

Cardiac pacing in the treatment of vasovagal syncope – new technologies and old questions

Kardiostimulácia v terapii vazovagálnej synkopy – nové technológie a staré otázky

Mitro P

I. Klinika kardiológie UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice, Slovenská republika

Mitro P. **Cardiac pacing in the treatment of vasovagal syncope – new technologies and old questions.** Cardiology Lett. 2022;31(3):159–164

Abstract. Cardiac pacing is a therapeutic alternative in patients with cardioinhibitory vasovagal syncope (VVS). It is used infrequently, according to current recommendations, in patients over 40 years of age with frequent and unpredictable syncope if life style modifications fail. If these conditions are met, the indication for pacing is based on the evidence of asystole in the head-up tilt test or finding of spontaneous asystole in ECG monitoring. The trend is to use a pacemaker algorithm that allows pacing initiation even before significant bradycardia occurs (CLS algorithm). In patients with cardioinhibitory VVS under the age of 40, there are first reports of the effectiveness of leadless pacing. Tab. 1, Ref. 25, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: vasovagal syncope – head-up tilt – implantable loop recorder – pacing

Mitro P. **Kardiostimulácia v terapii vazovagálnej synkopy – nové technológie a staré otázky.** Cardiology Lett. 2022;31(3):159–164

Abstrakt. Kardiostimulácia je terapeutickou alternatívou u pacientov s kardioinhibičnou vazovagálnou synkopou (VVS). Využíva sa zriedkavo, podľa súčasných odporúčaní u pacientov starších ako 40 rokov s častými a nepredikovateľnými synkopami pri neúspechu režimových opatrení. Pri splnení týchto podmienok predstavuje indikáciu na kardiostimuláciu dôkaz asystólie pri head-up tilt teste alebo nález spontánnej asystólie pri monitorovaní EKG. Trendom je použitie kardiostimulačného algoritmu, ktorý umožní začatie stimulácie ešte pred vznikom signifikantnej bradykardie (CLS algoritmus). U pacientov s kardioinhibičnou VVS mladších ako 40 rokov existujú prvé správy o účinnosti bezelektródovej kardiostimulácie. Tab. 1, Lit. 25, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: vazovagálna synkopa – head-up tilt – implantovateľný slučkový rekordér – kardiostimulácia

Vazovagálna synkopa (VVS) je najčastejším typom krátkodobej poruchy vedomia. Vzniká v dôsledku globálnej hypoperfúzie mozgu. Ide o benígne och-

renie, bez negatívneho vplyvu na mortalitu. Pokiaľ sa vyskytuje zriedkavo nepredstavuje závažnejší medicínsky problém. Problémom sa VVS stáva v situácii ak je

Z I. kardiologickej kliniky UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice, Slovenská republika

Do redakcie došlo 17. júna 2022; prijaté dňa 24. júna 2022

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Peter Mitro, PhD., I. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Ondavská 8, 040 01 Košice, Slovenská republika, e-mail: peter.mitro@upjs.sk

častá, znižuje kvalitu života a vedie k traumatickým následkom.

Na vzniku VVS sa podieľa viacero mechanizmov: reflexná inhibícia sympatika, zlyhanie baroreflexnej kontroly TK, humorálne mechanizmy (adrenalin, vazopresín, sérotonín, adenosín), genetické mechanizmy (polymorfizmy génov pre sérotonínový receptor, sérotonínový transportér a COMT a iné (1).

Pri tzv. ortostatickej VVS (vznikajúcej vo vzpriamej polohe, najmä po dlhom státi) je pravdepodobným spúšťajúcim mechanizmom aktivácia Bezold-Jarischovho reflexu podráždením mechanoreceptorov v srdcových dutinách kontrakciami myokardu. Následne dochádza k inhibícii sympatika a nárastu parasimpatikovej aktivity. Dôvodom aktivácie mechanoreceptorov je centrálna hypovolémia, ktorá vzniká v dôsledku hromadenia krvi vo venóznom systéme dolných končatín (tzv. venózne pooling). Už počas prvých 10 – 180 sekúnd ortostázy sa sem presúva 500 – 1 000 ml krvi, čo vedie k zvýšenej torzii v relatívne málo naplnených srdcových oddieloch a podráždeniu srdcových mechanoreceptorov.

Hemodynamickým mechanizmom VVS je pokles tlaku krvi 30 – 60 sekúnd pred synkopou, systolický TK klesá zvyčajne asi o 50 mmHg. Príčinou hypotenzie je pokles vývrhového objemu (stroke volume – SV) o 35 – 48 % v dôsledku zníženého venózneho návratu pri poolingu krvi vo venóznom systéme dolných končatín. V iniciálnej fáze VVS sa pulzová frekvencia (PF) zvyšuje v snahe kompenzovať klesajúci srdcový výdaj, neskôr začne prudko klesať, prudko akceleruje pokles tlaku krvi. U časti pacientov vzniká asystolia. Asi približne u tretiny pacientov sa asystolia objavuje až neskoro, súčasne alebo po strate vedomia a teda nie je zodpovedná za vznik synkopy (2). Skutočnosť, že pokles pulzovej frekvencie je relatívne neskorým mechanizmom, limituje snahu o liečbu kardiostimuláciou. Hľadajú sa nové kardiostimulačné algoritmy s relatívne včasnejším začatím kardiostimulácie na základe iných parametrov než je pokles PF (3, 4).

U viac ako polovice pacientov s rekurentnou VVS postačuje na prevenciu recidív edukácia pacienta o benignom charaktere ochorenia, nevyhnutnosti vyhýbať sa predisponujúcim momentom a poučenie o včasnej horizontalizácii pri presynkopálnych prejavoch. Edukácia má byť doplnená o režimové opatrenia, ktorými sú najmä zvýšený príjem tekutín a soli. Pokiaľ tieto opatrenia nie sú účinné, sú indikované špecifické opatrenia. Sem patrí aplikácia izometrických manévrov, redukcia antihypertenzív u hypertonikov, použitie špecifickej farmakoterapie (midodrin alebo fludrokortizón), prípadne kardiostimulácia (5).

Vzhľadom na vyššie riziko traumatizácie pacienta sa intenzívna pozornosť venuje najmä liečbe asystolickej VVS. Asystolická VVS síce nie je spojená s vyššou mortalitou v porovnaní s ostatnými hemodynamickými typmi VVS, ale môže sa spájať so zhoršenou kvalitou života. Nebol pozorovaný rozdiel vo výsledkoch jej liečby nefarmakologickými, farmakologickými a kardiostimulačnými postupmi (6). Väčšinu prípadov možno riešiť režimovými opatreniami. To potvrdzuje aj skutočnosť, že v recentných multicentrických štúdiách o efektivite TKS pri VVS boli z jednotlivých centier zaradené malé počty pacientov (priemerne jeden pacient z jedného centra) (7).

Implantácia trvalého kardiostimulátora predstavuje logickú a historicky prvú formu špecifickej terapie kardiainhibičnej VVS synkopy. Hoci sa v súčasnosti diskutuje o nových, perspektívnych formách terapie asystolickej VVS, ako je kardioneuroablácia a použitie antagonistov adenosínu (teofylínu), kardiostimulácia disponuje najväčším množstvom dôkazov o jej efektivite a vykonaných klinických štúdiách. Stále ale existuje viacero otázok, diskutuje sa predovšetkým o indikačných kritériách a špecifických kardiostimulačných algoritmoch.

Typ kardiostimulácie

Predsieňová stimulácia je kontraindikovaná pre možný výskyt reflexnej AV blokády pri VVS. Podľa niektorých štúdií sa pri HUT pozoruje až pri 31 % pozitívnych testov (8).

Klasická komorová VVI stimulácia sa v terapii VVS nepovažuje za vhodnú. Stimuláciou síce dochádza k odstráneniu kardiainhibičnej zložky, ale stimulácia komôr môže zhoršovať vazodepresorickú zložku reflexného deja. Hypotenzia pri kardiostimulácii súvisí s výskytom pacemakerového syndrómu a so stratou predsieňovo-komorovej synchronizácie. Nedávna štúdia bezelektrodovou VVI stimuláciou ale prekvapivo poukázala na rovnakú efektivitu ako pri dvojduťinovej stimulácii (9).

Dvojduťinová KS zachováva predsieňovo-komorovú synchronizáciu, čo zlepšuje plnenie srdcových komôr a srdcový výdaj a tiež zabraňuje pacemakerovému syndrómu. Z hemodynamického hľadiska je teda výhodnejšia a preferuje sa aj u pacientov s VVS.

Klinické štúdie o efektivite kardiostimulácie v terapii VVS

Prvé štúdie boli realizované v 90-tych rokoch a priniesli nádejné výsledky. Boli do nich zaradení pacienti

s kardiainhibičnou reakciou pri HUT. Štúdie neboli randomizované.

Nasledovali randomizované štúdie VPS I a VASIS. Prvá randomizovaná štúdia VPS I (Vasovagal Pacemaker Study) (10) zistila, že v kardiostimulátorovej skupine došlo k výraznej redukcii recidív synkopy oproti skupine bez implantácie kardiostimulátora (22 % vs. 70 %). Priemerný čas po prvú recidívu synkopy bol signifikantne dlhší v kardiostimulátorovej skupine (112 vs. 54 dní).

Štúdia VASIS (Vasovagal Syncope International Study) zahŕňala 42 pacientov randomizovaných do skupiny s implantáciou DDI kardiostimulátora s hysterezou (19 pacientov) alebo do skupiny bez implantácie kardiostimulátora (23 pacientov). V skupine s kardiostimulátorom došlo k recidíve synkopy u jedného pacienta (5 %), v kontrolnej skupine u 14 pacientov (61 %) (11).

Pochybnosti o výsledkoch týchto štúdií ale vyvolala skutočnosť, že pri randomizácii nebolo použité placebo. Dve nasledujúce štúdie použili ako placebo implantáciu kardiostimulátora naprogramovaného iba na snímanie bez stimulácie (mód 0D0). Obidve štúdie použili špecifický stimulačný algoritmus (rate-drop response, RDR, Medtronic). Algoritmus využíva charakteristickú rýchlosť poklesu PF pri VVS, ktorá je menšia ako pri vzniku AV blokády, ale na druhej strane vyššia než rýchlosť poklesu PF pri fyziologickej bradykardii. Táto strmosť poklesu PF ako spúšťača stimulácie je individuálne programovateľná.

Do štúdie VPS II boli zahrnutí pacienti s viac ako šiestimi epizódami synkopy a pozitívnym HUT. Po šiestich mesiacoch sledovania sa nepozoroval signifikantný rozdiel v recidívach synkopy medzi kardiostimulátorovou skupinou a placebovou skupinou (12). Podobne v štúdii SYNPACE sa nezistil rozdiel v recidíve synkopy u skupiny pacientov s pozitívnym HUT po implantácii dvojduťinového kardiostimulátora v porovnaní s placebom (13).

Výsledky týchto dvoch štúdií vyvolali značné pochybnosti o význame kardiostimulácie v terapii VVS. Mimoriadne priaznivé výsledky štúdií VPS I a VASIS by vzhľadom na ne bolo možné interpretovať iba ako placebový efekt implantácie kardiostimulátora. Chirurgický výkon spojený s implantáciou drahého a sofistikovaného prístroja môže vyvolať očakávanie účinnosti terapie.

Logicky možno predpokladať, že z kardiostimulácie by mali profitovať pacienti s kardiainhibičným typom VVS. Práve pokles pulzovej frekvencie (PF) je spúšťajúcim momentom kardiostimulácie. Ideálna situácia vzhľadom na kardiostimuláciu nastáva v prípade, že pokles PF predchádza poklesu TK, čo je ale pomerne zriedkavý prípad. Pokles PF sa vo väčšine prípadov oneskoruje

za poklesom TK. Výskyt bradykardie pri HUT však nevyhnutne neznamená, že je patogenetickým mechanizmom vzniku bezvedomia (2) a ani nie je nevyhnutný jej výskyt pri spontánnej epizóde VVS. V štúdii ISSUE bola použitím implantovateľného slučkového rekordéra (implantable loop recorder – ILR) zistená zlá korelácia medzi výskytom asystólie pri tilt testom indukovanej VVS a výskytom asystólie pri spontánnej VVS (14). Štúdie po roku 2010 preto používali pri selekcii pacientov dokumentáciu spontánnej asystólie pomocou ILR.

Štúdia ISSUE 3 bola placebom kontrolovaná dvojito zaslepená štúdia u pacientov s VVS a ILR dokumentovanou asystóliou (definovaná viac ako trojsekundová symptomatická asystólia alebo viac ako trojsekundová asymptomatická asystólia). Zariadení boli pacienti s vekom pod 40 rokov a aspoň tromi epizódami synkopy za posledné dva roky. Počas dvoch rokov sledovania recidivovala synkopa v skupine s dvojduťinovým RDR kardiostimulátorom u 25 % pacientov, kým v skupine s implantovaným vypnutým kardiostimulátorom u 57 % pacientov, čo predstavuje signifikantnú redukcii rizika recidívy ($p = 0,03$). Istým problémom štúdie je, že iba 44 % pacientov malo anamnézu typickú pre VVS a teda v skúmanej skupine bol možný vysoký podiel pacientov s organicky podmienenou dysfunkciou SA uzla. Tým možno vysvetliť výsledky následnej subanalýzy štúdie vo vzťahu k výsledkom HUT. 26 pacientov s pozitívnym HUT malo častejšiu recidívu synkopy než 26 pacientov s negatívnym HUT (31 vs. 4 %, $p = 0,004$). HUT bol nezávislým prediktorom recidívy synkopy. Jestvujú dve interpretácie tohto zistenia. Prvá z nich poukazuje na to, že HUT je menej vhodným nástrojom na predikciu efektivity kardiostimulačnej terapie ako pacientov s VVS než ILR. Inou interpretáciou je, že pacienti s reflexnou asystóliou profitujú z implantácie TKS menej ako pacienti s organicky podmienenou dysfunkciou SA uzla (15).

Výsledky štúdie ISSUE 3 mali vplyv na formuláciu európskych odporúčaní z roku 2018, ktoré prezentujú názor, že dokumentovaná spontánna asystólia je lepším indikačným kritériom pre TKS pri VVS (indikačná trieda IIA), než asystólia provokovaná pri HUT (v triede IIB) (5) (tabuľka 1).

Novšie štúdie ale ukazujú, že HUT by mohol byť dobrým prediktorom efektivity kardiostimulácie pri VVS. V štúdii BioSync Trial bol kardiostimulátor implantovaný u pacientov s výskytom asystólie počas HUT. Počas 11 mesiacov sledovania recidivovala synkopa u 16 % pacientov s TKS oproti 53 % pacientov bez aktívnej kardiostimulácie (0D0 režim), čo sú podobné výsledky ako v prípade ISSUE 3 štúdie (16). Vzhľadom na tieto výsledky najnovšie európske odporúčania považujú se-

Tabuľka 1 Vývoj indikačných kritérií trvalej kardiostimulácie u pacientov s asystolicou VVS podľa odporúčaní odborných spoločností

	Vek	Spontánna asystólia	HUT asystólia
ACC/AHA/HRS 2017 (24)	> 40 rokov	IIb/B	
ESC 2018 (5)	> 40 rokov	IIa/B	IIb/B (+ nepredikovatelné synkopy)
ESC 2021 (25)	> 40 rokov	I/A	I/A

lekciu pacientov na základe ILR a HUT za rovnocenné v triede IA (17).

Štúdia BioSync použila nový kardiostimulačný algoritmus označovaný ako CLS (closed loop stimulation CLS, Biotronik). Kým konvenčné kardiostimulačné algoritmy reagujú rôznymi spôsobmi na pokles srdcovej frekvencie, princíp CLS je odlišný. Kardiostimulácia začína skôr, už pri klesajúcom venóznom návrate do srdca v dôsledku venózneho pooling. Stimulom na začatie kardiostimulácie je vzostup impedancie v myokarde. Cieľom CLS algoritmu je nielen zabrániť poklesu srdcovej frekvencie, ale aj poklesu tlaku krvi zvýšením minútového objemu vo veľmi včasných fázach synkopy (16). Napriek priaznivým výsledkom štúdie BioSync ostáva fyziologické vysvetlenie efektivity CLS algoritmu nejasné vzhľadom na skutočnosť, že pri klesajúcom venóznom návrate zvýšenie pulzovej frekvencie nemusí postačovať na zvýšenie srdcového výdaja (18).

Štúdia SPAIN porovnala efekt DDD-CLS stimulácie a DDI stimulácie 30/min (placebo) u 46 pacientov s bradykardiou alebo asystóliou pri HUT formou cross-over dizajnu. 72 % pacientov v CLS skupine malo redukciu počtu synkopálnych epizód minimálne o polovicu, kým v kontrolnej skupine sa táto redukcia vyskytla len u 28 % pacientov. Recidívu synkopy mali štyria pacienti v CLS skupine, kým v kontrolnej DDI skupine synkopa recidivovala u 21 pacientov (19).

Otvorené otázky

Nejasnosti týkajúce sa významu kardiostimulácie u pacientov s VVS pretrvávajú od 90-tych rokov v praktickej nezmenenej podobe, aj keď pribudlo významné množstvo poznatkov.

Nie je úplne jasné ako definovať skupinu pacientov s asystolicou VVS. Aj keď najnovšie odporúčania ESC pre kardiostimuláciu považujú výber pacientov pre TKS na základe ILR a HUT za rovnocenné, diskusia o tejto otázke zrejme nie je ukončená, pretože výsledky štúdií sú rozporné.

Takisto nie je jasná otázka optimálneho stimulačného algoritmu. Metanalýza šiestich štúdií na 224 pacientoch poukazuje na skutočnosť, že CLS sa zdá byť účinnejším algoritmom ako RDR algoritmus (20). Klinická štúdia, ktorá by priamo porovnávala RDR a CLS algoritmus ale chýba. Navyše z fyziologického hľadiska je efektívnosť CLS systému podľa súčasných poznatkov o srdcovej hemodynamike ťažko interpretovateľná.

Napokon nie je ani jasné, aký je význam kardiostimulácie u pacientov mladších ako 40 rokov veku. Absentujúca indikácia vychádza výhradne z dizajnu vykonaných štúdií, do principiálnych štúdií neboli po roku 2010 pacienti mladší ako 40 rokov zahrnutí. Neexistuje však žiadny zrejmy dôvod prečo by u nich kardiostimulácia nemala byť efektívna.

Otázniky generuje tiež použitie placebo. Otázka kardiostimulačného placebo nie je jednoduchá. Zvyčajne používaná implantácia kardiostimulátora bez možnosti stimulovania má svoje úskalia. Oba používané algoritmy RDR i CLS stimulujú relatívne vysokou frekvenciou 100 – 110/min s úsilím antagonizovať pokles TK zvýšením minútového objemu. Takúto rýchlu stimuláciu môže pacient vnímať ako palpitácie objavujúce sa pri nevoľnosti, po ktorých následne dôjde k zlepšeniu stavu. Týmto spôsobom môže byť znehodnotené zaslepenie štúdie.

Perspektívy

V terapii asystolickej VVS sa objavujú nové technológie zvažované predovšetkým u mladých pacientov. Ide predovšetkým o kardioneuroablaáciu a použitie bezelektródovej kardiostimulácie (leadless pacing). Alternatívou prístrojovým technológiám predstavuje farmakologický prístup, založený na podávaní teofylínu u pacientov s nízkou hladinou adenosínu v plazme (21).

Podstatou kardioneuroablaácie je rádiofrekvenčná ablaácia parasympatikových vágových eferentných postganglionových neurónov a atriálnych plexoch. Po ablaácii dochádza k vymiznutiu asystolickej zložky vazovagálneho reflexu s pretrváváním vazodepresorickej zložky,

u niektorých pacientov vymizne vazovagálna reakcia pri HUT úplne (22). Klinický efekt ablácie je obdobný efektívnosti kardiostimulácie. Debruyne popísal v skupine 50 pacientov recidívu synkopy v priebehu 12 mesiacov u 13 z nich (26 % pacientov) (23). Kardioneuroablácia umožňuje vyhnúť sa rizikám spojeným s implantáciou kardiostimulátora. V jej neprospech ale zatiaľ hovorí absencia väčších randomizovaných, placebom kontrolovaných multicentrických štúdií.

Inou možnosťou ako znížiť výskyt neskorých komplikácií spojených s transvenóznou kardiostimuláciou je použitie tzv. bezelektrodovej kardiostimulácie. Pri tejto metóde sa zavádza kardiostimulačná kapsula katéetrovou technikou priamo do dutiny pravej komory. Tým sa odstraňujú riziká spojené s existenciou kardiostimulátorovej kapsy (hematóm, infekcia a iné) a elektrod (endokarditída, trikuspidálna regurgitácia, dislokácie, venózna trombóza a iné). Teoreticky je možné očakávať nižší celkový výskyt komplikácií. Kardiostimulátor je v priebehu asi dvoch rokov po implantácii relatívne dobre odstrániteľný, pokiaľ sa kardiostimulácia v tomto období ukáže byť nepotrebnou. Nedávna retrospektívna štúdia porovnávala efektívnosť bezelektrodovej stimulácie v režime VVI a konvenčnú dvojduťinovú transvenóznú stimuláciu s CLS alebo RDR algoritmom u 72 mladých pacientov s priemerným vekom 35 rokov. U 22 pacientov z celkového počtu 24 pacientov s bezelektrodovou stimuláciou nedošlo k recidíve synkopy v priebehu jedného roka (91 %), kým v konvenčnej skupine u 43 pacientov (94 %). Rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,7$). Výskyt komplikácií sa v oboch skupinách neodlišoval (8 % oproti 10 %) (9). Predpokladá sa, že technologický pokrok umožní perspektívne snímať aj predsieňovú aktivitu a zabezpečiť AV synchrónnu bezelektrodovú stimuláciu.

Záver

Kardiostimulácia predstavuje u pacientov s asystolicou VVS starších ako 40 rokov významnú terapeutickú alternatívu. Asystolická VVS je vo väčšine prípadov manažovaná konzervatívne – režimovými opatreniami. Kardiostimulácia je indikovaná iba u malého počtu pacientov, ktorí nereagujú na tieto opatrenia. Aktuálne európske odporúčania považujú indikáciu kardiostimulácie na základe výskytu asystólie pri HUT za rovnako akceptovateľnú ako dôkaz spontánnej asystólie pomocou ILR, aj keď výsledky štúdií sú v tejto otázke rozporné. Vzhľadom na viaceré otvorené otázky si problematika kardiostimulácie u pacientov s VVS vyžaduje ďalšie štúdium.

Literatúra

- Sheldon RS, Gerull B. Genetic markers of vasovagal syncope. *Auton Neurosci.* 2021;235:102871.
- Saal DP, Thijs RD, van Zwet EW, et al. Temporal Relationship of Asystole to Onset of Transient Loss of Consciousness in Tilt-Induced Reflex Syncope. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3:1592-1598.
- van Dijk JG, van Rossum IA, Thijs RD. The pathophysiology of vasovagal syncope: Novel insights. *Auton Neurosci.* 2021;236:102899.
- Mitro P. Aktualizovaný pohľad na mechanizmy, diagnostiku a liečbu vazovagálnej synkopy. *Interná med.* 2022;22:105-109.
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39:1883-1948.
- Baron-Esquivias G, Pedrote A, Cayuela A, et al. Long-term outcome of patients with asystole induced by head-up tilt test. *Eur Heart J.* 2002;23:483-489.
- Sutton R, de Jong JSY, Stewart JM, Fedorowski A, de Lange FJ. Pacing in vasovagal syncope: Physiology, pacemaker sensors, and recent clinical trials. Precise patient selection and measurable benefit. *Heart Rhythm.* 2020;17(5 Pt A):821-828.
- Zysko D, Gajek J, Kozluk E, Mazurek W. Electrocardiographic characteristics of atrioventricular block induced by tilt testing. *Europace.* 2009;11:225-230.
- Turagam MK, Gopinathannair R, Park PH, et al. Safety and efficacy of leadless pacemaker for cardioinhibitory vasovagal syncope. *Heart Rhythm.* 2020;17:1575-1581.
- 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.
- Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. 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.
- Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. 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.
- Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al. 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.
- Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation.* 2001;104:1261-1267.
- Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. 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.

16. Brignole M, Russo V, Arabia F, et al. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole. *Eur Heart J*. 2021;42:508-516.
17. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2022;24:71-164.
18. Wieling W, Jardine DL. Effectiveness of Closed Loop Stimulation pacing in patients with cardio-inhibitory vasovagal reflex syncope is questionable. *Eur Heart J*. 2021;42(17):1710.
19. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-Chamber Pacing With Closed Loop Stimulation in Recurrent Reflex Vasovagal Syncope: The SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1720-1728.
20. Rattanawong P, Riangwiwat T, Chongsathidkiet P, et al. Closed-looped stimulation cardiac pacing for recurrent vasovagal syncope: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*. 2018;34:556-564.
21. Brignole M, Iori M, Strano S, et al. Theophylline in patients with syncope without prodrome, normal heart, and normal electrocardiogram: a propensity-score matched study verified by implantable cardiac monitor. *Europace*. 2021.
22. Piotrowski R, Zuk A, Baran J, Sikorska A, Krynski T, Kulakowski P. Cardioneuroablation changes the type of vasovagal response in patients with asystolic reflex syncope. *Auton Neurosci*. 2021;235:102838.
23. Debruyne P, Rossenbacker T, Janssens L, et al. Durable Physiological Changes and Decreased Syncope Burden 12 Months After Unifocal Right-Sided Ablation Under Computed Tomographic Guidance in Patients With Neurally Mediated Syncope or Functional Sinus Node Dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14:e009747.
24. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:620-663.
25. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42:3427-3520.