

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИНКОПОВ
Самарский областной клинический кардиологический диспансер, МСЧ ОАО «АВТОВАЗ», Тольятти

Рассматриваются вопросы патофизиологии синкопальных состояний, анализируются современные теории, объясняющие их возникновение снижением заполнения левого желудочка, особенностями действия нейротрансмиттеров, барорефлекторной дисфункцией и иными причинами.

Ключевые слова: нейромедиаторные синкопы, преходящие потери сознания, барорефлекс, гипотензия, брадикардия, тилт-тест, серотонин

The problems of pathophysiology of syncope are considered; the current conceptions are analyzed explaining their development by a decrease in the left ventricle filling, peculiar features of the neurotransmitter effect, and other causes.

Key words: neuromediator syncope, transient fainting, baroreflex, hypotension, bradycardia, tilt test, serotonin.

Синкоп - это синдром, определяемый как внезапная, самопроизвольная потеря сознания, обычно приводящая к падению. Он характеризуется быстрым (внезапным) началом, при этом восстановление сознания спонтанное, полное и обычно также быстрое. В основе развития синкопа лежит гипоксия головного мозга в результате его гипоперфузии, что отличает его от других возможных причин преходящих потерь сознания (ППС). Классификация ППС представлена на рис. 1. В отличие от синкопа, при несинкопальных ППС, сознание либо только кажется утраченным (группа А), либо механизм, вызывающий потерю сознания, иной, чем церебральная гипоперфузия (группа Б). Синкопы могут быть следствием целого ряда причин. Согласно классификации, предложенной экспертами Европейского Общества Кардиологов, выделяют: нейромедиаторные синкопы, ортостатическую гипотензию, синкопы вследствие аритмий и/или органических заболеваний сердца, цереброваскулярные синкопы [1].

Нейромедиаторные синкопы (НМС) - группа синкопальных состояний, встречающаяся чаще других

форм. Современная классификация НМС выглядит следующим образом [1].

- Вазовагальный синкоп (простой обморок):
 - классический,
 - неклассический,
 - синдром каротидного синуса (СКС);
- Ситуационные синкопы, развивающиеся в результате:
 - острой кровопотери,
 - кашля и чихания,
 - гастроинтестинальной стимуляции (при глотании, дефекации, висцеральных болях),
 - после физической нагрузки,
 - мочеиспускания (во время или непосредственно после),
 - после приёма пищи,
 - других причин (игра на духовых инструментах, подъём тяжестей),
- Глоссофарингеальная невралгия.

Данные Фрамингемского исследования указывают, что в течение жизни синкопы встречаются у 3% мужчин и у 3,5% женщин [2]. Они характерны для всех возрастных групп, и их распространённость в популяции



Рис. 1. Классификация преходящих потерь сознания.

имеет бимодальное распределение с пиками в подростковом и пожилом возрастах [2-4]. У каждого третьего пациента синкопы носят рецидивирующий характер, а примерно в половине всех случаев интервал между рецидивами превышает 6 месяцев [3].

Внедрение тилт-теста (ТТ) в 1986 году и его широкое использование в исследовательских и диагностических целях привело к тому, что внимание учёных было сфокусировано на одном из видов НМС - вазовагальном синкопе (ВВС), известном также как вазовагальная реакция, нейрокардиогенный синкоп, эмоциональный или простой обморок, рефлекторный синкоп. Термин «вазовагальный» изначально был применён из-за выраженного и очевидного парасимпатического влияния, проявляющегося брадикардией или асистолией. Считается, что воздействие на организм триггерных агентов, например, массаж каротидных синусов, глотание, мочеиспускание и ряд других, запускают цепь патогенетических факторов, в которой наиболее значимым является чрезмерное увеличение афферентной импульсации от рецепторных зон блуждающего нерва. Параллельно с этим в рамках первичного механизма, приводящего к утрате сознания при НМС, рассматривается и вазодилатация, вследствие внезапного уменьшения и/или прекращения симпатической активности, приводящая к гипотонии [5, 6]. Однако, несмотря на наличие множества теорий, анализ которых представлен в данной работе, патогенез НМС не может считаться до конца изученным - ни одна из них не является общепринятой.

Патофизиология НМС

В естественных условиях воздействие сил гравитации при переходе из горизонтального в вертикальное положение (ортостатический стресс) приводит к дополнительному депонированию 500-700 мл крови в венах нижних конечностей, увеличению объема интерстициальной жидкости и, как следствие, снижению циркулирующего объема крови, венозного возврата к сердцу и артериального давления (АД) [6, 7]. Это сопровождается рефлекторным изменением симпатического и парасимпатического тонуса (в первую очередь на уровне барорецепторного рефлекса), направленным на поддержание уровня АД, адекватного для сохранения нормальной перфузии головного мозга в вертикальном положении.

Для объяснения НМС (ВВС) наиболее часто используется предложенная Е.Р.Sharrey-Schafer в 1956 году «желудочковая теория», согласно которой патологическая реакция гипотонии/брадикардии запускается при раздражении механорецепторов сердца. Ортостатический стресс, о котором упоминалось выше, приводит к снижению венозного возврата к сердцу и, как следствие, уменьшению объема наполнения левого желудочка (феномену т.н. «пустого» желудочка). Ответом является рефлекторное увеличение симпатической активности, сопровождающееся повышением инотропной и хронотропной функций сердца. Считается, что рост симпатического

тонуса на фоне уменьшения объема наполнения ЛЖ («пустого» желудочка) запускает рефлекс Бекольда-Яриша, в результате чего развивается гипотензия и брадикардия (рис. 2).

В.Оberg и Р.Thoren первыми доказали, что вызываемое ростом симпатического тонуса увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и усиление сократимости сердца в условиях низкого наполнения его камер, являются важными компонентами активации механорецепторов желудочков сердца [8]. Энергичные сокращения желудочков при низком давлении их наполнения создают условия для активации большого количества механорецепторов, которые в норме отвечают только на механическое растяжение. Последующее поступление импульсов по безмиелиновым волокнам блуждающего нерва к стволу мозга «имитирует» состояние, наблюдаемое при гипертензии. Избыточный поток афферентных нервных импульсов от механорецепторов тормозит сосудосуживающий центр, что вызывает резкое «парадоксальное» падение симпатического тонуса с распространённой и интенсивной вазодилатацией и артериальной гипотензией. Одновременно с этим активируется дорсальное ядро блуждающего нерва, что приводит к опосредованной им брадикардии [9].

Таким образом, афферентным звеном при НМС являются различные рецепторные зоны блуждающего нерва: механорецепторы левого желудочка и правого предсердия при ВВС, барорецепторы каротидных синусов при СКС, кардиопульмональные рецепторы при кашлевых синкопах, рецепторы в пищевом, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре при других ситуационных синкопах. Но, во всех случаях, имеет значение патологическое повышение чувствительности (гиперчувствительность) этих рецепторов, обеспечивающая чрезмерное поступление импульсов в ствол мозга при их раздражении. При этом следует помнить об индивидуальной интенсивности раздражающих факто-

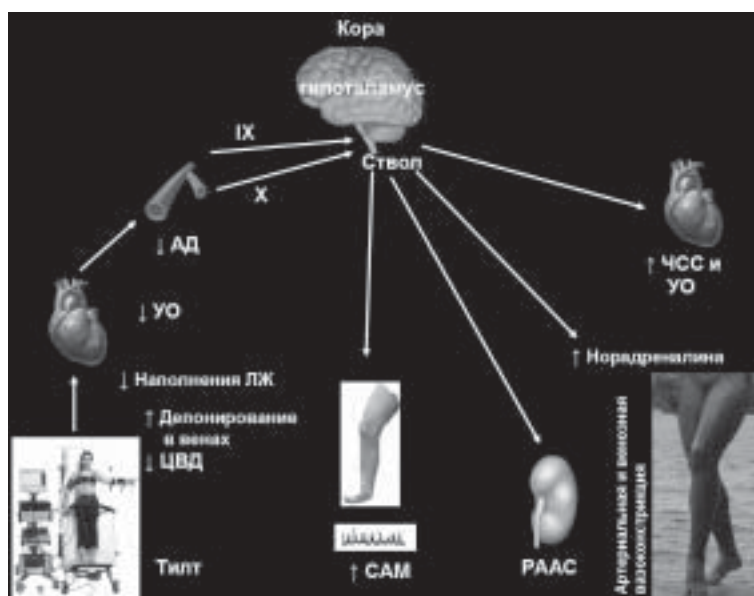


Рис. 2. Механизм развития нейрокардиогенных синкопов, где ЦВД - центральное венозное давление, УО - ударный объем, САМ - симпатическая активность мышц, РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

ров, приводящих к развитию синкопа у конкретного пациента.

Главными структурами продолговатого мозга, участвующими в реализации НМС являются сосудодвигательный центр и ядра блуждающего нерва. Хотя патофизиология рефлекса гипотензия / брадикардия не до конца понятна, большинство доказательств свидетельствуют, что гипотензия вторична по отношению к преходящему падению симпатического тонуса, а брадикардия вторична к преходящему повышению вагальных импульсов [10]. Повышение тонуса блуждающего нерва при раздражении его рецепторных зон реализуется, прежде всего, в виде кардиоингибиторного эффекта, вызывающего преходящие нарушения проводимости и ритма сердца, такие как выраженная синусовая брадикардия, асистолия, нарушение атриовентрикулярной проводимости [11].

«Желудочковая» теория хорошо объясняет механизм развития синкопа при некоторых патологических состояниях, например при наличии обструкции выходного тракта ЛЖ (обструктивная кардиомиопатия, аортальный стеноз, опухоли), а также использование гемодинамически активных препаратов в ходе ТТ (нитроглицерин, изопроterenол) или для лечения ВВС (бета-блокаторы). Однако многие экспериментальные данные, а также результаты клинических исследований лекарственных препаратов далеко не всегда подтверждают данную теорию. Так, за последние годы выявлены следующие «слабые» звенья этой теории:

1. Отмечено одинаковое снижение центрального венозного давления во время ТТ у пациентов с НМС и у здоровых лиц в контрольной группе [12].
2. Детальный анализ, проведенный в цитированном выше исследовании В. Oberg и Р. Thoenen, показал, только небольшое количество желудочковых механорецепторов (приблизительно 20%) активированных в ответ на окклюзию нижней полой вены, также активировались в ответ на геморрагический стресс [8].
3. Эхокардиографические исследования, проводимые у пациентов с НМС во время пресинкопального и синкопального состояний, продемонстрировали отсутствие значимого снижения размеров или объемов сердечных камер, и в частности, левого желудочка [13, 14].
4. Хирургическая денервация и трансплантация сердца не предотвращали развития вазовагальной реакции у лабораторных животных и человека [15].
5. В некоторых исследованиях у пациентов с НМС обнаружено значимое снижение мозгового кровотока в результате вазоконстрикции. При этом авторы считают, что нарушение ауторегуляции артерий головного мозга вызвано патологической барорецепторной реакцией [16].
6. Существуют противоречивые данные в отношении динамики норэпинефрина плазмы у пациентов с синкопами (незначительное повышение, отсутствие достоверных изменений или, даже незначительное его снижение), что вероятно связано с определенными методологическими ограничениями и несовершенством техники [17-21].
7. Изучение активности симпатических нервов мышц нижних конечностей с помощью микронейрографии также не привело к получению однозначных данных [12, 22].

8. Еще один метод изучения вегетативного тонуса - оценка variability ритма сердца в ходе ТТ опять же не позволяет говорить об однонаправленности вегетативных сдвигов. В некоторых работах показано увеличение симпатического тонуса перед потерей сознания, в то время как в других отмечена выраженная индивидуальность ответа (повышение у одних, и снижение у других пациентов) [23-25]. Вместе с тем, в одном из последних исследований на эту тему одновременный анализ variability ритма сердца и АД в ходе ТТ у 1155 пациентов позволил предсказать положительный ответ с высокой чувствительностью и специфичностью (95% и 93%, соответственно) [26].

9. На сегодняшний день, в рандомизированных клинических исследованиях не получено доказательств эффективности фармакологических препаратов для предотвращения рецидивов ВВС (флюдрокортизола, бета-адреноблокаторов, дизопирамида, мидодрин, скополамина и др.), применение которых объяснялось данной теорией [27-33].

10. Назначение атропина или имплантация электрокардиостимулятора может устранить брадикардию, но не всегда предупреждает развитие синкопа, что находит подтверждение даже в последних, тщательно спланированных исследованиях с применением на начальном этапе регистраторов событий [7, 34, 35].

Эти наблюдения привели к выводу, что активация афферентного звена блуждающего нерва - не единственный механизм, провоцирующий развитие НМС. В то же время, исследования конца XX века выявили ряд других механизмов, послуживших основанием для выдвижения альтернативных теорий, объясняющих развитие НМС.

Нейромедиаторная теория

На сегодняшний день известно, что блокада некоторых нейротрансмиттеров, в частности эндогенных опиатов, серотонина, вазопрессина, может модифицировать или предотвращать начало вазовагальной реакции. Роль эндогенных опиатов была показана в экспериментах на лабораторных животных, у них же применение налоксона (антагониста опиатных рецепторов) уменьшало вероятность вазодепрессорного ответа во время острого кровотечения [6]. Однако в исследованиях на людях не было выявлено повышения в плазме бета-эндорфина перед развитием тилт-индуцированных синкопов, а назначение опиатных антагонистов не предотвращало их развитие [36, 37].

Вазопрессин - гормон, повышение концентрации которого совпадало с началом вазовагальной реакции [38]. Известно, что на периферии вазопрессин действует как вазоконстриктор, а в центральной нервной системе он значительно потенцирует рефлексы, в частности барорефлекс. Предполагается, что если барорецепторная чувствительность значительно повышается, то относительно сниженные уровни АД могут ингибировать симпатическую эфферентную активность. Однако эта теория не получила экспериментального подтверждения.

Еще один нейротрансмиттер, присутствующий в схеме патофизиологического процесса, приводящего к развитию синкопа - серотонин. Этот биологический амин широко представлен в центральной нервной сис-

теме и играет важную роль в регуляции АД. В эксперименте введение серотонина в латеральные желудочки мозга вызывало редукцию эфферентной симпатической активности, а его непосредственное воздействие на nucleus solitarius приводило к активации парасимпатической и угнетению симпатической стимуляции, результатом чего было развитие гипотензии и брадикардии [39]. В исследованиях на людях был зарегистрирован всплеск концентрации серотонина непосредственно перед началом вазодилатации, а применение ингибиторов обратного захвата серотонина (флюоксетина, сертралина, пароксетина) в ряде нерандомизированных исследований оказалось способным предотвращать развитие тилт-индуцированных синкопов [40-43]. Эти фармакологические агенты селективно предотвращают обратный захват серотонина из симпатической щели, в результате чего уменьшается его высвобождение и снижается плотность постсинаптических рецепторов. Считается, что они блокируют возможность повышения концентрации серотонина в центральной нервной системе, приводящей к внезапному падению симпатического тонуса. Однако рандомизированное исследование с пароксетином продемонстрировало его неэффективность в предотвращении тилт-индуцированных ВВС [44].

Теория барорефлекторной дисфункции

В норме регуляция АД контролируется артериальными барорецепторами, расположенными главным образом, в области каротидных синусов и дуги аорты. У пациентов с рецидивирующими НМС в ряде исследований было выявлено изменение чувствительности барорецепторов [12, 45]. По данным H.L. Thomson и соавторов, в отличие от здоровых лиц контрольной группы, у пациентов с воспроизводимыми НМС отмечено снижение барорефлекторных ответов, что проявлялось отсутствием вазоконстрикторных ответов на уровне предплечья или, у ряда пациентов, даже развитием парадоксальной вазодилатации [45]. R. Mosqueda-Garcia с соавторами также подтвердили подавление симпатической активности при НМС, что может быть следствием парадоксальной активации барорецепторов [12]. В этом контексте также интересной является идея барорефлекторной «перезагрузки» [46, 47].

Вместе с тем, ряд исследователей обнаружили сохранную барорефлекторную чувствительность у пациентов с НМС, которая внезапно снижалась в момент развития обморока [48]. В целом же, большинство авторов сходятся на том, что какая-то степень барорефлекторной дисфункции имеет место у всех пациентов с НМС, результатом чего является либо неспособность адекватно отследить, либо адекватно компенсировать воздействие сил гравитации на организм.

Другие направления исследований

Считается, что высшие нервные центры могут играть ключевую роль в инициации синкопальных реакций. Хорошо известно, что ВВС могут провоцироваться сильными эмоциями или такими внешними стимулами, как травма, забор крови и др. В эксперименте прямая электрическая стимуляция anterior circulate gurus лимбической системы кошки приводила к развитию ВВС [6]. M.A. Mercader и соавторы показали, что развитию у пациентов обморока в ходе ТТ предшествовало появле-

ние на электроэнцефалограмме медленных волн, исходящих преимущественно из левой церебральной гемисферы [49]. Нами практически у каждого пятого пациента с четкими клиническими проявлениями НМС в ходе ТТ на электроэнцефалограмме регистрировалась эпилептиформная активность, причем у каждого третьего в ходе исследования был достигнут положительный результат [50, 51]. Особенно интересно, что у пациентов с височной эпилепсией в момент приступа также может наблюдаться длительная асистолия, причем имплантация ЭКС способна ее предотвращать [52]. Эти данные свидетельствуют о возможном непосредственном участии различных структур головного мозга в запуске патологической реакции гипотензии / брадикардии.

Еще одна теория - нарушение симпатической иннервации сердца, для подтверждения которой используются самые современные методы визуализации, - однофотонная эмиссионная компьютерная томография и планарная сцинтиграфия. Альбицкая К.В. с соавторами изучали региональную симпатическую активность (СА) у пациентов с ВВС по площади и глубине накопления ¹²³I-метайодбензилгуанидином (¹²³I-МИБГ), а состояние общей СА определяли по соотношению сердце / средостение и скорости вымывания ¹²³I-МИБГ [53]. Оказалось, что по сравнению со здоровыми людьми, пациенты с ВВС имели достоверные изменения СА, как по площади, так и по глубине дефекта накопления. Однако связано ли это с уменьшением числа симпатических терминалей или является следствием повышенной выработки норадреналина, пока сказать невозможно. Авторы считают, что обнаруженные регионарные нарушения СА сердца могут способствовать росту чувствительности миокарда к катехоламинам, потенцируя запуск рефлекса Бекольда-Яриша.

Обобщая изложенное, можно предполагать потенциальное участие множества периферических и центральных механизмов, приводящих к развитию реакции гипотензии / брадикардии. Детальное изучение гемодинамических, гормональных, автономных изменений при тилт-индуцированных синкопах позволили сделать важный вывод: ответы на ортостатический стресс качественно и количественно различны у пациентов, имеющих редкие ВВС, имеющих частые, рецидивирующие ВВС и у здоровых людей, испытывающих только тилт-индуцированные синкопы [4, 54]. Так, у пациентов с частыми рецидивами синкопов наблюдаются изменения барорефлекторной функции и недостаточность автономной нервной системы. Пациенты с редкими, классически протекающими ВВС, как правило, характеризуются отсутствием изменений барорефлекторной функции, а также автономной и гуморальной регуляции. А у здоровых людей, испытывающих синкопы только во время ТТ, активация симпатической функции на начальном этапе была чрезмерной, а её последующее падение непосредственно перед развитием синкопа, более внезапной, чем у пациентов с рецидивирующими синкопами.

Длительное время считалось, что брадикардия менее значима для развития ВВС, чем вазодилатация и гипотония [7]. Однако исследования последних лет опровергли это предположение. Использование имплан-

тируемых регистраторов событий показало, что спонтанные синкопы в 2 раза чаще обусловлены асистолией, чем тилт-индуцированные синкопы (в 45% и 21% случаев соответственно) [55]. Исследования ISSUE-2, VASIS, SYDIT показали эффективность ЭКС у пациентов с развитием асистолии во время спонтанного синкопа [35, 56, 57]. Результаты этих исследований важны не только для разработки диагностических алгоритмов и тактики лечения, но и для понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития ВВС.

Таким образом, чрезмерная активация афферентных зон блуждающего нерва, вероятно, не единственный механизм, провоцирующий развитие НМС. Кроме этого, на него могут влиять различные нейротрансмиттеры, изменения барорефлекторного контроля, отдельные структуры головного мозга, состояние симпатической иннервации сердца, а также другие, пока неизвестные механизмы, и каким образом все перечисленное выше будет представлено в каждом конкретном пациенте, предположить очень трудно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brignole M., Alboni P., Benditt D.G. et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-Update 2004. *Europace* 2004;6:467-537.
2. Soteriades E.S., Evans J.C., Larson M.G. et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347:878-885.
3. Sorajja D., Conti R. Syncope while driving: clinical characteristics, etiologies, and prognosis. *Cardiosource*. 2006; available at www.cardiosource.com.
4. Alboni P., Brignole M., degli Uberti E.C. Is vasovagal a disease? *Europace* 2007;9:83-87.
5. Mosqueda-Garcia R., Furlan R., Tank J., Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000;5:2898-2906.
6. Grubb B.P. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am. J. Cardiol.* 1999;84:3Q-9Q.
7. Hainsworth R. Syncope: what is the trigger? *Heart* 2003;89:123-124.
8. Oberg B., Thoren P. Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat: a possible cause of the vaso-vagal reaction. *Acta Physiol Scand* 1972;85:164-173.
9. Kosinski D., Grubb B.P., Temesy-Armos P. Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope: current concepts and new perspective. *PACE* 1995;18:716-724.
10. Sheldon R. Role of pacing in the treatment of vasovagal syncope. *Am. J. Cardiol.* 1999;84:26Q-32Q.
11. Гуков А.О., Жданов А.М. Синдром каротидного синуса и вазовагальные синкопы. *Терапевтический архив*;2000,12:72-75.
12. Mosqueda-Garcia R., Furlan R., Fernandez-Violante R. et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J. Clin. Invest.* 1997;99:2736 -2744.
13. Novak V., Honos G., Schondorf R. Is the heart empty at syncope? *J Auton Nerv Syst.* 1996;60:83-92.
14. Lee T.M., Chen M.F., Su S.F. et al. Excessive myocardial contraction in vasovagal syncope demonstrated by echocardiography during head-up tilt. *Clin. Cardiol.* 1996;19:137-140.
15. Scherrer U., Vissing S., Morgan B.J. et al. Vasovagal syncope after infusion of a vasodilator in a heart-transplant patient. *N Engl J Med.* 1990;322:602-604.
16. Grubb B.P., Gerard G., Roush K. et al. Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope. *Circulation.* 1991;84:1157-1164.
17. Fitzpatrick A.P., Williams T., Ahmed R. et al. Echocardiographic and endocrine changes during vasovagal syncope induced by prolonged head-up tilt. *Eur. JCPE.* 1992;2:121-128.
18. Sra J.S., Murthy V., Natale A. et al. Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am. J. Cardiol.* 1994;73:33-37.
19. Goldstein D.S., Spanarkel M., Pitterman A. et al. Circulatory control mechanisms in vasodepressor syncope. *Am. Heart J.* 1982;104:1071-1075.
20. Jacobs M.C., Goldstein D.S., Willemsen J.J. et al. Neurohumoral antecedents of vasodepressor reactions. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995;25:754 -761.
21. Тюрина Т.В., Меркулова Н.К., Иванова Т.И. Нейрогуморальная регуляция при нейрогенных обмороках, спровоцированных при тилт-тесте. *Вестник аритмологии* 2005;39:35-42.
22. Morillo C.A., Eckberg D.L., Ellenbogen K.A. et al. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation.* 1997;96:2509 -2513.
23. Furlan R., Piazza S., Dell'Orto S. et al. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation.* 1998;98:1756 -1761.
24. Lipsitz L.A., Mietus J., Moody G.B. et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: relations to aging and risk of syncope. *Circulation.* 1990;81:1803-1810.
25. Тюрина Т.В. Вариабельность сердечного ритма у больных с кардиоингибиторными и вазодепрессорными нейрогенными обмороками. *Вестник аритмологии* 2004;35:приложение С, 70-72.
26. Virag N., Sutton R., Vetter R., Markowitz T., Erickson M. Prediction of vasovagal syncope from heart rate and blood pressure trend and variability: experience in 1.155 patients. *Heart Rhythm* 2007;11:1375-1382.
27. Morillo C.A., Leitch J.W., Yee R., Klein G.J. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;22:1843-1848.
28. Raviele A., Brignole M., Sutton R. et al. 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.
29. Madrid A., Ortega I., Robollo G.J. et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally-mediated syncope in highly symptomatic population: a prospective double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37:554-557.
30. Ward C.R., Gray J.C., Gilroy J.J. et al. Midodrine a

- role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;79:45-49.
31. Perez-Lugones A., Schweikert R., Pavia S. et al. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. *J Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001;12:935-938.
 32. Fitzpatrick A.P., Ahmed R., Williams S., Sutton R. A randomized trial of medical therapy in «malignant vasovagal syndrome» or «neurally-mediated bradycardia/hypotension syndrome». *Eur. J. Cardiac. Pacing Electrophysiol* 1991;1:99-102.
 33. Lee T.M., Su S.F., Chen M.F. et al. Usefulness of transdermal scopolamine for vasovagal syncope. *Am. J. Cardiol.* 1996;78:480-482.
 34. Dietz N.M., Joyner M.J., Shepherd J.T. Vasovagal syncope and skeletal muscle vasodilatation: the continuing conundrum. *PACE* 1997;20:775-780.
 35. Brignole M., Sutton R., Menozzi C. et al. Early application of an Implantable Loop Recorder allows a mechanism-based effective therapy in patients with recurrent suspected neurally-mediated syncope. *Eur. Heart J.* 2006;27:1085-1092.
 36. Perna G.P., Ficola U., Salvatori M.P. et al. Increase of plasma β -endorphins in vasodepressor syncope. *Am. J. Cardiol.* 1990;65:929-930.
 37. Smith M.L., Carlson M.D., Thames M.D. Naloxone does not prevent vasovagal syncope during orthostasis in humans. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1993;34:1-9.
 38. Riegger G.A., Wagner A. Excessive secretion of vasopressin during vasovagal reaction. *Am. Heart J.* 1991; 121: 602-603.
 39. Abboud F.M. Neurocardiogenic syncope. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1117-1120.
 40. Samoil D.A., Grubb B.P. Neurally-mediated syncope and serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Auton. Res.* 1995;5:251-255.
 41. Grubb B.P., Wolfe D.A., Samoil D. et al. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention upright tilt induced syncope. *PACE* 1993;16:458-464.
 42. Grubb B.P., Samoil D., Kosinski D. et al. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994;24:490-494.
 43. Di Girolamo E., Di Iorio C., Sabatini P. et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake, on refractory vasovagal syncope; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33:1227-1230.
 44. Takata T.S., Wasmund S.L., Smith M.L. et al. Serotonin reuptake inhibitor (Paxil) does not prevent the vasovagal reaction associated with carotid sinus massage and/or lower body negative pressure in healthy volunteers. *Circulation* 2002;106:1500-1504.
 45. Thomson H.L., Wright K., Frenneaux M. Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1997;95:395- 400.
 46. Victor R.G., Thoren P., Morgan D.A. et al. Differential control of adrenal and renal sympathetic nerve activity during hemorrhagic hypotension in rats. *Circ. Res.* 1989;64:686-694.
 47. Eckberg D.L., Harkins S.W., Fritsch J.M. et al. Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart period in healthy subjects and diabetic patients. *J. Clin. Inv.* 1986; 78:366 -374.
 48. van Lieshout J.J., Wieling W., Karemaker J.M. et al. The vasovagal response. *Clin Sci.* 1991;81:575-586.
 49. Mercader M.A., Varghese P.J., Potolicchio S.J. et al. New insights into the mechanism of neurally mediated syncope. *Heart* 2002;88:217-221.
 50. Duplyakov D., Gavrilova E., Golovina G., Lyukshina N., Sysuenkova E., Shagrova E., Bulanova V. Prevalence of epileptiform findings on routine EEG and its influence on the result of head-up tilt test in patients with neurocardiogenic syncope *European Heart Journal* 2007;28 (Abstract Supplement), 640
 51. Дупляков Д. В., Головина Г. А., Гаврилова Е.А. и др. Эпилептиформная активность в ходе тилт-теста у пациентов с нейрокардиогенными обмороками. *Вопросы аритмологии* 2008, прил.А. С.75-76.
 52. Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. *Heart* 2003;89:353-358.
 53. Альбицкая К.В., Кучинская Е.А., Хеймец Г.И. и др. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином у пациентов с вазовагальными обмороками. *Вестник аритмологии* 2007;50:11-16.
 54. Brignole M., Menozzi C., Del Rosso A. et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS Classification. Analysis of the presyncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace* 2000;2:66-76.
 55. Brignole M., Sutton R., Menozzi C. et al. 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.
 56. Sutton R., Brignole M., Menozzi C. et al. Dual-chamber pacing in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study. *Circulation* 2000;102:294-299.
 57. Ammirati F., Colivicchi F., Santini M. Permanent Cardiac Pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. A multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-57.