindromul de furt subclavicular</b>	Asociază cu semne neurologice focale
<b>Tulburări metabolice incluzând hipoglicemia, hipoxia, hiperventilația cu hipocapnie</b>	Durată mai mare decât în PTSC, starea de conștiență poate fi deteriorată, dar nu abolită.
<b>Intoxicații</b>	Durată mai mare decât în PTSC, starea de conștiență poate fi deteriorată, dar nu abolită.
<b>Stop cardiac</b>	PSC fără revenire spontană
<b>Comă</b>	Durată mai mare decât în PTSC



**Figura 4.** Diagrama pentru evaluarea inițială și stratificarea riscului la pacienții cu sincopă.  
I+F=istoric+examen clinic; ECG=electrocardiogramă; TA=tensiunea arterială, PTSC=pierderea tranzitorie a stării de conștiință.

pentru o posibilă PTSC, istoricul trebuie stabilit chiar dacă a fost cu adevărat o PTSC. Astfel, în acest mod, se poate obține o diferențiere între grupurile majore de PTSC. Diagrama pentru evaluarea PTSC este redată în figura 4. Evaluarea inițială ar trebui să răspundă la câteva întrebări cheie:

- (1) Evenimentul a fost PTSC?
- (2) În cazul unei PTSC, are origine sincopală sau non-sincopală?
- (3) În cazul suspiciunii de sincopă, există un diagnostic etiologic sigur (vezi secțiunea 4.1.1)?
- (4) Există dovezi care să indice un risc cardiovascular înalt sau de deces (vezi secțiunea 4.1.2)?

PTSC are patru caracteristici: durată scurtă, control neuromotor anormal, pierderea responsivității și amnezia din timpul PTSC (pentru explicația caracteristicilor clinice ale PTSC vezi Tabelul 4 Online în secțiunea 4.1 a Instrucțiunilor Practice Online).

PTSC este sincopă probabilă atunci când: (i) sunt semne și simptome specifice pentru sincopa refle-

xă, sincopa secundară HO sau sincopa cardiacă și (ii) sunt absente semne și simptome specifice pentru alte forme de PTSC (traumă cerebrală, convulsii epileptice, PTSC psihogenă și/sau cauze rare). Instrucțiunile practice pentru efectuarea istoricului sunt redată în secțiunile 3 și 4 ale Instrucțiunilor Practice Online.

Când convulsiile epileptice sau atacurile psihogene sunt probabile, ar trebui efectuată o evaluare adecvată, în etape. Medicii pot diferenția sincopa de alte forme de PTSC în aproximativ 60% dintre cazuri atunci când este obținut un istoric clinic amănunțit.<sup>12</sup> Pentru PTSC non-sincopală vezi secțiunile 7 și 8.

#### 4.1.1. Diagnosticul sincopei

Punctul de plecare pentru diagnostic în cazul suspiciunii PTSC de natură sincopală îl constituie evaluarea inițială a sincopei, care constă în:

- Întocmirea atentă a istoricului în ceea ce privește crizele actuale și cele anterioare, declarațiile martorilor oculari, în persoană sau prin interviu telefonic.

Criteriile diagnostice la evaluarea inițială		
Recomandări	Clasă	Nivel
<b>Sincopa reflexă și HO</b>		
SVV este înalt probabilă dacă sincopa este precipitată de durere, teamă sau ortostatism și este precedată de prodrom tipic cu caracter progresiv (paloare, transpirații și sau greață). <sup>8,13-17</sup>	I	C
Sincopa reflexă situațională este înalt probabilă dacă sincopa apare în cursul sau imediat după triggeri specifici, listați în Tabelul 3. <sup>8,13-17</sup>	I	C
Sincopa secundară HO este confirmată când sincopa apare în ortostatism și există HO importantă concomitentă. <sup>18-24</sup>	I	C
În absența criteriilor de mai sus, sincopa reflexă sau HO ar trebui considerate probabile atunci când caracteristicile care sugerează sincopă reflexă sau HO sunt prezente, iar caracteristicile ce sugerează sincopă cardiacă sunt absente (vezi Tabelul 5).	IIa	C
<b>Sincopa cardiacă</b>		
Sincopa aritmică este înalt probabilă atunci când ECG arată <sup>25-39</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li> Bradicardie persistentă 40 b.p.m. sau pauze &gt;3 sec în stare alertă și în absența antrenamentului fizic;</li> <li> Bloc AV gradul II Mobitz 2 și gradul III;</li> <li> Alternanță de BR stâng și BR drept;</li> <li> TV sau TSV paroxistică cu ritm rapid;</li> <li> Episoade de TV polimorfă nesuținută și interval QT lung sau scurt;</li> <li> Malfuncție de pacemaker sau DCI cu pauze cardiace.</li> </ul>	I	C
Sincopa legată de ischemia cardiacă este confirmată când sincopa se prezintă cu semne de ischemie miocardică acută cu sau fără infarct miocardic. <sup>25-39</sup>	I	C
Sincopa secundară tulburărilor structurale cardiopulmonare este înalt probabilă când sincopa este prezentă la pacienți cu mixom atrial prolabant, tromb atrial stâng, stenoză aortică severă, embolie pulmonară sau disecție aortică acută.	I	C
<b>Sfaturi adiționale și perspective clinice</b>		
Evaluarea sincopei inițiale, așa cum este descrisă în acest document, poate stabili cauza sincopei la majoritatea pacienților. Aderența strictă la definițiile de mai sus a SVV, a sincopei reflexe situaționale și a sincopei secundare HO, poate fi considerată sigură sau înalt probabilă indiferent de prezența oricărei alte anomalii găsite. La pacienții tineri cu sincopă neexplicată și fără istoric de boli cardiace, fără istoric familial de moarte subită, fără sincopă în decubit dorsal sau sincopă în cursul somnului sau în timpul exercițiului fizic, fără triggeri neobișnuiți și cu ECG normal, probabilitatea unei sincope cardiace este foarte scăzută. Rata de MCS la pacienți sub 35 ani este de 1-3/ 10000 pe an.		
AV= atrioventricular; BR = bloc de ramură; b.p.m.=bătăi pe minut; ECG = electrocardiogramă; DCI =defibrilator cardiac implantabil; HO = hipotensiune ortostatica, MCS = moarte cardiacă subită; TSV = tahicardie supraventriculară; TV= tahicardie ventriculară; SVV =sincopă vasovagală.		

- Examinarea clinică, inclusiv măsurarea tensiunii arteriale în clinostatism și în ortostatism.
- Efectuarea electrocardiogramei standard 12 derivatii (ECG).

În funcție de informațiile oferite, se vor efectua următoarele examene adiționale atunci când se considera a fi necesar (vezi secțiunea 4.2):

- Monitorizare ECG în suspiciunea de sincopă aritmică.
- Ecocardiograma în cazul existenței unei boli cardiace cunoscute sau a unor date sugestive pentru boli cardiace structurale sau sincopă secundară cauzelor cardiovasculare.
- Masaj de sinus carotidian (MSC) la pacienți cu vârsta peste 40 de ani.
- Testul mesei înclinate în suspiciunea de HO sau sincopă reflexă.
- Teste biologice când sunt indicate clinic, (de ex: hematocrit sau hemoglobină în suspiciunea de hemoragie, saturația oxigenului sau gazele sanguine în suspiciunea de hipoxie, troponina în suspiciunea de sincopă legată de ischemia mio-

cardiacă sau D-dimeri în suspiciunea de embolie pulmonară, etc.).

***Chiar dacă nu există un gold standard sau de referință, evaluarea inițială poate duce la un diagnostic de certitudine sau la o suspiciune înaltă de diagnostic când sunt întâlnite criteriile listate în tabelul de recomandări.***

Când un diagnostic este aproape cert sau înalt probabil, nu sunt necesare investigații suplimentare și se poate stabili un plan terapeutic. În alte cazuri, evaluarea inițială poate sugera un diagnostic când sunt prezente caracteristicile listate în Tabelul 5 sau, din contra, poate să nu sugereze niciun diagnostic.

#### 4.1.2 Managementul sincopei în departamentul de urgență în funcție de stratificarea riscului

Managementul unei PTSC de natură posibil sincopală în DU ar trebui să răspundă la următoarele 3 întrebări-cheie:

- (1) Există un substrat cauzator important ce poate fi identificat?
- (2) Care este riscul unui rezultat nefavorabil?

**Tabelul 5. Caracteristici clinice ce pot sugera un diagnostic la evaluarea inițială**

<b>Sincopa reflexă</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Istoric lung de sincopă recurentă, în mod particular înainte de vârsta de 40 ani</li><li>• După imagini, sunete, mirosuri neplăcute sau durere</li><li>• Ortostatism prelungit</li><li>• În timpul mesei</li><li>• Prezența în locuri aglomerate și/sau calde</li><li>• Activarea autonomă înainte de sincopă: paloare, transpirații și/sau greață/vărsături</li><li>• La rotația capului sau la presiune pe sinusul carotidian (ca în tumori, bărbierit, gulere strânse)</li><li>• Absența bolilor cardiace</li></ul>
<b>Sincopă secundară HO</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• În timpul și după ortostatism</li><li>• Ortostatism prelungit</li><li>• Ortostatism după efort</li><li>• Hipotensiune post-prandială</li><li>• Legătură temporală cu începutul sau schimbări ale dozelor în tratamentul cu medicamente vasodresoare sau diuretice ce duc la hipotensiune</li><li>• Prezența neuropatiei autonome sau a parkinsonismului</li></ul>
<b>Sincopa cardiacă</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• În timpul efortului sau în decubit dorsal</li><li>• Palpitații instalate brusc urmate imediat de sincopă</li><li>• Istoric familial de moarte subită neexplicată la vârste tinere</li><li>• Prezența bolilor cardiace structurale sau a bolii coronariene</li> <li>• ECG sugerează sincopă aritmică:<ul style="list-style-type: none"><li>- Bloc bifascicular (definit fie ca BR stâng sau drept asociat cu bloc fascicular stâng anterior sau posterior</li><li>- Alte anomalii de conducere intraventriculară (QRS cu durată <math>\geq 0,12s</math>)</li><li>- Bloc AV gradul II Mobitz I și bloc AV gradul I cu importanță alungire a intervalului PR</li><li>- Bradicardie sinusală moderată asimptomatică (40-59 b.p.m.) sau fibrilație atrială cu ritm lent (40-50 b.p.m.) în absența medicației cronotrope negative</li><li>- TV nesuținută</li><li>- Complexe QRS cu pre-excitație</li><li>- Interval QT lung sau scurt</li><li>- Repolarizare precoce</li><li>- Supradenivelare de segment ST cu morfologie de tip I în derivațiile VI-V3 (pattern Brugada)</li><li>- Unde T negative în precordialele drepte, unde epsilon suggestive pentru CAVD</li><li>- Hipertrofie ventriculară stângă sugerând cardiomiopatie hipetrofică</li></ul></li></ul>
<small>CAVD=cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept; AV=atrioventricular; BR=bloc de ramură; b.p.m.= bătăi pe minut; ECG= electrocardiogramă; HO=hipotensiune ortostatică; TV= tahicardie ventriculară.</small>

### (3) Pacientul ar trebui internat în spital?

Figura 5 ilustrează o diagramă pentru managementul și stratificarea riscului pacienților adresați către DU pentru PTSC suspectată a fi sincopă (modificată după Casagrande și colab.<sup>40</sup>).

### Întrebarea nr.1: Există un substrat etiologic important ce poate fi identificat?

De obicei, diagnosticul de sincopă poate fi stabilit. Scopul principal al clinicianului din DU este să stabi-

lească un substrat etiologic, mai ales în cazul celor cu risc potențial de deteriorare clinică rapidă<sup>41,42</sup>. Boala acută subiacentă determină mai degrabă evenimente adverse pe termen scurt decât sincopa în sine<sup>43</sup>. Managementul în acest caz se va axa pe tratarea bolii de bază (Figura 5). Multe condiții amenințătoare de viață non-cardiovasculare (40-50%) și unele cardiovasculare sunt evidente în DU<sup>44</sup>. Tabelul 6 listează caracteristicile cu risc înalt ce sugerează prezența unei cauze subiacente importante și caracteristicile cu risc scăzut ce sugerează o cauză subiacentă benignă.

### Întrebarea nr.2: Care este riscul unui rezultat nefavorabil?

Caracteristicile cu risc înalt sunt prezentate în Tabelul 6, precum și cum se poate utiliza acest profil de risc pentru a ghida managementul ulterior cu ilustrarea în Figura 6.

Stratificarea riscului este importantă din 2 motive:

- (1) Pentru a recunoaște pacienții cu risc scăzut de evenimente ce pot fi externati cu o educație adecvată.
- (2) Pentru a recunoaște pacienții cu patologii cu risc cardiovascular înalt ce necesită investigații urgente. În acest caz, poate fi necesară internarea.

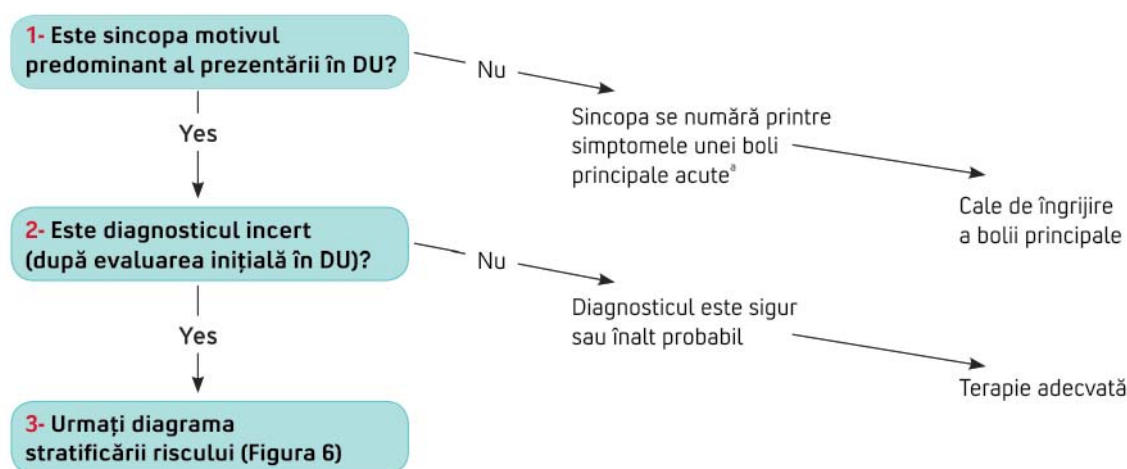
Pacienții cu risc înalt au mai probabil sincopă cardiacă. Boala cardiacă structurală<sup>25-27,31,35,36,45</sup> și boala aritmică primară<sup>46</sup> sunt factori de risc majori pentru moartea cardiacă subită (MCS) și mortalitatea generală la pacienții cu sincopă.

Pacienții cu risc scăzut au mai degrabă sincopă reflexă și un prognostic excelent<sup>47</sup>.

HO este asociată cu un risc de deces de două ori mai mare în funcție de severitatea comorbidităților în comparație cu populația generală<sup>48</sup>.

### Întrebarea nr. 3: Pacientul ar trebui internat în spital?

Aproximativ 50% dintre pacienții ce se prezintă în DU cu sincopă sunt internați (deși procentele variază între 12-86% - vezi *Datele suplimentare Tabelul 4*). Judecata clinică primează, iar protocoalele standardizate nu au schimbat semnificativ aceste procente. Statistic, se estimează că în următoarele 7-30 de zile, doar 0,8% dintre pacienți mor și 6,9% au o evoluție nefavorabilă non-fatală în timp ce se află în DU, iar alți 3,6% au o evoluție nefavorabilă post-externare (vezi *Date suplimentare Tabelul 4*). Internarea inutilă a pacienților cu risc scăzut poate fi dăunătoare<sup>87</sup>. Deși este crucială identificarea pacienților cu risc înalt pentru a asigura



**Figura 5.** Managementul pacienților adresați departamentului de urgență pentru pierderea tranzitorie a stării de conștiență suspectată a fi sincopă (modificat după Casagrande și colab.<sup>40</sup>). DU=departament de urgență.

<sup>a</sup> De exemplu, include embolia pulmonară ce se prezintă cu dispnee, durere toracică pleuritică și sincopă, dar fără traumă secundară sincopiei.

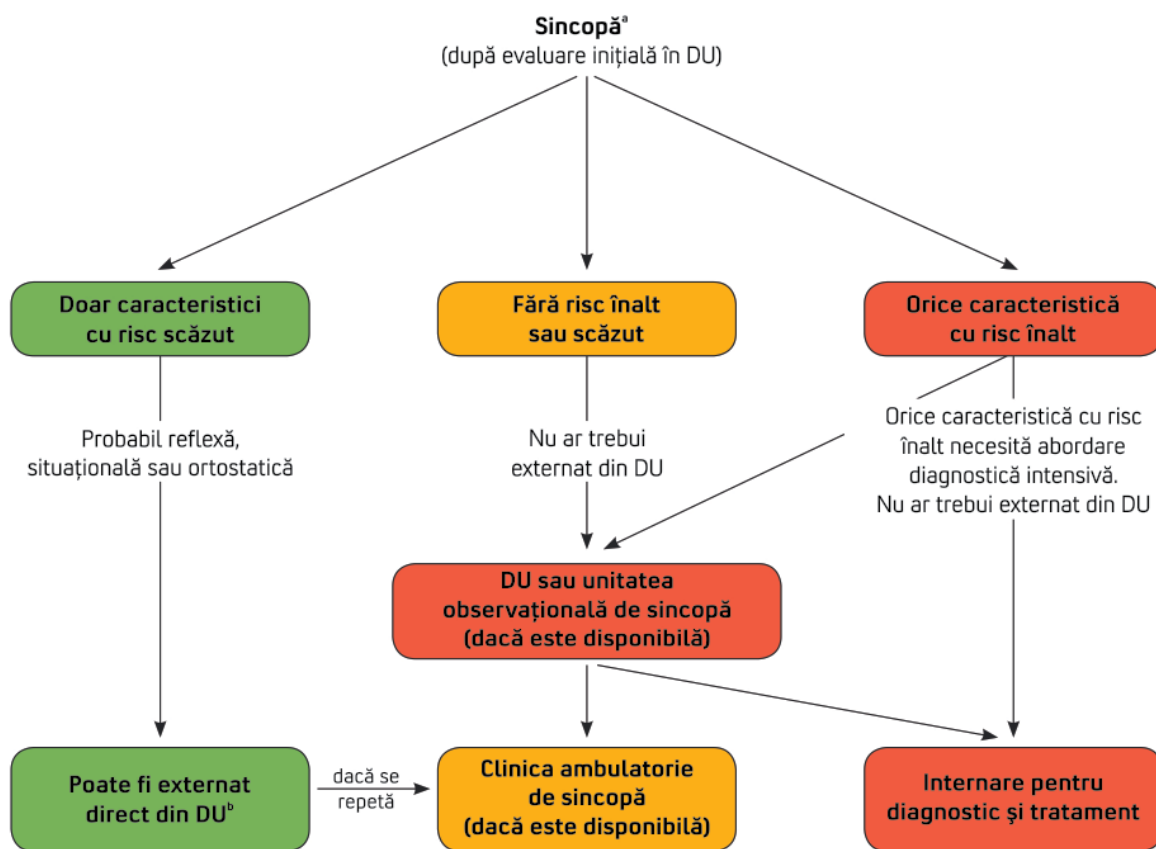
Managementul sincopiei în departamentul de urgență		
Recomandare	Clasă	Nivel
Este recomandat ca pacienții ce prezintă caracteristici cu risc scăzut, cu probabilitate de a avea sincopă reflexă sau situațională sau sincopă secundară HO, să fie externați din DU. <sup>27,35,36,49-54,58,62,69</sup>	I	B
Este recomandat ca pacienții ce prezintă caracteristici cu risc înalt să primească o evaluare precoce promptă și intensivă într-o unitate de sincopă sau într-o unitate de observație a DU (dacă este posibil) sau să fie internați. <sup>26,27,35,36,44-46,50,55-57,59,60,70-76</sup>	I	B
Este recomandat ca pacienții care nu prezintă caracteristici cu risc înalt sau scăzut să fie supravegheați în DU sau în unitatea de sincopă, în locul spitalizării. <sup>40,63-65,77</sup>	I	B
Scorurile de stratificare a riscului pot fi considerate pentru stratificarea riscului în DU. <sup>78-86</sup>	IIb	B
<b>Sfaturi adiționale și perspective clinice</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>În DU, presincopa ar trebui evaluată cu aceeași acuratețe ca sincopa, având același prognostic.<sup>66-68</sup></li> <li>Teste diagnostice radiologice și de laborator precum radiografia toracică, tomografia computerizată cerebrală, teste hematologice de rutină, biochimia, D-dimerii și markerii cardiaci au un randament scăzut asupra diagnosticului, precum și asupra impactului în stratificarea riscului la pacienții cu sincopă și nu ar trebui utilizați de rutină decât dacă sunt sugerați de evaluarea clinică.</li> <li>Aproximativ 10% din pacienții cu sincopă din DU vor suferi un eveniment nefavorabil în 7-30 de zile de la prezentare, aproape jumătate dintre acestea având loc după prezentarea lor în DU (vezi Date suplimentare în Tabelul 4). Este crucială identificarea acestor pacienți cu risc înalt pentru a le asigura investigații precoce, rapide și intensive.</li> <li>Dacă unitățile de sincopă sunt operative și eficiente, atunci această evaluare precoce, rapidă și intensivă poate fi efectuată într-o unitate ambulatorie (fie într-o unitate de sincopă, fie într-o unitate de observație a DU) în cele mai multe cazuri. Doar pacienții cu risc important de evenimente pe termen scurt ar trebui internați.</li> <li>Pentru a reduce internările inutile, pacienților care au un dispozitiv cardiac și sincopă ar trebui să li se efectueze interogarea dispozitivului.</li> <li>Scorurile de stratificare a riscului nu asigură o strategie mai eficientă decât o bună judecată clinică și nu ar trebui utilizate singure în stratificarea riscului în DU.</li> </ul>		
DU=departamentul de urgență; HO=hipotensiune ortostatică.		

investigații precoce, rapide și intensive, nu toți pacienții cu risc înalt necesită spitalizare<sup>80</sup>.

Testele diagnostice, procedurile și intervențiile ce pot impune internarea la pacienții cu trăsături cu risc înalt sunt listate în Tabelul 7. Mai mult, acest Grup de Lucru consideră că implementarea unor noi căi de abordare organizațională, precum unitățile de observație a DU și a unităților ambulatorii de sincopă (Fi-

gura 6), oferă alternative la internare, alternative ce sunt sigure și eficiente aplicabile în cazurile listate în Tabelul 7. Bazat pe un document de consens,<sup>40</sup> experiența unui centru ce a constatat dintr-o scurtă staționare în DU sub observație ≤48 ore, cuplată cu trecerea rapidă în unitatea de sincopă a redus rata internărilor la 29%.<sup>77</sup> Printre pacienții neinternați, 20% au fost externați după o scurtă ședere sub supraveghere în DU,

<b>Tabelul 6. Caracteristicile cu risc înalt (care sugerează o patologie importantă) și caracteristicile cu risc scăzut (care sugerează o patologie benignă) la pacienții cu sincopă la evaluarea inițială în departamentul de urgență.</b>	
<b>EVENIMENT SINCOPAL</b>	
<b>Risc scăzut</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociat cu prodrom tipic pentru sincopă reflexă (ex. amețeală, senzație de căldură, transpirații, greață, vărsături)<sup>36,49</sup></li> <li>• După imagini, sunete, mirosuri bruște neașteptate neplăcute sau durere<sup>36,49,50</sup></li> <li>• După ortostatism prelungit sau locuri aglomerate, calde<sup>36</sup></li> <li>• În timpul unei mese sau postprandial<sup>51</sup></li> <li>• Declanșat de tuse, defecație sau micțiune<sup>52</sup></li> <li>• La rotația capului sau presiune asupra sinusului carotidian (ex.tumori, bărbierit, gule strânse)<sup>53</sup></li> <li>• Ridicarea din decubit dorsal sau poziție șezândă<sup>54</sup></li> </ul>	
<b>Risc înalt</b>	
<b>Major</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disconfort toracic, dispnee, durere abdominală sau cefalee nou instalate.<sup>26,44,55</sup></li> <li>• Sincopă în timpul efortului sau în decubit dorsal.<sup>36</sup></li> <li>• Debut brusc al palpitațiilor urmate de sincopă<sup>36</sup></li> </ul>	
<b>Scăzut</b> (cu risc înalt doar dacă este asociat cu boli cardiace structurale sau ECG anormal):	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fără simptome de avertizare sau cu prodrom scurt (&lt;10s).<sup>36,38,49,56</sup></li> <li>• Istoric familial de MSC la vârste tinere.<sup>57</sup></li> <li>• Sincopă în poziție șezândă.<sup>54</sup></li> </ul>	
<b>ISTORICUL MEDICAL</b>	
<b>Risc scăzut</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Istoric îndelungat de sincopă recurentă (ani), având caracteristici cu risc scăzut și aceleași manifestări ca ale episodului actual.<sup>58</sup></li> <li>• Absența bolilor cardiace structurale.<sup>27,58</sup></li> </ul>	
<b>Risc înalt</b>	
<b>Major</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Boală structurală severă sau coronariană (insuficiență cardiacă, FEVS scăzută sau infarct miocardic în antecedente).<sup>26,27,35,55,59</sup></li> </ul>	
<b>EXAMENUL FIZIC</b>	
<b>Risc scăzut</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen fizic normal</li> </ul>	
<b>Risc înalt</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TA sistolică neexplicată în DU &lt;90 mmHg.<sup>26,55</sup></li> <li>• Suspiciune de hemoragie gastrointestinală la tușeul rectal.<sup>44</sup></li> <li>• Bradicardie persistentă (&lt;40 b.p.m) în stare alertă și în absența antrenamentului fizic</li> <li>• Suflu sistolic nediagnosticat.<sup>60</sup></li> </ul>	
<b>ECG</b>	
<b>Risc scăzut</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG normal.<sup>26,35,36,55</sup></li> </ul>	
<b>Risc înalt</b>	
<b>Major</b>	<b>Minor</b> (cu risc înalt doar dacă există istoric de sincopă aritmică)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modificări ECG de ischemie acută</li> <li>• Bloc AV gradul II Mobitz 2 și gradul III</li> <li>• FA cu ritm lent (&lt;40 b.p.m.)</li> <li>• Bradicardie sinusală persistentă (&lt;40 b.p.m.) sau blocuri sinoatriale repetitive sau pause sinusale &gt;3s în stare de veghe și în absența antrenamentului fizic</li> <li>• Bloc de ramură, tulburare de conducere intraventriculară, hipertrofie ventriculară sau unde Q prezente cu boala cardiacă ischemică sau cardiomiopatie.<sup>44,56</sup></li> <li>• TV susținută sau nesusținută</li> <li>• Disfuncția dispozitivelor cardiace implantabile (pacemaker sau DCI)</li> <li>• Pattern Brugada tip I</li> <li>• Supradenivelare de segment ST cu morfologie de tip I în VI-V3 (pattern Brugada)</li> <li>• QTc &gt;460 ms pe ECG-uri repetate în 12 derivații (indicând SQTL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloc AV gradul II Mobitz I și bloc AV gradul I cu interval PR marcat prelungit</li> <li>• Bradicardie sinusală asimptomatică (40-50 b.p.m.) sau FA cu ritm scăzut (40-50 b.p.m.)<sup>56</sup></li> <li>• TSV paroxistică sau fibrilație atrială.<sup>50</sup></li> <li>• Complex QRS cu pre-excitație</li> <li>• Interval QTc scurt (&lt;340ms).<sup>46</sup></li> <li>• Pattern-uri Brugada atipice.<sup>46</sup></li> <li>• Unde T negative în precordialele drepte, unde epsilon sugestive pentru CAVD.<sup>46</sup></li> </ul>
<p>FA = fibrilație atrială; CAVD = cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept; AV = atrioventricular; TA=tensiunea arterială; b.p.m. = bătăi pe minut; ECG = electrocardiogramă; DU= departamentul de urgență; DCI = defibrilator cardiac implantabil; SQTL = sindrom QT lung; FEVS=fracția de ejeție a ventriculului stâng; MSC = moarte cardiacă subită; TSV = tahicardie supraventriculară; TV = tahicardie ventriculară.</p> <p>* Unele criterii ECG sunt ele însele diagnostice pentru cauza sincopei (vezi recomandări: <i>Criterii diagnostice</i>); în aceste circumstanțe terapia adecvată este indicată, fără alte investigații suplimentare. Sugerăm utilizarea criteriilor standardizate pentru a identifica anomaliile ECG cu scopul unui diagnostic precis a sindroamelor cardiace definite ECG în practica din DU.<sup>61</sup></p>	



**Figura 6.** Diagrama stratificării riscului din departamentul de urgență. Caracteristicile cu risc scăzut și cu risc înalt sunt listate în Tabelul 6. DU=departamentul de urgență, US=unitatea de sincopă.

*Pacienți ce prezintă caracteristici cu risc scăzut.* Acești pacienți nu necesită teste diagnostice ulterioare în DU, întrucât au, cel mai probabil sincopă reflexă, situațională sau ortostatică. Pot fi incurajați sau consiliați (vezi *Instrucțiunile Practice Online secțiunea 9.1: pagina ESC de informare pentru pacienții afectați de sincopa reflexă*).

*Pacienții ce prezintă caracteristici cu risc înalt.* Acești pacienți ar trebui clasificați ca având risc înalt; ei necesită o abordare diagnostică intensivă și pot necesita tratament urgent și internare. Acești pacienți ar trebui monitorizați (deși este neclară durata monitorizării, cele mai multe studii sugerează până la 6 ore în DU și până la 24 ore în spital) într-o locație unde poate fi asigurată resuscitarea în caz de deteriorare.<sup>40,62</sup>

*Pacienții fără caracteristici cu risc înalt sau scăzut.* Pentru acești pacienți este necesară opinia expertului în sincopă, putând fi evaluat în siguranță într-o clinică ambulatorie.<sup>63</sup> Nu există dovezi directe care să susțină faptul că internarea în spital le va schimba evoluția, în timp ce există dovezi că managementul într-o unitate observațională a DU și/sau trecerea rapidă într-o unitate ambulatorie de sincopă este benefică.<sup>64,65</sup>

<sup>a</sup> Studii recente au arătat că pacienții ce se prezintă cu presincopă au evoluție similară cu cea a pacienților cu sincopă.<sup>66-68</sup>

<sup>b</sup> Acești pacienți ar putea avea nevoie de internare în spital pentru boli asociate, leziuni sau motive ce le afectează bunăstarea. Pacienții cu risc scăzut pot fi adresați unei clinici ambulatorii de sincopă în vederea tratamentului, dacă este necesar.

20% au fost direcționați spre unitatea de sincopă și 31% au fost externați direct din DU.<sup>77</sup>

**Scorurile de stratificare a riscului.** Există câteva reguli de decizie clinică în DU, în scopul stratificării pacienților cu sincopă, reguli ce sunt bazate pe istoricul medical, examen fizic și criteriile ECG (vezi *Date Suplimentare Tabelul 3*).<sup>26,34-36,44,88</sup> Niciuna dintre aceste reguli nu este larg utilizată în DU din cauza slabei sensibilități și specificității raportate de validări externe.<sup>70-78-85</sup> Regulile de decizie clinică din sincopă nu sunt mai bune decât judecata clinică în prezicerea evoluției nefavorabile pe termen scurt.<sup>86</sup> Regulile de decizie clinică pot prezice evoluția nefavorabilă, dar

cele mai multe morți din sincopă și rezultatele nefavorabile sunt asociate mai degrabă cu bolile de substrat decât cu sincopa *per se*,<sup>58</sup> mai ales pe termen lung.<sup>56</sup>

**Deși calitatea dovezilor este moderată, există un consens important din mai multe studii care au arătat că scorurile de stratificare a riscului nu au demonstrat o sensibilitate, senzitivitate sau prognostic mai bune în comparație cu judecata clinică, în ceea ce privește prezicerea evoluției nefavorabile pe termen scurt, după sincopă. Drept urmare, acestea nu ar trebui utilizate singure pentru efectuarea stratificării riscului în DU.**



<b>Tabelul 7. Pacienți cu sincopă cu risc înalt: criteriile ce recomandă staționarea în unitatea de observație a departamentului de urgență și/sau trecerea rapidă spre unitatea de sincopă vs. internarea în spital</b>	
<b>Recomandă managementul inițial în unitatea de observație a DU și/sau trecerea rapidă spre unitatea de sincopă</b>	<b>Favorizează internarea în spital</b>
<p><b>Caracteristici cu risc înalt și:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boală cardiacă structurală stabilă cunoscută</li> <li>• Boală cronică severă</li> <li>• Sincopă în timpul efortului</li> <li>• Sincopă în decubit dorsal sau în poziție șezândă</li> <li>• Sincopă fără prodrom</li> <li>• Palpitații în momentul sincopei</li> <li>• Bradicardie sinusală inadecvată sau bloc sinoatrial</li> <li>• Suspiciune de malfuncție de device sau intervenție inadecvată a device-ului</li> <li>• Complex QRS cu pre-excitație</li> <li>• TSV sau fibrilație atrială paroxistică</li> <li>• ECG sugerând o tulburare aritmogenă moștenită</li> <li>• ECG sugerând CAVD</li> </ul>	<p><b>Caracteristici cu risc înalt și:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orice boală potențial severă ce necesită internare</li> <li>• Leziune cauzată de sincopă</li> <li>• Necesită evaluare urgentă și tratament ulterior ce nu pot fi efectuate în alt mod (de exemplu, evaluarea nu poate fi efectuată în unitatea de observație și/ sau evaluarea poate necesita monitorizare ECG, ecocardiografie, test de stres, studiu electrofiziologic, angiografie, interogare device cardiac, etc.)</li> <li>• Necesită tratamentul sincopei</li> </ul>
<p><small>CAVD=cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept; ECG=electrocardiogramă; DU=departamentul de urgență; TSV=tahicardie supraventriculară</small></p>	

## 4.2 Teste diagnostice

### 4.2.1 Masajul sinusului carotidian

O pauză sinusală >3s și/sau o scădere a TA cu >50 mmHg sunt definite drept hipersensibilitatea sinusului carotidian. Hipersensibilitatea sinusului carotidian se întâlnește frecvent la pacienții vârstnici fără sincopă; răspunsuri anormale se observă frecvent (≤40%) la pacienții fără sincopă, în special la vârstnici și la cei cu boli cardiovasculare.<sup>89</sup> Hipersensibilitatea sinusului carotidian este excepțională la pacienții <40 de ani.<sup>90</sup> Specificitatea testului crește dacă este reprodusă sincopa spontană în timpul MSC. Sincopa a fost indusă doar la 5% dintre persoanele asimptomatice >65 de ani.<sup>89</sup> Având în vedere cele prezentate, pentru diagnosticul sindromului de sinus carotidian (SSC) este necesară reproducerea simptomelor spontane și, adițional, este necesar ca pacienții să aibă sincopă de origine necunoscută compatibilă cu mecanismul reflex. În asemenea circumstanțe, MSC arată de obicei, o perioadă de asistolă >6s.<sup>91</sup> Prevalența SSC, așa cum este definit în acest document, a fost de 8,8% când MSC a fost efectuat după evaluarea inițială la 1855 de pacienți >40 de ani cu sincopă compatibilă cu mecanismul reflex.<sup>92,93</sup> Într-un studiu multicentric<sup>94</sup> efectuat în scopul validării Ghidului ESC din 2009, MSC a fost indicat după evaluarea inițială la 73% din 700 de pacienți, fiind diagnostic în 12% din cazuri. Metodologia exactă și rezultatele MSC sunt disponibile în secțiunea 5 a Instrucțiunilor Practice Online.

Principalele complicații ale MSC sunt neurologice. Adunând datele din 4 studii<sup>90,95-97</sup> în care au fost analizați 8720 de pacienți, AIT sau accidentele vasculare au fost observate la 21 dintre aceștia (0,24%).

Relația dintre răspunsul anormal la MSC și sincopa reflexă este un punct crucial, relație ce a fost studiată utilizând 2 metode. Prima a constat într-o comparație a ratei de recurență a sincopei înainte și după cardiostimulare. Studii nerandomizate au demonstrat puține recurențe în evoluția pacienților cardiostimulați în comparație cu cei fara cardiostimulare. Aceste rezultate au fost confirmate de două trialuri nerandomizate.<sup>98,99</sup> Cea de-a doua metodă a analizat incidența episoadelor de asistolă înregistrate la pacienții cu răspuns cardioinhibitor la MSC utilizând un dispozitiv implantabil. Înregistrarea pauzelor lungi a fost frecvent întâlnită în cele două trialuri ce au utilizat această metodă.<sup>100,101</sup> Aceste rezultate sugerează că un răspuns pozitiv la MSC, ce reproduce simptomele, este înalt predictiv pentru apariția episoadelor spontane de asistolă.

Există un consens important în ceea ce privește diagnosticul SCC, ce necesită atât reproducerea spontană a simptomelor în timpul MSC, cât și trăsături clinice de sincopă spontană compatibilă cu un mecanism reflex. Calitatea evidențelor este moderată și este oferită de studii de corelație a ECG între MSC și evenimente spontane și, indirect, de studii de eficiență a pacingului cardiac. Studii ulterioare ar putea avea un impact important asupra încrederii noastre în estimarea efectului și ar putea schimba estimarea.

### 4.2.2 Probe ortostatice

Schimbarea poziției din clinostatism în ortostatism conduce la o redistribuire a sângelui de la nivelul toracelui spre membrele inferioare și cavitatea abdominală, generând o scădere a întoarcerii venoase și a debitului cardiac. În absența mecanismelor compen-

satorii, o scădere a TA poate duce la sincopă.<sup>20,103,104</sup> Criteriile diagnostice a HO au fost definite prin consens.<sup>6</sup> În mod curent, există 3 metode pentru evaluarea răspunsului la schimbarea posturii din clinostatism în ortostatism<sup>20,103,104</sup>: ortostatism activ (vezi secțiunea 4.2.2.1), testul mesei înclinate (vezi secțiunea 4.2.2.2) și monitorizarea ambulatorie a TA (ABPM) (vezi secțiunea 4.2.3.4).

4.2.2.1 Ortostatismul activ

**Indicații:** Testul este utilizat pentru a diagnostica diferitele tipuri de intoleranță ortostatică (vezi Instrucțiunile Practice Online Tabelul 1). Un sfigmomanometru este adecvat pentru testarea clinică de rutină a HO clasice și a HO întârziate datorită omniprezenței și simplității sale. Dispozitivele cu manșete de braț automate, programate să repete și să confirme măsurătorile când sunt înregistrate valori discrepante sunt în dezavantaj din cauza scăderii rapide a presiunii arteriale din timpul HO. Cu un sfigmomanometru nu pot fi efectuate mai mult de 4 măsurători/ minut fără a determina obstrucție venoasă la nivelul brațului. Când sunt necesare citiri mai frecvente cum este cazul HO inițiale, este necesară măsurarea non-invazivă bătaie cu bătaie a TA.<sup>20,103,104</sup>

**Criterii diagnostice:** Scăderea TA anormală este definită ca scăderea progresivă și susținută a TA sistolice de la valoarea de bază cu  $\geq 20$  mmHg sau a celei diastolice cu  $\geq 10$  mmHg sau o scădere a TA sistolice  $< 90$  mmHg. Această definiție diferă față de cea dată de consensul din 2011<sup>6</sup> prin adăugarea pragului de 90 mmHg. Acest Grup de Lucru consideră că un prag absolut de 90 mmHg a TA sistolice este util, în special la pacienții cu TA în decubit dorsal  $< 110$  mmHg. O scădere izolată a TA diastolice este foarte rară și are relevanță clinică limitată pentru HO.

Creșterea frecvenței cardiace (FC) în ortostatism este redusă sau absentă (de obicei nu cu  $> 10$  b.p.m) la pacienții cu HO neurogenă, însă este semnificativă sau exagerată la pacienții cu anemie sau hipovolemie. Probabilitatea ca sincopa sau simptomatologia ortostatică să fie secundare HO poate fi evaluată utilizând informația din Tabelul 8.

4.2.2.2 Testul mesei înclinate

De la introducerea sa în 1986,<sup>105</sup> mai multe protocoale au fost raportate, cu variații între faza inițială de stabilizare, durată, unghi, tipul de suport și provocarea farmacologică. Cel mai utilizat este testul cu trinitroglicerină (TNTG) cu administrarea a 300-400  $\mu$ g de TNTG sublingual după o fază de 20 de min fără medicație,<sup>106,107</sup> și testul cu doză mică de izoproterenol intravenos, ce utilizează doze progresiv crescute pentru a crește media FC cu aproape 20-25% peste frecvența de bază (de obicei  $\leq 3$   $\mu$ g/min).<sup>108,109</sup>

Într-un review sistematic recent,<sup>110</sup> rata de pozitivitate la pacienții cu sincopă a fost de 66% pentru protocolul cu TNTG și 61% pentru protocolul cu izoproterenol; rata de pozitivitate la pacienții fără sincopă a variat între 11-14%, testul diferențiind pacienții cu sincopă față de control cu un odd ratio de 12. Metodologia și clasificarea răspunsurilor sunt descrise în secțiunea 6 a Instrucțiunilor Practice Online. Adăugarea înregistrării video la testul Tilt permite o evaluare obiectivă și reproductibilă a semnelor clinice în relație cu TA și FC ajutând la evaluarea contribuției relative a bradicardiei și a hipotensiunii la sincopă (vezi secțiunea 5.2.6.3 și videoclipul explicativ din secțiunea 6.3.15 a Instrucțiunilor Practice Online) și la deosebirea SVV de PSP (vezi secțiunea 4.2.5).

Situația clinică corespondentă sincopei induse la testul mesei înclinate este aceea declanșată de or-

Masajul sinusului carotidian		
Recomandări	Clasă	Nivel
<b>Indicații</b>		
MSC este indicat la pacienții $> 40$ de ani cu sincopă de origine necunoscută compatibilă cu mecanism reflex. <sup>92-94</sup>	I	B
<b>Criterii diagnostice</b>		
SCC este confirmat dacă MSC determină bradicardie (asistolă) și/sau hipotensiune ce reproduc simptomele spontane, iar pacienții au caracteristici clinice compatibile cu un mecanism reflex. <sup>89,90,92,93,98-102</sup>	I	B
<b>Sfaturi adiționale și perspective clinice</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Istoricul de sincopă și reproducerea acesteia la MSC definesc SSC; MSC pozitiv, fără istoric de sincopă, definește hipersensibilitatea sinusului carotidian.<sup>89,90,92,93</sup> Hipersensibilitatea sinusului carotidian la pacienții cu sincopă neexplicată poate fi nespecifică deoarece este prezentă <math>\leq 40\%</math> din populația vârstnică și ar trebui utilizată cu precauție în diagnosticul mecanismului sincopei.</li> <li>MSC ar trebui efectuat la pacienții în decubit dorsal și în poziție ridicată, cu monitorizare continuă bătaie cu bătaie a TA. Acest lucru s-ar putea efectua cu ușurință în laboratorul testului Tilt.<sup>90</sup></li> <li>Deși complicațiile neurologice sunt foarte rare,<sup>90,95-97</sup> riscul provocării AIT în timpul masajului sugerează că MSC ar trebui efectuat cu precauție la pacienți cu AIT, accident vascular în sau cu stenoză carotidiană cunoscută <math>&gt; 70\%</math>.</li> </ul>		
TA=tensiune arterială, MSC=masaj de sinus carotidian, SSC=sindrom de sinus carotidian, AIT= atac ischemic tranzitor		

<b>Tabelul 8. Asocierea dintre intoleranța ortostatică și hipotensiunea ortostatică</b>			
		<b>Istoric de sincopă și simptome în ortostatism</b>	
		Înalt sugestive pentru HO: sincopa sau presincopa sunt prezente în ortostatism, absente în poziție culcată și mai puțin severe sau absente în poziție șezândă; apar cu predilecție dimineața; așezatul sau poziția culcată ajută; simptomele se pot accentua după exercițiu fizic, după mese sau la temperaturi ridicate, fără „activare autonomă”	Posibil secundare HO: nu sunt prezente toate trăsăturile înalt sugestive pentru HO
Măsurarea TA în decubit dorsal și în ortostatism	Scăderea TA anormală simptomatologică	<b>Sincopa este secundară HO (Clasa I)</b>	<b>Sincopa este probabil secundară HO (Clasa IIa)</b>
	Scăderea TA anormală asimptomatică	<b>Sincopa este probabil secundară HO (Clasa IIa)</b>	<b>Sincopa poate fi secundară HO (Clasa IIb)</b>
	Fără scăderea anormală a TA	Fără dovezi	Fără dovezi

TA=tensiune arterială, HO=hipotensiune ortostatică.

<b>Ortostatism activ</b>			
<b>Recomandări</b>	<b>Clasă</b>	<b>Nivel</b>	
<b>Indicații</b>			
Determinarea intermitentă cu sfigmomanometru a TA și a FC în decubit dorsal și în ortostatism activ timp de 3 min sunt indicate la evaluarea inițială a sincopei. <sup>20,103,104</sup>	<b>I</b>	<b>C</b>	
Monitorizarea continuă beat-to-beat noninvasivă a TA și a FC poate fi preferată când sunt suspectate variații de scurtă durată a TA, ca în HO inițială. <sup>20,103,104</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>	
<b>Criterii diagnostice</b>			
Sincopa este secundară HO când există o scădere a TA sistolice de la valoarea de bază cu $\geq 20$ mmHg sau a celei diastolice cu $\geq 10$ mmHg sau o scădere a TA sistolice $< 90$ mmHg ce reproduce spontan simptomele. <sup>6,20,103,104</sup>	<b>I</b>	<b>C</b>	
Sincopa este probabil secundară HO când există o scădere asimptomatică a TA sistolice de la valoarea de bază cu $\geq 20$ mmHg sau a celei diastolice cu $\geq 10$ mmHg sau o scădere a TA sistolice $< 90$ mmHg, iar simptomele (din istoric) sunt sugestive pentru HO. <sup>6,20,103,104</sup>	<b>IIa</b>	<b>C</b>	
Sincopa este probabil secundară HO când există o scădere simptomatică a TA sistolice de la valoarea de bază cu $\geq 20$ mmHg sau a celei diastolice cu $\geq 10$ mmHg sau o scădere a TA sistolice $< 90$ mmHg și nu toate simptomele (din istoric) sunt sugestive pentru HO. <sup>6,20,103,104</sup>	<b>IIa</b>	<b>C</b>	
STOP ar trebui considerat probabil când există o creștere a FC în ortostatism ( $> 30$ b.p.m. sau $> 120$ b.p.m. la 10 min de ortostatism activ) în absența HO care să reproducă simptomele spontan. <sup>6,20,103,104</sup>	<b>IIa</b>	<b>C</b>	
Sincopa poate fi secundară HO când există o scădere asimptomatică a TA sistolice de la valoarea de bază cu $\geq 20$ mmHg sau a celei diastolice cu $\geq 10$ mmHg sau o scădere a TA sistolice $< 90$ mmHg și simptomele (din istoric) sunt puțin sugestive pentru HO. <sup>6,20,103,104</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>	

TA=tensiune arterială, b.p.m=bătăi pe minut, HO=hipotensiune ortostatică, FC=frecvența cardiacă, STOP = sindromul de tahicardie posturală ortostatică

tostatismul prelungit. Testul ar trebui efectuat pentru: (i) a confirma diagnosticul sincopei reflexe la care diagnosticul a fost suspectat dar nu a fost confirmat la evaluarea inițială<sup>105-109,111</sup> și pentru (ii) evaluarea disfuncției autonome, în special pentru reproducerea HO întârziate (care nu ar putea fi detectată prin ortostatism activ din cauza debutului ei întârziat)<sup>23,24,112,113</sup> și a sindromului de tahicardie posturală ortostatică (STOP)<sup>114</sup>. Testul Tilt poate fi de ajutor în diferențierea sincopei de PSP.<sup>115-117</sup>

Testarea Tilt are utilitate limitată în evaluarea eficacității tratamentului.<sup>118</sup> Cu toate acestea, testul este general acceptat ca un instrument util pentru a demonstra susceptibilitatea pacientului la sincopă refle-

xă, în special tendința la hipotensiune (vasodepresoare) și, drept urmare, pentru inițierea tratamentului (ex. manevre fizice de contrapresiune, vezi secțiunea 5).<sup>119-121</sup>

Obiectivul testului Tilt este reproducerea simptomelor împreună cu patternul circulator caracteristic al condițiilor menționate mai sus, și anume: hipotensiunea reflexă/bradicardia, HO, STOP sau PSP. Patternul tipic rezultat este arătat în secțiunea 6 a Instrucțiunilor Practice Online.

Interpretarea testului Tilt la pacienții cu sincopă reflexă: Câteva studii<sup>122,123</sup> au comparat răspunsul la testul Tilt cu sincopa spontană înregistrată de un monitor implantabil tip loop recorder (MILR). În timp ce

un răspuns pozitiv cardioinhibitor la testul Tilt prezice, cu o probabilitate înaltă o sincopă spontană cu asistolă, prezența unui răspuns pozitiv vasodepresor, răspuns mixt sau chiar răspuns negativ, nu exclude prezența asistolei în timpul sincopei spontane.<sup>122,123</sup>

Testul Tilt are o sensibilitate<sup>124</sup> și specificitate<sup>106,124,125</sup> acceptabile când acestea sunt calculate la pacienții cu SVV adevărată sau fără istoric de sincopă. Totuși, este imposibilă aplicarea testului în populațiile cu sincopă de origine necunoscută unde se așteaptă ca testul să se dovedească a fi decisiv. În aceste situații clinice testarea nu reușește să reproducă rezultatele scontate (Figura 7). Într-adevăr, testarea a fost pozitivă la 51-56% dintre pacienții cu caracteristici clinice atipice sugerând mecanismul reflex,<sup>106,124-128</sup> la 30-36% dintre pacienții cu sincopă neexplicată după investigații complete,<sup>124,129</sup> și la 45-47% dintre pacienții cu sincopă cardiacă aritmică adevărată.<sup>130,131</sup> Cu alte cuvinte, testul are o valoare diagnostică redusă la pacienții care au nevoie mai mare de un diagnostic. La acești pacienți, un test Tilt pozitiv obiectivează o susceptibilitate la stresul ortostatic.<sup>132</sup> Această susceptibilitate la hipotensiune joacă un rol în determinarea sincopii indiferent de etiologia și mecanismul sincopii. De exemplu, în sincopa aritmică determinată de tahiaritmii atriale paroxistice, mecanismul este o combinație

între debutul aritmiei și susceptibilitatea la hipotensiune, confirmată de testarea Tilt pozitivă.<sup>130,131</sup> În mod similar, mecanisme multifactoriale sunt probabile în alte tipuri de sincopă cardiace, ex. stenoza aortică,<sup>133</sup> cardiomiopatia hipertrofică (CMH)<sup>134</sup> și boala de nod sinusal<sup>135,136</sup>. Prezența sau absența susceptibilității explică apariția sincopii la unii pacienți și absența la alții, în condițiile afectării cu aceeași severitate a aritmiei sau a defectului structural. Testul Tilt ar trebui considerat o cale de expunere a tendinței la hipotensiune mai degrabă decât o metodă diagnostică a SVV. Acest concept are implicații practice pentru tratament (vezi secțiunile 5.1 și 5.2)

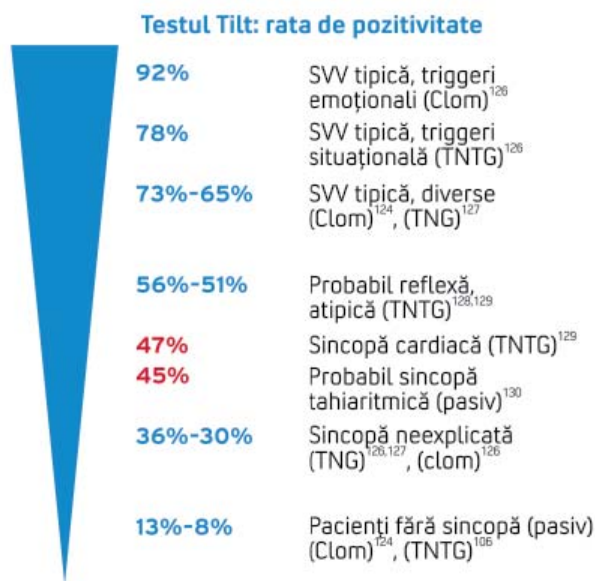
#### 4.2.3 Teste ale funcției autonome

Evaluarea funcției autonome ajută la identificarea insuficienței autonome drept o cauză a sincopii.

##### 4.2.3.1 Manevra Valsalva

Metodologia manevrei Valsalva este descrisă în secțiunea 7.1.1 a Instrucțiunilor Practice Online și în Înregistrarea Video Online nr. 2. Există evidențe puternice care atestă că absența depășirii pragului TA și absența unei creșteri a FC în timpul manevrei Valsalva sunt patognomonice pentru HO neurogenă, întâlnindu-se în insuficiența autonomă primară și secundară. Gradul hipotensiunii și/sau lipsa de compensare în timpul ex-

Testul mesei înclinate		
Recomandări	Clasă	Nivel
<b>Indicații</b>		
Testul Tilt ar trebui considerat în cazul pacienților cu sincopă reflexă, HO, STOP sau PSP. <sup>23,24,105-109,111-117</sup>	IIa	B
Testul Tilt ar putea fi utilizat pentru a educa pacienții să recunoască simptomele și să efectueze manevrele fizice de contracpresione. <sup>119-121</sup>	IIb	B
<b>Criterii diagnostice</b>		
Sincopa reflexă, HO, STOP sau PSP ar trebui considerate probabile dacă testul Tilt reproduce simptomele împreună cu pattern-ul circulator caracteristic acestor condiții. <sup>23,24,105-109,111-117</sup>	IIa	B
<b>Sfaturi adiționale și perspective clinice</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un răspuns negativ la testul mesei înclinate nu exclude diagnosticul de sincopă reflexă.</li> <li>• Deși sensibilitatea și specificitatea sunt la niveluri acceptabile la pacienții cu SVV sau la pacienții sănătoși de control, în determinările din sincopa de origine necunoscută, testul Tilt sugerează o susceptibilitate la hipotensiune, ce poate exista nu doar în sincopa reflexă, ci și în alte cauze de sincopă, inclusiv în unele forme de sincopă cardiacă. Conceptul de susceptibilitate la hipotensiune are utilitate clinică mai importantă decât diagnosticul în sine, deoarece prezența sau absența susceptibilității hipotensive joacă un rol major în ghidarea terapiei de stimulare cardiacă la pacienții afectați de sincopa reflexă și în managementul terapierilor hipotensive, care sunt frecvent prezente la pacienții vârstnici cu sincopă (vezi secțiunile 5.1 și 5.2).</li> <li>• Un răspuns pozitiv cardioinhibitor la testul Tilt prezice cu probabilitate înaltă o sincopă spontană cu asistolă, acest rezultat fiind relevant pentru implicațiile terapeutice când pacing-ul cardiac este luat în considerare (vezi secțiunea 5.2.6) În schimb, prezența unui răspuns pozitiv vasodepresor, răspuns mixt sau chiar un răspuns negativ, nu exclude prezența asistolei în timpul sincopii spontane.<sup>122,123</sup></li> <li>• Testul Tilt poate fi folositor în diferențierea sincopii de mișcările anormale din epilepsie.<sup>137</sup></li> <li>• Testul Tilt poate avea valoare în diferențierea sincopii de căderi.<sup>23</sup></li> <li>• Testul Tilt poate fi de ajutor în deosebirea sincopii de PSP. În suspiciunea de PSP, testul Tilt ar trebui efectuat preferabil împreună cu monitorizare EEG; o EEG normală ajută la confirmarea diagnosticului.<sup>116,117</sup> În absența unei EEG, o înregistrare video ar fi de ajutor pentru confirmarea diagnosticului.</li> <li>• Testul Tilt nu ar trebui folosit pentru evaluarea eficienței terapiei farmacologice.<sup>118</sup></li> </ul>		
EEG=electroencefalogramă; HO=hipotensiune ortostatică; STOP= sindromul de tahicardie posturală ortostatică; PSP =pseudosincopa psihogenă, SVV=sincopa vasovagală.		



**Figura 7.** Ratele de pozitivitate ale testului Tilt în diferite condiții clinice. Aceste studii au folosit protocolul Westminster pentru testul Tilt pasiv,<sup>125</sup> protocolul italian pentru testul Tilt cu trinitroglicerină,<sup>106</sup> și protocolul cu clomipramină,<sup>124</sup> pentru un total de 1453 pacienți cu sincopă și 407 pacienți de control fără sincopă. Nu au fost incluse studiile ce au utilizat alte protocoale, ex. provocare cu izoproterenol; Clom=clomipramină; TNG=trinitroglicerină; SVV=sincopă vasovagală.

pirului forțat se corelează de obicei cu gradul disfuncției autonome și simptomele de însoțire.<sup>138-143</sup>

În contrast, o scădere pronunțată a TA dincolo de valoarea normal așteptată în timpul expirului forțat, dar cu un răspuns cronotrop normal în timpul manevrei, se poate produce la pacienții cu sincopă suspectată a fi situațională (de ex. sincopa produsă în timpul tusei, folosirea instrumentelor de suflat, cântat sau ridicare de greutăți).<sup>144</sup>

#### 4.2.3.2 Respirația profundă

Metodologia testului de respirație profundă este descrisă în secțiunea 7.1.2 a *Instrucțiunilor Practice Online*. În condiții fiziologice, FC crește în timpul inspirului și scade în timpul expirului. Variabilitatea FC în timpul respirației profunde (numită de asemenea indicele expir/inspir sau indicele E/I) este  $\geq 15$  b.p.m la subiecții sănătoși >50 de ani.<sup>145</sup> Există un consens puternic în care scăderea sau absența variabilității este sugestivă pentru disfuncție parasimpatică.<sup>142,143,146,147</sup>

#### 4.2.3.3 Alte teste ale funcției autonome

Alte teste pentru evaluarea funcției autonome includ calcularea raportului 30:15 a frecvenței cardiace în faza de adaptare inițială la ortostatism, testul presor la rece, testul străngerii prelungite de mână și aritmetica mentală. Există puține dovezi care să susțină utilitatea acestor teste.<sup>13,142,143,147</sup>

#### 4.2.3.4 Monitorizarea tensiunii arteriale/ 24h în ambulatoriu și la domiciliu

Monitorizarea TA/ 24h în ambulatoriu (ABPM) și la domiciliu (HBPM) este utilizată din ce în ce mai mult în diagnosticul și monitorizarea tratamentului hipertensiunii.<sup>148</sup> Există dovezi puternice care atestă că HO este asociată frecvent cu pattern-ul „non-dipping” nocturn sau chiar cu „dipping inversat” la pacienții cu disfuncție autonomă, cu implicații terapeutice și prognostice relevante<sup>140,148-151</sup> (vezi *Instrucțiuni Practice Online secțiunea 7.1.3*). La acești pacienți, ABPM permite măsurarea hipertensiunii nocturne, hipotensiunii postprandiale și a hipotensiunii induse de efort sau medicație, precum și monitorizarea efectelor adverse ale regimurilor antihipertensive sau chiar indicând anumite tulburări precum sindromul de apnee în somn.<sup>152</sup> Există dovezi slabe care să ateste că ABPM ar putea detecta gradul HO în viața curentă mai bine decât măsurătorile singure ale TA în timpul consultației.<sup>153</sup>

HBPM poate fi utilizată pentru a investiga etiologia intoleranței ortostatice, de exemplu pentru a clarifica dacă simptomele sunt secundare HO sau altor cauze precum vertijul sau disfuncția motorie din boala Parkinson/ atrofie sistemică multiplă. Evidențele sunt reduse. În final, HBPM poate fi utilizată pentru a demonstra că TA nu este scăzută în timpul PSP.<sup>154</sup>

#### 4.2.4 Monitorizarea electrocardiografică (non-invazivă și invazivă)

Rolul monitorizării ECG nu poate fi definit izolat. De regulă, monitorizarea ECG este indicată doar când există o probabilitate înaltă pre-test de identificare a aritmiei asociată cu sincopă, precum cele listate în Tabelul 5.

##### 4.2.4.1 Monitorizarea în spital

Monitorizarea în spital (în pat sau prin telemetrie) este justificată în cazul pacienților ce prezintă caracteristici clinice cu risc înalt (definite în Tabelul 6) sugerând sincopă aritmică, în mod special dacă monitorizarea se efectuează imediat după producerea sincopei. Chiar dacă randamentul diagnostic al monitorizării ECG variază între 1,9-17,6%<sup>158-160</sup>, aceasta este justificată de nevoia de a evita riscul imediat al pacientului.

##### 4.2.4.2 Monitorizarea Holter

Având în vedere că la cei mai mulți pacienți simptomele nu reapar în timpul monitorizării, adevăratul randament al monitorizării Holter în sincopă poate fi scăzut la un procent de 1-2% la populația neselectată. La 15% dintre pacienți, simptomele nu au fost asociate aritmiei.<sup>161</sup>

Teste ale funcției autonome		
Recomandări	Clasă	Nivel
<b>Manevra Valsalva</b>		
Manevra Valsalva ar trebui utilizată pentru evaluarea funcției autonome la pacienții cu suspiciune de HO neurogenă. <sup>138-143</sup>	IIa	B
Manevra Valsalva poate fi utilizată pentru confirmarea tendinței la hipotensiune indusă de unele forme de sincopă situațională (ex. tuse, utilizarea instrumentelor de suflat, cântat sau ridicare de greutate). <sup>144</sup>	IIb	C
<b>Respirația profundă</b>		
Respirația profundă ar trebui utilizată pentru evaluarea funcției autonome la pacienții cu suspiciune de HO neurogenă. <sup>142,143,146,147</sup>	IIa	B
<b>Alte teste ale funcției autonome</b>		
Alte teste pentru evaluarea funcției autonome (calcularea raportului 30:15 a frecvenței cardiace în faza de adaptare inițială la ortostatism, testul presor la rece, testul strângerii prelungite de mână și aritmetica mentală) pot fi considerate pentru evaluarea funcției autonome la pacienții cu suspiciune de HO neurogenă. <sup>13,142,143,147</sup>	IIb	C
<b>ABPM</b>		
ABPM este recomandat pentru detectarea hipertensiunii nocturne la pacienți cu disfuncție autonomă. <sup>140,148-151</sup>	I	B
ABPM ar trebui utilizată pentru a detecta și monitoriza gradul HO și hipertensiunea în decubit dorsal în viața curentă a pacienților cu disfuncție autonomă. <sup>152,153</sup>	IIa	C
ABPM și HBPM pot fi considerate pentru a detecta dacă TA este scăzută anormal în timpul episoadelor sugestive pentru intoleranța ortostatică.	IIb	C
<b>Teste adiționale și perspective clinice</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li> Ori de câte ori este posibil, ar trebui reproduse situațiile trigger (ex.: tuse, înghițit, râs, utilizarea de instrumente de suflat, ridicare de greutate) sub măsurarea noninvasivă, beat-to-beat, la pacienții cu suspiciune de sincopă situațională.</li> <li> În interpretarea testelor pentru funcția autonomă ar trebui luate în considerare efectele vârstei și sexului.<sup>145,155-157</sup></li> <li> În cazul pacienților cu demență, complianța la testele funcției autonome poate fi limitată. Pacienții cu tremor sau parkinsonism pot eșua în efectuarea testului strângerii prelungite de mână. Testul presor la rece ar putea fi incomfortabil pentru pacienții cu fenomene Raynaud.<sup>147</sup></li> </ul>		
ABPM=monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; HBPM=monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale; TA=tensiunea arterială; FC=frecvența cardiacă; HO=hipotensiune ortostatică.		

Prin urmare, la acești pacienți o tulburare a ritmului ar putea fi exclusă drept cauză a sincopei. Monitorizarea Holter în sincopă este necostisitoare în termeni de costuri de realizare, dar este scumpă în termeni de costuri per diagnostic.<sup>162</sup> Monitorizarea Holter în sincopă poate fi mai valoroasă dacă simptomele sunt mai frecvente. Episoadele zilnice izolate sau multiple de PSC cresc potențialul corelării simptomatologiei cu ECG.

#### 4.2.4.3 Dispozitive externe de înregistrare prospectiva a evenimentelor

Dispozitivele de înregistrare a evenimentelor sunt dispozitive externe fiind aplicate de către pacient în momentul apariției simptomatologiei. Chiar dacă aceste dispozitive pot fi de ajutor în evaluarea pal-pitațiilor,<sup>163</sup> acestea dețin un rol limitat în evaluarea sincopei.

#### 4.2.4.4 Aplicații smartphone

Chiar dacă până în prezent sunt aplicații smartpho-ne capabile să înregistreze ECG în timp real, rolul lor curent în sincopă este limitat din același motiv cu al dispozitivelor externe de înregistrare prospectiva a evenimentelor.<sup>164,165</sup> Cu toate acestea, dispozitivele de înregistrare video la domiciliu sunt foarte utile în toa-

te formele de PTSC (vezi secțiunea 4.2.5.2).

#### 4.2.4.5 Dispozitive externe tip loop recorders

În general, dispozitivele externe tip loop recorders au un randament diagnostic mai ridicat decât monito-rizarea Holter.<sup>162</sup> Monitoarele externe tip loop recor-ders pot fi de folos pacienților cu episoade sincopale relativ frecvente.<sup>166-168</sup> Într-un registru multicentric in-ternational recent, randamentul diagnostic în sincopă a fost de 24,5%, bradiaritmii fiind cel mai frecvent diagnostic; cel mai puternic predictor pentru stabili-rea unui diagnostic a fost reprezentat de instituirea precoce a monitorizării după evenimentul inițial.<sup>166</sup>

#### 4.2.4.6 Telemetrie la distanță (la domiciliu)

Cel mai recent, au fost dezvoltate dispozitive ex-terne și interne (implantabile) pentru a permite în-registrarea continuă a ECG sau înregistrarea /24h cu stocarea continuă și transmitere wireless (în timp real) spre un centru de monitorizare. Studii recente au arătat că implementarea unei monitorizări la dis-tanță crește atât randamentul cât și precocitatea diag-nosticului.<sup>169-171</sup>

#### 4.2.4.7 Dispozitivele implantabile tip loop recorders

Într-o meta-analiză a 5 trialuri controlate randomi-zate (TCR),<sup>172-176</sup> 660 pacienți cu sincopă fara etiologie

au fost randomizați fie într-o strategie convențională (constând dintr-un dispozitiv extern tip loop recorder, testul mesei înclinate și un test electrofiziologic (SEF)) fie într-o monitorizare prelungită cu un MILR. Rezultatele au arătat că implantarea inițială a unui MILR a crescut probabilitatea relativă a unui diagnostic cu 3,7 [95% interval de confidență (IC) 2,7–5,0] comparativ cu strategia convențională (vezi *Date Suplimentare Tabelul 5*). MILR a fost mai cost-eficient decât o strategie convențională.<sup>172,173,177,178</sup>

În datele centralizate din nouă studii<sup>179</sup> efectuate pe 506 pacienți cu sincopă fara etiologie, s-a decelat o corelație între sincopă și ECG la 176 pacienți (35%); dintre aceștia, 56% au avut asistolă (sau bradicardie în puține cazuri) la momentul înregistrării evenimentului, 11% tahicardie și 33% nu au avut aritmii. Presincopa a fost mai puțin probabil asociată cu aritmia în comparație cu sincopa. Rezultate similare au fost observate la pacienții cu sincopă recurentă de origine necunoscută la care s-au utilizat MILR într-o fază precoce a evaluării, în absența criteriilor de risc înalt și a bolilor structurale cardiace<sup>176,180–183</sup> și în suspiciunea de sincopă reflexă.<sup>184–186</sup> În mod particular, o pauză sinusală a fost decelată în timpul sincopei la aproape 50% dintre pacienți.

Alte arii de interes pentru utilizarea MILR, în afara sincopei fara etiologie, sunt:

- Pacienții cu bloc de ramură (BR) la care blocul atrioventricular (AV) paroxistic este probabil în pofida SEF negativ: o aritmie a fost observată la 41% dintre acești pacienți (fiind bloc AV paroxistic în 70% dintre cazuri) sub monitorizarea MILR, pe baza datelor adunate din trei studii.<sup>174,187,188</sup> (vezi *Date Suplimentare Tabelul 6*).
- Pacienții la care s-a suspionat epilepsia, dar la care tratamentul s-a dovedit ineficient: în date centralizate, o criză a putut fi documentată prin MILR în 62% dintre pacienți, cu o cauză aritmică în 26% din cazuri<sup>137,189–191</sup> (vezi *Date Suplimentare Tabelul 7*).
- Pacienții cu căderi neexplicate: în date centralizate, o criză ar fi putut fi documentată prin MILR în 70% dintre pacienți, cu o cauză aritmică în 14% din cazuri.<sup>191–194</sup> (vezi *Date Suplimentare Tabelul 8*).
- Pacienții cu CMH, cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept (CAVD) sau boli aritmice primare (vezi *secțiunea 5.4*).

#### 4.2.4.8 Criterii diagnostice

Gold standardul pentru diagnosticul sincopei aritmice constă în corelarea simptomatologiei cu înre-

gistrarea electrocardiografică.<sup>195,196</sup> Prezența aritmiilor importante asimptomatice - definite ca asistolă prelungită ( $\geq 3s$ ), tahicardii supraventriculare rapide (TSV) (ex.  $>160$  b.p.m pentru  $>32$  cicluri) sau tahicardii ventriculare - a fost considerată de unii autori ca fiind un criteriu diagnostic.<sup>185,188,197–199</sup>

Pe de altă parte, deși absența documentării unei aritmii în timpul episodului sincopal nu poate fi considerată diagnostic specific, aceasta permite excluderea unei aritmii drept mecanism al sincopei. Cele mai multe evidențe care sprijină criteriile diagnostice de mai sus se bazează indirect pe beneficiul terapierilor specifice ghidate de monitorizarea ECG în prevenirea recurențelor sincopale.<sup>172,184–186,188,200</sup>

**Chiar dacă evidențele sunt de calitate moderată, există un consens puternic bazat pe evidențe din câteva trialuri controlate ce consideră că o corelare între simptomatologie și documentarea aritmiei sau prezența unor aritmii importante asimptomatice (definite mai sus), este diagnostică pentru cauza sincopei, iar tratamentul specific va trebui prescris.**

Principala limitare a oricărui dispozitiv de monitorizare ECG este inabilitatea de a înregistra TA împreună cu ECG. În sincopa reflexă, documentarea bradicardiei/asistolei în timpul unui episod sincopal nu exclude posibilitatea unui reflex hipotensiv drept cauză principală a sincopei și nici că bradicardia/asistola este un eveniment secundar întârziat. Acest lucru are implicații importante pentru tratament (vezi *secțiunea 5*). O clasificare a înregistrărilor ECG cu fiziopatologia lor probabilă este disponibilă în *Tabelul Online 6* și în *secțiunea 8 a Instrucțiunilor Practice Online*.

#### 4.2.5 Înregistrarea video în suspiciunea de sincopă

##### 4.2.5.1 Înregistrarea video în spital

Pentru CPNE, o înregistrare video a electroencefalogrammei (EEG) reprezintă cea mai înaltă formă de probabilitate diagnostică.<sup>204</sup> Pentru sincopă sau PSP, înregistrarea video poate juca un rol similar, probabil puțin utilizat (vezi *secțiunea 7*). Adăugarea unei înregistrări video testului mesei înclinate aduce abilitatea de evaluarea a semnelor clinice în relație cu TA și FC, obiectiv și reproductibil, astfel ajutând la diferențierea SVV de PSP. Această abordare a obiectivat noi perspective fiziopatologice în sincopă.<sup>9</sup> Atașarea unei camere video la masa înclinată, permite studiul detaliat al feței și al capului, ce este util în evaluarea începutului și sfârșitului PSC.<sup>9,205</sup> Înregistrarea video a PSP induse la tetsul Tilt<sup>116</sup> garantează faptul că PTSC apa-

Monitorizarea electrocardiografică		
Recomandări	Clasă	Nivel
<b>Indicații</b>		
Monitorizarea imediată în spital (în pat sau prin telemetrie) este indicată la pacienții cu risc înalt (definiți în Tabelul 6)	I	C
Monitorizarea Holter ar trebui considerată la pacienții care au sincope sau presincopie frecvente (>1 episod pe săptămână). <sup>161</sup>	IIa	B
Dispozitivele externe tip loop recorders ar trebui considerate precoce după evenimentul index, la pacienții care au un interval între simptome ≤4 săptămâni. <sup>162,166,168,201</sup>	IIa	B
MILR este indicat într-o fază precoce a evaluării la pacienții cu sincopă repetitivă de origine necunoscută, fără criteriile de risc înalt (listate în Tabelul 6) și cu o probabilitate ridicată de recurență în timpul rezistenței bateriei dispozitivului. <sup>175,176,181–184,202</sup>	I	A
MILR este indicat la pacienții cu criterii cu risc înalt (listate în Tabelul 6) la care evaluarea completă nu a demonstrat o cauză a sincopei sau nu a dus spre un tratament specific și care nu au indicațiile convenționale pentru prevenția primară cu DCI sau indicații pentru pacemaker. <sup>174,180,187,188,195</sup> (Tabelele 5 și 6, Date Suplimentare)	I	A
MILR ar trebui considerat la pacienții cu suspiciunea sau certitudinea sincopelor reflexe ce se prezintă cu episoade sincopale frecvente sau severe. <sup>184-186</sup>	IIa	B
MILR ar trebui considerat la pacienții la care epilepsia a fost suspionată, dar la care tratamentul s-a dovedit a fi ineficient. <sup>137,189–191</sup>	IIb	B
MILR ar putea fi considerat la pacienții cu căderi neexplicate. <sup>191–194</sup> (Date Suplimentare, Tabelul 8)	IIB	B
<b>Criterii diagnostice</b>		
Sincopa aritmică este confirmată când se detectează o corelație între sincopă și aritmie (bradiaritmie sau tahiaritmie). <sup>172,184–186,188,200</sup>	I	B
În absența sincopei, sincopa aritmică ar trebui considerată probabilă când sunt decelate perioade de bloc AV gradul II Mobitz II sau gradul III, sau o pauză ventriculară >3 s (cu excepția persoanelor tinere antrenate, în timpul somnului sau în cazul fibrilației atriale frecvență controlată), sau episoade paroxistice prelungite rapide de TSV sau TV. <sup>185,188,197–199</sup>	IIa	C
<b>Sfaturi adiționale și perspective clinice</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li> Fiți conștienți de faptul că selecția pacienților pre-test influențează rezultatele ulterioare. Includeți pacienții cu o probabilitate înaltă de evenimente aritmice. Durata (și tehnologia) monitorizării ar trebui selectată în funcție de riscul și rata prezisă a recurențelor sincopei.<sup>158–160,183</sup> </li> <li> Exclueți pacienții cu o indicație clară de DCI, pacemaker sau alte tratamente ale unui diagnostic definit pentru cauza sincopei. </li> <li> Includeți pacienții cu o probabilitate înaltă de recurență a sincopei într-un timp rezonabil. Din cauza imprezibilității recurenței sincopei, fiți pregătiți să așteptați până la 4 ani sau mai mult înainte să obțineți o asemenea corelație.<sup>203</sup> </li> <li> În absența unei aritmii documentate, presincopa nu poate fi considerată surrogată a sincopei, în timp ce documentarea unei aritmii importante la momentul presincopei poate fi considerată un rezultat diagnostic.<sup>199</sup> </li> <li> Absența aritmiei în timpul sincopei exclude o sincopă aritmică. </li> </ul>		
AV = atrioventricular; DCI = defibrilator cardiac implantabil; MILR = monitor implantabil tip loop recorder; TSV = tachicardie supraventriculară; TV=tahicardie ventriculară.		

rentă se produce în timp ce TA și FC nu sunt scăzute; adăugând o EEG se crește și mai mult probabilitatea diagnostică a PSP. Metoda a demonstrat prezența combinată a SVV și PSP.<sup>117</sup>

#### 4.2.5.2 Înregistrarea video la domiciliu

Înregistrările video la domiciliu (prin intermediul tehnologiei smartphone) sunt foarte folosite în toate formele de PTSC permițând studiul semnelor crizelor. Pacienții și rudele lor ar trebui îndemnați să înregistreze crizele, dacă este posibil, în cazul incertitudinii diagnostice. În epilepsie se fac progrese înspre înregistrările video și EEG prelungite la domiciliul pacienților.<sup>206,207</sup> Pentru sincopă sau PSP, experiența sugerează că șansele de a obține o înregistrare video sunt mai mari pentru PSP decât pentru sincopă, acest lucru fiind probabil rezultatul frecvenței mai ridicate și a duratei mai lungi a crizelor în PSP. Se întâmplă rar ca începutul evenimentelor să fie înregistrat.<sup>206</sup> Înregistrările video la domiciliu permit diagnosticarea unor

evenimente complexe precum a crizelor epileptice induse de sincopă.<sup>208</sup>

#### 4.2.6 Studiul electrofiziologic

**Indicații:** Într-o sinteză a opt studii, incluzând 625 de pacienți cu sincopă cărora li s-a efectuat SEF<sup>209</sup>, rezultatele pozitive au fost predominante la pacienții cu boli cardiace structurale. În ultimii ani, dezvoltarea puternică a metodelor non-invasive (ex. monitorizare ECG prelungită) care au aratat o valoare diagnostică ridicată au condus la reducerea importanței SEF ca test diagnostic. În practica clinică, datele din registre arată că aproximativ 3% dintre pacienții cu sincopă neexplicată evaluați de către cardiologi efectuează SEF, acest procent scazand și mai mult dacă acești pacienti sunt evaluați de către alți specialiști.<sup>71</sup> Cu toate acestea, SEF rămâne folositor pentru diagnosticul următoarelor situații clinice specifice: bradicardie sinusală asimptomatică (suspiciune de oprire sinusală cauzatoare de sincopă), BR bifascicular (iminent pentru blocul AV de grad înalt) și suspiciune de tahicardie.



Înregistrarea video în suspiciunea de sincopă		
Recomandări	Clasă	Nivel
Înregistrările video la domiciliu a evenimentelor spontane ar trebui considerate. Medicii ar trebui să încurajeze pacienții și rudele apropiate să obțină înregistrări video ale evenimentelor spontane. <sup>206,208</sup>	Ila	C
Adăugarea înregistrării video la testul Tilt poate fi considerată pentru a crește credibilitatea observațiilor clinice ale evenimentelor induse.	Ilb	C

### Criterii diagnostice:

#### 4.2.6.1 Bradicardie sinusală asimptomatică: suspiciune de oprire sinusală ce determină sincopă

Probabilitatea pre-test a sincopei legate de bradicardie este relativ ridicată când există bradicardie sinusală asimptomatică (<50 b.p.m.) sau bloc sinoatrial documentate, de obicei, printr-o ECG în 12 derivații sau monitorizare ECG. Valoarea prognostică a unui timp prelungit de recuperare a nodului sinusal (TRNS) nu este bine definită. Un răspuns anormal este definit ca  $\geq 1,6$  sau 2 s pentru TRNS sau  $\geq 525$  ms pentru TRNS corectat.<sup>210</sup> Un studiu observațional a arătat o corelare între prezența unui TRNS prelungit la SEF și efectul stimulării cardiace asupra simptomelor.<sup>211</sup> Alt studiu prospectiv, de mici dimensiuni, a arătat că un TRNS  $\geq 800$  ms a avut un risc de opt ori mai mare de sincopă decât un TRNS sub această valoare.<sup>212</sup>

#### 4.2.6.2 Sincopa în blocul bifascicular (iminent pentru blocul AV de grad înalt)

Pacienții cu bloc bifascicular și sincopă au risc înalt de a dezvolta bloc AV grad înalt.<sup>213</sup> Un interval HV prelungit  $\geq 70$  ms sau inducerea blocului AV de gradul II sau III prin pacing sau stres farmacologic (ajmalină, procainamidă sau disopiramidă), identifică un grup cu risc înalt de a dezvolta bloc AV. În studii mai vechi, un SEF pozitiv a generat o valoare predictivă pozitivă  $\geq 80\%$  pentru identificarea pacienților care vor dezvolta bloc AV.<sup>214–216</sup> Aceste rezultate au fost confirmate indirect de studii recente care au arătat o reducere importantă a recurențelor sincopale la pacienții cu HV prelungit la care s-a efectuat cardiostimulare comparativ cu pacienți fara cardiostimulare și cu SEF negativ,<sup>188</sup> sau cu pacienții din grupul de control la care s-a efectuat o cardiostimulare empirică.<sup>217</sup> Aceste rezultate au justificat un upgrade de la clasa IIa la clasa I în ceea ce privește recomandarea pentru cardiostimularea SEF-ghidată.

Chiar dacă evidențele au calitate moderată, există un consens puternic că un SEF pozitiv indică faptul că cel mai probabil mecanism al sincopei este un bloc AV paroxistic.

Dimpotrivă, aproximativ o treime din pacienții cu SEF negativ la care a fost implantat un MILR au dezvoltat bloc AV intermitent sau permanent în follow-up.<sup>187</sup>

Astfel, SEF are o valoare predictivă negativă redusă.

Mortalitatea este ridicată la pacienții cu sincopă și BR. Totuși, nici sincopa, nici intervalul H-V prelungit nu au fost asociate cu un risc mai mare de deces, iar terapia de stimulare nu scade acest risc.<sup>213</sup>

#### 4.2.6.3 Suspiciune de tahicardie

La pacienții cu sincopă precedată de un debut brusc al unui episod scurt de palpitații sugerând TSV sau TV, un SEF ar putea fi indicat pentru evaluarea exactă a mecanismului, în special când o procedură curativă de ablație pe cateter este considerată a fi benefică.

La pacienții cu un infarct miocardic în antecedente și fracție de ejecție prezervată (FEVS), inducerea TV monomorfe susținute este puternic predictivă pentru cauza sincopei,<sup>218</sup> în timp ce fibrilația ventriculară (FV) este considerată o constatare nespecifică.<sup>37</sup> Absența inducerii aritmiilor ventriculare identifică un grup cu risc scăzut de sincopă aritmică.<sup>219</sup> Rolul SEF și al utilizării probei farmacologice cu antiaritmice de clasă I la pacienții cu sincopă și suspiciune de sindrom Brugada este controversat. Într-o metaanaliză recentă,<sup>220</sup> riscul pentru evenimentele aritmice a fost ușor crescut la pacienții cu istoric de sincopă neexplicată sau cu un pattern de tip I spontan și la care s-a indus TV sau FV cu unul sau doi extrastimuli. Totuși, absența inducerii TV/ FV la acești subiecți nu exclude riscul de aritmie, mai ales în cazul pacienților ce prezintă caracteristici cu risc înalt.

#### 4.2.7 Adenozina endogenă și alți biomarkeri

Biomarkerii cardiaci cunoscuți precum troponina și peptidul natriuretic tip B au fost utilizați pentru a distinge sincopa cardiacă de cea non-cardiacă și pentru a identifica bolile cardiace structurale.<sup>223–225</sup>

##### 4.2.7.1 Testul cu adenozină (trifosfat) și concentrația plasmatică

Sistemul purinergic de semnalizare, incluzând adenozina și receptorii săi au fost propuse a fi implicate în sincopa neexplicată fără prodrom.<sup>6,226</sup>

Un nivel plasmatic scăzut de adenozină este asociat cu bloc AV paroxistic sau SSC, în timp ce un nivel ridicat este întâlnit la cei cu tendință la hipotensiune/vasodepresie și în SVV. În paralel, testul de provocare cu adenozină/ adenozină trifosfat (ATF) a fost efectuat pentru a demonstra utilitatea sesibilității la adenozină și tendința la cardioinhibiție paroxistică în vederea selecției candidaților pentru pacemaker.<sup>4,227,228</sup> Testul

Studiul electrofiziologic		
Recomandări	Clasă	Nivel
<b>Indicații</b>		
La pacienții cu sincopă și infarct miocardic în antecedente sau alte condiții legate de cicatrice, SEF este indicat când sincopa rămâne neexplicată după evaluarea non-invazivă. <sup>218</sup>	I	B
La pacienții cu sincopă și BR bifascicular, SEF ar trebui considerat când sincopa rămâne neexplicată după evaluarea non-invazivă. <sup>188,214–217,221</sup>	IIa	B
La pacienții cu sincopă și bradicardie sinusală asimptomatică, SEF poate fi considerat în câteva situații când testele non-invazive (ex.monitorizare ECG) au eșuat în a demonstra o corelație între sincopă și bradicardie. <sup>210–212</sup>	IIb	B
La pacienții cu sincopă precedată de palpitații cu debut brusc și de scurtă durată, SEF poate fi considerat când sincopa rămâne neexplicată după evaluarea non-invazivă.	IIb	C
<b>SEF în ghidarea terapiei</b>		
La pacienții cu sincopă neexplicată și BR bifascicular, un pacemaker este indicat în prezența fie a unui interval H-V de bază $\geq 70$ ms, bloc His-Purkinje de gradul II sau III în timpul patingului atrial progresiv, fie de o probă farmacologică. <sup>188,214–217,221</sup>	I	B
La pacienții cu sincopă neexplicată și infarct miocardic în antecedente sau cu alte condiții legate de cicatrice, este recomandat ca inducerea TV monomorfe susținute să fie realizată în conformitate cu Ghidul ESC pentru AVent.	I	B
La pacienții fără boli cardiace structurale, cu sincopă precedată de palpitații cu debut brusc și de scurtă durată este recomandat ca inducerea TSV sau TV rapide, ce reproduce simptomatologia hipotensivă sau spontană, să fie gestionată prin terapii adecvate în conformitate cu Ghidurile ESC.	I	C
La pacienții cu sincopă și bradicardie sinusală asimptomatică, un pacemaker ar trebui considerat dacă există un TRNS corectat prelungit. <sup>210–212</sup>	IIa	B
<b>Sfaturi adiționale și perspective clinice</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• În general, în timp ce un SEF pozitiv prezice cauza sincopei, un studiu negativ este incapabil să excludă o sincopă aritmică și evaluarea suplimentară este justificată</li> <li>• Inducerea TV sau FV polimorfe la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau CMD nu poate fi considerată diagnostică pentru cauza sincopei.</li> <li>• SEF nu este în general util la pacienții cu sincopă, ECG normal, fără boli cardiace și fără palpitații.</li> </ul>		
<small>BR = bloc de ramură; CMD = cardiomiopatie dilatativă; ECG = electrocardiogramă; SEF = studiu electrofiziologic; ESC = European Society of Cardiology; TRNS = timpul de recuperare al nodului sinusal; TSV = tahicardie supraventriculară; AVent = aritmie ventriculară; FV = fibrilație ventriculară, TV = tahicardie ventriculară.</small>		

necesită injectarea rapidă (<2s) a unui bolus de 20 mg de ATF/adenozină în timpul monitorizării ECG. Inducerea blocului AV cu asistolă ventriculară >6 s sau inducerea unui bloc AV >10 s este considerată anormală. Testarea cu ATF a fost pozitivă la mulți pacienți cu sincopă de origine necunoscută (în special sincopă fără prodrom și fără boli structurale cardiace), dar nu și la cazurile control, sugerând că blocul AV paroxistic ar putea fi cauza sincopei neexplicate. Chiar dacă stimularea cardiacă ar putea duce la o scădere substanțială a episoadelor de sincopă la pacienții bătrâni cu sincopă neexplicată și un test pozitiv cu ATF,<sup>229</sup> studii anterioare nu au demonstrat o corelație între blocul AV indus de ATF și rezultatele ECG (documentate prin MILR) în timpul sincopei spontane.<sup>122,123,227</sup> Astfel, valoarea predictivă scăzută a testului nu susține efectuarea lui de rutină în selectarea pacienților pentru stimularea cardiacă, ci mai degrabă un rezultat pozitiv sugerează că poate fi folosit pentru a confirma suspiciunea de sincopă asistolică, prin monitorizarea ECG prelungită. Rolul eliberării adenozei endogene în declanșarea unei forme speciale de sincopă asistolică (așa numita sincopa sensibilă la adenozină) rămâne de investigat.

#### 4.2.7.2 Biomarkerii cardiovasculari

Unii biomarkeri cardiovasculari sunt crescuți în disfuncția autonomă ce stă la baza sincopei, precum co-peptina (vasopresina), endotelina-I și NTpro-BNP în HO,<sup>113,230,231</sup> în timp ce petidul natriuretic atrial poate fi redus în STOP.<sup>113</sup> În prezent, pentru utilizarea bi-markerilor cardiovasculari în diagnosticul sincopei sunt necesare mai multe evidențe și verificări în cohorte independente.

#### 4.2.7.3 Biomarkeri imunologici

Autoanticorpii împotriva receptorilor adrenergici în HO și STOP au fost raportați, dar studii ulterioare sunt necesare.<sup>232–234</sup>

#### 4.2.8 Ecocardiografia

Pentru pacienții cu suspiciune de boli cardiace, ecocardiografia este utilă pentru a confirma sau infirma suspiciunile în proporții egale și joacă un rol important în stratificarea riscului.<sup>235,236</sup> Ecocardiografia identifică cauza sincopei la foarte puțini pacienți când alte teste nu mai sunt necesare (ex. stenoza aortică severă, tumori cardiace obstructive sau trombi, tamponadă pericardică sau disecție de aortă)<sup>237–239</sup> Într-un review din literatură, mixomul atrial drept și stâng s-a prezentat cu sincopă în mai <20% din cazuri.<sup>240–244</sup>

<b>Ecocardiografia</b>		
<b>Recomandări</b>	<b>Clasă</b>	<b>Nivel</b>
<b>Indicații</b>		
Ecocardiografia este indicată pentru diagnosticul și stratificarea riscului la pacienții cu suspiciune de boli cardiace structurale. <sup>235,236</sup>	I	B
Ecocardiografia bidimensională sau Doppler în timpul exercițiului în ortostatism, în șezut sau semi-decubit dorsal pentru a detecta obstrucția din tractul de eiecție a ventriculului stâng este indicată la pacienții cu CMH, istoric de sincopă și un gradient în tractul de eiecție în repaus sau provocat <50 mmHg. <sup>245-249</sup>	I	B
<b>Criterii diagnostice</b>		
Stenoza aortică, tumorile cardiace obstructive sau trombi, tamponada pericardică și disecția aortică sunt cele mai probabile cauze de sincopă când ECG arată modificări tipice pentru aceste condiții. <sup>237-244</sup>	I	C
<b>Sfaturi adiționale și perspective clinice</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pentru pacienții fără suspiciune de boală cardiacă după efectuarea anamnezei, a examinării fizice și electrocardiografei, ecocardiograma nu aduce informații adiționale utile, astfel că sincopa izolată nu este o indicație pentru efectuarea ecocardiografei.</li> <li>• Tomografia computerizată sau IRM ar trebui considerate la pacienții ce se prezintă cu sincopă de origine suspectată a fi cardiacă, atunci când ecocardiografia nu este diagnostică.</li> </ul>		
CMH=cardiomiopatie hipertrofică; IRM=imagistica prin rezonanță magnetică		

#### 4.2.8.1 Ecocardiografia de stres

Ecocardiografia de stres în poziție ridicată sau semi-decubit în vederea provocării obstrucției tractului de eiecție a ventriculului stâng ar trebui considerată la pacienții cu CMH care acuză sincopă la efort sau posturală, în mod particular când se produce în circumstanțe similare (ex. când urcă scările în grabă sau la încordare). Un gradient  $\geq 50$  mmHg este considerat de obicei drept pragul la care obstrucția din tractul de eiecție a ventriculului stâng devine importantă hemodinamic.<sup>245-249</sup>

#### 4.2.9 Testul de efort

Sincopa indusă de efort este rară, fiind limitată raportarea în literatură a cazurilor. Testul de efort ar trebui efectuat la pacienții care au avut episoade de sincopă în timpul sau imediat după efort. Sincopa

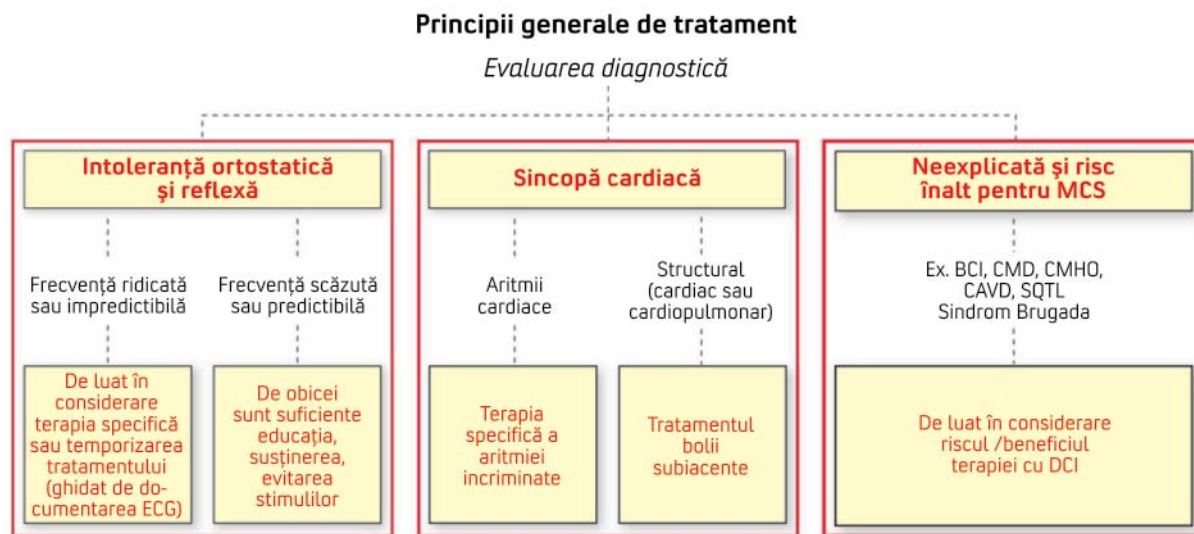
<b>Testul de efort</b>		
<b>Recomandări</b>	<b>Clasă</b>	<b>Nivel</b>
<b>Indicații</b>		
Testul de efort este indicat pacienților cu sincopă în timpul sau imediat după terminarea efortului.	I	C
<b>Criterii diagnostice</b>		
Sincopa secundară blocului AV gradul II și gradul III este confirmată când blocul AV apare în timpul efortului chiar și în absența sincopei. <sup>253-257</sup>	I	C
Sincopa reflexă este confirmată când sincopa este reprodusă imediat după exercițiu, în prezența hipotensiunii severe. <sup>250-252</sup>	I	C
<b>Sfaturi adiționale și perspective clinice</b>		
Nu există date care să susțină efectuarea de rutină a testului de efort la pacienții cu sincopă		

<b>Angiografia coronariană</b>		
<b>Recomandări</b>	<b>Clasă</b>	<b>Nivel</b>
<b>Indicații</b>		
La pacienții cu sincopă, indicațiile pentru angiografia coronariană ar trebui să fie aceleași ca pentru pacienții fără sincopă	IIa	C
<b>Sfaturi adiționale și perspective clinice</b>		
Angiografia singură nu este diagnostică pentru cauza sincopei		

poate apărea în timpul sau imediat după efort. Aceste două situații ar trebui considerate separat. Într-adevăr, sincopa apărută în timpul efortului este probabil secundară cauzelor cardiace (deși unele raportări de cazuri au arătat că poate fi manifestarea unei vasodilatații reflexe exagerate), în timp ce sincopa ce apare după efort are aproape invariabil un mecanism reflex.<sup>250-252</sup> Blocurile AV de gradul II și gradul III induse de tahicardia legată de efort, au localizare distală față de nodul AV<sup>253</sup> și prezic progresia spre blocul AV permanent.<sup>254,255</sup> O ECG de repaus arată frecvent anomalii de conducere intraventriculară,<sup>253,254</sup> dar au fost descrise și cazuri cu ECG de repaus normale.<sup>256,257</sup> Nu există date care să susțină efectuarea unui test de efort la populația generală cu sincopă.

#### 4.2.10 Angiografia coronariană

La pacienții ce se prezintă cu sincopă și boală coronariană obstructivă, intervenția coronariană percutană nu se asociază cu o reducere importantă a reinternărilor pentru sincopă.<sup>258</sup> Angiografia singură nu este diagnostică pentru cauza sincopei. De aceea,



**Figura 8.** Principiile generale de tratament sunt bazate pe stratificarea riscului și indentificarea mecanismelor specifice, atunci când este posibil. BCI = boală coronariană ischemică; CMD = cardiomiopatie dilatativă; CMHO = cardiomiopatie hipertrofică obstructivă; CAVD = cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept; DCI = defibrilator cardiac implantabil; ECG = electrocardiografic; MCS = moarte cardiacă subită; SQTL = sindrom QT lung.

**Tabel 9. Rata estimată de recurență a sincopei în prezența unei cardiostimulator electric permanent în diferite situații clinice (pentru mai multe detalii - a se vedea Date suplimentare – Tabelul 9)**

Diagnostic clinic	Rata estimată de recurență a sincopei la 2 ani, în prezența unei cardiostimulator electric permanent
Sincopa datorată bradicardiei documentate în absența hipotensiunii	Foarte eficientă (5% rată de recurență)
Sincopa datorată bradicardiei documentate, asociată hipotensiunii	Moderat eficientă (5-25% rata de recurență)
Sincopa datorată posibil bradicardiei, asociată hipotensiunii	Eficacitate scăzută (>25% rată de recurență)

cateterismul cardiac ar trebui efectuat în ischemia miocardică sau în infarct cu aceleași indicații cu ale pacienților fără sincopă.

## 5. TRATAMENT

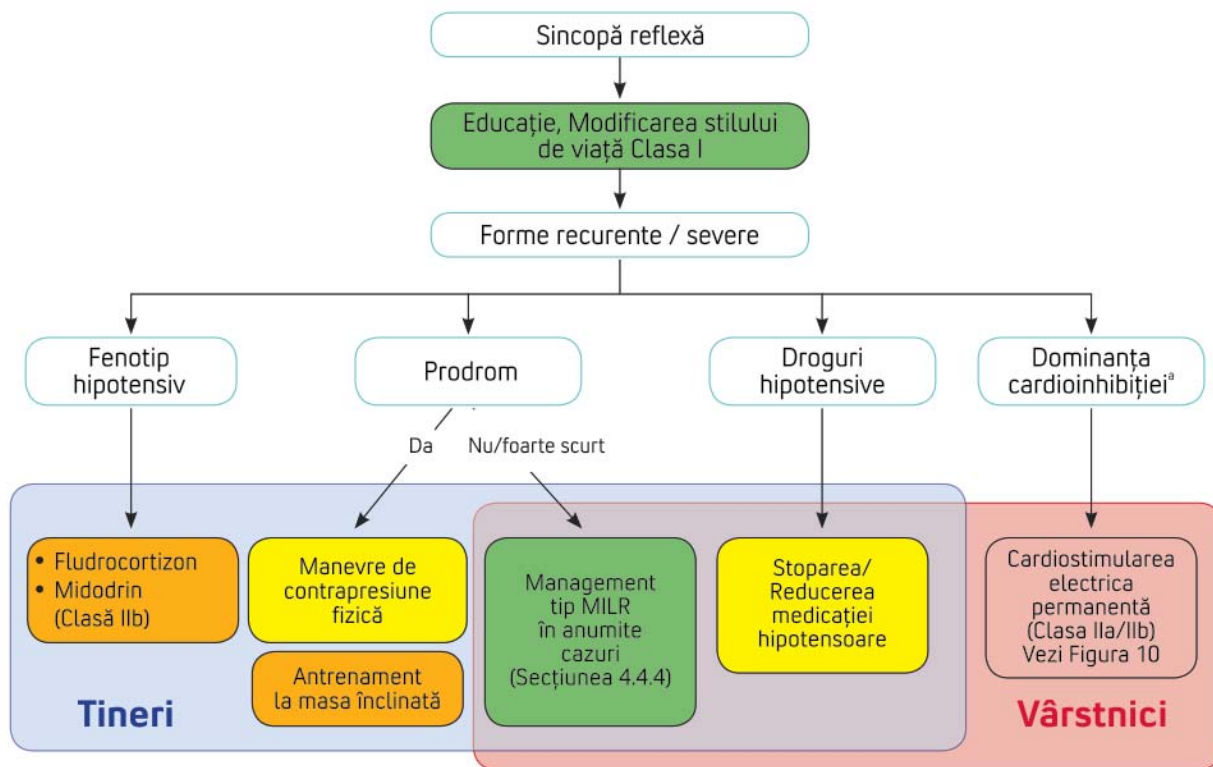
### 5.1 Principii generale de tratament a sincopei

Tratamentul sincopei este în general bazat pe stratificarea riscului și identificarea mecanismelor, când este posibil (Figura 8).

Următoarele trei principii generale ar trebui luate în considerare:

- Eficacitatea terapiei menită să prevină recurența sincopei este mai degrabă determinată de mecanismul sincopei decât de etiologia acesteia. Bradicardia este unul dintre mecanismele frecvente ale sincopei. Cardiostimularea electrică permanentă este terapia cea mai adecvată pentru bradicardie, dar eficacitatea acesteia este limitată în situația în care coexistă și hipotensiunea (vezi Tabelul 9 și Datele Suplimentare Tabelului

- 9). Tratamentul sincopei datorată hipotensiunii reflexe sau HO este mai dificil deoarece terapiile specifice sunt mai puțin eficiente.
- De multe ori, terapia menită să prevină recurența sincopei diferă de cea indicată bolii subiacente. Managementul pacientului cu risc crescut de MCS presupune evaluarea atentă a riscului individual al fiecărui pacient (vezi secțiunea 5.5).
- Recurențele sincopei se reduc adeseori spontan după evaluarea medicală, chiar și în absența unei terapii specifice; în general, sincopa reapare la <50% dintre pacienți în următorii 1-2 ani (vezi Date suplimentare Tabelul 10). Reducerea recurențelor pare a fi mai evidentă la pacienții fără substrat anatomic clar al sincopei, cum ar fi situația sincopei reflexe sau al sincopei fără cauză evidentă. Motivul reducerii recurențelor este necunoscut. Câteva potențiale explicații clinice, statistice și psihologice au fost furnizate, și probabil toate acestea au un rol (vezi Date



**Figura 9.** Algoritm de decizie schematic pentru managementul inițial al sincopei reflexe (bazat pe antecedentele pacientului și teste), conform vârstei, severității sincopei și formei clinice. Pacienții tineri sunt cei cu vârsta <40 ani, iar cei vârstnici >60 ani, cu o suprapunere între 40 și 60 de ani. Severitatea sincopei reflexe este definită în text. Durata prodromului este foarte subiectivă și imprecisă. O valoare ≤5 s diferențiază sincopa de cauză aritmică de sincopa reflexă<sup>49</sup>; la pacienții fără boală structurală o durată >10 s poate distinge sincopa reflexă de sincopa de origine cardiacă.<sup>38</sup> În practică prodromul este absent sau foarte scurt dacă nu permite pacienților destul timp să acționeze, de exemplu să adopte poziția sezândă sau clinostatismul. Categoria „TA scăzută” identifică pacienți cu valori ale TA cronic scăzute (în general, TA sistolică în jurul a 110 mmHg, cu istoric clar de intoleranță ortostatică și sincopă vasovagală). Grupul cu „dominanță cardioinhibitorie” identifică pacienți la care elementele clinice și rezultatele testelor sugerează cardioinhibiția bruscă ca fiind responsabilă pentru sincopă. Un element esențial este lipsa prodromului, așa că, pacienții fără prodrom pot fi încadrați, după analiză, în această categorie. Remarcă:

Suprapunerea între grupuri este posibilă

- În anumite cazuri, cardiostimularea poate fi utilizată la pacienții <40 de ani. Datorită lipsei suficiente de dovezi provenite din studii nu pot fi formulate recomandări.
- În anumite cazuri, fludrocortizonul poate fi utilizat la pacienții >60 ani. Datorită lipsei suficiente de dovezi provenite din studii nu pot fi formulate recomandări.
- Midodrinul poate fi utilizat la orice vârstă, chiar dacă studiile existente sunt efectuate pe pacienți tineri;
- Pacienții fără/ cu prodrom scurt ar trebui investigați în vederea identificării mecanismului sincopei și aplicării terapiei adecvate.
- Uneori implantarea unui MILR ar trebui luată în considerare la pacienții <40 ani.

TA= tensiune arterială; MILR= monitor implantabil de tip loop recorder; SVV= sincopă vasovagală

<sup>a</sup> Spontan sau provocat de masajul de sinus carotidian, testul mesei înclinate sau MILR

Suplimentare, Tabelul 10). Oricare ar fi motivul, posibilitatea ameliorării spontane are o importanță practică majoră pentru tratament, care poate fi amânat în condiții de risc scăzut. Consecința reducerii spontane este că orice terapie pentru prevenția sincopei pare să fie mai eficientă decât este de fapt, ceea ce face ca rezultatele datelor observaționale privind terapia sincopei să fie contestabile în absența unui grup control.

## 5.2 Tratamentul sincopei reflexe

În pofida evoluției benigne, sincopel reflexe recurente și imprevizibile pot produce invaliditate. Elementul esențial al managementului acestor pacienți este terapia non-farmacologică, incluzând educația, modificarea stilului de viață și asigurarea pacientului în ceea ce privește natura benignă a suferinței sale.

Tratamentul adițional poate fi necesar la pacienții cu forme severe, așa cum este definit în secțiunea 2.3 – Instrucțiuni Practice Web, în special: când sincopel

foarte frecvente alterează calitatea vieții; când sincope recurente, fără sau cu un foarte scurt prodrom expun pacientul la risc de traumatism; și când sincopa apare în timpul unei activități cu risc crescut (de exemplu, șofat, utilizarea aparatului mecanic, zbor sau competiții atletice, etc.). Numai 14% din populația cu sincopă reflexă care este redirecționată către centre specializate în sincopă necesită tratament adițional.<sup>186</sup> În general, nu există o terapie clar definită pentru fiecare formă de sincopă reflexă. Cel mai important factor în alegerea terapiei este vârsta. Un algoritm de decizie pentru selecția terapiei specifice vârstei, severității sincopei, și formei clinice a acesteia este sumarizat în Figura 9.

### 5.2.1 Educația și modificarea stilului de viață

Educația și modificarea stilului de viață nu au fost evaluate în studii randomizate, însă există un consens privind implementarea lor ca primă linie terapeutică în toate cazurile. Aici se includ: asigurarea pacientului privind natura benignă a bolii, educația privind conștientizarea și posibila evitare a factorilor și situațiilor declanșatoare (de exemplu, deshidratarea și/sau mediile calde aglomerate) și recunoașterea precoce a simptomelor prodromale: pacientul se așează în șezut/ clinostatism și aplică imediat manevrele fizice de contrapresiune. Dacă este posibil, factorii declanșatori ar trebui abordați direct, cum ar fi suprimarea tusei în cazul sincopei declanșată de tuse, micțiune în poziție șezândă, etc. Aportul crescut de lichide este de asemenea recomandat. A fost propusă suplimentarea dozei de sare la 120 mmol/zi clorură de sodiu.<sup>259</sup> În general, >50% dintre pacienții cu episoade sincopale recurente cu 1 sau 2 ani înaintea evaluării nu mai prezintă sincopă recurentă în următorii 1 sau 2 ani, și, la cei cu recurențe prezente, frecvența sincopelor scade cu 70% comparativ cu perioada precedentă. Eficiența educării și incurajării pacientului este cel mai probabil motiv de scădere a frecvenței sincopei (vezi Date Suplimentare Tabel 10).

Un exemplu de instruire a pacientului poate fi găsit în *Instrucțiuni practice Web secțiunea 9.1: pagină de informare a Societății Europene de Cardiologie pentru pacienții afectați de sincopă reflexă*.

**În pofida lipsei studiilor controlate există un consens clar că educația și modificarea stilului de viață au un impact major în reducerea recurenței sincopei.**

### 5.2.2 Întreruperea/reducerea terapiei hipotensoare

Evitarea agenților care scad tensiunea arterială (de exemplu orice tip de antihipertensiv, nitrați, diuretice, antidepresive neuroleptice sau agoniști dopaminergici) este elementul esențial în prevenția reapariției sincopei. Într-un mic studiu randomizat<sup>260</sup> pe 58 de subiecți (vârsta medie 74 ± 11 ani) cu sincopă reflexă vaso-vagală și diagnosticați cu ajutorul testului mesei înclinate sau MSC, care își administrau în medie 2,5 tablete antihipertensive, întreruperea sau reducerea medicației vasoactive a condus la o reducere a ratei obiectivului primar combinat pentru sincopă, presincopă și reacții adverse de la 50 la 19% (rata riscului 0.37), comparativ cu un grup control ce a continuat terapia hipotensoare pe o perioadă de urmărire de 9 luni. În studiul „Systolic Blood Pressure Intervention Trial”<sup>261</sup> pacienții cu risc cardiovascular crescut care primeau medicație antihipertensivă pentru a reduce TA sistolică la 120 mmHg au avut un risc de sincopă dublu față de grupul control la care TA sistolică țintă a fost de 140 mmHg. Într-un studiu randomizat pe termen scurt<sup>262</sup> realizat pe 32 de pacienți diagnosticați cu SSC, întreruperea medicației vasodilatatoare a redus magnitudinea reflexului vasodilatator indus de MSC.

**Sunt puține dovezi că la pacienții cu TA sistolică țintă de 140 mmHg, întreruperea / reducerea medicației hipotensoare ar reduce frecvența sincopelor în cazul pacienților cu susceptibilitate la hipotensiune. Cercetările ulterioare vor avea probabil un impact puternic asupra încrederii în datele estimate.**

### 5.2.3 Manevrela de contrapresiune fizică

Contrațiile musculare isometrice cresc debitul cardiac și TA în faza iminentă a sincopei reflexe. Trei studii clinice<sup>119,120,263</sup> și un studiu prospectiv multicentric randomizat<sup>121</sup> care au analizat eficacitatea manevrelor de contrapresiune fizică (MFCP) la nivelul membrelor inferioare sau superioare, au arătat că aceste manevre permit pacientului evitarea sau întârzierea pierderii conștienței în majoritatea cazurilor. În studiul „Physical Counterpressure Manoeuvres Trial” (PC-Trial),<sup>121</sup> 223 de pacienți cu vârste cuprinse între 38 ± 15 ani cu sincopă reflexă recurentă și prodrom au fost randomizați în grupul terapiei convenționale și în grupul terapie convențională plus învățarea MFCP. Statistic, rata de supraviețuire fără evenimente recurente a fost mai crescută în grupul MFCP (P=0,018), rezultând într-o reducere a riscului relativ de 39% (95

IC 11-53). Niciun efect advers nu a fost raportat. O limitare a acestei metode terapeutice este că nu poate fi utilizată la pacienții cu prodrom scurt sau absent, și că MFCP sunt mai puțin eficiente la pacienții peste 60 ani.<sup>264</sup> Instrucțiunile privind efectuarea MFCP poate fi găsit în *Instrucțiunile Practice Web secțiunea 9.2.*

**Există dovezi limitate că MFCP sunt eficiente în reducerea recurențelor sincopei la pacienții sub 60 ani cu simptome prodromale greu recunos-cibile.**

#### 5.2.4 Antrenamentul la masa înclinată

La pacienții motivați, tineri, cu sincopă vaso-vagale recurente declanșate de stressul ortostatic, terapia prin perioade prelungite progresiv a posturii forțate în poziție verticală (așa-numitul antrenament la masa înclinată) a fost propusă pentru reducerea recurenței sincopei.<sup>265</sup> În timp ce unele studii sugerează beneficii modeste,<sup>266,267</sup> cele mai multe studii controlate nu raportează efecte semnificative ale antrenamentului la masa înclinată.<sup>268-272</sup> Mai mult, această terapie este îngreunată de complianța scăzută a pacienților la antrenamentul continuu pe o perioadă lungă de timp.

**Sunt suficiente dovezi din multiple studii că antrenamentul la masa înclinată are un efect minim în reducerea recurenței sincopei la pacienții tineri cu simptome prodromale greu recunos-cibile. Este puțin probabil că studiile ulterioare vor avea un impact puternic asupra încrederii în datele estimate.**

#### 5.2.5 Terapia farmacologică

Terapia farmacologică poate fi luată în considerare la pacienții cu sincopă recurentă în ciuda educării pacientului și modificării stilului de viață și a antrenamentului pentru MFCP. Multe medicamente au fost testate în tratamentul sincopei reflexe, majoritatea cu rezultate descurajatoare. În timp ce rezultatele au fost satisfăcătoare în studiile necontrolate sau studii controlate pe termen scurt, câteva trialuri prospective pe termen lung cu grup de control placebo nu au arătat un beneficiu al drogurilor active în comparație cu placebo, cu câteva excepții.

##### 5.3.5.1 Fludrocortisonul

Fludrocortisonul, prin creșterea reabsorbției renale de sodiu și creșterea volumului plasmatic, poate contracara efectul fiziologic al cascadei care conduce la reflexul vasovagal ortostatic.<sup>273</sup> Mecanismul de acțiune poate fi comparat cu cel al infuziei saline, care are

de asemenea efect dovedit în studiile făcute la testul mesei înclinate.<sup>274</sup> Studiul „The Prevention of Syncope Trial (POST) 2”<sup>275</sup> a inclus 210 pacienți tineri (vârstă medie 30 ani) cu valori normal-scăzute ale TA și fără comorbidități, ce au fost randomizați să primească fludrocortison (titrat la o doză de 0.05-0.2 mg odată pe zi) sau placebo. Obiectivul primar a arătat numai o reducere non-semnificativă a sincopei în grupul cu fludrocortison comparativ cu grupul placebo (rata riscului 0.69, 95% IC 0.46-1.03; P=0.069), care a devenit mai semnificativă când analiza a fost restrânsă la pacienții care au ajuns la doza de 0,2 mg/zi la 2 săptămâni. Beneficiul clinic al terapiei cu fludrocortison a fost modest la 12 luni, 44% dintre pacienții din brațul cu fludrocortison au continuat să aibă sincopă, cu o rată doar ușor mai mică decât în brațul placebo, unde rata recurenței sincopei a fost de 60.5%. În același timp, un număr similar de pacienți și-au întrerupt administrarea de fludrocortison datorită efectelor adverse, astfel egalizând rata risc / beneficiu. Fludrocortisonul nu ar trebui administrat la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă. Fludrocortisonul s-a dovedit a fi ineficient într-un mic studiu randomizat dublu orb la copii.<sup>276</sup>

**Sunt dovezi limitate că fludrocortisonul ar putea fi eficient în reducerea recurenței sincopei la pacienții tineri cu valori normal-scăzute ale TA și fără comorbidități. Cercetările ulterioare vor avea probabil un impact puternic asupra încrederii în estimarea efectului.**

##### 5.2.2.2 Alfa-Agoniști

Incapacitatea obținerii vasoconstricției adecvate la nivelul vaselor periferice este comună în sincopa reflexă, de aceea au fost utilizați vasoconstrictorii alfa-agoniști (etilefrina și midodrina). Etilefrina a fost studiată în studii dublu-orb placebo-controlate randomizate.<sup>277</sup> În timpul urmăririi, între pacienții cărora li s-a administrat 25 mg etilefrină de două ori pe zi și pacienții cărora li s-a administrat placebo, nu au existat diferențe privind frecvența sincopelor sau timpul scurs până la reparația sincopei. Midodrinul (de obicei 2.5-10 mg de trei ori pe zi), s-a dovedit eficient în studii mici, dar nu a satisfăcut criteriile studiului clinic pivot. O analiză sistematică recentă a acestor studii<sup>278</sup> a arătat o încredere limitată datorită impreciziei și publicării discrepante. Cele mai frecvente efecte adverse care au dus la întreruperea tratamentului cu midodrină au fost hipertensiunea arterială în clinostatism, reacțiile pilo-motorii și problemele urinare (retenția

urinară, disuria sau urgenturia). Limitarea majoră a midodrinei este administrarea frecventă, care limitează complianța pe termen lung. Per total, datele sugerează ca tratamentul cronic doar cu alfa-agoniști este de uz limitat în sincopa reflexă și că tratamentul pe termen lung nu poate fi recomandat pentru simptome ocazionale.

**Rezultate din multiple studii sunt contradictorii în ceea ce privește eficiența alfa-agoniștilor în reducerea recurenței sincopei la pacienții cu forme ortostatice ale SVV. Studii ulterioare vor avea probabil un impact important asupra încrederii în datele estimate.**

#### 5.2.5.3 Beta-blocantele

S-a presupus ca beta-blocantele diminuează gradul de activare al mecanoreceptorilor ventriculari datorită efectului lor inotrop negativ în sincopa reflexă. Teoria nu a fost susținută de rezultatele trialurilor clinice. Beta-blocantele nu și-au dovedit eficiența în SVV în două studii randomizate dublu-orb.<sup>279,280</sup> Nu există un raționament pentru utilizarea de beta-blocante în alte forme de sincopă. Ar trebui subliniat că beta-blocantele pot agrava bradicardia în SSC.

**Există suficiente dovezi din multiple studii că beta-blocantele nu ar trebui utilizate în reducerea recurenței sincopei. Raportul dintre efectele benefice și efectele adverse este unul echilibrat.**

#### 5.2.5.4 Alte medicamente

Paroxetina, un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, a fost considerată eficientă într-un studiu placebo-controlat, care a inclus pacienți simptomatici dintr-o instituție.<sup>281</sup> Această descoperire nu a fost confirmată în alte studii și nu are la bază un suport experimental. În schimb, studii umane cu diferite subtipuri de antagoniști de receptori de serotonina au demonstrat o scădere a toleranței la înclinare.<sup>1,282</sup> Într-un mic studiu randomizat, benzodiazepina a fost mai eficientă ca metoprololul.<sup>283</sup> Un analog de somatostatina (octreotidul)<sup>284</sup> a fost administrat la câțiva pacienți cu intoleranță ortostatică, dar efectul acestuia nu a putut fi evaluat complet.

#### 5.2.5.5 Terapii nou apărute la subgrupuri specifice

Fenotip cu adenozină scăzută. Într-o serie de cazuri raportate, teofilina pare eficientă la pacienții cu debut brusc al sincopei / presincopei recurente, care au prezentat ca și caracteristici biologice comune niveluri circulante scăzute de adenozină.<sup>285,286</sup> Teofilina

este un antagonist de receptor de adenozină neselectiv care ar putea fi eficientă când se suspicionează că adenozina este implicată în mecanismul sincopei. O comparație între perioadele în care s-a administrat, respectiv nu s-a administrat teofilină, cu monitorizare ECG continua, a arătat ca simptomele dispăreau și numărul de pauze sistolice prelungite a fost redus semnificativ de la o medie de 1.11 per lună pe parcursul celor 13 luni în care pacientul nu a primit tratament la 0 per luna în timpul celor 20 de luni cu tratament cu teofilină.

Fenotip cu norepinefrină scăzută. La pacienții cu SVV ortostatică s-a observat o neconcordanță între activitatea nervoasă simpatică și descărcările de norepinefrină.<sup>287</sup> Inhibitorii transportorilor de norepinefrină (reboxetina și sibutramina) conduc la o creștere selectivă a tonusului simpatic în timpul stress-ului, prin inhibiția recaptării norepinefrinei în sinapsele neuronale simpatice. Într-un studiu încrucișat dublu-orb randomizat, reboxetina și sibutramina blochează sau atenuază reflexul vasovagal din timpul testului la masa înclinată.<sup>288</sup> Într-un studiu clinic prospectiv deschis, pe 7 pacienți simptomatici care nu răspunseseră la niciun tratament anterior, prin administrarea sibutraminei s-a reușit supresia a 94% din episoadele sincopale la un interval de 6 luni.<sup>289</sup>

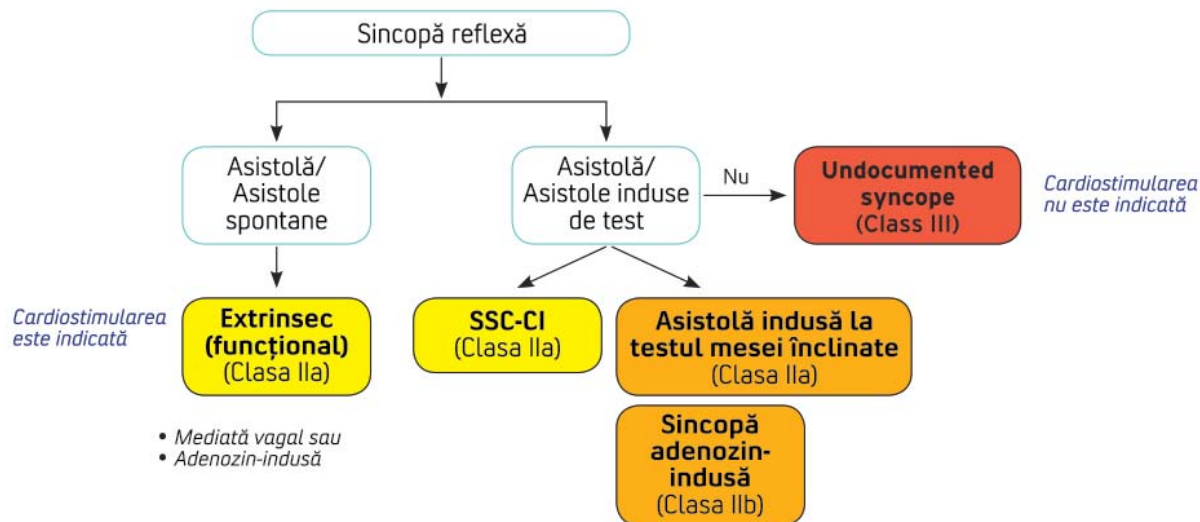
#### Ablația plexului ganglionar

În unele studii observaționale și caz-control a fost raportat ca ablația prin radiofrecvență a ganglionului vagal localizat foarte aproape de nodul sinusal și atrio-ventricular abolește impulsul vagal eferent din timpul SVV.<sup>290,291</sup> Având în vedere raționamentul discutabil, numărul redus de subiecți, documentarea deficitară a rezultatelor pe parcursul urmăririi, riscurile procedurale și lipsa grupurilor control, dovezile actuale sunt insuficiente pentru confirmarea eficacității ablației ganglionului vagal.

#### 5.2.6 Cardiostimularea

Terapia prin cardiostimulare electrică permanentă poate fi eficientă dacă asistola este caracteristica dominantă a sincopei reflexe. Stabilirea unei relații între simptome și bradicardie ar trebui să fie ținta evaluării clinice a pacienților cu sincopă și ECG de bază normal. Eficacitatea cardiostimulării depinde de situația clinică. Un tabel comparativ al rezultatelor în diferite situații clinice este prezentat în *Date Suplimentare Tabelul 9*. Figura 10 sumarizează recomandările indicațiilor de cardiostimulare.





**Figura 10.** Indicații de cardiostimulare la pacienții cu sincopă reflexă. SSC-CI = sindrom de sinus carotidian cardioinhibitor.

#### 5.2.6.1 Dovezi provenite din trialuri în sincopa reflexă / suspiciunea de sincopă reflexă și asistola documentată electrocardiografic

În 2 studii observaționale, cardiostimularea a redus rata sincopelor la pacienții cu asistolă documentată de la 92 la 184 la 83%,<sup>200</sup> dar nu a prevenit toate evenimentele sincopale. În studiul randomizat dublu-orb „Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE)-3”,<sup>185</sup> 77 de pacienți care au avut documentate prin MILR asistolă, sincopă cu  $\geq 3$  s sau  $\geq 6$  s, au fost randomizați să primească un cardiostimulator implantabil bicameral cu algoritm de tipul „rate drop response” sau doar cu capacitate de sensing. Pe parcursul urmăririi, rata estimată de recurență a sincopelor la 2 ani a fost de 57% la pacienții fără cardiostimulare și de 25% la pacienții cu cardiostimulare ( $P=0,039$ ). Riscul de recurență a fost redus cu 57%. În subgrupul MILR al studiului multicentric „Syncope Unit Project (SUP) 2”,<sup>292</sup> rata estimată de recurență în prezența cardiostimulării a fost de 11% la 1 an, 24% la 2 ani și 24% la 3 ani, rate semnificativ reduse comparativ cu rata sincopelor în grupul control al pacienților fără cardiostimulare.

Dovezile de mai sus susțin recomandarea de clasă IIa.

**Există deja suficiente dovezi că stimularea cardiacă electrică permanentă bicamerală ar trebui luată în considerare pentru reducerea recurenței sincopelor când există o corelație între simpto-**

#### me și ECG la pacienții $\geq 40$ ani ce prezintă caracteristicile clinice întâlnite la pacienții din studiile ISSUE.

##### 5.2.6.2 Dovezi din studii la pacienții cu sindrom de sinus carotidian

Dovezile care susțin beneficiul cardiostimulării la pacienții afectați de SSC de tip cardioinhibitor sunt limitate la câteva mici trialuri controlate și câteva studii observaționale retrospective. Într-o analiză<sup>293</sup> incluzând 12 studii cu un total de 601 pacienți cardiostimulați și 305 pacienți fără cardiostimulare, rata de recurență a sincopelor a fost mai mare la pacienții netratați, între 20-60%. Într-o metaanaliză a 3 studii<sup>293</sup> ce a inclus un grup-control format din pacienți fără cardiostimulare, sincopa a reapărut la 9% din cei 85 de pacienți cardiostimulați și la 38% din cei 91 de pacienți din grupul control (risc relativ 0,24, 95% IC 0,12-0,48). Într-un registru ce a cuprins 169 de pacienți cardiostimulați, rata estimată a recurenței sincopelor a fost de 7% la 1 an, 16% la 3 ani și 20% la 5 ani.<sup>90</sup> În subgrupul SSC al studiului multicentric SUP 2,<sup>292</sup> rata estimată a recurenței sincopelor la pacienții cardiostimulați a fost de 9% la 1 an, 18% la 2 ani și 20% la 3 ani, rate semnificativ mai mici decât ratele corespunzătoare din grupul de control netratat, unde procentajele au fost de 21%, 33%, respectiv 43%. Având în vedere rezultatul similar la pacienții cu pauze cardiace spontane reflexe și la cei cu SSC, recomandarea de cardiostimulare pentru pacienții cu SSC a fost subclasată de la clasa I (Ghidurile ESC pentru cardiostimulare din 2013/294) la clasa IIa.

**În pofida lipsei unor trialuri clinice randomizate mari, sunt suficiente dovezi că stimularea cardiacă bicamerală ar trebui luată în considerare în vederea reducerii recurenței sincopei la pacienții afectați de SSC de tip cardioinhibitor.**

Doă variable sunt bine cunoscute ca influențând negativ eficacitatea cardiostimulării în SSC: formele mixte<sup>93,98</sup> (vezi *Instrucțiuni Practice Web secțiunea 5*) și asocierea cu răspuns pozitiv la testul mesei înclinate. Pacienții cu răspuns pozitiv la testul mesei înclinate au un risc de 3 ori mai mare de sincopă recurentă după cardiostimularea bicamerală în comparație cu cei cu răspuns negativ<sup>293,295</sup>; astfel, când testul la masa înclinată este pozitiv, cardiostimularea ar trebui recomandată cu precauție.

**5.2.6.3 Dovezi din trialuri la pacienții cu sincopă vasovagală indusă la testul mesei înclinate**

Eficacitatea cardiostimulării la pacienții cu SVV indusă la testul mesei înclinate a fost studiat în 5 TCR multicentrice.<sup>296-300</sup> Rezultatul acestor studii a fost analiza a 318 pacienți urmăriți; recurența sincopei s-a observat la 31% din pacienții cardiostimulați și la 44% din pacienții fără cardiostimulare ( $P < 0,001$ ). O metaanaliză a acestor studii a arătat o reducere non-semnificativă, de 17% a sincopei în studiile dublu orb față de 84% reducere în studiile în care pacienții din grupul control nu au fost cardiostimulați.<sup>301</sup> În general, cardiostimularea a fost ineficientă în trialurile care au înrolat pacienți fără asistolă ca răspuns la testul mesei înclinate.<sup>299,300</sup> Toate aceste studii au limitări, și o comparație directă este dificilă deoarece există diferențe semnificative în designul studiilor în ceea ce privește selecția pacienților. Per total, în sincopa vasovagală tipică, cardiostimularea pare a avea efecte reduse.

Raționamentul eficacității cardiostimulării este că reflexul cardioinhibitor este dominant la unii pacienți, dar pe de altă parte cardiostimularea nu are niciun rol în prevenția vasodilatației și hipotensiunii. Într-un substudiu al trialului ISSUE-3,<sup>302</sup> asistola în timpul testului mesei înclinate a anticipat evenimente similare de tip asistolă observate la monitorizarea de tip MILR și corelate cu sincopă, cu o valoare predictivă de 86%. În subgrupul mesei înclinate din studiul SUP 2,<sup>292</sup> printre 38 de pacienți cu dominanță cardioinhibitorie (cu pauza sistolică medie de  $22 \pm 16$  s), rata estimată de recurență a sincopei la pacienții cardiostimulați a fost de 3% la 1 an, 17% la 2 ani și 23% la 3 ani; aceste cifre au fost semnificativ mai scăzute față de ratele observate

la pacienții fără cardiostimulare, și similare cu cele observate la pacienții cu SSC sau cu asistolă documentată ECG. Într-un TCR încrucișat multicentric recent pe 46 de pacienți >40 ani cu SVV recurentă severă de tip cardioinhibitor (>5 episoade pe parcursul vieții)<sup>303</sup>, pe o perioadă de urmărire de 24 de luni, sincopa a reapărut la 4 (9%) dintre pacienții cu cardiostimulare bicamerală cu algoritm de tip „closed-loop stimulation”, în comparație cu reapariția la 21 (46%) dintre pacienții cu funcția de cardiostimulare anulată ( $P = 0,0001$ ).

Monitorizarea video a testului mesei înclinate<sup>205</sup> a arătat recent ca la pacienții cu asistolă aceasta a apărut cu 3 s înainte de sincopă sau mai tarziu la o treime din pacienți la care cardioinhibiția a apărut prea tarziu pentru a putea fi considerată cauza primară a sincopei; în celelalte două treimi din cazuri, răspunsul de tip asistolă trebuie să fi fost cauzat de cardioinhibiție sau de o combinație între cardioinhibiție și vasodepresie.

Prezentarea clinică este probabil la fel de importantă ca și răspunsul pozitiv la testul mesei înclinate în ceea ce privește selecția pacienților care pot beneficia de cardiostimulare. Populația studiului SUP 2 a fost caracterizată de vârstă medie avansată, sincopă recurentă apărută la vârstă medie / înaintată și traumatisme repetate, probabil datorită apariției bruște, fără prodrom.<sup>292</sup>

**Datorită rezultatelor contrastante a studiilor randomizate, beneficiul estimat al cardiostimulării bicamerale la pacienții cu răspuns cardioinhibitor la testul mesei înclinate este redus. Opiniile experților sunt divergente. Studiile ulterioare vor avea probabil un impact puternic asupra recomandărilor. În schimb, există deja un consens în ceea ce privește faptul că stimularea cardiacă la pacienții cu răspuns de tip non-cardioinhibitor la testul mesei înclinate nu este indicată și alte teste (de exemplu MILR) sunt menite să documenteze mecanismul reflexului spontan.**

**5.2.6.4 Dovezi din trialuri la pacienții cu sincopă adenzin-indusă**

Sub acest termen, definit ca o formă atipică de sincopă reflexă în Tabelul 3, sunt incluse diferite condiții clinice care implică un presupus rol al adenzinei în geneza sincopei în general.

O entitate clinică nouă denumită bloc AV idiopatic a fost recent descrisă la pacienții cu istoric îndelungat al sincopei și la care blocul AV paroxistic ar putea fi înregistrat în momentul apariției sincopei.<sup>5</sup> Acești pacienți au un cord normal fără tulburări de conducere

Tratamentul sincopei reflexe		
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Educație și modificarea stilului de viață</b>		
Explicarea diagnosticului, reasigurarea pacientului, explicarea riscului de recurență și a necesității de a evita factorii și situațiile declanșatoare sunt indicate la toți pacienții. Date <i>Suplimentare Tabelul 10</i>	I	B
<b>Întreruperea/ reducerea medicației hipotensive</b>		
Modificarea sau întreruperea medicației hipotensive ar trebui luată în considerare la pacienții cu sincopă vasodepresoare, dacă este posibil. <sup>260-262</sup>	IIa	B
<b>Manevre fizice</b>		
MFCP izometrice ar trebui luate în considerare la pacienții cu prodrom <60 ani. <sup>119-121,263,264</sup>	IIa	B
Antrenamentul la masa înclinată poate fi luat în considerare pentru educarea pacienților tineri. <sup>265-272</sup>	IIb	B
<b>Terapia farmacologică</b>		
Fludrocortisonul poate fi luat în considerare la pacienții tineri cu SVV ortostatică, cu valori scăzut-normale ale TA și în absența contraindicațiilor. <sup>275</sup>	IIIb	B
Midodrina poate fi luat în considerare la pacienții cu SVV ortostatică. <sup>278</sup>	IIIb	B
Medicația beta-blocantă nu este indicată. <sup>279,280</sup>	III	A
<b>Cardiostimularea</b>		
Cardiostimularea ar trebui luată în considerare pentru a reduce riscul de recurență al sincopei la pacienții >40 ani, cu asistolă documentată simptomatică >3 s sau asistolă >6 s datorată unei pauze sinusale, bloc AV sau combinației celor două. <sup>184,185,2200,292</sup>	IIa	B
Cardiostimularea ar trebui luată în considerare pentru reducerea recurenței sincopei la pacienții >40 ani cu sindrom de sinus carotidian de tip cardioinhibitor, cu recurențe impredecibile și frecvențe ale sincopei. <sup>90,292,293</sup>	IIa	B
Cardiostimularea poate fi luată în considerare pentru reducerea ratei de recurență a sincopei la pacienții cu asistolă la testul mesei înclinate, care au >40 ani și sincopă impredecibile frecvente. <sup>292,297,298,303</sup>	IIIb	B
Cardiostimularea poate fi luată în considerare pentru reducerea recurenței sincopelor la pacienții cu caracteristici clinice de sincopă adenosin-indusă. <sup>5,227,286</sup>	IIIb	B
Cardiostimularea nu este indicată în absența unui reflex cardioinhibitor documentat. <sup>299,300</sup>	III	B
<b>Recomandări adiționale și perspective clinice</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• În general, nicio terapie nu poate preveni complet recurența sincopei pe termen lung. O scădere a recurenței sincopei este un scop rezonabil al terapiei.</li> <li>• Faptul ca stimularea cardiacă poate fi eficientă, nu înseamnă că este întotdeauna necesară. Trebuie subliniat că decizia de a implanta un cardiostimulator trebuie să fie luată în contextul clinic al unei afecțiuni benigne care afectează frecvent pacienții tineri. Astfel, cardiostimularea ar trebui limitată la populații reduse de pacienți atent selectați de sincopa reflexă severă. Pacienții adecvați pentru cardiostimulare sunt vârstnicii cu un istoric de sincopă recurentă care a apărut la vârstă medie/înaintată, cu multiple traumatisme, probabil datorate lipsei prodromului. Recurența sincopei este de așteptat la o mică parte a pacienților, în ciuda cardiostimulării.</li> <li>• Răspunsul la testul mesei înclinate este cel mai fidel predictor al eficienței cardiostimulării. Pacienții cu răspuns negativ la acest test vor avea un risc de recurență al sincopei la fel de mic ca pacienții cardiostimulați pentru bloc AV intrinsec. Studii ulterioare nu vor influența, cel mai probabil, încrederea în efectul estimat. Dimpotrivă, pacienții cu test pozitiv vor avea un risc mai mare de recurență al sincopei, cu un interval de încredere larg, ceea ce face nesigură orice estimare a beneficiului cardiostimulării. Studii suplimentare sunt necesare.</li> </ul>		
<small>AV = atrioventricular; MFCP = manevre fizice de contrapresiune; SVV = sincopa vasovagală; TA = tensiune arterială;  <sup>a</sup>Clasă de recomandare;  <sup>b</sup>Nivel de evidență.</small>		

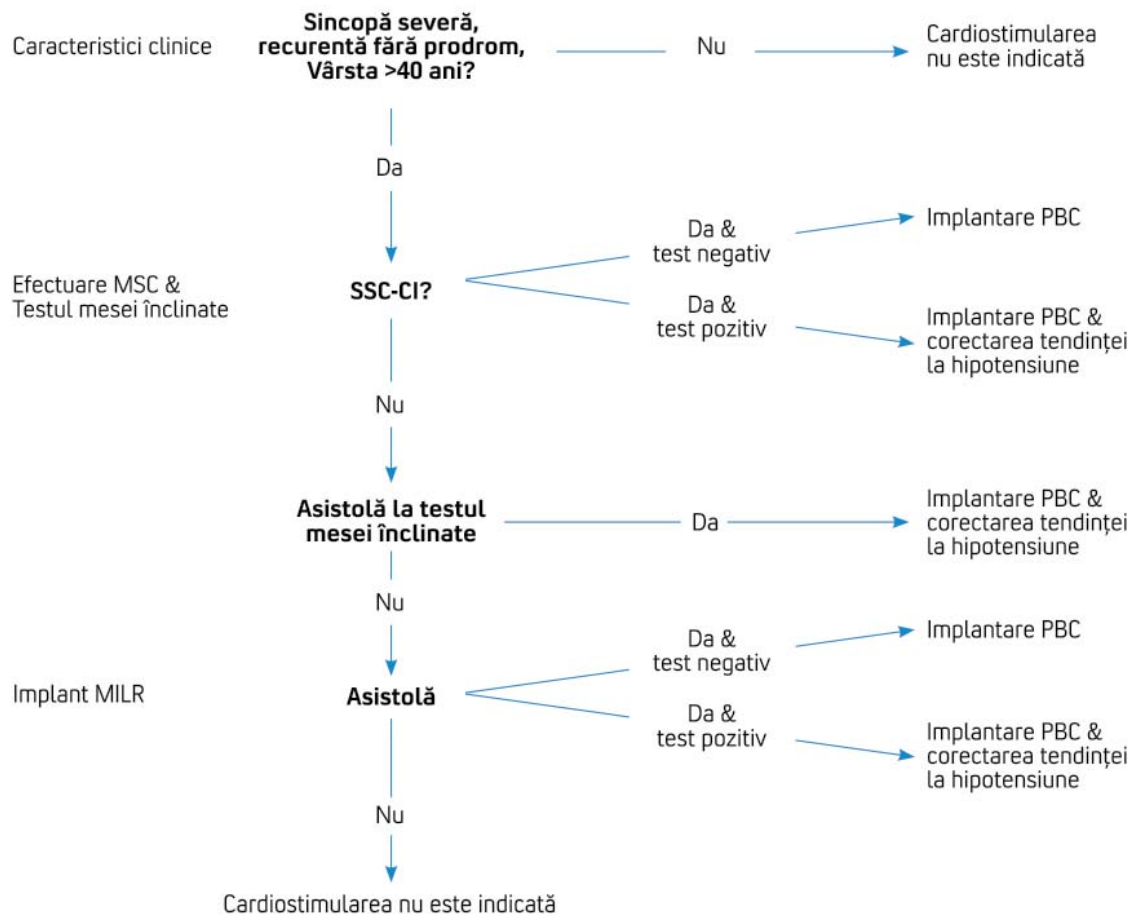
pe ECG sau la SEF; pacienții au un nivel foarte redus de adenosină la nivel plasmatic și o rată crescută de inducere a blocului total tranzitor în timpul injectării adozinei. Nu a fost observată recurența sincopei după cardiostimulare la urmărirea pe perioade foarte lungi de timp, și nu au fost înregistrate perioade de bloc atrioventricular permanent.

Similar, entitatea de „sincopă cu nivel redus al adozinei” a fost recent descrisă la pacienții clasificați cu sincopă de cauză necunoscută cu debut brusc, fără prodrom, cord normal și ECG normal. Caracteristi-

cile clinice, de laborator și biologice ale acestor pacienți sunt similare cu cele observate la pacienții cu bloc AV paroxistic idiopatic. Spre deosebire de SVV, testul mesei înclinate este de obicei negativ.<sup>4,226</sup> Nu a fost observată recurența sincopei după cardiostimulare la 10 pacienți care au avut documentată ECG asistola prin pauză sinusală sau bloc AV.<sup>286</sup>

Într-un mic trial multicentric pe 80 de pacienți de vârstă înaintată cu sincopă de cauză inexplicabilă și impredecibilă, cu răspuns pozitiv la injectarea intravenoasă a unui bolus de 20 mg de ATF, cardiostimularea

**Cardiostimularea în sincopa reflexă: algoritm de decizie**



**Figura 11.** Algoritm de decizie pentru cardiostimulare la pacienții cu sincopă reflexă. MILR = monitor implantabil tip loop recorder; MSC = masaj de sinus carotidian; PBC = pacemaker bicameral; SSC-CI = sindrom de sinus carotidian cardioinhibitor.

bicamerală a redus semnificativ rata de recurență a sincopei la 2 ani de la 69% în grupul control la 23% în grupul activ.

**Există puține dovezi care sa arate ca stimularea cardiacă bicamerală este utilă în reducerea recurențelor sincopei la pacienții cu caracteristici clinice ale sincopei adenzin-induse. Documentarea unei posibile bradiaritmii în sincopa spontană rămâne criteriul preferat de eligibilitate pentru cardiostimulare.**

**5.2.6.5 Alegerea modului de cardiostimulare**

În SSC, câteva mici studii<sup>304,305</sup> și un registru<sup>306</sup> au arătat că stimularea cardiacă bicamerală este mai adecvată decât cardiostimularea unicamerală ventri-

culară în contracararea scăderii TA în timpul MSC și în prevenirea recurenței simptomelor. Chiar dacă există puține dovezi, cardiostimularea bicamerală este preferată în practica clinică.

La pacienții cu SVV, cardiostimularea bicamerală a fost folosită mai ales cu algoritmul „rate drop response”, care instituie stimulare bicamerală cu frecvență rapidă dacă este detectată o scădere bruscă a FC. O comparație între algoritmul „closed-loop stimulation” și cardiostimularea bicamerală convențională a fost efectuată prin intermediul a două mici studii cu design încrucișat; aceste studii au arătat scăderea recurenței sincopei odată cu activarea algoritmului „closed-loop stimulation”, atât în timpul testului repetat la masa înclinată<sup>307</sup> cât și pe parcursul celor 18 luni de urmărire.<sup>308</sup>

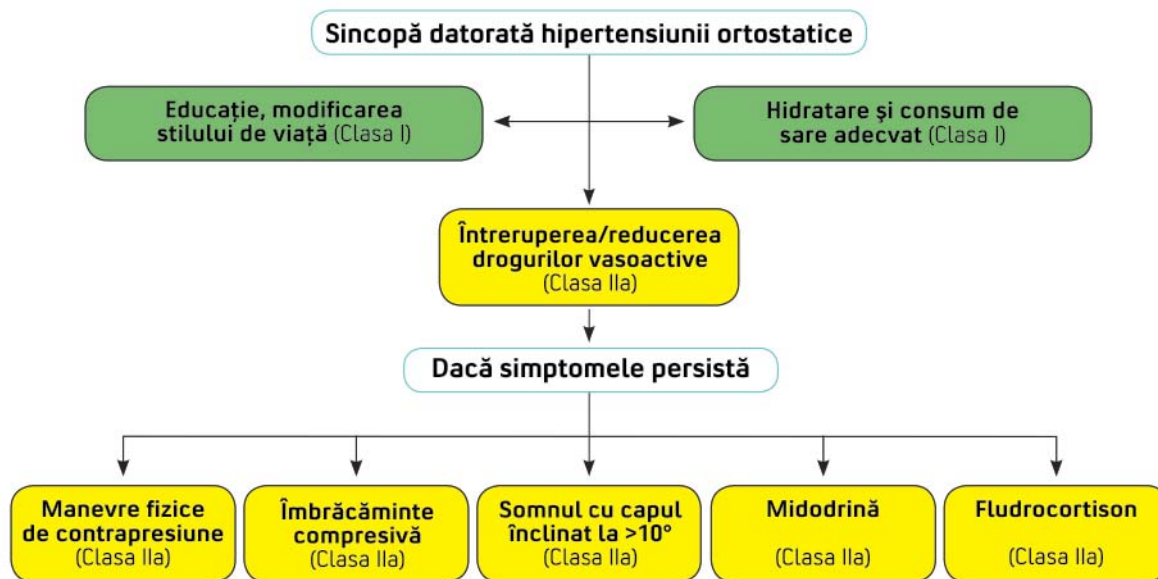


Figura 12. Ghid schematic practic pentru tratamentul hipotensiunii ortostatice.

#### 5.2.6.6 Selecția pacienților pentru cardiostimulare și algoritmul propus

Faptul că stimularea cardiacă este eficientă nu înseamnă că este întotdeauna necesară. La pacienții cu sincopă reflexă cardiostimularea ar trebui să fie ultima alternativă și ar trebui luată în calcul la pacienți atent selectați, de exemplu la cei  $\geq 40$  ani (mai ales  $> 60$  ani), afectați de forme severe sau de sincopă reflexă cu recurențe frecvente asociate unui risc mare de traumatism, datorat adesea absenței prodromului.<sup>186</sup> În timp ce există un scepticism în creștere privind acuratețea diagnosticului sincopei prin testul la masa înclinată, noi dovezi susțin rolul acestui test pentru aprecierea susceptibilității la hipotensiune,<sup>132</sup> caracteristică ce poate fi luată în considerare pentru a identifica pacienții cu răspuns hipotensiv asociat, pacienți care puțin probabil vor răspunde la terapia prin cardiostimulare. (vezi secțiunea 4.2.2.2). Într-o meta-analiză<sup>309</sup> a patru studii pe pacienți cu sincopă reflexă cu asistolă documentată la MILR, rata de recurență a sincopei la 3 ani a fost de 2% (95% IC  $\pm 4\%$ ) la pacienții cu rezultat negativ la testul mesei înclinate și de 33% (95% IC  $\pm 20\%$ ) la pacienții cu rezultat pozitiv la testul mesei înclinate; un rezultat pozitiv la acest test a fost singurul predictor semnificativ al recurenței sincopei, cu un risc relativ de 4.3. Pacienții cu predispoziție la hipotensiune necesită măsuri menite să contracareze predispoziția hipotensivă ca și măsuri suplimentare adăugate cardiostimulării, de exemplu întreruperea / reducerea medicației hipotensive și administrarea fludrocortisonului sau midodrinei.

Algoritmul prezentat în Figura 11 a fost recent validat într-un studiu multicentric, care a arătat o rată scăzută de recurență a sincopei la pacienții cu stimularea cardiacă: 9% la 1 an și 15% la 2 ani, cifre semnificativ mai mici decât 22%, respectiv 37% la pacienții fără cardiostimulare.<sup>186</sup>

### 5.3 Tratamentul sindroamelor de hipotensiune ortostatică și intoleranță ortostatică

Strategiile de management pentru HO sunt sumarizate în Figura 12.

#### 5.3.1 Educația pacientului și măsuri de modificare a stilului de viață

Educația pacientului privind natura condiției sale și recomandările privind stilul de viață, subliniate în secțiunea 5.2.1, pot îmbunătăți semnificativ simptomatologia sindroamele ortostatice, chiar dacă creșterea TA este relativ mică (10-15 mmHg); creșterea TA în ortostatism până în zona autoreglării poate îmbunătăți substanțial statusul funcțional. Măsurarea ambulatorie a TA poate fi de ajutor în identificarea pattern-urilor diurne anormale. Aceste înregistrări pot de asemenea ajuta la identificarea hipertensiunii în clinostatism sau hipertensiunii cu apariție predominant nocturnă la pacienții sub terapie.

#### 5.3.2 Hidratarea adecvată și aportul de sare

Expansiunea volumului extracelular este un scop important. În absența hipertensiunii, pacienții ar trebui educați să aibă un aport suficient de sare și apă, ținta fiind de 2-3 L fluide/zi și 10 g de clorură de so-

diu.<sup>310</sup> Ingestia rapidă de apă rece a fost raportată ca fiind eficace în combaterea intoleranței ortostatice și hipotensiunii postprandiale.<sup>311</sup>

### **5.3.3 Întreruperea/reducerea drogurilor vasoactive**

Câteva studii care au evaluat asocierea de medicamente vasoactive (de exemplu, agenți antihipertensivi, nitrați, diuretice, antidepressive neuroleptice, sau agonști de dopamină) cu HO și cădere de la același nivel, au avut rezultate contrastante.<sup>312</sup> Indiferent de studiu, medicația antihipertensivă agresivă a crescut riscul de HO. Terapia antihipertensivă agresivă poate fi definită ca doze crescute de antihipertensive, un număr crescut de droguri antihipertensive, sau scăderea TA la o țintă terapeutică <140/90 mmHg. Numărul total de medicamente care scad TA<sup>313</sup> sau utilizarea a trei sau mai multe droguri antihipertensive pot fi predictorii importanți ai HO.<sup>314</sup> Inhibitorii enzimelor de conversie a angiotensinei, antagoniștii receptorilor de angiotensină și blocanții de canale de calciu sunt mai rar asociați cu HO, în comparație cu beta-blocantele sau diureticele tiazidice.<sup>315-318</sup>

**Principala strategie terapeutică în insuficiența drog-indusă a sistemului autonom este eliminarea agenților incriminați. Nivelul de evidență este mediu. Viitoare TCR pe termen lung vor avea probabil un impact puternic în determinarea raportului risc-beneficiu în ceea ce privește întreruperea medicației incriminate.**

### **5.3.4 Manevrela fizice de contrapresiune**

MFCP precum încrucișarea membrelor inferioare și ghemuirea, ar trebui încurajate la pacienții care le pot efectua și care au simptome prodromale.<sup>319</sup>

### **5.3.5 Centuri abdominale sau și ciorapi elastici**

Staza venoasă gravitațională poate fi tratată la pacienții în vârstă cu centuri abdominale sau ciorapi elastici.<sup>23,320,321</sup>

### **5.3.6 Somnul cu capul înclinat**

Somnul cu capul ridicat față de nivelul patului (>10 grade), previne poliuria nocturnă, menține o distribuție mai favorabilă a fluidelor la nivelul organismului și ameliorează hipertensiunea nocturnă.<sup>104,322,323</sup>

### **5.3.7 Midodrina**

Alfa-agonistul midodrină este un medicament care adăugat medicației de primă linie, aduce beneficii pacienților cu insuficiență cronică a sistemului autonom. Nu poate fi privit ca un remediu universal, și nu este

eficace la toți pacienții, dar la unii pacienți are rezultatele așteptate. Nu există dubii că midodrina crește TA în orto- și clinostatism și ameliorează simptomele HO. Midodrina (2.5-10 mg t.d.z.) și-a demonstrat eficacitatea în 3 trialuri randomizate cu grup control placebo.<sup>324-326</sup>

**Efectele benefice ale midodrinei depășesc efectele adverse. Nivelul de evidență este mediu și cercetări ulterioare vor avea probabil un impact important asupra estimării beneficiului.**

### **5.3.8 Fludrocortisonul**

Fludrocortisonul (0.1-0.3 mg o dată/zi) este un mineralocorticoid care stimulează retenția renală de sodiu și ajută la expansiunea volumului plasmatic.<sup>327</sup> Dovezile în favoarea fludrocortisonului provin din două mici studii observaționale (care au inclus și testarea somnului cu capul înclinat) și un trial dublu-orb pe 60 de pacienți; studiile observaționale au evidențiat un beneficiu hemodinamic, iar trialul a demonstrat că pacienții tratați cu fludrocortison au fost mai puțin simptomatici, cu TA mai crescute.<sup>322,327,328</sup>

**Efectul benefic al fludrocortisonului depășește efectele adverse. Nivelul de evidență este mediu și cercetările ulterioare vor avea probabil un impact puternic asupra încrederii în estimarea beneficiului.**

### **5.3.9 Terapii adiționale**

Terapiile adiționale, mai puțin frecvent utilizate, în monoterapie sau în combinație cu alte terapii, includ desmopresina la pacienții cu poliurie nocturnă, octreotidul în hipotensiunea postprandială, eritropoetina în anemie, piridostigmina, folosirea bastoanelor, mesele frecvente în cantitate mică, antrenarea prin exerciții a mușchilor de la nivelul membrelor inferioare și de la nivelul abdomenului, în special prin înot. Eficacitatea acestora nu este stabilită.<sup>104</sup>

### **5.3.10 Noi terapii farmacologice la subgrupuri specifice de pacienți**

Droxidopa, un precursor al norepinefrinei, este un alfa/beta-agonist central și periferic aprobat de „US Food and Drug Administration” pentru tratamentul HO neurogene simptomatice. Droxidopa a fost recent studiată în tratamentul HO neurogene în 4 TCR pe termen scurt<sup>329-332</sup> pe 485 de pacienți. Acestea au arătat o creștere ușoară a TA sistolice în ortostatism și o ameliorare a simptomatologiei comparativ cu grupul placebo, fiind luați în calcul câțiva itemi ai calitatii

<b>Tratamentul hipotensiunii ortostatice</b>		
<b>Recomandări</b>	<b>Clasă<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>
Explicarea diagnosticului, reasigurarea pacientului, explicarea riscului de recurență și a necesității de a evita factorii și situațiile declanșatoare sunt indicate la toți pacienții.	<b>I</b>	<b>C</b>
Hidratarea adecvată și ingestia de sare sunt indicate. <sup>310,311</sup>	<b>I</b>	<b>C</b>
Modificarea sau întreruperea medicației hipotensive ar trebui luată în considerare <sup>312-318</sup>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
MFCP izometrice ar trebui luate în considerare. <sup>319</sup>	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Centurile abdominale și/sau ciorapii elastici ar trebui luați în considerare pentru reducerea stazei venoase. <sup>23,320,321</sup>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Somnul cu capul înclinat (>10 grade) ar trebui luat în considerare pentru creșterea volumului plasmatic. <sup>104,322,323</sup>	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Midodrina ar trebui luată în considerare dacă simptomele persistă. <sup>324-326</sup>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Fludrocortisonul ar trebui luat în considerare dacă simptomele persistă. <sup>322,327,328</sup>	<b>IIa</b>	<b>C</b>
<b>Recomandări adiționale și perspective clinice</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La subiecții diagnosticați cu HO și factori de risc pentru cădere de la același nivel, tratamentul hipotensiv agresiv ar trebui evitat, ținta terapeutică a TA sistolice la acești pacienți ar trebui revizuită la o valoare de 140-150 mmHg și întreruperea medicației hipotensive ar trebui luată în considerare.</li> <li>• Agenții hipotensivi (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor de angiotensină, blocanții de canale de calciu) ar trebui de preferință administrați, în special la pacienții cu risc mare de cădere, diureticele și beta-blocantele fiind asociate cu HO și cădere de la acești nivel, și fiind de evitat la pacienții aflați la risc.</li> </ul>		
HO = hipotensiune ortostatică; MFCP = manevre fizice de contrapresiune; TA = tensiune arterială.		
<sup>a</sup> Clasă de recomandare;		
<sup>b</sup> Nivel de evidență.		

vieții după 2 săptămâni de tratament; acest beneficiu nu a mai fost observat după 8 săptămâni.<sup>333</sup> Astfel, dovezile curente sunt insuficiente pentru a confirma eficacitatea droxidopa pentru uzul pe termen lung.

#### 5.4 Aritmiile cardiace drept cauză primară a sincopei

##### 5.4.1 Sincopa datorată tulburărilor de conducere intrinseci sinoatriale sau atrioventriculare

Strategiile actuale de management la pacienții cu sincopă datorată bradicardiei intrinseci sunt summarize în Figura 13.

###### 5.4.1.1 Boala de nod sinusal

În general, cardiostimularea este indicată și a fost dovedită ca fiind eficace în boala de nod sinusal când sincopa a fost cauzată de pauze sinusale sau blocuri sinoatriale intermitente, documentate ECG în timpul sincopei.<sup>334-338</sup>

Una din situațiile frecvente este pauza sinusală prelungită ce apare după terminarea unui episod de tahicardie, în sindromul bradi-tahicardic, pauză datorată timpului anormal de crescut necesar pentru reluarea automatismului nodului sinusal afectat. Cardiostimularea electrică permanentă nu afectează rata de supraviețuire.

**Când există o corelație între simptome și ECG, este general consimțit că stimularea cardiacă este eficientă și duce la ameliorarea simptomelor.**

În absența situațiilor de mai sus, în ciuda cardiostimulării adecvate, sincopa reappare la aproximativ 15-

28% din pacienți la 5 ani<sup>339-341</sup> (vezi *Date suplimentare Tabel 9*). Aceasta se datorează asocierii frecvente a mecanismului reflexului vasodepresor cu boala de nod sinusal. La pacienții cu boală de nod sinusal și sincopă, hipersensibilitatea sinusului carotidian și răspunsul pozitiv la testul mesei înclinate, sunt prezente la ≤50% din pacienți. Astfel, o susceptibilitate crescută la bradicardia / hipotensiunea mediată neural este adesea cauza sincopei<sup>135,136</sup> Un mecanism reflex al sincopei se asociază cu evoluția naturală imprevedibilă a recurenței sincopei. Medicii ar trebui să fie conștienți că eficacitatea terapiei nu este bine documentată în astfel de cazuri. Din perspectivă practică, cardiostimularea pare a fi o soluție rezonabilă pentru pacienții afectați de boala de nod sinusal care au avut o pauză ventriculară asimptomatică >3 s (cu excepția persoanelor tinere, antrenate, în timpul somnului și a pacienților aflați sub medicație), când un diagnostic alternativ, de exemplu hipotensiunea, poate fi exclus.<sup>294</sup> Un TRNS anormal crește probabilitatea de eficiență a cardiostimulării (vezi secțiunea 4.2.6.1).<sup>210-212</sup>

**Când corelația între simptome și ECG nu este stabilită, cardiostimularea poate fi o alternativă rezonabilă la pacienții cu boală de nod sinusal intrinsecă, sincopă și pauze asimptomatice documentate.**

Întreruperea medicamentelor care ar putea exacerba sau demasca o susceptibilitate la bradicardie este un element important în prevenirea recurenței sincopei. Ablajia percutană pentru controlul tahiaritmiilor atriale a devenit o tehnică de importanță cres-

cută la pacienții cu bradicardie-tahicardie în contextul bolii de nod sinusal, dar ablația este rar folosită pentru prevenția sincopei.

5.4.1.2 Tulburări de conducere atrioventriculară

Cardiostimularea este tratamentul pentru sincopa asociată blocului AV simptomatic (Figura 13). Deși nu au fost efectuate formal TCR pe cardiostimulare la pacienții cu bloc AV grad trei sau grad doi tip 2, studiile observaționale sugerează că stimularea cardiacă este foarte eficientă în prevenirea recurenței sincopelor la pacienții cu bloc AV documentat. Langenfeld et al.<sup>341</sup> au observat o scădere a recurenței sincopei de la 44 la 3,4% pe o perioadă de urmărire de 5 ani la 115 pacienți cardiostimulați pentru bloc AV; rata recurenței a fost de 7% în subgrupul cu sincopă înainte de cardiostimulare. Mai recent, Sud et al.<sup>200</sup> au raportat dispariția recurenței sincopei, și Aste et al.<sup>255</sup> au raportat o recurență de 1% la 5 ani după implantarea a 73 de pacienți cu bloc AV persistent sau intermitent documentat (vezi Date Suplimentare Tabelul 9).

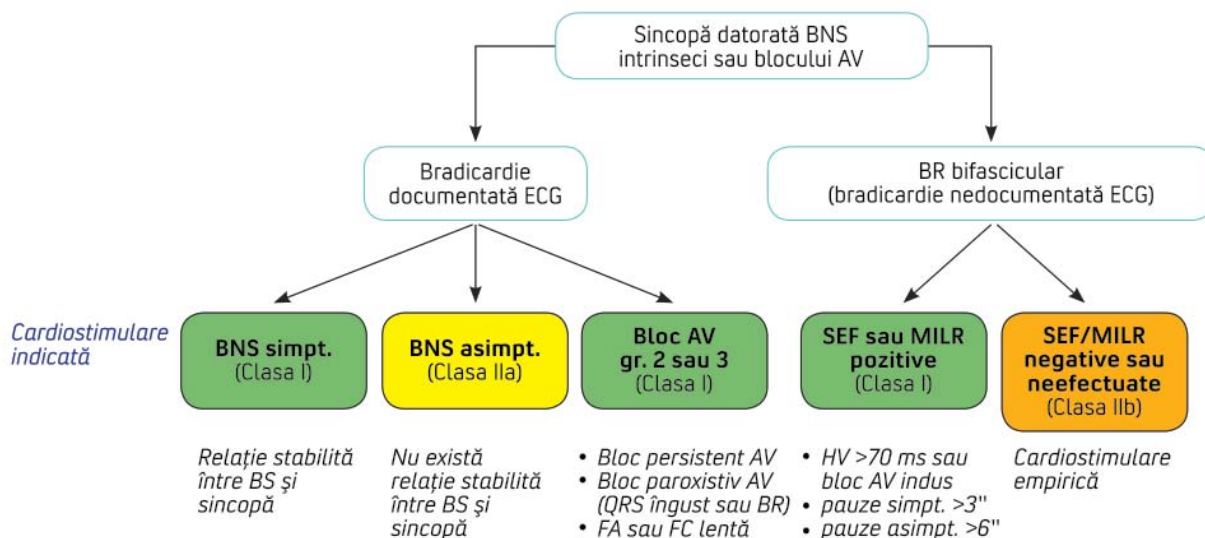
5.4.1.3 Blocul de ram și sincopa de cauză necunoscută

Prezența BR bifascicular sugerează blocul total ca și cauza a sincopei. Totuși, mai puțin de jumătate dintre pacienții cu BR bifascicular și sincopă vor avea ca diagnostic final blocul AV, un procentaj similar vor fi diagnosticați cu sincopă reflexă, și în aproximativ 15% din cazuri, cauza sincopei va rămâne necunoscută după un algoritm de diagnostic complet.<sup>342</sup> Suplimentar, dintre pacienții cărora li se implantează un

MILR, aproximativ jumătate rămân asimptomatici >2 ani postimplant.<sup>187,188,342,343</sup> În schimb, implantarea unui cardiostimulator fără documentarea unui bloc AV (cardiostimulare empirică) expune pacienții, în aproximativ un sfert din cazuri, la riscul recurenței sincopei la urmărirea pe termen lung, iar la cealaltă jumătate a pacienților se demonstrează a fi non-necesară,<sup>217,344</sup> astfel, doar unul din patru cardiostimulatoare ar fi fost necesar să fie implantat. În final, implantul de cardiostimulator nu a fost dovedit a aduce beneficii supraviețuirii. Considerațiile menționate justifică indicația de clasă IIb din ghidurile ESC de cardiostimulare.<sup>294</sup>

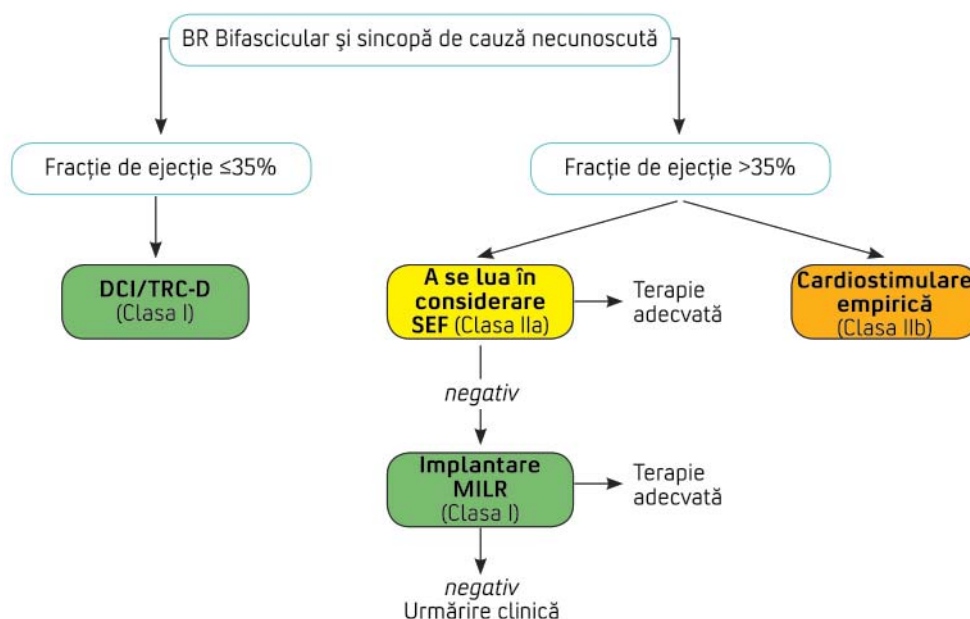
Pentru a depăși problemele menționate, ghidurile ESC de cardiostimulare<sup>394</sup> - la pacienții cu FEVS >35% - recomandă efectuarea unui SEF urmat de MILR, dacă SEF nu a relevat tulburări. Urmând această strategie, cardiostimularea a fost efectuată la aproximativ o jumătate dintre pacienți, iar aceștia au prezentat sincopă recurentă în 0-7% din cazuri.<sup>188,2017</sup> Această strategie este considerată sigură; totuși Grupul de Lucru, recunoaște că în „lumea reală” implantarea empirică a unui cardiostimulator este acceptabilă la anumiți pacienți cu risc mare de traumatism repetat (de exemplu pacienți vârstnici cu sincopă impredictibilă) și că o evaluare individuală a balanței risc-beneficiu este justificată (Figura 14).

**Chiar dacă nivelul de evidență este mediu, este general consimțit că la pacienții cu BR bifascicular cu SEF pozitiv sau documentare a blocului AV**



**Figura 13.** Sumar al indicațiilor de cardiostimulare la pacienții cu sincopă datorată bradicardiei cardiace intrinseci. Asimpt.= asimptomatic; AV = atrio-ventricular; BNS = boală de nod sinusal; BR = Bloc de ram; BS = bradicardie sinuslă; FA = fibrilație atrială; FC = frecvență cardiacă; MILR = monitor implantabil tip loop recorder; SEF = studiu electrofiziologic; simpt. = simptomatic.





**Figura 14.** Algoritm de terapie pentru pacienții cu sincopă de cauză necunoscută și bloc de ramură. BR = bloc de ramură; DCI = defibrilator cardiac implantabil; MILR = monitor implantabil tip loop-recorder; TRC-D = terapie de resincronizare și funcție de defibrilator; SEF = studiu electrofiziologic.

**paroxistic la monitorizarea ECG prelungită, cardiostimularea este foarte eficientă în prevenirea recurenței sincopelor. Evidențele privind eficiența strategiei de cardiostimulare empirică sunt reduse și estimarea unui beneficiu rămâne nesigură.**

Deși sincopa nu este asociată cu un risc crescut de moarte subită la pacienții cu funcție cardiacă preservată, o incidență crescută a decesului (aproximativ o treime - spontan), a fost observată la pacienții cu BR și insuficiență cardiacă, infarct miocardic vechi, sau fracție de ejeție scăzută.<sup>345-347</sup> Într-adevăr, mortalitatea totală ridicată și moartea subită par a fi asociate mai ales bolii structurale cardiace subiacente și tahiaritmii ventriculare. În această ultimă situație, sincopa este mai degrabă un factor de risc decât cauză a decesului.<sup>218</sup> Din nefericire, stimularea ventriculară programată nu pare să identifice corect acești pacienți, iar inducerea aritmiei ventriculare (Avent) ar trebui interpretată cu precauție.<sup>345,346</sup>

Așadar, un defibrilator cardiac implantabil (DCI) sau un defibrilator cu funcție de resincronizare este indicat la pacienții cu BR, insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic în antecedente și disfuncție sistolică, în vederea prevenirii MCS; DCI poate fi ineficient în prevenirea recurenței sincopei, care se datorează adesea cauzelor non-aritmice, precum HO sau reflexului vasodepresor. Strategia pentru managementul pacienților cu sincopă de cauză necunoscută și BR este sumarizată în Figura 14.

#### 5.4.2 Sincopa datorată tahiaritmiilor cardiace intrinseci

Strategiile curente de management la pacienții cu sincopă datorată tahiaritmiei cardiace intrinseci sunt sumarizate în Figura 15.

##### 5.4.2.1 Tahicardia paroxistică supraventriculară

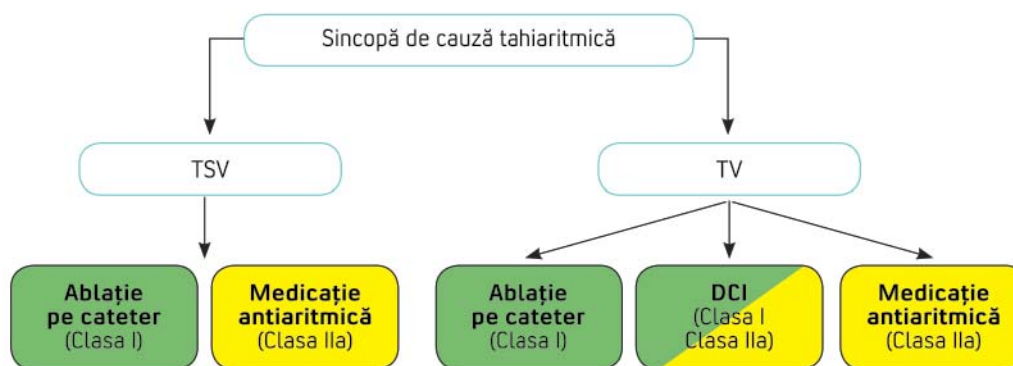
La pacienții cu tahicardie paroxistică prin reintrare la nivelul nodului AV, tahicardie reintrantă AV, flutter atrial tipic și tahicardie ectopică asociate cu sincopă, ablația percutană este terapia de primă linie. La acești pacienți rolul terapiei medicamentoase este limitat la terapie punte în așteptarea ablației sau dacă ablația a eșuat. La pacienții cu fibrilație atrială sau flutter atrial stâng atipic, decizia ar trebui individualizată.

##### 5.4.2.2 Tahicardia ventriculară paroxistică

Sincopa datorată torsadei varfurilor nu este neobișnuită și este, în forma ei dobândită, rezultatul medicației care prelungește intervalul QT. Medicația incriminată trebuie întreruptă imediat.

Ablația percutană sau terapia medicamentoasă este recomandată la pacienții cu sincopă datorată TV în prezența sau în absența bolii cardiace structurale, pentru a preveni recurența sincopei (Figura 15). Ghidurile detaliate privind medicația antiaritmice la pacienții cu TV pot fi accesate în ghidurile ESC 2015 pentru Avent și prevenția MCS.<sup>46</sup>

Un DCI este indicat la pacienții cu sincopă și funcție cardiacă deteriorată, și TV sau FV fără cauză re-



**Figura 15.** Alegerea terapiei la pacienții cu sincopă cauzată de tahiaritmii drept cauză primară. DCI = defibrilator cardiac implantabil; TSV= tahicardie supraventriculară; TV= tahicardie ventriculară.

versibilă. Deși DCI nu previne întotdeauna sincopelă la acești pacienți,<sup>31,348</sup> implantarea este indicată pentru reducerea riscului de MCS (vezi ghidul ESC 2015 pentru Avent și prevenția MCS<sup>46</sup>). Un DCI este, de asemenea, indicat la pacienții cu sincopă și infarct miocardic vechi la care SEF a indus TV<sup>346</sup> (vezi secțiunea 4.2.6).

La pacienții cu funcție sistolică preservată, indicația de DCI este de nivel mai redus, deoarece nu au fost efectuate trialuri specifice. Totuși, când TV cauzează sincopă, un DCI este justificat dacă ablația percutană sau terapia farmacologică nu au avut efect sau nu au putut fi efectuate (Figura 15).

### 5.5 Tratamentul sincopei secundare bolii structurale cardiace, cardiopulmonare și a vaselor mari

Sincopa de origine cardiacă este diagnosticată la pacienți cu stenoză aortică severă, infarct/ischemie miocardică acută, CMH, mase intracardiace (mixom atrial, tromb, etc.), boală pericardică / tamponadă cardiacă, anomalii ale arterelor coronare, disfuncții ale valvelor prostetice, embolie pulmonară, disecție aortică acută și hipertensiune pulmonară (vezi secțiunea 4.1.1). Boala structurală cardiacă sau cardiopulmonară poate fi prezentă la unii dintre pacienții cu sincopă, iar incidența acesteia este crescută la pacienții vârstnici. Simpla prezență a bolii cardiace nu implică faptul că sincopa este cauzată de boala structurală cardiacă subiacentă. Unii dintre acești pacienți au sincopă reflexă tipică; la unii pacienți, cum ar fi cei cu infarct miocardic inferior sau stenoză aortică, boala cardiacă subiacentă poate juca un rol important în declanșarea sau potențarea mecanismului reflex, și – în final – afectarea cardiacă subiacentă poate fi substratul tul-

burărilor de conducere, aritmiilor supraventriculare, sau Avent care cauzează sincopa.

***Chiar și în absența trialurilor, există un consens general că în cazul sincopei secundare afectării structurale cardiace, scopul tratamentului nu este doar acela al prevenirii recurenței sincopei, ci și abordării bolii subiacente și al scăderii riscului de deces.***

### 5.6 Tratamentul sincopei de cauză necunoscută la pacienții cu risc mare de moarte subită cardiacă

Situația clinică este aceea a unui pacient evaluat pentru implantul DCI, deoarece acești pacienți sunt afectați de sincopă aparent datorită tahiaritmiilor ventriculare auto-limitante tranzitorii (TV rapidă sau FV), care nu au fost încă documentate din cauza duratei scurte de apariție.<sup>349</sup> Sincopa datorată TV/FV documentată depășește scopul acestei secțiuni; consultați secțiunea 5.4.2. Mai multe detalii sunt prezentate în ghidul ESC pentru Avent și prevenția MCS din 2015.<sup>46</sup>

#### 5.6.1 Definiție

În general, istoricul de sincopă la pacienții cu boală structurală cardiacă sau aritmie congenitală este asociat cu creșterea riscului de deces de două sau patru ori,<sup>348,350-353</sup> dar acest risc variază în funcție de diagnosticul individual. Mai mult, au fost efectuate foarte puține studii la pacienții cu sincopă, DCI și disfuncție ventriculară stângă,<sup>31,348</sup> cardiomiopatie, sau sindroame aritmice congenitale.<sup>357</sup> În acest ghid, completăm ghidurile anterioare pentru Avent și prevenția MCS<sup>46</sup> prin oferirea unei definiții precise a sincopei de cauză neprecizată, și formularea unor recomandări în

Tratamentul sincopei datorată aritmiilor cardiace		
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Bradicardie (intrinsecă)</b>		
Cardiostimularea este indicată când există o relație între sincopă și bradicardia simptomatică datorată:		
• Bolii de nod sinusal. <sup>210-212,334-338</sup>	I	B
• Blocului AV intrinsec. <sup>200,255,341</sup>	I	B
Cardiostimularea este indicată la pacienții cu bloc AV grad trei sau doi intermitent / paroxistic (inclusiv FA cu conducere ventriculară lentă), chiar dacă nu există nicio documentare a corelației dintre simptome și ECG.	I	C
Cardiostimularea ar trebui luată în considerare când nu există o corelație stabilită între sincopă și disfuncția simptomatică a nodului sinusal. <sup>135,136,210-212,339,340</sup>	IIa	C
Cardiostimularea nu este indicată la pacienții având cauze reversibile ale bradicardiei.	III	C
<b>BR bifascicular</b>		
Cardiostimularea este indicată la pacienții cu sincopă, BR și SEF pozitiv sau bloc AV documentat-MILR. <sup>188,217</sup>	I	B
Cardiostimularea poate fi luată în considerare la pacienții cu sincopă de cauză neprecizată și BR bifascicular. <sup>217,255,344</sup>	IIb	B
<b>Tahicardia</b>		
Ablația percutană este indicată la pacienții cu sincopă datorată TSV sau TV în vederea prevenirii recurenței sincopei. <sup>46</sup>	I	B
Un DCI este indicat la pacienții cu sincopă datorată TV și fracția de ejeție ≤35%. <sup>46</sup>	I	A
Un DCI este indicat la pacienții cu sincopă și infarct miocardic în antecedente, la care s-a indus TV la SEF. <sup>218</sup>	I	C
Un DCI ar trebui luat în considerare la pacienții cu FE >35% cu sincopă recurentă datorată TV, când ablația și terapia farmacologică nu au avut rezultate optime sau nu au putut fi efectuate. <sup>46</sup>	IIa	C
Terapia antiaritmică, inclusiv medicația pentru controlul frecvenței, ar trebui luată în considerare la pacienții cu sincopă datorată TSV sau TV.	IIa	C
<b>Recomandări adiționale și perspective clinice</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Factorii majori care estimează eficiența cardiostimulării în prevenția recurenței sincopei sunt prezența unei interrelații între simptomatologie și bradicardie și absența asocierii susceptibilității la hipotensiune (Tabelul 8 și Date Suplimentare Tabelul 9). Când această interrelație nu este clară sau este prezent un mecanism hipotensiv, sincopa poate reapărea la o mică parte a pacienților.</li> <li>Cardiostimularea nu este indicată la pacienții cu sincopă de cauză necunoscută, fără evidența unei tulburări de conducere.</li> <li>Mai puțin de jumătate dintre pacienții cu BR bifascicular și sincopă au un diagnostic final de sincopă de cauză cardiacă, deși probabilitatea este diferită, în funcție de tipul de BR. Se recomandă continuarea investigațiilor (de exemplu MSC, SEF, MILR) pentru a provoca / documenta mecanismul sincopei înainte de implantarea unui cardiostimulator sau de selectarea terapiei corecte.</li> <li>Pacienții vârstnici cu BR bifascicular și sincopă neexplicată după investigarea adecvată, ar putea beneficia de implantul empiric de cardiostimulator, în special dacă sincopa este imprevizibilă (cu prodrom scurt sau fără prodrom) sau a apărut în ortostatism sau în timpul efortului.</li> <li>Când este indicat, DCI previne MCS, dar este posibil să nu prevină sincopa datorată recurenței TV.<sup>31,348</sup> Astfel, când sincopa se datorează TV (inclusiv când diagnosticul este stabilit prin inducția TV la SEF), ablația percutană ar trebui indicată când este posibil, ca și completare la implantarea DCI.</li> </ul>		
<small>FA = fibrilație atrială; AV = atrioventricular; BR = bloc de ram; DCI = defibrilator cardiac implantabil; ECG = electrocardiogramă; MILR = monitor implantabil tip loop recorder; MCS = moarte cardiacă subită; MSC = masaj de sinus carotidian; SEF = studiu electrofiziologic; TSV= tahicardie supraventriculară; TV= tahicardie ventriculară</small>		
<small><sup>a</sup>Clasă de recomandare; <sup>b</sup>Nivel de evidență.</small>		

vederea investigațiilor și managementului diferitelor situații clinice.

- În această secțiune, „sincopa de etiologie neprecizată” este definită ca sincopă ce nu întrunește niciunul dintre criteriile de diagnostic de clasă I definite în tabelul de recomandări din secțiunea 4. În prezența caracteristicilor clinice descrise în această secțiune, sincopa de cauză neprecizată este considerată „sincopă posibil de cauză aritmică”

Când mecanismul sincopei este non-aritmie, managementul pacienților cu risc înalt de MCS este identic cu riscul pacienților fără sincopă.

### 5.6.2 Disfuncția ventriculară sistolică stângă

Beneficiul unui DCI în reducerea riscului de deces este deja dovedit. Astfel, pacienții cu sincopă de cauză neprecizată care au o indicație de DCI conform ghidurilor,<sup>46</sup> ar trebui să primească un DCI înainte și independent de evaluarea mecanismului sincopei, chiar dacă mecanismul sincopei este neclar sau nesigur la sfârșitul investigațiilor complete. În timp ce această strategie poate prelungi supraviețuirea, riscul de recurență al sincopei rămâne adesea ridicat, implicând necesitatea identificării precise a mecanismului sincopei și a tratamentului specific, când este posibil.

Recomandări	Clasă <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
DCI este recomandat în vederea reducerii MCS la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasa II-III NYHA) cu FEVS ≤35% după ≥3 luni de terapie medicamentoasă optimă, cu durată de supraviețuire estimată ≥1 an cu status funcțional bun. <sup>46</sup>	I	A
DCI ar trebui luat în considerare la pacienții cu sincopă de etiologie neprecizată cu disfuncție sistolică, dar fără indicație curentă de implant DCI, în vederea reducerii riscului de moarte subită cardiacă. <sup>27,28,359,360</sup>	IIa	C
MILR poate fi luat în considerare în locul unui DCI la pacienții cu disfuncție sistolică și episoade recurente de sincopă de etiologie neprecizată, a dar fără o indicație curentă de DCI.	IIb	C
<b>Recomandări adiționale și perspective clinice</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prezența sincopei crește mortalitatea indiferent de etiologia acesteia.<sup>348</sup> Astfel, sincopa este un factor de risc pentru situațiile amenințătoare de viață.</li> <li>Decizia de implantare a DCI sau de completare a investigațiilor (de exemplu implantul MILR) la pacienții cu sincopă de cauză necunoscută depinde de evaluarea clinică globală a condiției pacientului, de potențialul beneficiu sau efect advers al terapiei respective, și de prezența altor factori de risc pentru MCS.</li> </ul>		
<small>DCI = defibrilator cardiac implantabil; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; MILR = monitor implantabil tip loop recorder; MCS = moarte cardiacă subită; NYHA = New York Heart Association.  <sup>a</sup>Sincopa de cauză neprecizată este definită ca sincopă care nu întrunește criteriile de diagnostic de clasă I, definite în tabelul de recomandări din secțiunea 4. În prezența caracteristicilor clinice descrise în această secțiune, sincopa de cauză neprecizată este considerată factor de risc pentru tahiaritmiile ventriculare.  <sup>b</sup>Clasă de recomandare  <sup>c</sup>Nivel de evidență</small>		

Există puține date privind prevalența și implicațiile prognostice ale sincopei de cauză neprecizată la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă sau cardiomiopatie dilatativă non-ischemică cu disfuncție sistolică mai puțin severă ce nu se încadrează în indicațiile curente de implant DCI.<sup>352</sup> Date din studii observaționale cu cohorte selecționate arată o rată crescută a incidenței aritmiilor ventriculare, a șocurilor DCI, și a decesului la pacienții cu istoric de sincopă de cauză neprecizată, dar datorită lipsei grupului control nu

poate fi demonstrat beneficiul DCI.<sup>27,27,359,360</sup> Considerăm că, în vederea reducerii riscului de moarte subită, un DCI ar trebui luat în calcul la pacienții cu sincopă de cauză neprecizată și deprimare a funcției sistolice, dar fără o indicație clară pentru DCI conform ghidurilor actuale.

Indicațiile defibrilatorului cardiac implantabil la pacienții cu sincopă de cauză neprecizată și disfuncție ventriculară sistolică stângă

Recomandări	Clasă <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
Este recomandat ca deciziile privind implantarea DCI la pacienții cu sincopă de cauză neprecizată <sup>a</sup> să fie făcute conform scorului ESC „HCM Risk-SCD”. <sup>d,245</sup>	I	B
MILR ar trebui luat în considerare în defavoarea DCI la pacienții cu sincopă de cauză necunoscută recurentă, <sup>a</sup> care prezintă risc scăzut de MCS, conform scorului „HCM Risk-SCD”. <sup>d,245</sup>	IIa	C
<b>Recomandări adiționale și perspective clinice</b> <p>Decizia de implantare a DCI sau de completare a investigațiilor (de exemplu implantul MILR) la pacienții cu sincopă de cauză necunoscută depinde de evaluarea clinică globală a condiției pacientului, de potențialul beneficiu sau efect advers al terapiei respective, și de prezența altor factori de risc pentru MCS.</p>		
<small>ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; DCI = defibrilator cardiac implantabil; MILR = monitor implantabil tip loop recorder; MCS = moarte cardiacă subită.  <sup>a</sup>Sincopa de cauză neprecizată este definită ca sincopă care nu întrunește criteriile de diagnostic de clasă I, definite în tabelul de recomandări din secțiunea 4. În prezența caracteristicilor clinice descrise în această secțiune, sincopa de cauză neprecizată este considerată factor de risc pentru tahiaritmiile ventriculare.  <sup>b</sup>Clasă de recomandare:  <sup>c</sup>Nivel de evidență:  <sup>d</sup>Calculatorul online al scorului de risc în CMH poate fi accesat la adresa: <a href="http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html">http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html</a> . Poate fi de asemenea accesat în aplicația ESC Pocket Guidelines.</small>		

Recomandări	Clasă <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
Implantarea DCI poate fi luată în considerare la pacienții CAVD și istoric de sincopă de cauză neprecizată. <sup>a,46</sup>	IIb	C
MILR ar trebui luat în considerare în defavoarea DCI la pacienții cu episoade repetitive de sincopă de cauză necunoscută care prezintă risc scăzut de MCS, bazat pe analiza de mulți parametri care iau în calcul și alți factori de risc cunoscuți pentru MSC.	IIa	C
<small>CAVD = cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept; DCI = defibrilator cardiac implantabil; MILR = monitor implantabil tip loop recorder; MCS = moarte cardiacă subită.  <sup>a</sup>Sincopa de cauză neprecizată este definită ca sincopă care nu întrunește criteriile de diagnostic de clasă I, definite în tabelul de recomandări din secțiunea 4. În prezența caracteristicilor clinice descrise în această secțiune, sincopa de cauză neprecizată este considerată factor de risc pentru tahiaritmiile ventriculare.  <sup>b</sup>Clasă de recomandare;  <sup>c</sup>Nivel de evidență.</small>		

Recomandări	Clasă <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
Implantarea DCI ca și completare la terapia beta-blocantă ar trebui luată în considerare la pacienții cu SQTL care au avut o sincopă de cauză neprecizată pe parcursul tratamentului betablocant în doză adecvată. <sup>46</sup>	IIa	B
Denervarea cardiacă simpatică stângă ar trebui luată în considerare la pacienții cu SQTL simptomatici când: 1. beta-blocantele nu sunt eficiente, nu sunt tolerate sau sunt contraindicate; 2. terapia DCI este contraindicată sau refuzată; sau 3. când pacienții cu tratament beta-blocant și DCI primesc multiple șocuri. <sup>46</sup>	IIa	C
MILR ar trebui luat în considerare în defavoarea DCI la pacienții cu episoade repetitive de sincopă de cauză necunoscută <sup>a</sup> care prezintă risc scăzut de MCS, bazat pe analiza de mulți parametri care iau în calcul și alți factori de risc cunoscuți pentru MSC.	IIa	C
<b>Recomandări adiționale</b>		
Beta-blocantele sunt recomandate la toți pacienții cu diagnosticul clinic de SQTL, cu excepția posibilă a celor cu SQTL3		
<small>DCI = defibrilator cardiac implantabil; MILR = monitor implantabil tip loop recorder; MCS = moarte cardiacă subită; SQTL = Sindrom de QT lung.  <sup>a</sup>Sincopa de cauză neprecizată este definită ca sincopă care nu întrunește criteriile de diagnostic de clasă I, definite în tabelul de recomandări din secțiunea 4. În prezența caracteristicilor clinice descrise în această secțiune, sincopa de cauză neprecizată este considerată factor de risc pentru tahiaritmiile ventriculare.  <sup>b</sup>Clasă de recomandare;  <sup>c</sup>Nivel de evidență.</small>		

Recomandări	Clasă <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
Implantarea DCI ar trebui luată în considerare la pacienții cu pattern ECG tip I spontan și istoric de sincopă de cauză neprecizată. <sup>a,46,353,355,365,366</sup>	IIa	C
MILR ar trebui luat în considerare în defavoarea DCI la pacienții cu episoade repetitive de sincopă de cauză neprecizată <sup>a</sup> care prezintă risc scăzut de MCS, bazat pe analiza de mulți parametri care iau în calcul și alți factori de risc cunoscuți pentru MSC.	IIa	C
<small>DCI = defibrilator cardiac implantabil; ECG = electrocardiogramă; MILR = monitor implantabil tip loop recorder; MCS = moarte cardiacă subită.  <sup>a</sup>Sincopa de cauză neprecizată este definită ca sincopă care nu întrunește criteriile de diagnostic de clasă I, definite în tabelul de recomandări din secțiunea 4. În prezența caracteristicilor clinice descrise în această secțiune, sincopa de cauză neprecizată este considerată factor de risc pentru tahiaritmiile ventriculare.  <sup>b</sup>Clasă de recomandare;  <sup>c</sup>Nivel de evidență.</small>		

### 5.6.3 Cardiomiopatia hipertrofică

Sincopa de cauză neprecizată este un predictor independent pentru MCS și descărcarea de șoc apropiat al DCI. Într-un review sistematic, riscul relativ mediu al sincopei de cauză neprecizată (indiferent de definiție) a fost de 2,68 (95% IC 0,97-4,38).<sup>361</sup> În cel mai mare studiu multicentric de până acum (>3600 de pacienți cu CMH), sincopa a fost un predictor independent al compozitului de MCS și șoc DCI (risc relativ 2,05, 95% IC 1,48-2,82).<sup>350</sup> Un DCI profilactic este adecvat la indivizii cu alte caracteristici ce se asociază cu riscul înalt de MCS, caracteristici care sunt utilizate pentru a estima riscul de MCS la 5 ani, folosind modelul „HCM Risk-SCD”<sup>245</sup>; acestea includ vârsta, istoricul familial de MCS, grosimea maximă a peretelui ventricular, diametrul atriului stâng, și TV nesuținută.

Indicațiile defibrilatorului cardiac implantabil la pacienții cu sincopă de cauză neprecizată și cardiomiopatie hipertrofică

### 5.6.4 Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept

Deși limitate și diferite, datele actuale sugerează că sincopa de cauză neprecizată este un marker al riscului aritmice la pacienții cu CAVD.<sup>46,351,362,363</sup>

În stabilirea indicației de implantare a unui DCI ar trebui luați în considerare și alți factori de risc cunoscuți pentru evenimente aritmice<sup>46</sup>: TV nesuținută frecventă, istoric familial de moarte subită prematură, boală extensivă a ventriculului drept, QRS mult prelungit, captare tardivă de gadolinium la imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) (incluzând afectarea ventriculului stâng), disfuncția ventriculară stângă, și inducerea TV prin SEF.<sup>46</sup>

Indicațiile defibrilatorului cardiac implantabil la pacienții cu sincopă de cauză neprecizată<sup>a</sup> și cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept.

### 5.6.5 Pacienții cu tulburări aritmice ereditare

#### 5.5.5.1 Sindromul de QT lung

Evenimentele sincopale din cadrul sindromului QT lung (SQTL) sunt asociate cu un risc crescut de stop cardiac. Rata anuală a MCS la pacienții cu SQTL netratat este de aproximativ 0,9% în general, și de 5% pentru cei cu sincopă.<sup>352,364</sup> Terapia beta-blocantă reduce substanțial riscul de sincopă și MCS, dar prezentarea cu stop cardiac și sincopă recurentă în timpul terapiei betablocante este asociată unui risc de evenimente fatale similar pacienților fără terapie medicamentoasă.<sup>46</sup> Din acest motiv, DCI ar trebui luat în considerare la

pacienții cu SQTl și sincopă recurentă de cauză neprecizată în ciuda terapiei beta-blocante, în special în cazurile de complianță la tratament, în absența factorilor precipitanți și la SQTl2 și SQTl3. Denervarea simpatică cardiacă stângă ar trebui luată în considerare în această situație, în special la pacienții cu SQTl1.<sup>46</sup>

Indicațiile defibrillatorului cardiac implantabil la pacienții cu sincopă de cauză neprecizată și sindrom de QT lung.

#### 5.6.5.2 Sindromul Brugada

Istoricul de sincopă poate crește riscul de evenimente aritmice până la de două sau trei ori în comparație cu pacienții asimptomatici. În cel mai mare registru (1029 pacienți), incidența evenimentelor aritmice (FV sau TV susținută, terapie DCI apropiată, sau moarte subită) la pacienții cu sindrom Brugada a fost de 7,7% pe an la cei cu istoric de stop cardiac, 1,9% pe an la cei cu sincopă și 0,5% pe an la pacienții asimptomatici.<sup>353</sup> Totuși, la un al doilea studiu, rata șocurilor DCI apropiate a fost similară la pacienții asimptomatici și la cei cu sincopă, o diferență explicată probabil de selecția pacienților și de rata mare a sincopelor de cauză non-aritmice.<sup>355</sup>

Grupul de Lucru consideră totuși rezonabilă luarea în considerare a implantului DCI în cazurile de sincopă de cauză neprecizată. Noi studii<sup>356,365</sup> publicate după Ghidul ESC pentru Avent și prevenția MCS din 2015,<sup>46</sup> au arătat că sincopa de cauza non-aritmice este frecventă la pacienții cu sindrom Brugada și pare a fi mai benignă; astfel, DCI ar trebui evitat la pacienții cu sincopă de cauză non-aritmice, care este diagnosticată conform definiției prezentate în această secțiune. MILR are un rol important în caz de dubiu, pentru excluderea Avent ca și cauză a sincopelor.<sup>365,366</sup>

Decizia finală de implantare a unui DCI la pacienții cu sindrom Brugada și sincopă de cauză neprecizată ar trebui să ia în calcul și alți factori de risc pentru evenimentele aritmice, inclusiv patternul ECG tip Brugada I spontan, istoricul familial de moarte subită, FV indusă de una sau două bătăi ventriculare premature în timpul SEF, QRS fracționat, repolarizare precoce în derivațiile membrelor, intervalul crescut de la vârful undei T la finalul undei T, și un interval PR lung.<sup>220,367-371</sup> Un pattern ECG drog-indus de tip I are un risc mai scăzut de moarte subită decât un pattern spontan de tip I.

Indicațiile defibrillatorului cardiac implantabil la pacienții cu sincopă de cauză neprecizată și sindrom Brugada.

#### 5.6.5.3 Alte forme

Datorită lipsei studiilor, pentru sincopa de cauză neprecizată, în cazul altor forme de boală aritmice congenitală precum TV polimorfă catecolaminergică, sindromul de repolarizare precoce, și sindromul de QT scurt, nu pot fi recomandate investigații și tratament specific. Pentru informații suplimentare consultați Ghidul ESC pentru Avent și prevenția MCS 2015.<sup>46</sup>

## 6. SITUAȚII SPECIALE

### 6.1 Sincopa la pacienții fragili, cu multiple comorbidități

Evaluarea și managementul unui pacient vârstnic cu sincopă este similară cu cea a altor grupe de vârstă; cu toate acestea, există o serie de caracteristici suplimentare pentru comorbiditatea și fragilitatea legată de vârstă, care necesită o atenție deosebită.<sup>372-374</sup>

#### 6.1.1 Comorbiditățile și polipragmazia

Comorbiditățile influențează diagnosticul de sincopă și managementul deciziilor.<sup>33,375</sup> La pacienții vârstnici, frecvent există observații și parametri anormali la mai mult de o investigație clinică și paraclinică, acestea fiind posibile cauze suplimentare de sincopă. Pe de altă parte, diagnostice cardiovasculare concomitente cum ar fi stenoza aortică sau fibrilația atrială<sup>377</sup> nu pot fi neapărat incriminate ca factori cauzali principali a sincopei.<sup>378-380</sup>

Terapia farmacologică combinată cu medicamente cardiovasculare, psihotrope (neuroleptice și antidepressive) și medicamente dopaminergice crește atât riscul de sincopă cât și cel de cădere.<sup>381-385</sup> În schimb, întreruperea /reducerea terapiei hipotensive redu-

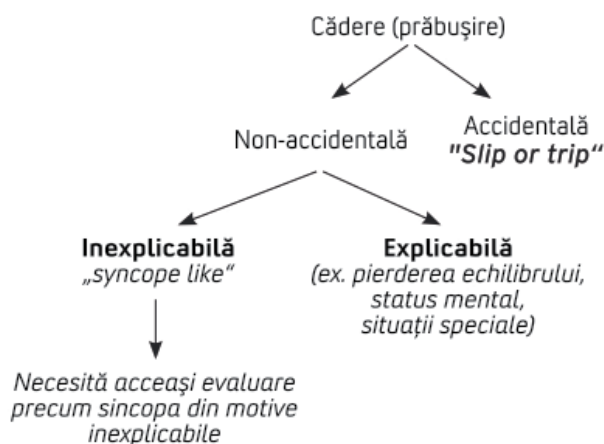


Figura 16. Diagrama de identificare a căderilor inexplicabile.

ce un astfel de risc.<sup>260</sup> Medicamentele dromotrop și cronotrop negative ar trebui să fie evaluate cu atenție la pacienții vârstnici care prezintă sincopă sau căderi.

Evenimentele neurologice focale pot să apară ocazional din cauza hipotensiunii și a sincopei, chiar și la pacienții fără stenoză semnificativă a arterelor carotide (așa-numitul AIT hipotensiv). Deși aceste evenimente neurologice apar doar la 6% dintre pacienții cu sincopă recurentă, diagnosticarea lor greșită capătă o importanță particulară pentru că poate conduce la scăderea TA datorată administrării excesive a medicației antihipertensive (de exemplu, dacă o patologie neurologică este greșit interpretată și atribuită patologiei vasculare și nu hipotensiunii) și astfel, la o creștere suplimentară a riscului de sincopă și de evenimente neurologice.<sup>386</sup>

***În pofida lipsei unor trialuri de anvergură și a unui mod global de cuantificare a calității studiilor, există un consens acceptat universal, că reducerea sau întreruperea tratamentului cu medicamente hipotensive și medicamente psihotrope are un beneficiu mai mare decât combaterea efectelor nedorite (de exemplu, complicațiile) asociate presiunii arteriale înalte. Este posibil ca cercetările ulterioare să aibă un impact important asupra încrederii în estimarea efectului.***

### 6.1.2 Căderile

Evenimentele sincopale pot surveni în lipsa unor martori la peste jumătate dintre pacienții vârstnici, ceea ce înseamnă că istoricul de sincopa nu pot fi cert dovedit; aceasta creează confuzie între căderi și sincopă.<sup>387</sup> Dacă se întâmplă căderi nedorite, care nu se datorează alunecărilor sau situațiilor similare (adică sunt inexplicabile sau non-accidentale), este posibil ca pacientul să experimenteze un eveniment sincopal și lipsa de conștientizare a PSC (Figura 16)<sup>388,389</sup>. Managementul, în astfel de circumstanțe, este același cu cel pentru sincopă.<sup>191,194,390</sup>

***În pofida lipsei studiilor controlate și a modului global de cuantificare a calității studiilor, există un consens că managementul căderilor inexplicabile ar trebui să fie același cu cel pentru sincopă de cauză inexplicabilă.***

### 6.1.3 Evaluări cognitive și teste de evaluare psihică

Deficiențele de memorie asociate vârstei sau multe alte forme consacrate de depreciere a funcției cog-

nitive sunt frecvent asociate cu acuze subiective incerte și imprecise și, prin urmare, lipsa unui istoric exact al evenimentelor. În astfel de circumstanțe, detalii despre simptomele prodromale, indiferent dacă sunt sau nu însoțite de pierderea conștienței și alte simptome ce au avut loc după eveniment, ar putea fi incorecte.<sup>373,389,391–394</sup>

Evaluarea cognitivă pentru aprecierea acurateții antecedentelor personale și evaluarea fizică generală pentru a identifica comorbiditățile asociate care pot influența diagnosticul și răspunsul la tratament (cum ar fi boala Parkinson, tulburări de mers și echilibru, antecedente de accident vascular cerebral, polineuropatii, etc.) sunt recomandate.

***În pofida lipsei unor trialuri controlate de anvergură și a unei calități generale modeste a studiilor există un consens că evaluarea pacienților vârstnici cu sincopă sau căderi inexplicabile poate necesita aprecierea funcției cognitive și teste de performanță fizică, suplimentar față de testele de evaluare a sincopei. Este posibil ca cercetările ulterioare să aibă rezultate cu impact important asupra încrederii noastre în estimarea efectului.***

## 6.2 Sincopa la pacienții pediatrici

### 6.2.1 Evaluarea diagnosticului

Evaluarea diagnosticului la copii și adolescenți este similară cu cea de la adulți. Două condiții specifice apar în copilăria timpurie:

- atacul sincopal reflex infantil (numit de asemenea apneea palida sau convulsii reflexe anoxice), provocate de un stimul scurt și neplăcut, prin inhibarea cardiacă mediată vagal.
- apneea cianogenă, caracterizată prin oprirea respirației în timpul plânsului, conducând la cianoză și, de obicei, la pierderea tranzitorie a conștienței.

Examinarea cu atenție a istoricului personal și familial și a unui ECG standard sunt cele mai importante metode de diferențiere a unui reflex sincopal benign (inclusiv convulsii reflexe anoxice sau apneea cianogenă) de alte cauze. Dacă istoricul familial este pozitiv, cauzele genetice ale tulburărilor de origine electrică ale inimii trebuie luate în considerare în primul rând. Unii copii cu sincopă reflexă au de asemenea istoric familial.<sup>400</sup> Testul mesei înclinate pare să aibă un rate ridicate fals-negative și fals-pozitive și ar trebui să fie utilizat cu prudență pentru un diagnostic primar de reflex sincopal.

Deși protocoalele testului mesei înclinate utilizate de obicei în cazul adulților au probabilitatea de a nu avea specificitate la adolescenți, într-un studiu în care a fost utilizată o durată de înclinare mai scurtă de 10 minute la 60 sau 70 de grade s-a arătat o specificitate de >85%.<sup>401</sup>

La pacienții tineri, sincopa poate fi rareori manifestarea inițială a condițiilor amenințătoare de viață cum ar fi SQT, sindromul Kearns-Sayre (oftalmoplegia externă și bloc cardiac progresiv), sindromul Brugada, tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică, sindromul de preexcitație Wolff-Parkinson-White, CAVD, CMH, hipertensiunea arterială pulmonară, miocardită, aritmie după un defect congenital cardiac reparat și originea anormală a coronarelor.

Unele aspecte ale istoricului medical pot sugera o origine cardiacă a sincopei și ar trebui să încurajeze evaluarea cardiacă promptă:

- Antecedente familiale: MCS prematură la vârsta <40 de ani și / sau antecedente familiale cardiovasculare.
- Boală cardiacă cunoscută sau suspectată.
- Declanșarea evenimentelor: zgomot puternic, frică și / sau emoții extreme, stres.
- Sincopa în timpul exercițiilor, inclusiv înotul.
- Sincopa fără episod prodromal, în timpul somnului sau în supinație, sau precedată de durere toracică sau palpitații.

### 6.2.2 Terapie

Abordarea terapeutică este aceeași ca la adulți. Cu toate acestea, ar trebui subliniat faptul că eficacitatea agenților farmacologici și antrenamentul la masa înclinată pentru sincopa reflexă recurentă este nedeterminată din cauza absenței studiilor pediatrice bine concepute. În plus, chiar și în prezența SVV cu asistoliei prelungite, stimulatoarele cardiace ar trebui să fie evitate din cauza naturii relativ tranzitorii și benigne a sindromului.<sup>402</sup>

Rezumând, punctele-cheie pentru evaluarea sincopei în pediatrie sunt:

- Sincopa în copilărie este obișnuită, majoritatea sincopelor fiind de origine reflexă, doar o minoritate având potențial periculos amenințător de viață.
- Diferențierea benignității față de etiologiile grave se face în primul rând prin istoric, examen fizic și rezultate ECG.
- Copiii cu istoric medical care sugerează SVV, o ECG normală și fără antecedente familiale de

aritmie nu trebuie să efectueze investigații cardiologice amănunțite.

- Piatra de temelie a terapiei pentru pacienții tineri cu sincopă reflexă include educația și încurajarea.

## 7. PIERDEREA TRANZITORIE PSIHOGENĂ A CUNOȘTINTEI ȘI EVALUAREA EI

În PTSC de natură psihogenă nu există o disfuncție somatică brută a creierului, dar atacurile îndeplinesc criteriile pentru PTSC (vezi secțiunea 3.1). Sunt două tipuri: PSP (pseudosincopa psihogenă) și CPNE (crizele non-epileptice psihogene). În PSP mișcările sunt absente, deci PSP seamănă cu sincopa sau PCS cu durată mai lungă, în timp ce în CPNE mișcările impresionante ale membrelor sunt similare cu atacurile convulsive ale epilepsiei. PSP și CPNE diferă fiziopatologic față de PTSC: în PSP, tensiunea arterială și frecvența cardiacă sunt normale sau mai degrabă crescute decât scăzute, iar EEG este normală în loc să se afișeze aspectul înțepit sau aplatizat tipic sincopei; în contrast cu crizele epileptice, EEG în CPNE nu prezintă activitate cerebrală epileptiformă în timpul unui atac.<sup>9,116</sup>

Frecvența PSP și CPNE depinde probabil de situație. Rata de PSP variază de la 1% în cazul pacienților care sunt adresați clinicilor de evaluare generală a sincopei<sup>94</sup>, până la 8% în cazul pacienților ce se adresează specialiștilor din clinicile neurologice<sup>116</sup>, dar PSP este probabil insuficient recunoscută.<sup>154</sup>

### 7.1 Diagnostic

#### 7.1.1 Criteriul istoric al atacurilor

Prezența unui traumatism psihologic nu este o condiție necesitantă pentru diagnosticul de conversie. Diagnosticul PSP se bazează pe indicii pozitive din istoricul pacientului și din documentarea rezultatelor EEG, a frecvenței cardiace sau tensiunii arteriale înregistrate în timpul unui atac. De obicei, istoricul pacientului cu PSP, dezvăluie o combinație a următoarelor caracteristici:

- (1) În cele mai multe cazuri, durata PSP este la fel de scurtă ca în cazul sincopei, însă o durată mai mare este o descoperire utilă a diagnosticului: pacienții pot fi imobili pe podea timp de 15-30 minute
- (2) Ochii sunt de obicei deschiși în crizele epileptice și în cazul sincopei, dar sunt închiși de cele mai multe ori în pierderea tranzitorie a conștiinței de etiologie psihogenă.



- (3) Frecvența atacurilor este mare, cu mai multe atacuri apărute pe parcursul unei săptămâni sau chiar a aceleiași zile.
- (4) De obicei nu există nici un factor declanșator și nu se însoțește de transpirație, paloare sau greață în prealabil.
- (5) Injuriile fizice nu exclud CPNE sau PSP.

Aceste caracteristici ar trebui să apară împreună în majoritatea atacurilor. Prezența unui alt pattern de caracteristici care sugerează o sincopă reală, de obicei SVV, nu argumentează împotriva diagnosticului de PSP.

### **7.1.2 Documentarea caracteristicilor cheie în timpul unui atac**

Următoarele caracteristici sunt relevante în timpul unui atac:

- înregistrarea video sau observarea clinică, inclusiv provocarea unui atac în timpul testului mesei înclinate. Caracteristicile principale: poziția corpului asemănătoare somnului cu ochii închiși și lipsa de răspuns la stimuli verbali sau tactili, dacă este testat. Caracteristicile secundare: semne subtile incompatibile cu PTSC cum ar fi mișcarea pleoapelor, mișcările globului ocular, înghițitul, tonusul muscular intact, absența mișcărilor normale, absente în pierderea reală a conștienței și rezistență la deschiderea ochilor.
- TA: normală sau ridicată în timpul PTSC.
- EEG: modelul EEG normal specific ochilor închiși, de obicei cu activitate alpha în timpul PTSC.

Standardul de aur pentru PSP este reprezentat de documentarea unui atac prin înregistrare video la domiciliu, sau cu un test al mesei înclinate în timpul căruia presiunea arterială, frecvența cardiacă și EEG-ul sunt normale.<sup>116,204,404</sup> Standardul de aur pentru CPNE este documentarea unui atac cu ajutorul unei monitorizări video-EEG.<sup>204,404</sup>

#### **7.1.2.1 Managementul pseudosincopei psihogene**

Comunicarea unui diagnostic de natură psihologică pacienților poate fi percepută ca o decizie dificilă, dar este necesară din motive de onestitate și ca un prim pas spre tratament<sup>404</sup>. Trebuie să se facă de către specialistul neurolog somatic care diagnostichează PSP<sup>116,404</sup>. Aspectele importante constau în asigurarea pacienților că sunt evaluați corespunzător și că atacurile au un caracter involuntar asemănătoare sincopei sau crizelor epileptice. Acceptarea diagnosticului de

către pacienți este esențială pentru terapie. Într-un studiu observațional<sup>405</sup>, prin comunicarea și explicarea diagnosticului s-a obținut o reducere imediată a frecvenței atacurilor, 39% dintre pacienți fiind asimptomatici în timpul unei perioade medii de urmărire de 4 ani. Unele sfaturi despre cum să informați pacientul sunt furnizate pe Web Practical Instructions în secțiunea 10: Informarea Societății Europene de Cardiologie în legătură cu pacienții afectați de pseudosincopa psihogenă.

Terapia cognitivă comportamentală este tratamentul obișnuit al CPNE și PSP, dacă atacurile rămân prezente după explicarea patologiei. Un trial randomizat pilot efectuat în CPNE<sup>406</sup> a arătat că terapia psihologică, comparativ cu absența tratamentului sau a tratamentului cu sertralină, a oferit rezultate mai bune privind reducerea atacurilor. În prezent nu există trialuri clinice privind PSP.

## **8. CAUZE NEUROLOGICE ȘI IMITAȚII DE SINCOPĂ**

Această secțiune descrie atât tulburările neurologice care cauzează sincopă sau stări asemănătoare acestora, cât și testele care trebuie efectuate la pacienții cu sincopă.

### **8.1 Condiții clinice**

#### **8.1.1 Disfuncția autonomă**

Evaluarea neurologică ar trebui să fie luată în considerare în HO datorată disfuncției autonome. Semnele de avertizare sunt impotența timpurie, afectarea mișcării, hiposmia, mișcarea rapidă a ochilor, tulburările de somn<sup>408,409</sup>, Parkinsonismul, ataxia, insuficiența cognitivă și deficiturile senzoriale. O abordare multidisciplinară poate fi necesară în cazurile de disfuncție autonomă secundară sau în HO medicamentos-indusă, în funcție de patologia subiacentă.

#### **8.1.2 Epilepsia și asistolia epileptică**

Tabelul 10 oferă o serie de indicii care ajută la diferențierea dintre sincopă și crizele de epilepsie<sup>9,50,410,411</sup>. Epilepsia și sincopa se pot declanșa reciproc în cazuri rare, rezultând astfel convulsii epileptice care declanșează sincopă, precum și invers, sincopă care declanșează un atac epileptic. Prima formă se referă la asistolia ictală. În timp ce aproximativ 90% din toate crizele epileptice sunt însoțite de tahicardie, bradicardia ictală și asistolia apar în 0,3-0,5% din crizele convulsive<sup>412,413</sup>. Bradicardia precede asistolia și blocul AV poate surveni, asemănător cu pattern-ul ECG al sincopei reflexe. Asistolia epileptică apare în timpul

crizelor parțiale complexe, nu în timpul crizelor generalizate. Asistolia epileptică are loc în doar o parte dintre crizele convulsive a unei singure persoane și apare după un interval variabil de 5-100 s de la debutul convulsiilor<sup>415,416</sup>. Dacă asistolia durează mai mult de 8 s, are loc sincopa<sup>416</sup>. O prezentare tipică este criza complexă parțială care poate progresa și atunci pacientul cade dintr-o dată flasc, cu sau fără scurte mișcări mioclonice<sup>416,417</sup>. Bradicardia ictală, asistolia și blocul AV ictal sunt de cele mai multe ori auto-limitante<sup>412</sup>, și se datorează activării vagale cauzate de criza convulsivă. Încetarea activității corticale datorată hipoperfuziei cerebrale de cauza sincopală va pune capăt convulsiei. Terapia necesită medicamente anti-epileptice și posibil un stimulator cardiac<sup>418</sup>. Asistolia ictală probabil nu este implicată în moartea subită din epilepsie, pentru că aceasta apare în mod tipic la pacienți ce suferă crize nocturne generalizate tonico-clonice (adică un alt tip de epilepsie) care nu pot fi probate de martori<sup>414,419</sup>. Este important de menționat că majoritatea cazurilor de stop cardiac la pacienții cu epilepsie se datorează unei boli cardiovasculare și nu unei asistolii ictale<sup>420</sup>.

A doua formă se referă la o criză epileptică sincopală. Hipoxia poate declanșa atacuri epileptice.<sup>208,421</sup> Astfel de crize epileptice sincopale au fost descrise la sugari cu sincopă reflexă sau patologii cianotice de respirație. O manifestare tipică sincopală se transformă brusc în mișcări clonice prelungite ce durează câteva minute; este important de menționat că acele convulsii epileptice mai scurte pot trece neobservate.

### 8.1.2 Tulburările cerebrovasculare

În general, contrar sincopei, un AIT se referă la un deficit neurologic focal fără PSC. Furtul subclavicular se referă la redirectionarea fluxului de sânge către braț prin artera vertebrală datorată stenozei proximale sau ocluziei arterei subclaviculare. Un AIT poate surveni când debitul sangvin prin artera vertebrală nu poate deservi membrul superior și o parte a creierului în timpul utilizării forțate a brațului. Furtul sangvin afectează cel mai des partea stângă. Când diagnosticul se realizează cu ajutorul ecografiei, furtul sangvin este asimptomatic în 64% din cazuri<sup>422</sup>. Un AIT este datorat probabil furtului sangvin numai atunci când este vertebrobazilar (vezi mai jos) și asociat cu mișcarea fizică a unui membru. În fenomenul de furt subclavicular, nu există raportări solide despre PSC izolată fără simptome și semne neurologice focale.

Un AIT asociat unei artere carotide nu provoacă de obicei PTSC. O excepție se referă la AIT ortostatice,

ce însumează o combinație de multiple stenoze ale arterelor cerebrale și hipotensiune ortostatică. Rar, acestea pot conduce la AIT ortostatice repetitive, de scurtă durată și stereotipice<sup>423,424</sup>.

Un AIT în sistemul vertebrobazilar poate cauza PTSC, dar întotdeauna există semne focale, de obicei acestea fiind reprezentate de slăbiciune a membrilor, ataxie în timpul mersului, vertij, diplopie, nistagmus, dizartrie și disfuncție orofaringiană. Mai puțin de 1% dintre pacienții cu ischemie vertebrobazilară prezintă doar un singur simptom<sup>425</sup>.

### 8.1.4 Migrena

Sincopa, cel mai probabil cea tip VVS și intoleranța ortostatică apar mai adesea la pacienții cu migrenă, care au o prevalență mai mare pe durata vieții pentru sincopă și o frecvență mai mare a episoadelor sincopale<sup>426</sup>. În cazul pacienților cu migrenă, sincopa și puzele de migrenă apar rareori simultan.

### 8.1.5 Cataplexia

Cataplexia se referă la pareza sau paralizia declanșată de emoții, de obicei de crizele de râs, dar și de o serie de alți factori declanșatori<sup>427</sup>. Pacienții sunt conștienți chiar și atunci când sunt considerați inconștienți de către martorii oculari, iar acești pacienți nu prezintă amnezie. Cataplexia este o trăsătură cheie a narcolepsiei; alte simptome cardinale sunt reprezentate de o somnolență excesivă în timpul zilei, paralizia cu debut în somn și halucinațiile hipnagogice. Cataplexia poate fi confundată cu sincopa, dar și cu PSP; o conștientizare parțială a evenimentelor poate fi prezentă în PSP, iar căderile din cataplexie sunt parțial controlate deoarece paralizia completă nu se instalează imediat.

### 8.1.6 Crizele de cădere bruscă

Termenul de „drop attack” este confuz și este utilizat în general pentru boala Meniere's, atacurile epileptice atonice și căderile inexplicabile<sup>387</sup>. O altă condiție specifică, denumită de asemenea „drop attack”, este întâlnită în cazul femeilor de vârstă mijlocie (rareori bărbați) care brusc se regăsesc căzând<sup>428</sup>. În general acești pacienți își amintesc căderea și sunt capabili imediat de a se ridica în picioare.

## 8.2 Teste neurologice

Un rezumat complet al testelor neurologice utilizate pentru disfuncția autonomă este prezentat în Figura 17.

### 8.2.1 Electroencefalografia

În sincopă, rezultatele EEG în afara crizelor sunt normale<sup>410,430</sup>. Un EEG normal în afara crizelor nu

<b>Tabel 10. Diferențierea între sincopă și convulsiile epileptice</b>		
<b>Simptome clinice</b>	<b>Sincopa</b>	<b>Convulsiile epileptice</b>
<b>Caracteristici utile</b>		
Prezența factorului declanșator	Foarte frecvent	Rar
Natura factorului declanșator	Difera între tipuri: durere, ortostatism, emoții pentru SVV; factor declanșator specific pentru situație de incopa; clinostatism pentru HO	Luminile intermitente sunt cele mai cunoscute; de asemenea, gama de factori declanșatori rari
Prodrome	Adesea presincopa (activarea autonomă în sincopa reflexă, aura în HO, palpitații în sincopa cardiacă)	Aura epileptică: repetitivă, specifică pentru fiecare pacient. Include senzația de deja-vu. Senzație de „gol” în abdomen (aură epigastri-că) și/sau miros neobișnuit și neplăcut
Caracteristici detaliate ale mioclonusului	<10, neregulate în amplitudine, asincrone, asimetrice Începe după debutul pierderii conștienței	20-100, sincrone, simetrice, hemilateral Debutul coincide mai mult cu pierderea conștienței Miscări automate de lungă durată, inconfundabile
Mușcarea limbii	Rar, diferă în funcție de particularități	Mai frecvent o parte a limbii, rar bilateral
Timpul până la recuperarea conștienței	10-30 secunde	Poate dura și minute
Stare de confuzie în urma evenimentului	Lipsa înțelegerii situației pentru <10 secunde la majoritatea sincopelor, vigilență deplină și conștientizare post-sincopă	Pierderi de memorie, de exemplu întrebări repetate fără întipărirea răspunsului, timp de multe minute
<b>Caracteristici de utilitate limitată</b>		
Inconștiența	Uneori	De cele mai multe ori
Prezența mioclonusului (vezi mai sus pentru natura și caracteristicile detaliate ale mioclonusului)	Frecvent	60% din situații, în funcție de exactitatea observării mioclonusului
Ochii deschiși pe durata pierderii conștienței	Frecvent	Aproape mereu
Fatigabilitatea și somnolența	Uneori, mai ales la copii	De cele mai multe ori
Cianoza facială/ fața albastră	Rareori	Destul de frecvent
HO= hipotensiune ortostatică; SVV= sincopa vaso-vagală		

poate exclude epilepsia, iar EEG în epilepsie trebuie întotdeauna interpretat în context clinic. Nu este recomandată efectuarea EEG când sincopa este cauza cea mai probabilă a PTSC, dar este indicată efectuarea unei EEG atunci când epilepsia este cauza probabilă sau atunci când datele clinice sunt ambiguii. EEG este de asemenea util pentru a stabili PSP, dacă este înregistrată în timpul unei crize provocate.

### 8.2.2 Tomografia computerizată și RMN-ul cerebral

Tomografia computerizată și RMN-ul în sincopa necomplicată ar trebui să fie evitate. Dacă examenul neurologic sugerează parkinsonismul, ataxia, sau insuficiența cognitivă, se recomandă RMN. În cazurile de contraindicație pentru RMN, se recomandă tomografia computerizată pentru a exclude leziunile cerebrale.

### 8.2.3 Examinarea neurovasculară

Nu există studii până în prezent care să sugereze că ultrasonografia Doppler carotidiană aduce un beneficiu la pacienții cu sincopă tipică.

### 8.2.4 Teste de sânge

Debutul acut sau subacut al unei disfuncții autonome multiple sugerează o etiologie paraneoplazică sau autoimună. Screening-ul pentru anticorpi paraneoplazici specifici este recomandat: cei mai comuni anticorpi paraneoplazici sunt anti-Hu, pe lângă anticorpii anti-citoplasmatici ai celulelor Purkinje de tip 2 și proteina 5 de răspuns mediator anti-colapsină<sup>431</sup>. Seropozitivitatea pentru oricare dintre anticorpii menționați mai sus poate, prin urmare, să solicite investigații ulterioare pentru procese maligne oculute (de exemplu tomografie prin emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză)<sup>432</sup>.

## 9. ASPECTE ORGANIZATORICE

### 9.1 Unitatea de management a sincopei (pierdere tranzitorie a conștienței)

Încă de la publicarea Ghidului ESC din 2009, Grupul de Lucru a publicat o declarație suplimentară privind rațiunea și cerințele pentru unitățile de management

Evaluarea neurologică		
Recomandări	Clasa	Nivel
Este indicată evaluarea neurologică când sincopa se datorează unei insuficiențe autonome, pentru a evalua boala de bază	I	C
Evaluarea neurologică este indicată la pacienții care prezintă PSC	I	C

PSC=pierderea stării de conștiență  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare;  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

a sincopelor<sup>63</sup>. Consensul oferă un mod pragmatic de abordare rațională și cerințele pentru o astfel de unitate a sincopelor. Aceasta este adresată medicilor și altor persoane din administrație care sunt interesați în organizarea unei unități de sincopă în spitale, astfel încât acestea pot îndeplini standardele propuse de ESC, EHRA și *Heart Rhythm Society*. Tabelul II schematizează recomandările pentru unitățile de management al pacienților cu sincopă.

**9.1.1 Definirea unei unități de sincopă**

O unitate clinică adresată sincopelor este o facilitate care prezintă o abordare standardizată a sistemului de diagnostic și management pentru PTSC și a simptomelor asociate, cu personal dedicat în vederea instituirii diagnosticului și terapierilor adecvate.

**9.1.2 Definirea specialistului în sincopă**

Specialistul pentru sincopă este definit ca acel responsabil pentru managementul comprehensiv al pacientului, de la stratificarea riscului la diagnostic, terapie și urmărire, utilizând un protocol standardizat. Un specialist în sincopă este un medic care are cunoștințe suficiente pentru a recunoaște toate formele majore de PTSC, inclusiv cele mimate, precum și sindroame de intoleranță ortostatică.

**9.1.3 Scopul unei unități de tratare și diagnostic al sincopelor**

Deși beneficiul unei unități clinice dedicate sincopelor sau a unui specialist în sincopă în cadrul diferitelor sisteme de sănătate nu au fost supuse unei evaluări științifice sau economice riguroase, consensul general este că o astfel de unitate oferă o mai bună gestionare a TLOC, de la stratificarea riscului la diagnostic, adaptarea terapiei și urmărirea pacienților, precum și o educație mai bună în ceea ce privește formarea cadrelor medicale.

**9.1.4 Modelul unei unități pentru sincopă**

Unitatea dedicată sincopelor trebuie să fie nucleu pentru un tratament minim al sincopelor reflexe și al hipotensiunii ortostatice, precum și să ofere un trata-

ment sau acces preferențial pentru sincopelor de cauză cardiacă, căderile, sincopelor psihogene sau epilepsii (Tabelul 12). Testele și evaluările disponibile în unitatea de sincopă sunt detaliate în Tabelul 13.

**9.1.5 Accesul și adresarea pacienților către unitatea de diagnostic a sincopelor**

Adresarea pacienților poate fi efectuată direct de medicii de familie, din unitățile de primiri urgențe, din spital și din servicii din afara spitalelor sau pacientul se poate prezenta la cerere. Accesul în cadrul unui circuit rapid, cu o listă separată de așteptare și programarea consultațiilor de urmărire este recomandat. Particular, pacienții cu risc scăzut / intermediar, cei trimiși direct de unitățile de primiri urgențe sau cei care au beneficiat de o scurtă supraveghere în unitățile de primire urgențe ar trebui să beneficieze de astfel de facilități rapide (așa-numitele externări protejate sau acces avansat cu programare pentru evaluare precoce) pentru a reduce ratele de spitalizare (a se vedea secțiunea 4.1.2).

**9.1.6 Rezultate și indicatori de calitate**

Grupul de Lucru EHRA a elaborat o serie de indicatori de calitate preliminari, bazat pe consensuri, care să servească drept ghid pentru medici:

1. Rata absolută PTSC nedagnosticată ar trebui redusă cu 20%;
2. Mai puțin de 20% dintre pacienții cu PTSC cu risc scăzut / intermediar trebuie să fie admiși din departamentele de urgențe;
3. Unitatea de sincopă ar trebui să aibă o reducere de 20% a costurilor relative la practica uzuală și rezultate îmbunătățite (adică <5% readmisii pentru sincopă și <20% recurență la 1 an la pacienții cardiostimulați).

Teste neurologice		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
RMN cerebral este recomandat dacă examinarea neurologică indică parkinsonismul, ataxia sau tulburări cognitive	I	C
Se recomandă screening-ul pentru anticorpi paraneoplazici și anticorpi antiganglionici ai receptorilor de acetilcolină în cazurile acute sau sub-acute	I	B
EEG, ecografie la nivelul arterelor gâtului și tomografie computerizată sau RMN la nivelul cerebral – nu sunt indicate la pacienții cu sincopă	III	C

PSC=pierderea stării de conștiență  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare;  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

## 9.2 Asistentul medical specialist din unitatea de sincopă

### 9.2.1 Definiție

Asistentul medical specialist din unitatea de sincopă este definit ca un cadru medical experimentat care are cunoștințe suficiente despre caracteristicile istorice și constatările fizice pentru a recunoaște toate formele majore de PTSC, precum și sindroame de intoleranță ortostatică. Asistentul medical specialist trebuie să lucreze în strânsă colaborare cu medicul specialist în sincopă. Competențele asistentului medical specialist în sincopă includ o focalizare clinică specializată, susținerea pacientului, educație și formare profesională, audit, cercetare, și consultări inter- și intradisciplinare.

### 9.2.2 Rolul și aptitudinile asistentului medical specialist

Asistentul medical specialist trebuie să fie calificat în ceea ce privește obținerea și interpretarea unui istoric medical structurat, în efectuarea ECG standard 12 derivații și a analizelor de sânge, în efectuarea testului mesei înclinate, a testelor pentru funcția autonomă, a testelor pentru monitorizare ECG (Holter și / sau loop recordere), ABPM, MILR și trierea ulterioară a pacienților și monitorizarea acestora privind răspunsul la terapie. Alte abilități vor depinde de serviciul în cauză, cum ar fi, de exemplu, interogarea cardiostimulatorului. Asistentul medical specialist poate avea responsabilitatea pentru urmărirea și managementul factorilor de risc cardiovasculari, testarea și monitorizarea funcției autonome, managementul SVV și OH, urmărirea loop-recorderelor interne și externe precum și a monitorizărilor tip Holter ECG sau ABPM<sup>63</sup> (Tabelul 14).

Asistentul medical specialist ar trebui să fie un factor cheie în dezvoltarea și livrarea strategiilor de comunicare pentru toate părțile interesate - pacienți și practicieni - și să joace un rol esențial în educație și

formare, împreună cu specialistul în sincopă. Asistentul medical specialist ar trebui să fie implicat în auditul regulat și colectarea de date pentru a elabora indicatorii de calitate. A se vedea videoclipul pe Web Instrucțiuni practice secțiunea II.

**Deși competențele unui asistent medical specialist nu au fost supuse unui control științific sau economic riguros, consensul este că acesta ar trebui să aibă abilități de a efectua o evaluare și a indica un tratament pentru sincopă și PTSC. Cercetări suplimentare sunt necesare pentru a stabili beneficiile.**

## 10. MESAJE CHEIE

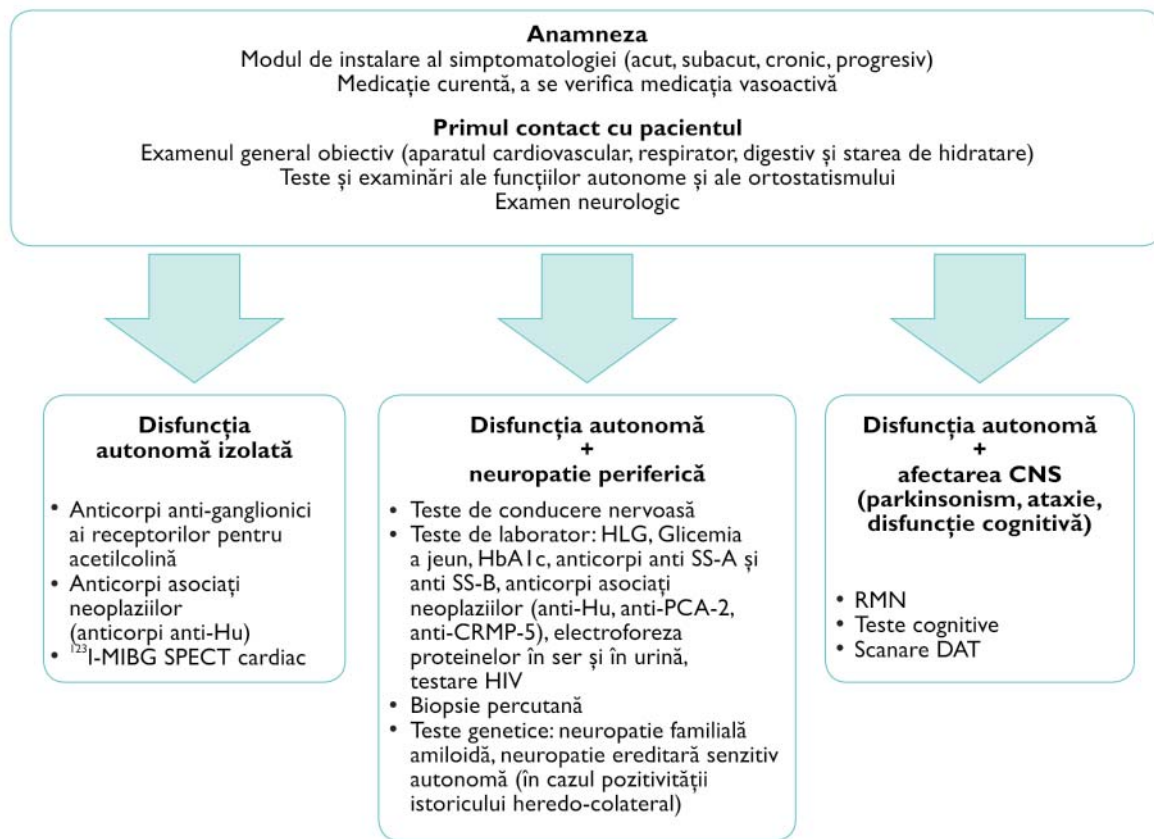
Grupul de lucru ESC a selectat 19 reguli simple pentru a ghida diagnosticul și managementul sincopei pacienților cu PTSC în acord cu ghidul pentru sincopă al ESC din 2018:

### Diagnostic: evaluarea inițială

1. La evaluarea inițială răspundeți la următoarele patru întrebări-cheie:
  - A fost evenimentul PTSC?
  - În cazul PTSC, sunt de origine sincopală sau non-sincopală?
  - În cazurile de sincopă suspectată, există un diagnostic etiologic clar?
  - Există dovezi care să sugereze un risc ridicat de evenimente cardiovasculare sau moarte?
2. La evaluarea PTSC în unitatea de primiri urgente, răspundeți la următoarele trei întrebări cheie:
  - Există o cauză gravă care poate fi identificată?
  - Dacă cauza este incertă, care este riscul unui prognostic grav?
  - Pacientul ar trebui să fie internat în spital?
3. La toți pacienții, efectuați o analiză completă a istoricului, examinare fizică (inclusiv măsurarea tensiunii arteriale în ortostatism) și ECG stan-

**Tabel 11. Componente cheie ale unității de sincopă**

• Unitatea de tratare a sincopei ar trebui să se concentreze pe furnizarea de servicii pentru a convalesce sincopa și în educația și formarea profesioniștilor din domeniul sănătății care întâlnesc acest diagnostic
• Unitatea de sincopă trebuie condusă de un medic cu cunoștințe specifice despre TLOC și membri suplimentari ai echipei necesare (adică specialistul în asistență medicală) în funcție de modul de prestație a serviciilor medicale
• Unitatea de sincopă trebuie să asigure tratamente minime pentru sincopa reflexă și OH și tratamente sau acces preferențial pentru sincopa cardiacă, căderi bruște, pseudosincopa psihogenică și epilepsie
• Recomandările trebuie să fie date direct de către medicii de familie, de la serviciile de spitalizare, de la spital și de la serviciile spitalicești sau de autosesizare în funcție de stratificarea riscului din recomandări. Este recomandat accesul rapid, cu o listă separată de așteptare și vizite programate de urmărire
• Unitățile de sincopă ar trebui să utilizeze indicatori de calitate, indicatori de proces și ținte dorite pentru rezultate



**Figura 17.** Tratamentul diagnostic al insuficienței cardiovasculare autonome (adaptat de Fanciulli și colab.<sup>429</sup>)

CNS = sistemul nervos central; CRMP-5 = proteina 5 mediator de răspuns la colapsină; DAT = transportor activ de dopamină; HbA1c = hemoglobină A1c; HIV = virusul imunodeficienței umane; <sup>123</sup>I-MIBG = <sup>123</sup>I-metaio benzilguanidina; RMN = imagistica prin rezonanță magnetică; PCA-2 = anticorpi anticitoplasmatici ai celulelor Purkinje de tip 2; SS-A = antigenul A asociat sindromului Sjogren; SS-B = antigenul B asociat sindromului Sjogren.

dar.

4. Efectuați monitorizarea ECG imediată (în pat sau telemetrie) la pacienții cu risc înalt, atunci când există o suspiciune de sincopă aritmică.
5. Efectuați o ecocardiografie atunci când există o patologie cardiovasculară în antecedente sau date sugestive pentru boală cardiacă structurală sau sincopă secundară unei cauze cardiovasculare.
6. Efectuați MSC la pacienții >40 de ani cu sincopă de etiologie neprecizată, compatibilă cu un mecanism reflex.
7. Efectuați testul mesei înclinate în cazurile în care există suspiciune de sincopă reflexă sau de cauză ortostatică.
8. Efectuați teste de sânge atunci când este indicat clinic, de exemplu hematocrit și hemoleucogramă atunci când se suspectează hemoragia, saturația oxigenului și analiza gazelor de sânge

atunci când sunt suspectate sindroame hipoxice, troponina cardiacă când este suspectată sincopa cardiacă asociată cu ischemie, D-dimeri când se suspectează embolie pulmonară, etc.

### Diagnostic: investigații ulterioare

9. Efectuați monitorizarea ECG prelungită (externă sau implantabilă) la pacienții cu sincopă severă inexplicabilă în episoade recurente, care au următoarele trei caracteristici:
  - Elementele clinice sau ECG care sugerează sincopă aritmică.
  - O probabilitate mare de reapariție a sincopei într-un timp rezonabil.
  - Pacienții care pot beneficia de o terapie specifică dacă este descoperită o cauză pentru sincopa diagnosticată.
10. Efectuați SEF la pacienții cu sincopă inexplicabilă și bloc bifascicular (bloc AV iminent de grad

**Tabel 12. Structura unității de sincopă**

**Colectivul unei unități de sincopă este compus din:**

1. Unul sau mai mulți medici de orice specialitate care sunt specialiști în sincopă. Datorită naturii multidisciplinare a managementului TLOC, fiecare unitate de sincopă ar trebui să identifice specialiști, pentru unitatea de sincopă
2. Un personal care cuprinde profesioniști ce vor contribui și vor supraveghea îngrijirea pacienților cu sincopă. Aceștia pot fi medici, asistente medicale specializate sau cadre medicale specializate care îmbină abilități multidisciplinare, împreună cu sprijin administrativ. Rolul jucat de membrii echipei poate varia în funcție de circumstanțele locale și abilitățile individuale. Este posibil ca asistentele să joace roluri foarte importante, inclusiv evaluarea inițială, evaluarea clinică de urmărire, selectarea investigațiilor (inclusiv Tilt-test) și implantarea/ inserarea înregistratoarelor de ECG în conformitate cu protocoalele predefinite și reglementările locale. (a se vedea tabelul 14)
3. Dat fiind că unitatea de sincopă este integrată într-o organizație spitalicească, specialiștii în sincopă și personalul anexat nu sunt neapărat angajați cu normă întreagă, dar au deseori alte obligații în funcție de volumul de activitate din unitate.

**Facilitatea, protocolul și echipamentul**

1. O unitate de sincopă va furniza cea mai mare parte a îngrijirii sale pacienților externi, în afară de urgențe și de pacienți
2. Unitatea de sincopă trebuie să urmeze un protocol intern, care se aplică diagnosticului și managementului și este convenit de părțile interesate
3. Trebuie să fie disponibilă o unitate echipată
4. Echipament/teste esențiale:
  - ECG cu 12 derivate și monitorizare ECG cu 3 conducții
  - Monitor non-invaziv al tensiunii arteriale și al frecvenței cardice, cu facilități de înregistrare pentru analiza ulterioară
  - Masă de înclinare
  - Monitoare Holter
  - ILR
  - Urmărirea activității ILR
  - Monitorizarea tensiunii arteriale/24h
  - Teste funcționale de bază
5. Proceduri stabilite pentru:
  - Ecocardiografie
  - EPS
  - Test de stres
  - Teste de neuroimaging
6. Consultații de specialitate (cardiologie, neurologie, medicină internă, geriatrie, psihologie) atunci când este necesar

**Terapie**

Pacienții cu sincopă vor primi tratament supravegheat în unitatea de sincopă dacă o expertiză din afara unității nu este cerută

**Gestionarea bazelor de date**

Unitatea de sincopă este obligată să păstreze înregistrările medicale, care ar trebui să includă de asemenea, urmărirea după caz. Baza de date va oferi de asemenea posibilitatea de cercetare colaborativă cu alte unități de sincopă

ECG=electrocardiogramă; EPS=studiu electrofiziologic; ILR=înregistrator de buclă implantabil; TLOC=pierdere tranzitorie a conștiinței

înalt) sau tahicardie suspectată.

11. Efectuați un test de efort la pacienții care prezintă sincopă în timpul sau la scurt timp după efort.
12. Luați în considerare testarea de bază a funcțiilor autonome (manevra Valsalva și test de respirație profundă) și ABPM pentru evaluarea funcțiilor autonome la pacienții cu suspiciune de hipotensiune ortostatică neurogenă.
13. Luați în considerare înregistrarea video (la domiciliu sau în spital) a PTSC suspectate de a fi de natură non-sincopală.

**Tratament**

14. Pentru toți pacienții cu sincopă reflexă și HO, explicați diagnosticul, explicați riscul de recurență și oferiți sfaturi despre cum să evite situațiile declanșatoare. Aceste măsuri reprezintă piatra de temelie a tratamentului și au un impact ridicat în reducerea recurenței sincopei.

15. La pacienții cu forme severe de sincopă reflexă, selectați unul sau mai multe dintre următoarele tratamente specifice suplimentare în funcție de caracteristicile clinice:

- Midodrina sau fludrocortizonul la pacienții tineri cu fenotip de hipotensiune arterială.
- Manevre de combatere a hipotensiunii (inclusiv antrenamentul la masa înclinată, dacă este necesar) la pacienții tineri cu prodrome sincopale.
- Strategia de management ghidată MILR la pacienții ce nu prezintă prodrome, sau le prezintă cu o perioadă scurtă de timp înaintea sincopei.
- Întreruperea / reducerea terapiei hipotensive vizând o tensiune arterială sistolică de 140 mmHg la pacienții hipertensivi vârstnici.
- Implantarea stimulatoarelor cardiace la pacienții vârstnici cu prevalență a sincopelor datorate cardioinhibării.

<b>Tabel 13. Teste și evaluări disponibile într-o unitate de sincopă</b>	
<b>Evaluare inițială</b>	
Istoric și evaluare fizică, inclusiv măsurarea tensiunii arteriale ortostatice la 3 minute și efectuarea unui ECG standard	
<b>Teste și evaluări ulterioare (numai când este cazul)</b>	
<b>Analize de sânge</b>	Electroliții, hemoglobina, troponina, peptidul natriuretic de tip B, glucoza, D-dimeri, analiza hemogazelor/saturația cu oxigen
<b>Teste de provocare</b>	Masajul de sinus carotidian, testul mesei înclinate
<b>Monitorizare</b>	Loop-recordere externe, interne, monitorizare ECG de lungă durată (1-7 zile), monitorizarea tensiunii arteriale timp de 24-48 ore
<b>Teste funcționale autonome</b>	Test în ortostatism, manevra Valsalva, test de respirație profundă, test de presiune la rece și/ sau proceduri stabilite pentru accesul la alte teste funcționale autonome
<b>Evaluarea cardiacă</b>	Proceduri stabilite pentru accesul la ecocardiografie, test de stres, studiu electrofiziologic, angiografia coronariană
<b>Evaluarea neurologică</b>	Proceduri stabilite pentru accesul la testele neurologice (tomografie computerizată, RMN, EEG, video-EEG)
<b>Evaluarea geriatrică</b>	Proceduri stabilite pentru accesul la evaluarea riscului de cădere (cognitiv, mers și echilibru, vizual) și pentru redobândirea mersului și echilibrului
<b>Evaluarea psihologică sau psihiatrică</b>	Proceduri stabilite pentru accesul la consultanță psihologică sau psihiatrică (patologie psihiatrică sau sincopă psihogenică)
ECG = electrocardiogramă; EEG = electroencefalogramă Tahicardia ortostatică posturală poate necesita o perioadă mai lungă de timp	

16. La pacienții cu hipotensiune ortostatică, selectați una sau mai multe dintre următoarele tratamente specifice în funcție de severitatea clinică:

- Educație privind stilul de viață.
- Hidratare adecvată și aportul de sare.
- Întreruperea / reducerea terapiei hipotensive.
- Manevrelor de combatere a hipotensiunii.
- Ciorapi elastici.
- Poziție de dormit cu capul înclinat.
- Midodrină sau fludrocortizon.

17. Asigurați-vă că toți pacienții cu sincopă cardiacă primesc terapia specifică a aritmiilor incriminate și / sau a bolii subiacente.

18. Balanța beneficiilor și riscurilor asociate implantării DCI la pacienții cu sincopa inexplicabilă, cu risc crescut de MCS (de exemplu, cele cu afectare a funcției sistolice a ventriculului stâng, CMH, CAVD sau tulburări aritmogene familiale). În această situație, sincopa inexplicabilă este definită ca o sincopă care nu îndeplinește criteriul de diagnosticare de clasă I definit în tabelele privind recomandările din Ghidurile 2018 ale ESC privind sincopa și este considerată o sincopă aritmică suspectată.

19. Reevaluați algoritmul de diagnostic și luați în considerare terapiile alternative dacă regulile de mai sus nu sunt aplicabile unui pacient. Rețineți că ghidurile și recomandările sunt doar

consultative. Chiar dacă au la bază cele mai bune dovezi științifice disponibile, tratamentul ar trebui să fie adaptat nevoilor individuale ale pacientului.

## II. LIPSA DE DOVEZI ȘI DIRECȚII PENTRU CERCETĂRI ULTERIOARE

Clinicianul responsabil pentru gestionarea pacienților cu PTSC trebuie să ia frecvent decizii de tratament fără dovezi adecvate sau o opinie a experților. Mai jos este redată o scurtă listă a problemelor comune care merită să fie abordate în viitorul cercetării clinice.

### Diagnostic: decalajul dintre cele mai bune dovezi științifice disponibile și necesitatea de a face cunoscute aceste concepte în practica clinică

Există o variabilitate largă în practică în ceea ce privește evaluarea sincopei, și de asemenea în adoptarea recomandărilor publicate în ghiduri. Absența unei abordări sistematice a PTSC provoacă costuri ridicate în sistemul de sănătate și asistență socială, spitalizări inutile și efectuarea procedurilor de diagnosticare inutile, prelungirea șederii în spital, rate mai scăzute de diagnosticare și rate mai ridicate de diagnostice false și recurență a simptomatologiei.

Prin urmare, este nevoie de:

1. Studii clinice mari care evaluează eficiența diagnosticului și complianța la o abordare sistema-



Tabel 14. Rolul medicului și al personalului medical în efectuarea procedurilor și testelor

Procedură sau test	Medicul specialist	Personalul unității de sincopă	Personal auxiliar
Istoricul medical	X		
Analiza istorică structurată (de ex. Aplicarea tehnologiilor software și algoritmilor)		X	
Înregistrare ECG în 12 derivații		X	
Analize de sânge		X	
Ecocardiografie și alte explorări imagistice			X
Masaj de sinus carotidian	X		
Teste de provocare în ortostatism		X	
Testul mesei înclinate	(X) <sup>a</sup>	X	
Teste de funcționare autonomă de bază		X	
Monitorizare ECG(Holter,loop recorder: efectuare și interpretare	X	X	
ILR	X	(X) <sup>b</sup>	
Monitorizare la distanță		X	
Alte teste cardiace (teste de stres, EPS, angiografie)			X
Teste neurologice(tomografie computerizatp, RMN, EEG, video-EEG)			X
Stimulator cardiac și implantarea ICD, ablație pe cateter			X
Educația pacienților, urmărirea răspunsului biologic și fișă de instrucțiuni privind PCM	X	X	
Raport final și epicriză	X		
Comunicarea cu pacienții, medici și părțile interesate	X	X	
Studiu ulterior	X	X	

tică standardizată bazată pe ghiduri.

În pofida recomandării din Ghidul ESC privind sincopa, unitățile de sincopă nu sunt bine implementate în practica clinică. Bariere în calea înființării unei unități de sincopă includ lipsa de resurse, lipsa de instruire a personalului dedicat și prezentări cu manifestări complexe care necesită implicare din mai multe discipline. Evidența în ceea ce privește utilitatea unităților pentru sincopă este controversată. Prin urmare, este nevoie de:

2. Studii clinice mari care să testeze superioritatea managementului într-o unitate dedicată sincopei versus managementul convențional.

### Diagnosticul: necesitatea unor noi teste de diagnostic și dispozitive

Înregistrarea tensiunii arteriale este crucială pentru majoritatea situațiilor clinice de PTSC, furnizând astfel informații importante pentru tratamentul sincopei. Din păcate, sistemele de înregistrare pe termen lung a tensiunii arteriale (sau surogate) nu sunt optime pentru diagnosticare în evaluarea stării de sincopă. Prin urmare, este nevoie de:

3. Dezvoltarea și validarea noilor dispozitive multiparametrice de diagnostic care pot înregistra

ritmul cardiac și tensiunea arterială (și, eventual, alți parametri fiziologici cum ar fi saturația cerebrală în oxigen sau EEG) în momentul producerii evenimentului sincopal.

### Tratamentul: lipsa dovezilor privind eficacitatea terapiilor existente

Doar câteva trialuri clinice randomizate mici au fost efectuate pe tratamentul sincopei. În plus, recurențele sincopelor sunt imprevizibile și deseori scad în mod spontan după evaluarea medicală, chiar și în absența unei terapii specifice. Consecința reducerii spontane a recurenței sincopelor este că orice terapie pentru prevenirea sincopei pare să fie mai eficientă decât este în realitate, ceea ce pune în discuție rezultatele datelor studiilor observaționale privind terapia în absența unui grup control. Nicio terapie nu poate fi eficientă pentru toți pacienții. Orice tratament trebuie evaluat în subgrupuri omogene.

Prin urmare, există o nevoie urgentă de trialuri clinice randomizate privind eficacitatea:

4. Terapiilor farmacologice adresate anumitor subgrupuri de sincopă reflexă.
5. Terapiilor de cardiostimulare țintite pentru sincopel datorate reflexelor cardioinhibitorii.

- 6. Terapiilor farmacologice pentru sincopa datorată hipotensiunii ortostatice.
- 7. Terapiilor care presupun utilizarea defibrilatoarelor automate implantabile pentru anumite subgrupuri de pacienți cu sincopă inexplicabilă aflați la risc de moarte subită cardiacă.

**Tratament: necesitatea dezvoltării de noi terapii**

Este necesară trecerea la medicina personalizată. Îmbunătățirea cunoștințelor despre mecanismele biochimice care stau la baza unor forme specifice de sincopă reflexă va permite dezvoltarea de noi terapii în astfel de situații specifice. De exemplu, un fenotip de adenozină redusă și un fenotip de norepinefrină redusă au fost recent descrise. Prin urmare, este nevoie de:

- 8. Trialuri clinice randomizate privind eficacitatea

teofilinei (și a altor antagoniști ai xantinei) pentru fenotipul de adenozină redusă și inhibitori ai transportului de norepinefrină pentru sincopa asociată fenotipului de epinefrina scăzută.

Sincopa este un fenomen tranzitoriu. Terapia ideală ar trebui să fie un tratament care este administrat doar atunci când este necesar. Prin urmare, este nevoie de:

- 9. Studii clinice randomizate privind administrare la cerere a terapiei specifice bazată pe senzori specifici, asemănători cu injecțiile de adrenalină în astm sau spray nazal pentru tahicardii- le paroxistice supraventriculare.

**12. „CE SĂ FACI” ȘI „CE SĂ NU FACI” - MESAJE DIN GHID**

Recomandări	Clasa	Nivel de indicație
<b>Criterii de diagnostic pentru evaluarea inițială</b>		
SVV este foarte probabilă dacă sincopa este precipitată de durere, teamă sau ortostatism prelungit și este asociată cu prodromul tipic progresiv (paloare, transpirație și/sau greață)	I	C
Sincopa reflexă este foarte probabilă dacă sincopa survine în timpul sau imediat după factorii declanșatori specifici (Tabelul 3)	I	C
Sincopa datorată HO este confirmată atunci când se produce în ortostatism și există HO concomitent	I	C
Sincopa aritmică este foarte probabilă atunci când ECG arată: Bradycardie sinusală persistentă <40 b.p.m. sau pauze sinusale >3 s în stare activă și în absența efortului fizic Blocul AV de grad II Mobitz 2 și cel de gradul III Bloc de ramură stângă și dreaptă alternativ TV sau TSV paroxistică rapidă Episoade nesuținute de TV polimorfă și interval QT lung sau scurt Defecțiuni cardiostimulator sau ICD cu pauze cardiace	I	C
<b>Managementul sincopei în departamentele de primire-urgentă</b>		
Se recomandă ca pacienții cu risc scăzut, care au o probabilitate mare de sincopă reflexă sau sincopă cauzată de HO să fie nu fie admisi, ci externați înca din departamentul de primire urgentă.	I	B
Se recomandă ca pacienții cu caracteristici de risc înalt să primescă o evaluare intensivă rapidă într-o unitate de sincopă sau într-o unitate de observare a departamentului de urgență (dacă este disponibilă) sau să fie spitalizați	I	B
Se recomandă ca pacienții care nu sunt la risc înalt sau scăzut să fie observați în departamentul de primire-urgentă sau într-o unitate de sincopă	I	B
<b>MSC</b>		
MSC este indicat la pacienții >40 ani cu sincopă de origine necunoscută compatibilă cu un mecanism reflex	I	B
SSC se confirmă dacă MSC provoacă bradicardie (asistolie) și/sau hipotensiune care reproduce simptomele spontane și pacienții au caracteristici clinice compatibile cu un mecanism reflex al sincopei	I	B
<b>Ortostatismul</b>		
Se indică o determinare intermitentă prin sfigmomanometru a tensiunii arteriale și frecvenței cardiace în clino- și ortostatism timp de 3 minute, la evaluarea inițială a sincopei	I	C
Sincopa datorată hipotensiunii ortostatice este confirmată atunci când se înregistrează o scădere a valorilor tensiunii arteriale sistolice de la valoarea inițială cu >20 mmHg, a tensiunii arteriale diastolice cu >10 mmHg sau scăderea tensiunii arteriale sistolice la <90 mmHg, care reproduce simptomele spontane.	I	C
<b>Monitorizare ECG</b>		
Monitorizarea imediată în spital (la pat sau prin telemetrie) este indicată la pacienții cu risc crescut (Vezi Tabelul 6)	I	C
ILR este indicat într-o fază timpurie de evaluare la pacienții cu sincopă recurentă de origine nesigură, cu absența riscului ridicat (conform criteriilor enumerate în Tabelul 6) și o probabilitate mare de reapariție în timpul duratei de viață a dispozitivului. Date suplimentare în tabelul 5	I	A

ILR este indicat la pacienții cu risc ridicat (conform criteriilor enumerate în Tabelul 6), la care evaluarea completă nu a demonstrat o cauză de sincopă sau nu a condus la recomandarea unui tratament specific și la pacienții care nu au indicații convenționale pentru prevenția primară cu ICD sau indicație de cardiostimulare. Date suplimentare în tabelul 5 și 6	I	A
Sincopa de cauză aritmică este confirmată atunci când există o corelație între sincopă și aritmie (bradi- sau tahiaritmie)	I	B
<b>SEF</b>		
La pacienții cu sincopă și infarct miocardic în antecedente sau alte afecțiuni ce pot favoriza dezvoltarea țesutului cicatricial, SEF este indicat atunci când cauza de sincopă rămâne inexplicabilă după evaluarea non-invazivă	I	B
La pacienții cu sincopă inexplicabilă și bloc de ram bifascicular, cardiostimularea este indicată în prezența unui interval de bază HV > 70 ms, bloc AV de grad II sau III sau bloc fascicular His-Purkinje în timpul stimulării atriale incrementale sau a testelor de provocare farmacologice	I	B
La pacienții cu sincopă inexplicabilă și infarct miocardic anterior sau alte afecțiuni ce pot favoriza dezvoltarea țesutului cicatricial, se recomandă inducerea TV monomorfe susținute ce va fi gestionată în conformitate cu ghidurile actuale ale ESC pentru AVent	I	B
La pacienții fără boală cardiacă structurală, cu sincopă precedată de palpații bruște și scurte, se recomandă inducerea TSV sau TV rapide, care reproduc simptomele hipotensive sau spontane, acestea fiind gestionate terapeutic corespunzător, în conformitate cu ghidurile ESC actuale	I	C
<b>Ecocardiografia</b>		
Ecocardiografia este indicată pentru diagnosticarea și stratificarea riscului la pacienții suspecți de boală structurală cardiacă	I	B
<b>Testul de efort</b>		
Testul de efort este indicat la pacienții care prezintă sincopă în timpul sau la scurt timp după efort	I	C
Sincopa datorată blocului AV de grad II sau III este confirmată atunci când blocul AV se dezvoltă în timpul efortului fizic, chiar și fără sincopă	I	C
Sincopa reflexă este confirmată atunci când este reprodusă imediat după exercițiu, în prezența unei hipotensiuni severe	I	C
<b>Tratamentul sincopei reflexe</b>		
Explicarea diagnosticului, asigurarea și explicarea riscului de recurență și evitarea situațiilor care pot declanșa sincopa sunt indicate la toți pacienții. Date suplimentare în Tabelul 10	I	B
Nu sunt indicate medicamentele beta-blocante	III	A
Cardiostimularea nu este indicată în absența unui reflex cardioinhibitor documentat	III	B
<b>Tratamentul hipotensiunii ortostatice</b>		
Explicarea diagnosticului, asigurarea și explicarea riscului de recurență și evitarea situațiilor care pot declanșa sincopa sunt indicate la toți pacienții	I	C
Se indică hidratare adecvată și administrare de săruri	I	C
<b>Tratamentul sincopei cauzate de aritmii cardiace</b>		
Cardiostimularea este indicată atunci când există o relație stabilită între sincopă și bradicardia simptomatică	I	B
Cardiostimularea este indicată la pacienții cu bloc AV intermitent/paroxistic, intrinsec, de grad II sau III (inclusiv FA cu conducere ventriculară lentă), deși nu există nicio documentație a corelației dintre simptome și ECG	I	C
Cardiostimularea nu este indicată la pacienții cu cauze reversibile de bradicardie	III	C
Cardiostimularea este indicată la pacienții cu sincopă, bloc de ramură și bloc AV înregistrat pe baza SEF sau ILR	I	B
Ablația prin cateter este indicată la pacienții cu sincopă din cauza TSV sau TV, pentru a preveni recurența sincopei	I	C
ICD este indicat la pacienții cu sincopă din cauza TV și a FEVS < 35%	I	A
ICD este indicat la pacienții cu sincopă și infarct miocardic în antecedente, care a indus TV în timpul SEF	I	C
<b>Indicații ICD la pacienții cu sincopă inexplicabilă și disfuncție sistolică ventriculară stângă</b>		
Tratamentul ICD este recomandat pentru a reduce MCS la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasa II-III NYHA) și FEVS ≤ 35% după > 3 luni de terapie medicamentoasă optimă, care au o rată de supraviețuire estimată de peste 1 an cu un status funcțional optim (Disfuncție sistolică)	I	A
<b>Sincopa la pacienții cu comorbidități asociate și fragilitate</b>		
Este recomandată o evaluare și o intervenție multifactorială la pacienții vârstnici, deoarece pot exista mai multe cauze posibile pentru sincopă și cădere inexplicabilă	I	B
<b>Evaluarea neurologică</b>		
Evaluarea neurologică este indicată atunci când se suspectează că sincopa este de cauză epileptică sau din cauza eșecului autonom de a evalua boala de bază	I	C
AV = atrioventricular; AVent= aritmii ventriculare; b.p.m.= bătăi pe minut; ECG = electrocardiogramă; FA=fibrilație atrială; MSC= masaj de sinus carotidian; SEF=studiu electrofiziologic; SSC=sindrom de sinus carotidian; ESC=Societatea Europeană de Cardiologie; HO=Hipotensiune ortostatică; ICD=cardiodifibrilator implantabil; ILR=monitor implantabil de tip loop-recorder; FEVS=fracție de ejeție a ventriculului stâng; MCS=moarte subită cardiacă; NYHA=New York Association; SVV=sincopă vaso-vagală; TSV=tahicardie supraventriculară; TV= tahicardie ventriculară.		

### 13. DATE SUPLIMENTARE ȘI INSTRUCȚIUNI WEB PRACTICE

Date cu tabele suplimentare care completează textul integral și un document de instrucțiuni web suplimentare - cu un glosar care conține definiții ale sincopei și concepte conexe cu tracings, clipuri video, diagrame de flux și liste de verificare - sunt disponibile pe European Heart Journal și prin intermediul site-ului Web ESC la [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

### 14. APPENDIX

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Stefan Agewall (Norway), Emanuele Barbato (Italy), He'ctor Bueno (Spain), Antonio Coca (Spain), Jean-Philippe Collet (France), Ioan Mircea Coman (Romania), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (The Netherlands), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Jun'ni (Canada), Hugo Albert Katus (Germany), Juhani Knuuti (Finland), Patrizio Lancellotti (Belgium), Christophe Leclercq (France), Theresa McDonagh (UK), Massimo Francesco Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russia), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Iain A. Simpson (UK), Jose Luis Zamorano (Spain).

**ESC National Cardiac Societies** actively involved in the review process of the **2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope:**

**Austria:** Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alexandr Chasnoits; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Yves Vandekerckhove; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil B. Traykov; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Puljevic; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Elias Papasavvas; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Josef Kautzner; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Henning Mølgaard; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Mostafa Nawar; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Hannu Parikka; **The Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Marija Vavlukis; **France:** French Society of Cardiology, Olivier Piot; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Kakhaber Etsadashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Thomas Klingenheden; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Spyridon Deftereos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardio-

logy, Laszlo' S'aghy; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Kristjan Gudmundsson; **Israel:** Israel Heart Society, Roy Beinart; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Antonio Raviele; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Ayan Abdrakhmanov; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Hisham A. Benlamin; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Aras Puodziukynas; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Carlo Dimmer; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark A. Sammut; **Moldova:** Moldavian Society of Cardiology, Aurica Raducan; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Mihailo Vukmirovi'c; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Salima Abdelali; **The Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Martin E.W. Hemels; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Kristina H. Haugaa; **Poland:** Polish Cardiac Society, Rafał Baranowski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Pedro Silva Cunha; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Gheorghe-Andrei Dan; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Tatyana Tyurina; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Peter Mitro; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Ignacio Fern'andez Lozano; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Lennart Bergfeldt; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Stefan Osswald; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Ben Halima Afef; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology.

### 15. BIBLIOGRAFIE

1. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000;102:2898-2906.
2. Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, Beightol LA, Hoag JB, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Diedrich AM. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation* 1997;96:2509-2513.
3. Alboni P, Alboni M. Vasovagal syncope. Heidelberg: Springer; 2015. p3-17.
4. Deharo JC, Guieu R, Mechulan A, Peyrouse E, Kipson N, Ruf J, Gerolami V, Devoto G, Marre V, Brignole M. Syncope without prodromes in patients with normal heart and normal electrocardiogram: a distinct entity. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1075-1080.
5. Brignole M, Deharo JC, De Roy L, Menozzi C, Blommaert D, Dabiri L, Ruf J, Guieu R. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:167-173.
6. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelmsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypo-

- tension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21:69–72.
7. Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med* 2013;273:322–335.
  8. Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, Wilde AA, Benditt DG, van Dijk JG. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain* 2009;132:2630–2642.
  9. van Dijk JG, Thijs RD, van Zwet E, Tannemaat MR, van Niekerk J, Benditt DG, Wieling W. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electro-encephalographic changes. *Brain* 2014;137:576–585.
  10. Brenningstall GN. Breath-holding spells. *Pediatr Neurol* 1996;14:91–97.
  11. Stephenson JBP. Fits and faints. London: Mac Keith Press; 1990, 202 pages.
  12. van Dijk N, Boer KR, Colman N, Bakker A, Stam J, van Grieken JJ, Wilde AA, Linzer M, Reitsma JB, Wieling W. High diagnostic yield and accuracy of history, physical examination, and ECG in patients with transient loss of consciousness in FAST: the Fainting Assessment study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:48–55.
  13. Stephenson J. Chapter 7 - Anoxic seizures or syncope. Fits and faints. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1990. p41–57.
  14. van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res* 2008;18:167–169.
  15. 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.
  16. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91:1006–1008, A8.
  17. 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.
  18. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:147–153.
  19. 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.
  20. Naschitz JE, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 2007;83:568–574.
  21. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1996;144:218–219.
  22. Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:157–165.
  23. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, Croci F, Incze A, Solano A, Puggioni E, Carasca E. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1425–1432.
  24. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology* 2006;67:28–32.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:110–116.
  28. Brembilla-Perrot B, Suty-Selton C, Beurrier D, Houriez P, Nippert M, de la Chaise AT, Louis P, Claudon O, Andronache M, Abdelaal A, Sadoul N, Juilliere Y. Differences in mechanisms and outcomes of syncope in patients with coronary disease or idiopathic left ventricular dysfunction as assessed by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:594–601.
  29. 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 an AVID substudy. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:996–1001.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation, Heart Rhythm Society. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2008;118:1497–1518.
  33. 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.
  34. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med* 1997;29:459–466.
  35. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M, OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincopa nel Lazio) Study Investigators. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J* 2003;24:811–819.
  36. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, Menozzi C, Brignole M. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008;94:1620–1626.
  37. Mittal S, Hao SC, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Lerman BB. Significance of inducible ventricular fibrillation in patients with coronary artery disease and unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:371–376.
  38. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921–1928.
  39. Berecki-Gisolf J, Sheldon A, Wieling W, van Dijk N, Costantino G, Furlan R, Shen WK, Sheldon R. Identifying cardiac syncope based on clinical history: a literature-based model tested in four independent datasets. *PLoS One* 2013;8:e75255.
  40. Casagrande I, Brignole M, Cencetti S, Cervellini G, Costantino G, Furlan R, Mossini G, Numeroso F, Pesenti Campagnoni M, Pinna Pargaglia P, Rafanelli M, Ungar A. Management of transient loss of consciousness of suspected syncopal cause, after the initial evaluation in the Emergency Department. *Emergency Care J* 2016;12:25–27.
  41. Crane SD. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. *Emerg Med J* 2002;19:23–27.
  42. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA, Frenneaux M, Fisher M, Murphy W. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:142–148.
  43. Numeroso F, Mossini G, Giovanelli M, Lippi G, Cervellini G. Short-term prognosis and current management of syncopal patients at

- intermediate risk: results from the IRIS (Intermediate-Risk Syncope) study. *Acad Emerg Med* 2016;23:941–948.
44. Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, Prescott RJ, Jacques KG, Gray AJ. The ROSE (Risk Stratification Of Syncope in the Emergency department) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:713–721.
  45. Martin GJ, Adams SL, Martin HG, Mathews J, Zull D, Scanlon PJ. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med* 1984;13:499–504.
  46. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
  47. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347:878–885.
  48. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, Zimarino M, De Caterina R. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J* 2015;36:1609–1617.
  49. Calkins H, Shyr Y, Frumin H, Schork A, Morady F. The value of the clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block, and neurocardiogenic syncope. *Am J Med* 1995;98:365–373.
  50. Sheldon R, Rose S, Connolly S, Ritchie D, Koshman ML, Frenneaux M. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J* 2006;27:344–350.
  51. Lipsitz LA. Syncope in the elderly patient. *Hosp Pract (Off Ed)* 1986;21:33–44.
  52. Dermksian G, Lamb LE. Syncope in a population of healthy young adults; incidence, mechanisms, and significance. *J Am Med Assoc* 1958;168:1200–1207.
  53. Brignole M, Oddone D, Cogorno S, Menozzi C, Gianfranchi L, Bertulla A. Long-term outcome in symptomatic carotid sinus hypersensitivity. *Am Heart J* 1992;123:687–692.
  54. Jamjoom AA, Nikkar-Esfahani A, Fitzgerald JE. Operating theatre related syncope in medical students: a cross sectional study. *BMC Med Educ* 2009;9:14.
  55. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, Sellers KL, Kohn MA, Wells GA. Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Ann Emerg Med* 2004;43:224–232.
  56. Costantino G, Perego F, Dipaola F, Borella M, Galli A, Cantoni G, Dell’Orto S, Dassi S, Filardo N, Duca PG, Montano N, Furlan R, STePS Investigators. Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:276–283.
  57. Colman N, Bakker A, Linzer M, Reitsma JB, Wieling W, Wilde AA. Value of history-taking in syncope patients: in whom to suspect long QT syndrome? *Europace* 2009;11:937–943.
  58. Kapoor WN, Peterson J, Wieand HS, Karpf M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1987;83:700–708.
  59. Oh JH, Hanusa BH, Kapoor WN. Do symptoms predict cardiac arrhythmias and mortality in patients with syncope? *Arch Intern Med* 1999;159:375–380.
  60. Grossman SA, Fischer C, Lipsitz LA, Mottley L, Sands K, Thompson S, Zimetbaum P, Shapiro NI. Predicting adverse outcomes in syncope. *J Emerg Med* 2007;33:233–239.
  61. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H, American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology, American College of Cardiology Foundation, Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:976–981.
  62. Costantino G, Sun BC, Barbic F, Bossi I, Casazza G, Dipaola F, McDermott D, Quinn J, Reed MJ, Sheldon RS, Solbiati M, Thiruganasambandamoorthy V, Beach D, Bodemer N, Brignole M, Casagrande I, Del Rosso A, Duca P, Falavigna G, Grossman SA, Ippoliti R, Krahn AD, Montano N, Morillo CA, Olshansky B, Raj SR, Ruwald MH, Sarasin FP, Shen WK, Stiell I, Ungar A, Gert van Dijk J, van Dijk N, Wieling W, Furlan R. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international work-shop on syncope risk stratification in the emergency department. *Eur Heart J* 2016;37:1493–1498.
  63. Kenny RA, Brignole M, Dan GA, Deharo JC, van Dijk JG, Doherty C, Hamdan M, Moya A, Parry SW, Sutton R, Ungar A, Wieling W. Syncope Unit: rationale and requirement—the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1325–1340.
  64. Sun BC, McCreath H, Liang LJ, Bohan S, Baugh C, Ragsdale L, Henderson SO, Clark C, Bastani A, Keeler E, An R, Mangione CM. Randomized clinical trial of an emergency department observation syncope protocol versus routine inpatient admission. *Ann Emerg Med* 2014;64:167–175.
  65. Shen WK, Decker WW, Smars PA, Goyal DG, Walker AE, Hodge DO, Trusty JM, Brekke KM, Jahangir A, Brady PA, Munger TM, Gersh BJ, Hammill SC, Frye RL. Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): a multi-disciplinary approach to syncope management. *Circulation* 2004;110:3636–3645.
  66. Thiruganasambandamoorthy V, Stiell IG, Wells GA, Vaidyanathan A, Mukarram M, Taljaard M. Outcomes in presyncope patients: a prospective cohort study. *Ann Emerg Med* 2015;65:268–276.e6.
  67. Greve Y, Geier F, Popp S, Bertsch T, Singler K, Meier F, Smolarsky A, Mang H, Muller C, Christ M. The prevalence and prognostic significance of near syncope and syncope: a prospective study of 395 cases in an emergency department (the SPEED study). *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:197–204.
  68. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, REVEAL Investigators. Predictive value of presyncope in patients monitored for assessment of syncope. *Am Heart J* 2001;141:817–821.
  69. Huff JS, Decker WW, Quinn JV, Perron AD, Napoli AM, Peeters S, Jagoda AS, American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. *Ann Emerg Med* 2007;49:431–444.
  70. Thiruganasambandamoorthy V, Hess EP, Alreesi A, Perry JJ, Wells GA, Stiell IG. External validation of the San Francisco Syncope Rule in the Canadian setting. *Ann Emerg Med* 2010;55:464–472.
  71. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, Ponassi I, Mussi C, Maggi R, Re G, Furlan R, Rovelli G, Ponzi P, Scivales A. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006;27:76–82.
  72. Del Greco M, Cozzio S, Scillieri M, Caprari F, Scivales A, Disertori M. Diagnostic pathway of syncope and analysis of the impact of guidelines in a district general hospital. The ECSIT study (epidemiology and costs of syncope in Trento). *Ital Heart J* 2003;4:99–106.
  73. McCarthy F, McMahon CG, Geary U, Plunkett PK, Kenny RA, Cunningham CJ, European Society of Cardiology. Management of syncope in the Emergency Department: a single hospital observational case series based on the application of European Society of

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

110. Forleo C, Guida P, Iacoviello M, Resta M, Monitillo F, Sorrentino S, Favale S. Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;168:27–35.
111. Parry SW, Gray JC, Newton JL, Reeve P, O'Shea D, Kenny RA. 'Front-loaded' head-up tilt table testing: validation of a rapid first line nitrate-provoked tilt protocol for the diagnosis of vasovagal syncope. *Age Ageing* 2008;37:411–415.
112. Verheyden B, Gisolf J, Beckers F, Karemaker JM, Wesseling KH, Aubert AE, Wieling W. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:329–337.
113. Nilsson D, Sutton R, Tas W, Burri P, Melander O, Fedorowski A. Orthostatic changes in hemodynamics and cardiovascular biomarkers in dysautonomic patients. *PLoS One* 2015;10:e0128962.
114. Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:352–358.
115. Petersen ME, Williams TR, Sutton R. Psychogenic syncope diagnosed by prolonged head-up tilt testing. *QJM* 1995;88:209–213.
116. Tannemaat MR, van Niekerk J, Reijntjes RH, Thijs RD, Sutton R, van Dijk JG. The semiology of tilt-induced psychogenic pseudosyncope. *Neurology* 2013;81:752–758.
117. Blad H, Lamberts RJ, van Dijk GJ, Thijs RD. Tilt-induced vasovagal syncope and psychogenic pseudosyncope: Overlapping clinical entities. *Neurology* 2015;85:2006–2010.
118. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, Carne X, Rius T, Mont L, Soler-Soler J. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:65–69.
119. Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donateo P, Oddone D, Puggioni E, Lolli G. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2053–2059.
120. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;106:1684–1689.
121. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, Wieling W, PCTrial Investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1652–1657.
122. Deharo JC, Jegu C, Lanteaume A, Djiane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or adenosine triphosphate test. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:587–593.
123. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Grovale N, De Santo T, Vardas P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:2232–2239.
124. Flevari P, Leftheriotis D, Komborozos C, Fountoulaki K, Dages N, Theodorakis G, Kremastinos D. Recurrent vasovagal syncope: comparison between clomipramine and nitroglycerin as drug challenges during head-up tilt testing. *Eur Heart J* 2009;30:2249–2253.
125. Petersen ME, Williams TR, Gordon C, Chamberlain-Webber R, Sutton R. The normal response to prolonged passive head up tilt testing. *Heart* 2000;84:509–514.
126. Furukawa T, Maggi R, Solano A, Croci F, Brignole M. Effect of clinical triggers on positive responses to tilt-table testing potentiated with nitroglycerin or clomipramine. *Am J Cardiol* 2011;107:1693–1697.
127. Petix NR, Del Rosso A, Furlan R, Guarnaccia V, Zipoli A. Nitrate-potentiated head-up tilt testing (HUT) has a low diagnostic yield in patients with likely vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:164–172.
128. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, Lolli G, Oddone D, Dinelli M, Mureddu R. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995;76:267–272.
129. Ungar A, Sgobino P, Russo V, Vitale E, Sutton R, Melissano D, Beiras X, Bottoni N, Ebert HH, Gulizia M, Jorfida M, Moya A, Andresen D, Grovale N, Brignole M, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Diagnosis of neurally mediated syncope at initial evaluation and with tilt table testing compared with that revealed by prolonged ECG monitoring. An analysis from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Heart* 2013;99:1825–1831.
130. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Raviele A, Oddone D, Lolli G, Bottoni N. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1123–1129.
131. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia. An expression of tachycardia rate or vasomotor response? *Circulation* 1992;85:1064–1071.
132. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *Eur Heart J* 2014;35:2211–2212.
133. Taneja I, Marney A, Robertson D. Aortic stenosis and autonomic dysfunction: co-conspirators in syncope. *Am J Med Sci* 2004;327:281–283.
134. Thomson HL, Morris-Thurgood J, Atherton J, Frenneaux M. Reduced cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1377–1382.
135. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991;68:1032–1036.
136. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Lolli G, Oddone D, Dinelli M. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1130–1134.
137. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181–184.
138. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003;42:136–142.
139. Novak P. Assessment of sympathetic index from the Valsalva maneuver. *Neurology* 2011;76:2010–2016.
140. Fanciulli A, Strano S, Ndayisaba JP, Goebel G, Gioffre L, Rizzo M, Colosimo C, Caltagirone C, Poewe W, Wenning GK, Pontieri FE. Detecting nocturnal hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy: proposal of a decision-support algorithm. *J Neurol* 2014;261:1291–1299.
141. Jones PK, Gibbons CH. The role of autonomic testing in syncope. *Auton Neurosci* 2014;184:40–45.
142. Baschieri F, Calandra-Buonaura G, Doria A, Mastrolilli F, Palareti A, Barletta G, Solieri L, Guaraldi P, Martinelli P, Cortelli P. Cardiovascular autonomic testing performed with a new integrated instrumental approach is useful in differentiating MSA-P from PD at an early stage. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:477–482.
143. Rocchi C, Pierantozzi M, Galati S, Chiaravalloti A, Pisani V, Prosperetti C, Lauretti B, Stampanoni Bassi M, Olivola E, Schillaci O, Stefani A. Autonomic function tests and MIBG in Parkinson's disease: correlation to disease duration and motor symptoms. *CNS Neurosci Ther* 2015;21:727–732.
144. Kim AJ, Frishman WH. Laughter-induced syncope. *Cardiol Rev* 2012;20:194–196.
145. Ndayisaba JP, Fanciulli A, Granata R, Duerr S, Hintringer F, Goebel G, Krismier F, Wenning GK. Sex and age effects on cardiovascular autonomic function in healthy adults. *Clin Auton Res* 2015;25:317–326.
146. Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S, Rossi G, Piaggini A. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003;60:1400–1404.
147. Struhal W, Javor A, Brunner C, Benesch T, Schmidt V, Vosko MR, Ransmayr G. The phoenix from the ashes: cardiovascular autono-



- mic dysfunction in behavioral variant of frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis* 2014;42:1041–1046.
148. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waerber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359–1366.
149. Schmidt C, Berg D, Herting, Prieur S, Junghans S, Schweitzer K, Globas C, Schols L, Reichmann H, Ziemssen T. Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes. *Mov Disord* 2009;24:2136–2142.
150. Voichanski S, Grossman C, Leibowitz A, Peleg E, Koren-Morag N, Sharabi Y, Shamiss A, Grossman E. Orthostatic hypotension is associated with nocturnal change in systolic blood pressure. *Am J Hypertens* 2012;25:159–164.
151. Fanciulli A, Strano S, Colosimo C, Caltagirone C, Spalletta G, Pontieri FE. The potential prognostic role of cardiovascular autonomic failure in alpha-synucleinopathies. *Eur J Neurol* 2013;20:231–235.
152. Stuebner E, Vichayanrat E, Low DA, Mathias CJ, Isenmann S, Haensch CA. Twenty-four hour non-invasive ambulatory blood pressure and heart rate monitoring in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2013;4:49.
153. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Is ambulatory blood pressure monitoring useful in patients with chronic autonomic failure? *Clin Auton Res* 2014;24:189–192.
154. Tannemaat MR, Thijs RD, van Dijk JG. Managing psychogenic pseudo-syncope: facts and experiences. *Cardiol J* 2014;21:658–664.
155. Braune S, Auer A, Schulte-Monting J, Schwerbrock S, Lucking CH. Cardiovascular parameters: sensitivity to detect autonomic dysfunction and influence of age and sex in normal subjects. *Clin Auton Res* 1996;6:3–15.
156. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovascular function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997;20:1561–1568.
157. Barnett SR, Morin RJ, Kiely DK, Gagnon M, Azhar G, Knight EL, Nelson JC, Lipsitz LA. Effects of age and gender on autonomic control of blood pressure dynamics. *Hypertension* 1999;33:1195–1200.
158. Chiu DT, Shapiro NI, Sun BC, Mottley JL, Grossman SA. Are echocardiography, telemetry, ambulatory electrocardiography monitoring, and cardiac enzymes in emergency department patients presenting with syncope useful tests? A preliminary investigation. *J Emerg Med* 2014;47:113–118.
159. Benezet-Mazuecos J, Ibanez B, Rubio JM, Navarro F, Martin E, Romero J, Farre J. Utility of in-hospital cardiac remote telemetry in patients with unexplained syncope. *Europace* 2007;9:1196–1201.
160. Croci F, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N, Donato P. The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three syncope units. *Europace* 2002;4:351–355.
161. Bass EB, Curtiss EI, Arena VC, Hanusa BH, Cecchetti A, Karpf M, Kapoor WN. The duration of Holter monitoring in patients with syncope. Is 24 hours enough? *Arch Intern Med* 1990;150:1073–1078.
162. Rockx MA, Hoch JS, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Krahn AD. Is ambulatory monitoring for "community-acquired" syncope economically attractive? A cost-effectiveness analysis of a randomized trial of external loop recorders versus Holter monitoring. *Am Heart J* 2005;150:1065.
163. Kinlay S, Leitch JW, Neil A, Chapman BL, Hardy DB, Fletcher PJ. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations. A controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:16–20.
164. Bruining N, Caiani E, Chronaki C, Guzik P, van der Velde E, Task Force of the e-Cardiology Working. Acquisition and analysis of cardiovascular signals on smartphones: potential, pitfalls and perspectives: by the Task Force of the e-Cardiology Working Group of European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:4–13.
165. Waks JW, Fein AS, Das S. Wide complex tachycardia recorded with a smartphone cardiac rhythm monitor. *JAMA Intern Med* 2015;175:437–439.
166. Locati ET, Moya A, Oliveira M, Tanner H, Willems R, Lunati M, Brignole M. External prolonged electrocardiogram monitoring in unexplained syncope and palpitations: results of the SYNARR-Flash study. *Europace* 2016;18:1265–1272.
167. Linzer M, Pritchett EL, Pontinen M, McCarthy E, Divine GW. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990;66:214–219.
168. Schuchert A, Maas R, Kretzschmar C, Behrens G, Kratzmann I, Meinertz T. Diagnostic yield of external electrocardiographic loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1837–1840.
169. Drak-Hernandez Y, Toquero-Ramos J, Fernandez JM, Pérez-Pereira E, Castro-Urda V, Fernandez-Lozano I. Effectiveness and safety of remote monitoring of patients with an implantable loop recorder. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66:943–948.
170. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, Ammirati F, Santini M, Ricci R, Giada F, Brignole M. Effectiveness of remote monitoring in the management of syncope and palpitations. *Europace* 2011;13:431–437.
171. Rothman SA, Laughlin JC, Seltzer J, Walia JS, Baman RI, Siouffi SY, Sangrigoli RM, Kowey PR. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:241–247.
172. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006;27:351–356.
173. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46–51.
174. Da Costa A, Defaye P, Romeyer-Bouchard C, Roche F, Dauphinot V, Deharo JC, Jacon P, Lamaison D, Bathelemy JC, Isaaz K, Laurent G. Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated syncope, bundle branch block and negative workup: a randomized multicentre prospective study. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:146–154.
175. Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, Taieb J, Galley D, Bru P, Maury P, Mabo P, Boveda S, Cellarier G, Anselme F, Kouakam C, Delarache N, Deharo JC, FRESH investigators. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:546–552.
176. Sulke N, Sugihara C, Hong P, Patel N, Freemantle N. The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: the EaSyAS II trial. *Europace* 2016;18:912–918.
177. Edvardsson N, Garutti C, Rieger G, Linker NJ, PICTURE Study Investigators. Unexplained syncope: implications of age and gender on patient characteristics and evaluation, the diagnostic yield of an implantable loop recorder, and the subsequent treatment. *Clin Cardiol* 2014;37:618–625.
178. Edvardsson N, Wolff C, Tsintzos S, Rieger G, Linker NJ. Costs of unstructured investigation of unexplained syncope: insights from a micro-costing analysis of the observational PICTURE registry. *Europace* 2015;17:1141–1148.
179. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot E, Gasparini M, Braunschweig F, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Botto GL, EHRA Scientific Documents Committee. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671–687.

180. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, Moya A, Botto G, Tercedor L, Migliorini R, Navarro X, International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiological test. *Circulation* 2002;105:2741–2745.
181. Linker NJ, Voulgaraki D, Garutti C, Rieger G, Edvardsson N, PICTURE Study Investigators. Early versus delayed implantation of a loop recorder in patients with unexplained syncope—effects on care pathway and diagnostic yield. *Int J Cardiol* 2013;170:146–151.
182. Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, Mitro P, Mohii-Oskarsson A, Pasquie JL, Ramanna H, Schwertfeger F, Ventura R, Voulgaraki D, Garutti C, Stolt P, Linker NJ, PICTURE Study Investigators. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace* 2011;13:262–269.
183. Lacunza-Ruiz FJ, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Baron-Esquivias G, Ruiz-Granell R, Rivas-Gandara N, Gonzalez-Enriquez S, Leal-del-Ojo J, Arcocha-Torres MF, Perez-Villacastin J, Garcia-Heil N, Garcia-Alberola A. Implantable loop recorder allows an etiologic diagnosis in one-third of patients. Results of the Spanish reveal registry. *Circ J* 2013;77:2535–2541.
184. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:1085–1092.
185. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566–2571.
186. Brignole M, Ammirati F, Arabia F, Quartieri F, Tomaino M, Ungar A, Lunati M, Russo V, Del Rosso A, Gaggioli G, Syncope Unit Project (SUP) Two Investigators. Assessment of a standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope. *Eur Heart J* 2015;36:1529–1535.
187. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donateo P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;104:2045–2050.
188. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, Del Rosso A, Bellver-Navarro A, Garcia-Sacristan J, Bortnik M, Mont L, Ruiz-Granell R, Navarro X, Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J* 2011;32:1535–1541.
189. Ho RT, Wicks T, Wyeth D, Nei M. Generalized tonic-clonic seizures detected by implantable loop recorder devices: diagnosing more than cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006;3:857–861.
190. Petkar S, Hamid T, Iddon P, Clifford A, Rice N, Claire R, McKee D, Curtis N, Cooper PN, Fitzpatrick AP. Prolonged implantable electrocardiographic monitoring indicates a high rate of misdiagnosis of epilepsy—REVISE study. *Europace* 2012;14:1653–1660.
191. Maggi R, Rafanelli M, Ceccofiglio A, Solari D, Brignole M, Ungar A. Additional diagnostic value of implantable loop recorder in patients with initial diagnosis of real or apparent transient loss of consciousness of uncertain origin. *Europace* 2014;16:1226–1230.
192. Armstrong VL, Lawson J, Kamper AM, Newton J, Kenny RA. The use of an implantable loop recorder in the investigation of unexplained syncope in older people. *Age Ageing* 2003;32:185–188.
193. Ryan DJ, Nick S, Colette SM, Roseanne K. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomised control trial (Safepace 2). *Heart* 2010;96:347–351.
194. Bhangu J, McMahon CG, Hall P, Bennett K, Rice C, Crean P, Sutton R, Kenny RA. Long-term cardiac monitoring in older adults with unexplained falls and syncope. *Heart* 2016;102:681–686.
195. Krahn AD, Klein GJ, Norris C, Yee R. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing. *Circulation* 1995;92:1819–1824.
196. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Reveal Investigators. *Circulation* 1999;99:406–410.
197. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Detection of asymptomatic arrhythmias in unexplained syncope. *Am Heart J* 2004;148:326–332.
198. Ermis C, Zhu AX, Pham S, Li JM, Guerrero M, 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.
199. Moya A, Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Garcia-Sacristan JF, Beiras X, Grovale N, Vardas P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Reproducibility of electrocardiographic findings in patients with suspected reflex neurally-mediated syncope. *Am J Cardiol* 2008;102:1518–1523.
200. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace* 2007;9:312–318.
201. Olmos C, Franco E, Suarez-Barrientos A, Fortuny E, Martin-Garcia A, Viliani D, Macaya C, Perez de Isla L. Wearable wireless remote monitoring system: an alternative for prolonged electrocardiographic monitoring. *Int J Cardiol* 2014;172:e43–44.
202. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, Botto G, Giada F, Cornacchia D, International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261–1267.
203. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, Fontana D, Brignole M. Additional diagnostic value of very prolonged observation by implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:67–71.
204. LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013;54:2005–2018.
205. Saal DP, Thijs RD, van Zwet EW, Bootsma M, Brignole M, Benditt DG, van Dijk JG. Temporal relationship of asystole to onset of transient loss of consciousness in tilt-induced reflex syncope. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2017;3:1592–1598.
206. Whittaker RG. Video telemetry: current concepts and recent advances. *Pract Neurol* 2015;15:445–450.
207. Goodwin E, Kandler RH, Alix JJ. The value of home video with ambulatory EEG: a prospective service review. *Seizure* 2014;23:480–482.
208. Stephenson J, Breningstall G, Steer C, Kirkpatrick M, Horrocks I, Nechay A, Zuberi S. Anoxic-epileptic seizures: home video recordings of epileptic seizures induced by syncopes. *Epileptic Disord* 2004;6:15–19.
209. Linzer M, Yang EH, Estes NA III, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Diagnosing syncope. Part 2: Unexplained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;127:76–86.
210. Dhingra RC. Sinus node dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:1062–1069.
211. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia: a long-term follow-up study. *Ann Intern Med* 1979;90:24–29.
212. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, Boni L, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. *Am J Cardiol* 1998;82:1205–1209.
213. McNulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L,

- Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of "high-risk" bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137–143.
214. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, Sauro G, D'Aulerio M, Carfora A, Rossi P. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. *G Ital Cardiol* 1984;14:768–773.
215. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol* 1994;74:1129–1132.
216. Kaul U, Dev V, Narula J, Malhotra AK, Talwar KK, Bhatia ML. Evaluation of patients with bundle branch block and "unexplained" syncope: a study based on comprehensive electrophysiologic testing and ajmaline stress. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:289–297.
217. Kalscheur MM, Donato P, Wenzke KE, Aste M, Oddone D, Solano A, Maggi R, Croci F, Page RL, Brignole M, Hamdan MH. Long-term outcome of patients with bifascicular block and unexplained syncope following cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:1126–1131.
218. Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, Prater SP, Mason JW. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. *Am Heart J* 1999;137:878–886.
219. Link MS, Kim KM, Homoud MK, Estes NA III, Wang PJ. Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary artery disease and a nondiagnostic electrophysiologic evaluation. *Am J Cardiol* 1999;83:1334–1337.
220. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, Zorzi A, Champagne J, Kostopoulou A, Yin X, Napolitano C, Milan DJ, Wilde A, Sacher F, Borggrefe M, Ellinor PT, Theodorakis G, Nault I, Corrado D, Watanabe I, Antzelevitch C, Allocca G, Priori SG, Lubitz SA. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation* 2016;133:622–630.
221. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;50:1316–1322.
222. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW Jr, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, Writing Committee to Develop Guidelines for the management of Patients With Supraventricular Arrhythmias. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 2003;108:1871–1909.
223. Pfister R, Hagemeyer J, Esser S, Hellmich M, Erdmann E, Schneider CA. NT-pro-BNP for diagnostic and prognostic evaluation in patients hospitalized for syncope. *Int J Cardiol* 2012;155:268–272.
224. Costantino G, Solbiati M, Casazza G, Bonzi M, Vago T, Montano N, McDermott D, Quinn J, Furlan R. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide increase as a marker for cardiac arrhythmia in patients with syncope. *Am J Cardiol* 2014;113:98–102.
225. Thiruganasambandamoorthy V, Ramaekers R, Rahman MO, Stiehl IG, Sikora L, Kelly SL, Christ M, Claret PG, Reed MJ. Prognostic value of cardiac biomarkers in the risk stratification of syncope: a systematic review. *Intern Emerg Med* 2015;10:1003–1014.
226. Guieu R, Deharo JC, Ruf J, Mottola G, Kipson N, Bruzzese L, Gerolami V, Franceschi F, Ungar A, Tomaino M, Iori M, Brignole M. Adenosine and clinical forms of neurally-mediated syncope. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:204–205.
227. Flammang D, Church TR, De Roy L, Blanc JJ, Leroy J, Mairesse GH, Otmani A, Graux PJ, Frank R, Purnode P, ATP Multicenter Study. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation* 2012;125:31–36.
228. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, Gianfranchi L, Bartoletti A, Bottoni N, Lolli G, Oddone D, Del Rosso A, Pellinghelli G. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope: the diagnostic value of ATP testing. *Circulation* 1997;96:3921–3927.
229. Donato P, Brignole M, Menozzi C, Bottoni N, Alboni P, Dinelli M, Del Rosso A, Croci F, Oddone D, Solano A, Puggioni E. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:93–98.
230. Krishnan B, Patarroyo-Aponte M, Duprez D, Pritzker M, Missov E, Benditt DG. Orthostatic hypotension of unknown cause: unanticipated association with elevated circulating N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP). *Heart Rhythm* 2015;12:1287–1294.
231. Fedorowski A, Burri P, Struck J, Juul-Moller S, Melander O. Novel cardiovascular biomarkers in unexplained syncopal attacks: the SYSTEMA cohort. *J Intern Med* 2013;273:359–367.
232. Li H, Kem DC, Reim S, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Zillner C, Collier D, Liles C, Hill MA, Cunningham MW, Aston CE, Yu X. Agonistic autoantibodies as vasodilators in orthostatic hypotension: a new mechanism. *Hypertension* 2012;59:402–408.
233. Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, Zillner C, Benbrook A, Reim S, Collier D, Hill MA, Raj SR, Okamoto LE, Cunningham MW, Aston CE, Kem DC. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000755.
234. Fedorowski A, Li H, Yu X, Koelsch KA, Harris VM, Liles C, Murphy TA, Quadri SMS, Scofield RH, Sutton R, Melander O, Kem DC. Antiadrenergic autoimmunity in postural tachycardia syndrome. *Europace* 2017;19:1211–1219.
235. Recchia D, Barzilai B. Echocardiography in the evaluation of patients with syncope. *J Gen Intern Med* 1995;10:649–655.
236. Sarasin FP, Junod AF, Carballo D, Slama S, Unger PF, Louis-Simonet M. Role of echocardiography in the evaluation of syncope: a prospective study. *Heart* 2002;88:363–367.
237. Hoegholm A, Clementsen P, Mortensen SA. Syncope due to right atrial thromboembolism: diagnostic importance of two-dimensional echocardiography. *Acta Cardiol* 1987;42:469–473.
238. Omran H, Fehske W, Rabahieh R, Hagendorff A, Pizzulli L, Zirbes M, Luderitz B. Valvular aortic stenosis: risk of syncope. *J Heart Valve Dis* 1996;5:31–34.
239. Bogaert AM, De Scheerder I, Colardyn F. Successful treatment of aortic rupture presenting as a syncope: the role of echocardiography in diagnosis. *Int J Cardiol* 1987;16:212–214.
240. Acikel M, Yekeler I, Ates A, Erkut B. A giant left atrial myxoma: an unusual cause of syncope and cerebral emboli. *Int J Cardiol* 2004;94:325–326.
241. Nogueira DC, Bontempo D, Menardi AC, Vicente WV, Ribeiro PJ, Evora PR. Left atrial myxoma as the cause of syncope in an adolescent. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:206–209, 202–205.
242. Sinha AK, Singh BP. LA myxoma presenting as recurrent syncope. *Indian Heart J* 2013;65:643.
243. Rahman MS, Michael H. A rare presentation of chest pain and syncope: massive right atrial myxoma. *Postgrad Med J* 2012;88:671–672.
244. Han H, Li Y, Guo S, Yu X. Right atrial myxoma-induced syncope. *Postgrad Med J* 2011;87:438–439.
245. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F,

- Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
246. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvlin JT, Nistri S, Cecchi F, Udelson JE, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232–2239.
247. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, Ward D, Kohli SK, Page SP, Demetrescu C, Sevdalis E, Keren A, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1288–1294.
248. Dimitrow PP, Bober M, Michalowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography* 2009;26:513–520.
249. Marwick TH, Nakatani S, Haluska B, Thomas JD, Lever HM. Provocation of latent left ventricular outflow tract gradients with amyl nitrite and exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:805–809.
250. Sneddon JF, Scalia G, Ward DE, McKenna WJ, Camm AJ, Frenneaux MP. Exercise induced vasodepressor syncope. *Br Heart J* 1994;71:554–557.
251. Sakaguchi S, Shultz JJ, Remole SC, Adler SW, Lurie KG, Benditt DG. Syncope associated with exercise, a manifestation of neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995;75:476–481.
252. Colivicchi F, Ammirati F, Biffi A, Verdile L, Pelliccia A, Santini M. Exercise-related syncope in young competitive athletes without evidence of structural heart disease. Clinical presentation and long-term outcome. *Eur Heart J* 2002;23:1125–1130.
253. Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS, Foster JR. Exercise-induced distal atrio-ventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:578–581.
254. Byrne JM, Marais HJ, Cheek GA. Exercise-induced complete heart block in a patient with chronic bifascicular block. *J Electrocardiol* 1994;27:339–342.
255. Aste M, Oddone D, Donato P, Solano A, Maggi R, Croci F, Solari D, Brignole M. Syncope in patients paced for atrioventricular block. *Europace* 2016;18:1735–1739.
256. Sumiyoshi M, Nakata Y, Yasuda M, Tokano T, Ogura S, Nakazato Y, Yamaguchi H. Clinical and electrophysiologic features of exercise-induced atrioventricular block. *Am Heart J* 1996;132:1277–1281.
257. Wissocq L, Ennezat PV, Mouquet F. Exercise-induced high-degree atrioventricular block. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:733–735.
258. Anderson LL, Dai D, Miller AL, Roe MT, Messenger JC, Wang TY. Percutaneous coronary intervention for older adults who present with syncope and coronary artery disease? Insights from the National Cardiovascular Data Registry. *Am Heart J* 2016;176:1–9.
259. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996;75:134–140.
260. Solari D, Tesi F, Unterhuber M, Gaggioli G, Ungar A, Tomaino M, Brignole M. Stop vasodepressor drugs in reflex syncope: a randomized controlled trial. *Heart* 2017;103:449–455.
261. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
262. Brignole M, Menozzi C, Gaggioli G, Musso G, Foglia-Manzillo G, Mascioli G, Fradella G, Bottoni N, Mureddu R. Effects of long-term vasodilator therapy in patients with carotid sinus hypersensitivity. *Am Heart J* 1998;136:264–268.
263. Kim KH, Cho JG, Lee KO, Seo TJ, Shon CY, Lim SY, Yun KH, Sohn IS, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Kim W, Ahn YK, Jeong MH, Park JC, Kang JC. Usefulness of physical maneuvers for prevention of vasovagal syncope. *Circ J* 2005;69:1084–1088.
264. Tomaino M, Romeo C, Vitale E, Kus T, Moya A, van Dijk N, Giuli S, D'Ippolito G, Gentili A, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Physical counter-pressure manoeuvres in preventing syncopal recurrence in patients older than 40 years with recurrent neurally mediated syncope: a controlled study from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3)†. *Europace* 2014;16:1515–1520.
265. Reybrouck T, 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.
266. Zeng H, Ge K, Zhang W, Wang G, Guo L. The effect of orthostatic training in the prevention of vasovagal syncope and its influencing factors. *Int Heart J* 2008;49:707–712.
267. Jang WJ, Yim HR, Lee SH, Park SJ, Kim JS, On YK. Prognosis after tilt training in patients with recurrent vasovagal syncope. *Int J Cardiol* 2013;168:4264–4265.
268. Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, Del Rosso A, Santarone M, Raviele A, Brignole M. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004;6:199–204.
269. Kinay O, Yazici M, Nazli C, Acar G, Gedikli O, Altinbas A, Kahraman H, Dogan A, Ozaydin M, Tuzun N, Ergene O. Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope: effectiveness, patient compliance, and scheduling the frequency of training sessions. *Jpn Heart J* 2004;45:833–843.
270. On YK, Park J, Huh J, Kim JS. Is home orthostatic self-training effective in preventing neurally mediated syncope? *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:638–643.
271. Duygu H, Zoghi M, Turk U, Akyuz S, Ozerkan F, Akilli A, Erturk U, Onder R, Akin M. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope: a prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:592–596.
272. Tan MP, Newton JL, Chadwick TJ, Gray JC, Nath S, Parry SW. Home orthostatic training in vasovagal syncope modifies autonomic tone: results of a randomized, placebo-controlled pilot study. *Europace* 2010;12:240–246.
273. Verheyden B, Liu J, van Dijk N, Westerhof BE, Reybrouck T, Aubert AE, Wieling W. Steep fall in cardiac output is main determinant of hypotension during drug-free and nitroglycerine-induced orthostatic vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2008;5:1695–1701.
274. Burklow TR, Moak JP, Bailey JJ, Makhlouf FT. Neurally mediated cardiac syncope: autonomic modulation after normal saline infusion. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2059–2066.
275. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, Morillo CA, Krahn AD, Medina E, Talajic M, Kus T, Seifer CM, Lelonek M, Klingenhoben T, Parkash R, Ritchie D, McRae M, POST 2 Investigators. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1–9.
276. Salim MA, Di Sessa TG. Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:484–488.
277. Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C, Moya A. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999;99:1452–1457.
278. Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology* 2014;83:1170–1177.
279. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sanchez A, Pena G, Moro C. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:554–559.

280. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenhoben T, Krahn A, Morillo C, Talajic M, Ku T, Fouad-Tarazi F, Ritchie D, Koshman ML, POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;113:1164–1170.
281. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1227–1230.
282. Theodorakis GN, Markianos M, Zarvalis E, Livanis EG, Flevari P, Kremastinos DT. Provocation of neurocardiogenic syncope by clomipramine administration during the head-up tilt test in vasovagal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:174–178.
283. Marquez MF, Urias-Medina K, Gomez-Flores J, Sobrino A, Sotomayor-Gonzalez A, Gonzalez-Hermosillo A, Cardenas M. [Comparison of metoprolol vs clonazepam as a first treatment choice among patients with neurocardiogenic syncope]. *Gac Med Mex* 2008;144:503–507.
284. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Use of octreotide in the treatment of refractory orthostatic intolerance. *Am J Ther* 2012;19:7–10.
285. Brignole M, Solari D, Iori M, Bottoni N, Guieu R, Deharo JC. Efficacy of theophylline in patients affected by low adenosine syncope. *Heart Rhythm* 2016;13:1151–1154.
286. Brignole M, Guieu R, Tomaino M, Iori M, Ungar A, Bertolone C, Unterhuber M, Bottoni N, Tesi F, Claude Deharo J. Mechanism of syncope without prodromes with normal heart and normal electrocardiogram. *Heart Rhythm* 2017;14:234–239.
287. Vaddadi G, Guo L, Esler M, Socratous F, Schlaich M, Chopra R, Eikelis N, Lambert G, Trauer T, Lambert E. Recurrent postural vasovagal syncope: sympathetic nervous system phenotypes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:711–718.
288. Schroeder C, Birkenfeld AL, Mayer AF, Tank J, Diedrich A, Luft FC, Jordan J. Norepinephrine transporter inhibition prevents tilt-induced pre-syncope. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:516–522.
289. Sheldon RS, Ritchie D, McRae M, Raj S. Norepinephrine transport inhibition for treatment of vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:799–803.
290. Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, Lobo TJ, Pachon JC, Santillana TG. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace* 2011;13:1231–1242.
291. Aksu T, Güler TE, Bozgel S, Özkan KS, Yalin K, Mutluer prospective, randomised, single-blind, crossover study. *Heart* 2013;99:Cardioneuroablation in the treatment of neurally mediated reflex syncope: a review of the current literature. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:33–41.
292. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, Tomaino M, Quartieri F, Rafanelli M, Del Rosso A, Rita Vecchi M, Russo V, Gaggioli G, Syncope Unit Project 2 (SUP 2) investigators. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. *Europace* 2016;18:1427–1433.
293. Brignole M, Menozzi C. The natural history of carotid sinus syncope and the effect of cardiac pacing. *Europace* 2011;13:462–464.
294. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281–2329.
295. Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C, Devoto G, Oddone D, Gianfranchi L, Gostoli E, Bottoni N, Lolli G. A positive response to head-up tilt testing predicts syncopal recurrence in carotid sinus syndrome patients with permanent pacemakers. *Am J Cardiol* 1995;76:720–722.
296. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16–20.
297. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102:294–299.
298. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001; 104:52–57.
299. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M, VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224–2229.
300. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Specca G, Orzi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M, Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The Vasovagal Syncope and Pacing Trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741–1748.
301. Sud S, Massel D, Klein GJ, Leong-Sit P, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Krahn AD. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. *Am J Med* 2007;120:54–62.
302. Brignole M, Donato P, Tomaino M, Massa R, Iori M, Beiras X, Moya A, Kus T, Deharo JC, Giuli S, Gentili A, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative: an analysis from the third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:10–16.1609–1613.
303. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Ruiz-Granell R, Lacunza-Ruiz J, Garcia-Civera R, Gutierrez-Carretero E, Romero-Garrido R. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1720–1728.
304. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ, Reid J, Mueller KJ, Murphy TJ. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 1984;53:1034–1040.
305. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1902–1910.
306. Sutton R. Pacing in patients with carotid sinus and vasovagal syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:1260–1263.
307. Palmisano P, Dell’Era G, Russo V, Zaccaria M, Mangia R, Bortnik M, De Vecchi F, Giubertoni A, Patti F, Magnani A, Nigro G, Rago A, Occhetta E, Accogli M. Effects of closed-loop stimulation vs. DDD pacing on haemodynamic variations and occurrence of syncope induced by head-up tilt test in older patients with refractory cardioinhibitory vasovagal syncope: the Tilt test-Induced Response in Closed-loop Stimulation multicentre, prospective, single blind, randomized study. *Europace*; doi:10.1093/europace/eux015. Published online ahead of print 12 April 2017.
308. Russo V, Rago A, Papa AA, Golino P, Calabro R, Russo MG, Nigro G. The effect of dual-chamber closed-loop stimulation on syncope recurrence in healthy patients with tilt-induced vasovagal cardioinhibitory syncope: a prospective, randomised, single-blind, crossover study. *Heart* 2013;99:1609–1613.
309. Brignole M, Deharo JC, Menozzi C, Moya A, Sutton R, Tomaino M, Ungar A. The benefit of pacemaker therapy in patients with neurally-mediated syncope and documented asystole: a meta-analysis of implantable loop recorder studies. *Europace*; doi:10.1093/euro-

- pace/eux321. Published online ahead of print 15 December 2017.
310. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension* 2004;43:809–813.
  311. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, Hainsworth R. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* 2002;106:2806–2811.
  312. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Blood pressure lowering therapy in older people: does it really cause postural hypotension or falls? *Postgrad Med* 2015;127:186–193.
  313. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH, Breteler MM, Witteman JC. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1816–1820.
  314. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing* 2010;39:51–56.
  315. Valbusa F, Labat C, Salvi P, Vivian ME, Hanon O, Benetos A, PARTAGE investigators. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *J Hypertens* 2012;30:53–60.
  316. Romero-Ortuno R, O'Connell MD, Finucane C, Soraghan C, Fan CW, Kenny RA. Insights into the clinical management of the syndrome of supine hypertension–orthostatic hypotension (SHOH): the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *BMC Geriatr* 2013;13:73.
  317. Canney M, O'Connell MD, Murphy CM, O'Leary N, Little MA, O'Seaghdha CM, Kenny RA. Single agent antihypertensive therapy and orthostatic blood pressure behaviour in older adults using beat-to-beat measurements: the Irish Longitudinal Study on Ageing. *PLoS One* 2016;11:e0146156.
  318. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Corradi L, Lazzari P, Preti P, Derosa G. Efficacy and safety of two treatment combinations of hypertension in very elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;48:401–405.
  319. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet* 1992;339:897–898.
  320. Smit AA, Wieling W, Fujimura J, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, 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.
  321. Fanciulli A, Goebel G, Metzler B, Sprenger F, Poewe W, Wenning GK, Seppi K. Elastic abdominal binders attenuate orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Dis Clin Practice* 2015;3:156–160.
  322. Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med* 1992;232:139–145.
  323. Omboni S, Smit AA, van Lieshout JJ, Settels JJ, Langewouters GJ, Wieling W. Mechanisms underlying the impairment in orthostatic tolerance after nocturnal recumbency in patients with autonomic failure. *Clin Sci (Lond)* 2001;101: 609–618.
  324. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993;95:38–48.
  325. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *Midodrine Study Group. JAMA* 1997;277: 1046–1051.
  326. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, Low PA. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998;51:120–124.
  327. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res* 2000;10:35–42.
  328. Finke J, Sagemüller I. [Fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension: ophthalmodynamography during standing (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1975;100:1790–1792.
  329. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, Mauney J, Feirtag M, Mathias CJ, NOH301 Investigators. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology* 2014;83:328–335.
  330. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord* 2015;30:646–654.
  331. Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, Low P, Hewitt LA, Kaufmann H, Droxidopa 302 Investigators. Randomized withdrawal study of patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension responsive to droxidopa. *Hypertension* 2015;65:101–107.
  332. Hauser RA, Hewitt LA, Isaacson S. Droxidopa in patients with neurogenic orthostatic hypotension associated with Parkinson's disease (NOH306A). *J Parkinsons Dis* 2014;4:57–65.
  333. Elgebaly A, Abdelazeim B, Mattar O, Gadelkarim M, Salah R, Negida A. Meta-analysis of the safety and efficacy of droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2016;26:171–180.
  334. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G, Cappato R. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation* 1997;96:260–266.
  335. Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. *Acta Med Scand* 1979;206:153–159.
  336. Hartel G, Talvensaar T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med Scand* 1975;198:341–347.
  337. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J* 1981;2:455–459.
  338. Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K, Yonekura H, Hirano K, Endoh R, Koike S, Kawa S, Furuta S, Homma T. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among un paced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1575–1583.
  339. Sgarbossa EB, Pinski SL, Jaeger FJ, Trohman RG, Maloney JD. Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:2055–2060.
  340. Ng Kam Chuen MJ, Kirkfeldt RE, Andersen HR, Nielsen JC. Syncope in paced patients with sick sinus syndrome from the DANPACE trial: incidence, predictors and prognostic implication. *Heart* 2014;100:842–847.
  341. Langenfeld H, Grimm W, Maisch B, Kochsiek K. Course of symptoms and spontaneous ECG in pacemaker patients: a 5-year follow-up study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:2198–2206.
  342. Donato P, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N, Croci F. A standardized conventional evaluation of the mechanism of syncope in patients with bundle branch block. *Europace* 2002;4:357–360.
  343. Azocar D, Ruiz-Granell R, Ferrero A, Martinez-Brotos A, Izquierdo M, Dominguez E, Palau P, Morell S, Garcia-Civera R. Syncope and bundle branch block. Diagnostic yield of a stepped use of electrophysiology study and implantable loop recorders. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:213–219.
  344. Santini M, Castro A, Giada F, Ricci R, Inama G, Gaggioli G, Calo L, Orazi S, Viscusi M, Chiodi L, Bartoletti A, Foglia-Manzillo G, Ammirati F, Loricchio ML, Pedrinazzi C, Turreni F, Gasparini G, Accardi F, Raciti G, Raviele A. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:101–107.
  345. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, Astrom H, Rosenqvist M. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1508–1515.

346. Morady F, Higgins J, Peters RW, Schwartz AB, Shen EN, Bhandari A, Scheinman MM, Sauve MJ. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1984;54:587–591.
347. Tabrizi F, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Englund A. Long-term prognosis in patients with bifascicular block—the predictive value of noninvasive and invasive assessment. *J Intern Med* 2006;260:31–38.
348. Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, Aonuma K, Shoda M, Kutylifa V, Ruwald AC, McNitt S, Zareba W, Moss AJ. Syncope in high-risk cardiomyopathy patients with implantable defibrillators: frequency, risk factors, mechanisms, and association with mortality: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial-reduce inappropriate therapy (MADIT-RIT) study. *Circulation* 2014;129:545–552.
349. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Diallo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Iesaka Y, Mabo P, Haissaguerre M. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation* 2013;128:1739–1747.
350. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020.
351. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R, Piccini JP, Dalal D, Santini M, Buja G, Iliceto S, Estes NA III, Wichter T, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;122:1144–1152.
352. Liu JF, Jons C, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Qi M, Zareba W, Robinson JL, Barsheshet A, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent M, Zhang L, Goldenberg I, International Long QT Syndrome Registry. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:941–950.
353. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde AA. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121:635–643.
354. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, 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.
355. Conte G, Sieira J, Cicone G, de Asmundis C, Chierchia GB, Balotogiannis G, Di Giovanni G, La Meir M, Wellens F, Czaplaj J, Wauters K, Levinstein M, Saitoh Y, Irfan G, Julia J, Pappaert G, Brugada P. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:879–888.
356. Olde Nordkamp LR, Vink AS, Wilde AA, de Lange FJ, de Jong JS, Wieling W, van Dijk N, Tan HL. Syncope in Brugada syndrome: prevalence, clinical significance, and clues from history taking to distinguish arrhythmic from nonarrhythmic causes. *Heart Rhythm* 2015;12:367–375.
357. Olde Nordkamp LR, Wilde AA, Tijssen JG, Knops RE, van Dessel PF, de Groot JR. The ICD for primary prevention in patients with inherited cardiac diseases: indications, use, and outcome: a comparison with secondary prevention. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:91–100.
358. Spezzacatene A, Sinagra G, Merlo M, Barbati G, Graw SL, Brun F, Slavov D, Di Lenarda A, Salcedo EE, Towbin JA, Saffitz JE, Marcus FI, Zareba W, Taylor MR, Mestroni L. Familial Cardiomyopathy Registry. Arrhythmogenic Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: Natural History and Predictors of Life-Threatening Arrhythmias. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002149.
359. Russo AM, Verdino R, Schorr C, Nicholas M, Dias D, Hsia H, Callans D, Marchlinski FE. Occurrence of implantable defibrillator events in patients with syncope and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:1444–1446, A1449.
360. Phang RS, Kang D, Tighiouart H, Estes NA III, Link MS. High risk of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy presenting with syncope. *Am J Cardiol* 2006;97:416–420.
361. Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, Birnie E, Bonsel GJ, Elliott PM, Wilde AA. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace* 2010;12:313–321.
362. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastakis A, Baucé B, Basso C, Bruckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA III, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;36:3227–3237.
363. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, Dalal D, Tedford R, Russell SD, Abraham T, Tandri H, Judge DP, Calkins H. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1485–1496.
364. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, Liu J, McNitt S, Zareba W, Qi M, Robinson JL. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:783–788.
365. Giustetto C, Cerrato N, Ruffino E, Gribaudo E, Scrocco C, Barbonaglia L, Bianchi F, Bortnik M, Rossetti G, Carvalho P, Riccardi R, Castagno D, Anselmino M, Bergamasco L, Gaita F. Etiological diagnosis, prognostic significance and role of electrophysiological study in patients with Brugada ECG and syncope. *Int J Cardiol* 2017;241:188–193.
366. Kubala M, Aissou L, Traulle S, Gugenheim AL, Hermida JS. Use of implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome and suspected risk of ventricular arrhythmia. *Europace* 2012;14:898–902.
367. Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, Calo L, Proclemer A, Marziali M, Rebellato L, Berton G, Coro L, Sitta N. Risk stratification in individuals with the Brugada type I ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiological approach. *Eur Heart J* 2011;32:169–176.
368. Maury P, Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Raczká F, Pasquie JL, Duparc A, Mondoly P, Cardin C, Delay M, Derval N, Chatel S, Bongard V, Sadron M, Denis A, Davy JM, Hocini M, Jais P, Jesel L, Haissaguerre M, Probst V. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2013;112:1384–1389.
369. Maury P, Sacher F, Gourraud JB, Pasquie JL, Raczká F, Bongard V, Duparc A, Mondoly P, Sadron M, Chatel S, Derval N, Denis A, Cardin C, Davy JM, Hocini M, Jais P, Jesel L, Carrie D, Galinier M, Haissaguerre M, Probst V, Rollin A. Increased Tpeak-Tend interval is highly and independently related to arrhythmic events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2015;12:2469–2476.
370. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Zipes DP, Wu J. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008;118:1697–1704.
371. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG,

- Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation predictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:37–45.
372. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vaso-depressor, cardioinhibitory, and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med* 1993;95:203–208.
373. Ungar A, Mussi C, Del Rosso A, Noro G, Abete P, Ghirelli L, Cellai T, Landi A, Salvioli G, Rengo F, Marchionni N, Masotti G, Italian Group for the Study of Syncope in the Elderly. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1531–1536.
374. Galizia G, Abete P, Mussi C, Noro G, Morrione A, Langellotto A, Landi A, Cacciatore F, Masotti G, Rengo F, Marchionni N, Ungar A. Role of early symptoms in assessment of syncope in elderly people: results from the Italian group for the study of syncope in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:18–23.
375. Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Dekker LR, Stam J, Reitsma JB, Wieling W. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2008;18:127–133.
376. Bhangu JS, King-Kallimanis B, Cunningham C, Kenny RA. The relationship between syncope, depression and anti-depressant use in older adults. *Age Ageing* 2014;43:502–509.
377. Jansen S, Frewen J, Finucane C, de Rooij SE, van der Velde N, Kenny RA. AF is associated with self-reported syncope and falls in a general population cohort. *Age Ageing* 2015;44:598–603.
378. Jansen S, Kenny RA, de Rooij SE, van der Velde N. Self-reported cardiovascular conditions are associated with falls and syncope in community-dwelling older adults. *Age Ageing* 2015;44:525–529.
379. Aronow WS. Heart disease and aging. *Med Clin North Am* 2006;90:849–862.
380. Jansen S, Bhangu J, de Rooij S, Daams J, Kenny RA, van der Velde N. The Association of Cardiovascular Disorders and Falls: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:193–199.
381. van der Velde N, van den Meiracker AH, Pols HA, Stricker BH, van der Cammen TJ. Withdrawal of fall-risk-increasing drugs in older persons: effect on tilt-table test outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:734–739.
382. Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, Hansen CM, Nume AK, Vinther M, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen J, Gislason GH. Comparison of incidence, predictors, and the impact of co-morbidity and polypharmacy on the risk of recurrent syncope in patients <85 versus  $\geq$ 85 years of age. *Am J Cardiol* 2013;112:1610–1615.
383. Mossello E, Pieracciolli M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V, Tonon E, Cavallini MC, Baroncini C, Di Bari M, Baldasseroni S, Cantini C, Biagini CA, Marchionni N, Ungar A. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med* 2015;175:578–585.
384. McLachlan CY, Yi M, Ling A, Jardine DL. Adverse drug events are a major cause of acute medical admission. *Intern Med J* 2014;44:633–638.
385. Ungar A, Mussi C, Ceccofiglio A, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Martone AM, Guadagno L, Noro G, Ghidoni G, Rafanelli M, Marchionni N, Abete P. Etiology of syncope and unexplained falls in elderly adults with Dementia: Syncope and Dementia (SYD) study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1567–1573.
386. Ryan DJ, Harbison JA, Meaney JF, Rice CP, King-Kallimanis B, Kenny RA. Syncope causes transient focal neurological symptoms. *QJM* 2015;108:711–718.
387. Parry SW, Kenny RA. Drop attacks in older adults: systematic assessment has a high diagnostic yield. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:74–78.
388. Parry SW, Steen IN, Baptist M, Kenny RA. Amnesia for loss of consciousness in carotid sinus syndrome: implications for presentation with falls. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1840–1843.
389. O'Dwyer C, Bennett K, Langan Y, Fan CW, Kenny RA. Amnesia for loss of consciousness is common in vasovagal syncope. *Europace* 2011;13:1040–1045.
390. Rafanelli M, Ruffolo E, Chisciotti VM, Brunetti MA, Ceccofiglio A, Tesi F, Morrione A, Marchionni N, Ungar A. Clinical aspects and diagnostic relevance of neuroautonomic evaluation in patients with unexplained falls. *Aging Clin Exp Res* 2014;26:33–37.
391. Shaw FE, Bond J, Richardson DA, Dawson P, Steen IN, McKeith IG, Kenny RA. Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:73.
392. Frewen J, Finucane C, Savva GM, Boyle G, Kenny RA. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:878–885.
393. Robertson DA, Savva GM, Coen RF, Kenny RA. Cognitive function in the prefrailty and frailty syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:2118–2124.
394. Frewen J, King-Kallimanis B, Boyle G, Kenny RA. Recent syncope and unexplained falls are associated with poor cognitive performance. *Age Ageing* 2015;44:282–286.
395. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment—a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev* 2013;12:840–851.
396. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1491–1496.
397. Ungar A, Galizia G, Morrione A, Mussi C, Noro G, Ghirelli L, Masotti G, Rengo F, Marchionni N, Abete P. Two-year morbidity and mortality in elderly patients with syncope. *Age Ageing* 2011;40:696–702.
398. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, Savva GM, Soraghan CJ, Nolan H, Cronin H, Kenny RA. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation* 2014;130:1780–1789.
399. DiMario FJ Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001;107:265–269.
400. Vlahos AP, Kolettis TM. Family history of children and adolescents with neuro-cardiogenic syncope. *Pediatr Cardiol* 2008;29:227.
401. 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:e419–425.
402. McLeod KA, Wilson N, Hewitt J, Norrie J, Stephenson JB. Cardiac pacing for severe childhood neurally mediated syncope with reflex anoxic seizures. *Heart* 1999;82:721–725.
403. Raj V, Rowe AA, Fleisch SB, Paranjape SY, Arain AM, Nicolson SE. Psychogenic pseudosyncope: diagnosis and management. *Auton Neurosci* 2014;184:66–72.
404. LaFrance WC Jr, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2013;54:53–67.
405. Saal DP, Overdijk MJ, Thijs RD, van Vliet IM, van Dijk JG. Long-term follow-up of psychogenic pseudosyncope. *Neurology* 2016;87:2214–2219.
406. LaFrance WC Jr, Baird GL, Barry JJ, Blum AS, Frank Webb A, Keitner GI, Machan JT, Miller I, Szaflarski JP, NES Treatment Trial (NEST-T) Consortium. Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:997–1005.
407. Benbadis SR, Chichkova R. Psychogenic pseudosyncope: an underestimated and provable diagnosis. *Epilepsy Behav* 2006;9:106–110.
408. Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2012;11:361–368.
409. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord* 2012;27:608–616.
410. Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for



- distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991;238:39–43.
411. Benbadis SR, Wolgath BR, Goren H, Brenner S, Fouad-Tarazi F. Value of tongue biting in the diagnosis of seizures. *Arch Intern Med* 1995;155:2346–2349.
412. van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:69–74.
413. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004;364:2212–2219.
414. Benditt DG, van Dijk G, Thijs RD. Ictal asystole: life-threatening vagal storm or a benign seizure self-termination mechanism? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:11–14.
415. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, Von Oertzen J, Elger CE. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003;44:179–185.
416. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, Locatelli ER, Burgess RC, Dinner DS, Foldvary-Schaefer N. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology* 2007;69:434–441.
417. Ghearing GR, Munger TM, Jaffe AS, Benarroch EE, Britton JW. Clinical cues for detecting ictal asystole. *Clin Auton Res* 2007;17:221–226.
418. Bestawros M, Darbar D, Arain A, Abou-Khalil B, Plummer D, Dupont WD, Raj SR. Ictal asystole and ictal syncope: insights into clinical management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:159–164.
419. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 2012;53:253–257.
420. Lamberts RJ, Blom MT, Wassenaar M, Bardai A, Leijten FS, de Haan GJ, Sander JW, Thijs RD, Tan HL. Sudden cardiac arrest in people with epilepsy in the community: Circumstances and risk factors. *Neurology* 2015;85:212–218.
421. Horrocks IA, Nechay A, Stephenson JB, Zuberi SM. Anoxic-epileptic seizures: observational study of epileptic seizures induced by syncopes. *Arch Dis Child* 2005;90:1283–1287.
422. Hennerici M, Klemm C, Rautenberg W. The subclavian steal phenomenon: a common vascular disorder with rare neurologic deficits. *Neurology* 1988;38:669–673.
423. Melgar MA, Weinand ME. Thyrocervical trunk-external carotid artery bypass for positional cerebral ischemia due to common carotid artery occlusion. Report of three cases. *Neurosurg Focus* 2003;14:e7.
424. Dobkin BH. Orthostatic hypotension as a risk factor for symptomatic occlusive cerebrovascular disease. *Neurology* 1989;39:30–34.
425. Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med* 2005;352:2618–2626.
426. Thijs RD, Kruit MC, van Buchem MA, Ferrari MD, Launer LJ, van Dijk JG. Syncope in migraine: the population-based CAMERA study. *Neurology* 2006;66:1034–1037.
427. Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, Donjacour CE, van Mierlo P, Lammers GJ. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med* 2011;12:12–18.
428. Stevens DL, Matthews WB. Cryptogenic drop attacks: an affliction of women. *Br Med J* 1973;1:439–442.
429. Fanciulli A, Indelicato E, Wenning GK. Autonomic history taking and key symptoms: where is the autonomic disease? In: A Fanciulli et al (eds). *Bedside Approach to Autonomic Disorders A Clinical Tutor*. Cham: Springer Verlag; 2017, 15–36.
430. Abubakr A, Wambacq I. The diagnostic value of EEGs in patients with syncope. *Epilepsy Behav* 2005;6:433–434.
431. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008;358:615–624.
432. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type I antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998;50:652–657.
433. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000;343:847–855.
434. McKeon A, Lennon VA, Lachance DH, Fealey RD, Pittock SJ. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibody: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Arch Neurol* 2009;66:735–741.
435. Dantas FG, Cavalcanti AP, Rodrigues Maciel BD, Ribeiro CD, Napy Charara GC, Lopes JM, Martins Filho PF, Junior LA. The role of EEG in patients with syncope. *J Clin Neurophysiol* 2012;29:55–57.
436. Kapoor WN, Karpf M, Maher Y, Miller RA, Levey GS. Syncope of unknown origin. The need for a more cost-effective approach to its diagnosis evaluation. *JAMA* 1982;247:2687–2691.
437. Farwell DJ, Sulke AN. Does the use of a syncope diagnostic protocol improve the investigation and management of syncope? *Heart* 2004;90: 52–58.
438. Mendu ML, McAvay G, Lampert R, Stoehr J, Tinetti ME. Yield of diagnostic tests in evaluating syncopal episodes in older patients. *Arch Intern Med* 2009;169:1299–1305.
439. Schnipper JL, Ackerman RH, Krier JB, Honour M. Diagnostic yield and utility of neurovascular ultrasonography in the evaluation of patients with syncope. *Mayo Clin Proc* 2005;80:480–488.
440. Kadian-Dodov D, Papolos A, Olin JW. Diagnostic utility of carotid artery duplex ultrasonography in the evaluation of syncope: a good test ordered for the wrong reason. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:621–625.