

СИНДРОМ ПОСТУРАЛЬНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ТАХИКАРДИИ

¹Самарский областной клинический кардиологический диспансер, ²ФБУЗ СМКЦ ФМБА России, Тольятти

Рассматриваются вопросы патофизиологии, диагностики, дифференциальной диагностики, медикаментозного и немедикаментозного лечения синдрома постуральной ортостатической тахикардии, приводятся результаты клинических исследований.

Ключевые слова: синдром постуральной ортостатической тахикардии, вегетативная нервная система, несвойственная синусовая тахикардия, ортостатическая гипотензия, тилт-тест.

Рассматриваются вопросы патофизиологии, диагностики, дифференциальной диагностики, медикаментозной. The pathophysiology, diagnostics, differential diagnosis, as well as medical and non-medical management of postural orthostatic tachycardia syndrome are considered; the results of clinical studies are given.

Key words: postural orthostatic tachycardia syndrome, autonomic nervous system, inappropriate sinus tachycardia, orthostatic hypotension, tilt-test.

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) характеризуется значительным приростом частоты сердечных сокращений (ЧСС) в первые 10 минут перехода человека из горизонтального положения в вертикальное. Выделяют два критерия СПОТ - либо увеличение ЧСС более чем на 30 уд/мин по сравнению с исходным, либо достижение абсолютного значения ЧСС не менее 120 уд/мин. Клинически СПОТ проявляется плохой переносимостью смены положения тела и появлением симптомов ортостатической гипотензии [1-3].

Этим синдромом преимущественно страдают молодые женщины - отношение 4:1 с мужчинами, однако он может наблюдаться и в других возрастных группах [4-6]. В качестве возможных причин достаточно четкой половой принадлежности СПОТ указывают на различные особенности симпатической нервной системы женщин [7]. Несмотря на то, что данным синдромом страдает большое количество людей, точных эпидемиологических сведений пока не опубликовано [8].

Для понимания патофизиологии синдрома необходимо вспомнить, что происходит с объемом циркулирующей крови при изменении положения тела. В обычных условиях в горизонтальном положении около трети объема крови человека находится в грудной клетке. При переходе из горизонтального в вертикальное положение (ортостаз) в первые секунды 500-800 мл крови перемещается из грудной клетки в брюшную полость и нижние конечности. Следствием этого является снижение венозного возврата в правые отделы сердца, и дальнейшее уменьшение ударного объема и сердечного выброса. Энергичные сокращения желудочков при низком давлении их наполнения на фоне снижения пульсового давления и ударного объема приводят к активации артериальных барорецепторов каротидных синусов и дуги аорты, а также кардиопульмональных механорецепторов, от которых по безмиелиновым волокнам блуждающего нерва к стволу мозга поступает избыточный поток афферентных нервных импульсов, что приводит к торможению сосудосуживающего центра. В ответ включается компенсаторный механизм, приводящий к усилению влияния симпатической нервной системы - периферическая вазоконстрикция ар-

териол и ослабление влияния парасимпатической нервной системы.

Рефлекторное увеличение симпатической активности сопровождается повышением инотропной и хронотропной функций сердца. У здоровых людей в ортостазе происходит увеличение ЧСС на 10-15 уд/мин, систолическое артериальное давление (АД) обычно не меняется, а диастолическое незначительно увеличивается (не более чем на 10 мм рт.ст.) [9]. При патологической гиперчувствительности этих рецепторов возникает чрезмерное поступление импульсов в ствол мозга при их раздражении, запускается рефлекс Бецоляда-Яриша, развивается гипотензия и брадикардия.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

1. *Нейропатический*

Данный механизм, вероятно, связан с частичной вегетативной дисфункцией, на что указывают следующие клинические и инструментальные признаки:

- отсутствие потоотделения в области дистальных отделов нижних конечностей у практически 50% пациентов с СПОТ [4, 10];
- наличие антител к ацетилхолиновым рецепторам в 10-15 % случаев [4, 11];
- увеличенный выброс норадреналина постганглионарными симпатическими нервами [12] (подобное периферическое расстройство может частично приводить к вегетативной дисфункции и объясняет ортостатическую неустойчивость и развитие СПОТ у космонавтов после длительных полетов [13, 14]);
- ухудшение периферической вазоконстрикции нижних конечностей из-за увеличения венозного объема крови в магистральных венах при нормальной работе венозных клапанов [15];
- повышенное количество норадреналина во время ортостаза у пациентов с СПОТ, в сравнении с пациентами контрольной группы [16].

2. *Гиперадренергический*

У многих пациентов с симптомами чрезмерной симпатической активности во время тилт-теста выявляется ортостатическая гипертензия. Почти каждый третий (29%) пациент с СПОТ имеет постоянно повышенный уровень норадреналина (> 600 пг/мл) в крови

[4, 12]. Считается, что причиной системного избытка норадреналина является неадекватный обратный захват его из синаптической щели. При этом у ряда пациентов может быть нарушен контроль за работой симпатической нервной системы на центральном уровне, что приводит к увеличению симпатической активности даже в горизонтальном положении [17]. Однако не следует забывать, что в некоторых случаях гипердренергия может быть просто компенсаторной реакцией в ответ на гиповолемию или на периферическую вегетативную дисфункцию с вторичным венозным застоём.

3. Генетический

У пациентов с СПОТ была описана генная мутация, кодирующая транспортный белок норадреналина, участвующий в его обратном захвате из синаптической щели [18]. Нарушение синаптического клиренса норадреналина может привести к чрезмерному симпатическому возбуждению в ответ на физиологические стимулы, а также к системному избытку норадреналина.

4. Гиповолемический

Показано, что абсолютная гиповolemия и низкий уровень эритроцитов у пациентов с СПОТ усугубляют симптомы ортостаза [4, 19]. При этом относительная гиповolemия может возникать вследствие венозного застоя и повышенной проницаемости капилляров [20]. Связанный с гиповолемией СПОТ является патофизиологической реакцией на снижение объема циркулирующей крови [4]. Также у пациентов с СПОТ имеется взаимосвязь между гиповолемией и повышенным уровнем норадреналина.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет главную роль в нейрогуморальной регуляции объема плазмы. В норме гиповolemия приводит к стимуляции ренина с последующим увеличением концентрации ангиотензина и альдостерона. В свою очередь, они вызывают вазоконстрикцию, задержку натрия и воды почками. У пациентов с СПОТ в сочетании с гиповолемией было обнаружено низкое содержание ренина и альдостерона крови, что способствует недостаточной задержке натрия и усугублению гиповолемии [19, 21]. Между тем, симпатическая нервная система является регулирующим фактором выработки ренина почками, поэтому низкий уровень ренина может объяснить и частичная симпатическая денервация почек.

5. Нарушение мозговой ауторегуляции

У пациентов с СПОТ в ходе выполнения тилт-теста было отмечено чрезмерное снижение мозгового кровотока. Остается нерешенным вопрос - это происходит в результате чрезмерного симпатического влияния на мозговые сосуды или в результате гипервентиляции [22, 23]. Вместе с тем, несомненно, что все упомянутые выше пять механизмов взаимосвязаны, и в развитии СПОТ играет роль степень их взаимодействия.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Развитие СПОТ может быть внезапным, с быстрым прогрессированием клинической симптоматики. Такое начало могут спровоцировать вирусные инфекции или, например, операционное вмешательство [4]. Симптомы, обычно, многочисленны, часто неспеци-

фические, и их можно разделить на два типа: ортостатические и неортостатические. Основные клинические симптомы, выявленные во время 11-ти летнего исследования проводившегося в Mayo Clinic, представлены в табл/ 1 [4]. Группа состояла из 152 пациентов, преимущественно женщин (86,8%), средний возраст исследуемых составил 30,2±10,3 года. Следует отметить, что симптоматика может усиливаться при повышении температуры тела (53,3%), после приема пищи (23,7%) и во время менструации (14,5%) [4].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика начинается со сбора анамнеза и выявления тех симптомов, которые описаны были ранее и являются субъективными при СПОТ. На этом же этапе проводится дифференциальная диагностика с другими синдромами и заболеваниями. Рекомендуется измерять АД в горизонтальном и вертикальном положениях, регистрировать ЭКГ в 12-отведениях и проводить пассивную ортостатическую пробу (тилт-тест). При необходимости возможно полное обследование, включающее эхокардиографию, стресс-эхокардиографию, холтеровское мониторирование и электрофизиологическое исследование. Главным диагностическим критерием СПОТ является увеличение

Таблица 1.

Частота встречаемости (ЧВ) различных симптомов у больных с СПОТ [4]

Симптомы	ЧВ (%)
Ортостатические	
Тошнота или головокружение	77,6
Предобморочное состояние	60,5
Слабость	50
Сердцебиение	75
Тремор	37,5
Одышка	27,6
Боль в груди	24,3
Снижение потоотделения	5,3
Гипергидроз	9,2
Неортостатические	
Отеки	23,7
Тошнота	38,8
Рвота	8,6
Боль в животе	15,1
Запор	15,1
Диарея	17,8
Дисфункция мочевого пузыря	9,2
Дисфункция зрачков	3,3
Общие	
Усталость	48
Нарушение сна	31,6
Головная боль	27,6
Мышечная боль	15,8
Невралгии	2

ЧСС при ортостатическом стрессе на не менее чем 30 уд/мин от исходного или не менее чем до 120 уд/мин в течение первых 10 минут ортостаза [1-3]. Показано, что возможно сочетание клинических проявлений СПОТ и синдрома хронической усталости [24-29]. Так, усталость и повышенная утомляемость могут встречаться в обоих случаях, и считаются связанными с вегетативной дисфункцией [25].

Еще одной нозологией, с которой следует дифференцировать СПОТ, является неадекватная (inappropriate) синусовая тахикардия, которая характеризуется увеличением ЧСС в покое, а также несоразмерным увеличением ЧСС при незначительной физической нагрузке, при этом вторичные причины развития синусовой тахикардии у пациента должны быть исключены [30].

Основным условием постановки диагноза неадекватной синусовой тахикардии является наличие ЧСС днем в покое больше 90-100 уд/мин или средней суточной ЧСС больше 90-95 уд/мин [30-32]. При этом на ЭКГ регистрируются классические признаки синусовой тахикардии [33, 34]. Клинические проявления неадекватной синусовой тахикардии - ощущение сердцебиения, усталость, дискомфорт в области груди, шаткость походки и головокружение. Она также чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Нет единого мнения по поводу возможного сочетания ортостатической гипотензии и СПОТ. Некоторые авторы исключают диагноз СПОТ, если у пациента выявляется ортостатическая гипотензия [18], проявляющаяся разными уровнями снижения систолического АД не менее 10, 20 или 30 мм рт.ст. [4, 5, 12, 16, 39]. В то время, как другие считают, что ортостатическая гипотензия может сочетаться с СПОТ [40], или же вообще не разграничивают эти понятия [2, 41]. В 25% случаев пациенты с СПОТ при проведении тилт-теста переносят вазовагальный обморок [42]. Вероятно, существуют патофизиологические особенности, которые предрасполагают к развитию СПОТ, ортостатической гипотензии, а также вазовагальному обмороку.

ЛЕЧЕНИЕ

В лечении синдрома используются медикаментозные и немедикаментозные подходы, но большинство их имеют низкую доказательную базу (табл. 2).

Методы лечения, подтвержденные клиническими исследованиями **Немедикаментозные**

Поддержание водно-солевого баланса. С этой целью изучались солевые добавки. Ранее было показано, что степень выраженности тахикардической реакции на вертикальное положение соответствует тяжести гиповолемии [43-46]. В группе пациентов из 9 человек прием воды в течение 3 минут привел к снижению ЧСС от исходной на 15 ± 2 уд/мин, не вызвав при этом изменения АД. Однако прием жидкости не привел к улучшению симптомов у этих пациентов [47]. Еще в одном исследовании внутривенное введение физиологического раствора также приводило к снижению ЧСС как в вертикальном, так и в горизонтальном положении [43].

Подвижный образ жизни. В рандомизированном контролируемом исследовании R.Winker с соавт. 36 пациентам в течение 3 месяцев увеличивали продолжительность физических занятий с 30 до 50 минут 3 раза в неделю. Регулярные физические тренировки привели к улучшению симптоматики у 31 пациента с СПОТ [48].

Медикаментозные

Флудрокортизон является мощным минералокортикоидом, вызывая задержку натрия и воды, повышая чувствительность α -адренорецепторов [49]. В исследовании J.Freitas с соавт. флудрокортизон, бисопролол, или их сочетание привели к уменьшению симптомов и гемодинамических расстройств у 11 пациентов с СПОТ [50]. При этом на фоне приема флудрокортизона наблюдались следующие побочные эффекты: гипокалиемия, гипомагнемия, развитие артериальной гипертензии и периферических отеков.

Мидодрин как агонист α_1 -адренорецепторов, вызывает периферическую венозную и артериальную вазоконстрикцию. В дозировке 5-10 мг/сут он приводил к улучшению симптомов и снижению ЧСС в ортостазе у пациентов с СПОТ [43, 51, 52]. Во всех исследованиях наблюдался быстрый, но временный эффект. Другой агонист α_1 -адренорецепторов, фенилэфрин, при внутривенном введении 14 пациентам с СПОТ также способствовал улучшению переносимости ортостаза и блокировал рост ЧСС [53]. С помощью плетизмографии и тензометрического датчика было доказано, что фенилэфрин вызывает периферическую вазоконстрикцию и спазм вен.

Бета-адреноблокаторы. В исследовании V.M.Gordon с соавт. у 21 пациента с СПОТ пропранолол в дозе 20 мг привел к снижению ЧСС в покое и в течение первых пяти минут тилт-теста, но, при этом, улучшения симптоматики не отмечалось [51]. В другом исследовании длительный прием пропранолола (10 мг/сут) успешно облегчал симптомы СПОТ [54]. Вместе с тем, эсмолол, препарат ультракороткого действия, при внутривенном введении не приводил к улучшению гемодинамики или переносимости ортостаза у 14 пациентов с СПОТ [53]. Описанными побочными эффектами, требующими ограничения дозы препарата являлись утомляемость и постуральная гипотензия, сопровождающаяся головокружением.

Центральные симпатолитики. В небольшой группе пациентов с СПОТ с сочетанием пролапса митрального клапана и толерантностью к бета-адреноблокаторам длительный пероральный прием клонидина (0,3-0,4 мг ежедневно) приводил к симптоматическому выздоровлению у 6 из 8 пациентов. На фоне приема клонидина отмечалось снижение исходно повышенных уровней норадреналина и периферического сопротивления [55]. Вместе с тем, в других исследованиях клонидин (доза 0,1 мг/сут) не приводил к уменьшению ортостатической тахикардии [43] или улучшению симптомов [51].

Метилдофа увеличивает тормозящее влияние на симпатическую нервную систему через α_2 -рецепторы. У 6 пациентов с СПОТ сочетанное применение метилдофы и антигистаминных препаратов в течение 3 ме-

сяцев привело к субъективному выздоровлению [56]. Центральные симпатолитики могут вызывать сонливость, ксеростомию и головокружение, из-за влияния на АД они должны использоваться у пациентов с гиперadrenergическим СПОТ.

Пиридостигмин как ингибитор ацетилхолинэстеразы увеличивает парасимпатическую активность и симпатическую ганглиозную передачу, которая приводит к расширению сосудов. Однократный прием препарата (30-60 мг) приводит к уменьшению постуральных симптомов и постуральной тахикардии [19, 57, 58]. Побочные эффекты - диарея и гиперсоливатация.

Ивабрадин как селективный блокатор If-каналов синусового узла вызывает уменьшение его активности, не влияя на артериальное давление. В дозировке 10 мг/сут приводил клиническому выздоровлению и снижению ЧСС в ортостазе [59].

Октреотид (аналог соматостатина) вводится подкожно, обладает мощным вазоконстрикторным эффектом. Его длительный прием был изучен у 5 пациентов

Таблица 2.

Возможности лечения СПОТ с учетом уровня доказанности (УД)

Варианты лечения	УД
Немедикаментозные	
Подвижный образ жизни	Ib
Поддержание водно-солевого баланса	III
Эластичный трикотаж	IV
Медикаментозные	
Мидодрин	IIb
Пиридостигмин	IIb
Флудрокортизон	III
Бета-адреноблокаторы	III
Центральные симпатолитики	III
Ивабрадин	III
Октреотид	III
Эритропоэтин	III
Десмопрессин	IV
Селективные ингибиторы ОЗС	IV
Метилфенидин	IV

где, ОЗС - обратного захвата серотонина, уровни доказанности: Ia - данные доказаны двумя и более большими рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями с отчетливыми результатами при низком риске ложноположительных и ложноотрицательных ошибок; Ib - доказательность данных основана на одном большом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании; IIa - данные доказаны, по крайней мере, одним хорошо разработанным нерандомизированным исследованием, с одновременным контролем; IIb - доказательность данных основана на незавершенном исследовании; III - доказательность данных основана на нерандомизированном исследовании, с ретроспективным контролем (анализ историй болезни, мнение экспертов); IV - мнение специалиста (для каждого метода выбран наивысший уровень доказанности)

с СПОТ. Препарат приводил к уменьшению ортостатической тахикардии, хронической усталости и ортостатического головокружения [60]. Снижение ЧСС при приеме октреотида в дозе 0,9 мкг/кг оказалось временным [52]. Возможные неблагоприятные эффекты - артериальная гипертензия в горизонтальном положении.

Эритропоэтин. У 6 из 8 пациентов с СПОТ и низким содержанием эритроцитов при подкожном введении эритропоэтина (50 U/кг 3 раза в неделю в течение 6-12 недель) отмечалось увеличение эритроцитарного объема без увеличения объема плазмы. У 3 пациентов отмечалось улучшение симптомов без уменьшения ортостатической тахикардии [63]. Эритропоэтин может быть использован у пациентов, рефрактерных к лечению немедикаментозными и медикаментозными методами.

Методы лечения, не подтвержденные клиническими исследованиями

Из немедикаментозных методов лечения можно отметить поддерживающий эластичный трикотаж, который помогает улучшить венозный возврат, но, считается, что он плохо переносится пациентами.

Медикаментозные

Десмопрессин (синтетическая форма вазопрессина) усиливает реабсорбцию воды в почках и приводит к увеличению объема. Побочные эффекты - гипонатриемия, тошнота, головная боль.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Эффективность подтверждена для предотвращения вазовагальных обмороков и ортостатической гипотензии [64, 65]. Известно, что серотонин играет важную роль в центральной регуляции ЧСС и АД [66]. Эффективность препаратов данной группы в лечении СПОТ экспериментально не доказана. Возможные побочные эффекты - тахикардия, ортостатическая гипотония, повышение АД [67].

Рибокситин и сибутрамин как селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина препятствуют обморокам и предобморочным состояниям повышая АД в горизонтальном положении, но не влияя на ЧСС [68, 69].

Метилфенидин вызывает вазоконстрикцию путем увеличения предсинаптического выброса катехоламинов, уменьшения обратного захвата и ингибирования моноаминоксидазы. Положительный эффект метилфенидина на постуральные симптомы подтверждения не получил. В проведенных исследованиях у пациентов регистрировались и вазовагальные обмороки [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПОТ характеризуется развитием патологической тахикардии при переходе в вертикальное положение. Его патофизиология обусловлена сочетанием многих сложных механизмов. Наиболее часто он проявляется следующими симптомами - ортостатическое головокружение, сердцебиение, слабость, тремор, тошнота. При клиническом исследовании каких-либо специфических расстройств обычно обнаружить не удается. «Золотым» стандартом диагностики является тилт-тест. Он позволяет провести дифференциальную диагностику между клинически схожими синдромами

- синдромом хронической усталости и вазовагальными обмороками.

Доказательная база для большинства методов не медикаментозной и медикаментозной терапии отсутствует. Лечение рекомендуется начинать с немедикамен-

тозных методов, таких как восполнение объема жидкости и ношение компрессионного трикотажа. В более тяжелых случаях или при сочетании с вазовагальными обмороками лучше начинать с медикаментозных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grubb BP, Kanjwal Y, Kosinski DJ. The postural tachycardia syndrome: a concise guide to diagnosis and management // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 108-12.
2. Stewart JM, Medow MS, Montgomery LD. Local vascular responses affecting blood flow in postural tachycardia syndrome // *Am J Physiol* 2003; 285: H2749-56.
3. Stewart JM, Weldon A. Vascular perturbations in the chronic orthostatic intolerance of the postural orthostatic tachycardia syndrome // *J Appl Physiol* 2000; 89: 1505-12.
4. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience // *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 308-13.
5. Raj SR. The postural tachycardia syndrome (POTS): pathophysiology, diagnosis & management // *Indian Pacing Electrophysiol J* 2006; 6: 84-99.
6. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC et al. Postural tachycardia syndrome (POTS) // *Neurology* 1995; 45: S19-25.
7. Bonyhay I, Freeman R. Sympathetic neural activity, sex dimorphism, and postural tachycardia syndrome // *Ann Neurol* 2007; 61: 332-9.
8. Stewart JM. Chronic orthostatic intolerance and the postural tachycardia syndrome (POTS) // *J Pediatr* 2004; 145: 725-30.
9. Kanjwal Y, Kosinski D, Grubb BP. The postural orthostatic tachycardia syndrome: definitions, diagnosis, and management // *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1747-57.
10. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia // *Neurology* 1993; 43: 132-7.
11. Vernino S, Low PA, Fealey RD et al. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies // *N Engl J Med* 2000; 343: 847-55.
12. Furlan R, Jacob G, Snell M et al. Chronic orthostatic intolerance: a disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control // *Circulation* 1998; 98: 2154-9.
13. Broskey J, Sharp MK. Evaluation of mechanisms of postflight orthostatic intolerance with a simple cardiovascular system model // *Ann Biomed Eng* 2007; 35: 1800-11.
14. Mano T. Autonomic neural functions in space // *Curr Pharm Biotechnol* 2005; 6: 319-24.
15. Stewart JM. Pooling in chronic orthostatic intolerance: arterial vasoconstrictive but not venous compliance defects // *Circulation* 2002; 105: 2274-81.
16. Jacob G, Costa F, Shannon JR et al. The neuropathic postural tachycardia syndrome // *New Engl J Med* 2000; 343: 1008-14.
17. Streeten DH. Pathogenesis of hyperadrenergic orthostatic hypotension. Evidence of disordered venous innervation exclusively in the lower limbs // *J Clin Invest* 1990; 86: 1582-8.
18. Shannon JR, Flatter NL, Jordan J et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine transporter deficiency // *N Engl J Med* 2000; 342: 541-9.
19. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome // *Circulation* 2005; 111: 1574-82.
20. Stewart JM. Microvascular filtration is increased in postural tachycardia syndrome // *Circulation* 2003; 107: 2816-22.
21. Jacob G, Robertson D, Mosqueda-Garcia R et al. Hypovolemia in syncope and orthostatic intolerance role of the renin-angiotensin system // *Am J Med* 1997; 103: 128-33.
22. Schondorf R, Benoit J, Stein R. Cerebral autoregulation in orthostatic intolerance // *Ann N Y Acad Sci* 2001; 940: 514-26.
23. Novak V, Spies JM, Novak P et al. Hypocapnia and cerebral hypoperfusion in orthostatic intolerance // *Stroke* 1998; 29: 1876-81.
24. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A et al. Orthostatic intolerance in adolescent chronic fatigue syndrome // *Pediatrics* 1999; 103: 116-21.
25. Stewart JM. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion // *Pediatr Res* 2000; 48: 218-26.
26. Freeman R, Komaroff AL. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system // *Am J Med* 1997; 102: 357-64.
27. Jones JF, Nicholson A, Nisenbaum R et al. Orthostatic instability in a population-based study of chronic fatigue syndrome // *Am J Med* 2005; 118: 1415.
28. De Lorenzo F, Hargreaves J, Kakkar VV. Possible relationship between chronic fatigue and postural tachycardia syndromes // *Clin Auton Res* 1996; 6: 263-4.
29. Hoad A, Spickett G, Elliott J, Newton J. Postural orthostatic tachycardia syndrome is an under-recognized condition in chronic fatigue syndrome // *Q J Med* 2008; 101(12): 961-5.
30. Lee RJ, Shinbane JS. Inappropriate sinus tachycardia. Diagnosis and treatment // *Cardiol Clin* 1997; 15: 599-605.
31. Still AM, Raatikainen P, Ylitalo A et al. Prevalence, characteristics and natural course of inappropriate sinus tachycardia // *Europace* 2005; 7: 104-12.
32. Brady PA, Low PA, Shen WK. Inappropriate sinus tachycardia, postural orthostatic tachycardia syndrome, and overlapping syndromes // *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 1112-21.
33. Bauernfeind RA, Amat YLF, Dhingra RC et al. Chronic nonparoxysmal sinus tachycardia in otherwise healthy persons // *Ann Intern Med* 1979; 91: 702-10.
34. Leon H, Guzman JC, Kuusela T et al. Impaired baroreflex gain in patients with inappropriate sinus tachycardia // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 64-8.
35. Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK et al. Mechanism of 'inappropriate' sinus tachycardia. Role of sympathovagal balance // *Circulation* 1994; 90: 873-7.

36. Man KC, Knight B, Tse HF et al. Radiofrequency catheter ablation of inappropriate sinus tachycardia guided by activation mapping // *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 451-7.
37. Shen WK, Low PA, Jahangir A et al. Is sinus node modification appropriate for inappropriate sinus tachycardia with features of postural orthostatic tachycardia syndrome // *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 217-30.
38. Masuki S, Eisenach JH, Johnson CP et al. Excessive heart rate response to orthostatic stress in postural tachycardia syndrome is not caused by anxiety // *J Appl Physiol* 2007; 102: 896-903.
39. Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Low PA. Postural tachycardia syndrome: clinical features and follow-up study // *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1106-10.
40. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing // *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2205-12.
41. Bush VE, Wight VL, Brown CM, Hainsworth R. Vascular responses to orthostatic stress in patients with postural tachycardia syndrome (POTS), in patients with low orthostatic tolerance, and in asymptomatic controls // *Clin Auton Res* 2000; 10: 279-84.
42. Hajdinjak M, Harris S, Corridan M. Diagnosing postural tachycardia syndrome: head-up tilt or standing? // *Clin Auton Res* 2006; 16: 137-192.
43. Jacob G, Shannon JR, Black B et al. Effects of volume loading and pressor agents in idiopathic orthostatic tachycardia // *Circulation* 1997; 96: 575-80.
44. Brignole M, Alboni P, Benditt DG et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004 // *Europace* 2004; 6: 467-537.
45. Molhoek GP, Wesseling KH, Settels JJ et al. Evaluation of the Penaz servo-plethysmo-manometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure // *Basic Res Cardiol* 1984; 79: 598-609.
46. Raj SR, Robertson D. Blood volume perturbations in the postural tachycardia syndrome // *Am J Med Sci* 2007; 334: 57-60.
47. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I. et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes // *Am J Med* 2002; 112: 355-60.
48. Winker R, Barth A, Bidmon D et al. Endurance exercise training in orthostatic intolerance: a randomized, controlled trial // *Hypertension* 2005; 45: 391-8.
49. Davies B, Bannister R, Sever P, Wilcox C. The pressor actions of noradrenaline, angiotensin II and saralasin in chronic autonomic failure treated with fludrocortisone // *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 253-60.
50. Freitas J, Santos R, Azevedo E et al. Clinical improvement in patients with orthostatic intolerance after treatment with bisoprolol and fludrocortisone // *Clin Auton Res* 2000; 10: 293-9.
51. Gordon VM, Opfer-Gehrking TL, Novak V, Low PA. Hemodynamic and symptomatic effects of acute interventions on tilt in patients with postural tachycardia syndrome // *Clin Auton Res* 2000; 10: 29-33.
52. Hoeldtke RD, Bryner KD, Hoeldtke ME, Hobbs G. Treatment of postural tachycardia syndrome: a comparison of octreotide and midodrine // *Clin Auton Res* 2006; 16: 390-5.
53. Stewart JM, Munoz J, Weldon A. Clinical and physiological effects of an acute alpha-1 adrenergic agonist and a beta-1 adrenergic antagonist in chronic orthostatic intolerance // *Circulation* 2002; 106: 2946-54.
54. Sumiyoshi M, Nakata Y, Mineda Y et al. Analysis of heart rate variability during head-up tilt testing in a patient with idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) // *Jpn Circ J* 1999; 63: 496-8.
55. Gaffney FA, Lane LB, Pettinger W, Blomqvist CG. Effects of long-term clonidine administration on the hemodynamic and neuroendocrine postural responses of patients with dysautonomia // *Chest* 1983; 83: 436-8.
56. Shibao C, Arzubiaga C, Roberts LJ II et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders // *Hypertension* 2005; 45: 385-90.
57. Singer W, Opfer-Gehrking TL, Nickander KK et al. Acetylcholinesterase inhibition in patients with orthostatic intolerance // *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 476 -81.
58. Raj SR, Black BK, Biaggioni I et al. Acetylcholinesterase inhibition improves tachycardia in postural tachycardia syndrome // *Circulation* 2005; 111: 2734-40.
59. Ewan V, Norton M, Newton JL. Symptom improvement in postural orthostatic tachycardia syndrome with the sinus node blocker ivabradine // *Europace* 2007; 9: 1202.
60. Hoeldtke RD, Bryner KD, Hoeldtke ME, Hobbs G. Treatment of autonomic neuropathy, postural tachycardia and orthostatic syncope with octreotide LAR // *Clin Auton Res* 2007; 17: 334-40.
61. Jandeleit K, Heintz B, Gross-Heitfeld E et al. Increased activity of the autonomic nervous system and increased sensitivity to angiotensin II infusion after therapy with recombinant human erythropoietin // *Nephron* 1990; 56: 220-1.
62. Biaggioni I, Robertson D, Krantz S et al. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin // *Ann Intern Med* 1994; 121: 181 -6.
63. Hoeldtke RD, Horvath GG, Bryner KD. Treatment of orthostatic tachycardia with erythropoietin // *Am J Med* 1995; 99: 525-9.
64. Grubb BP, Samoilo D, Kosinski D et al. Fluoxetine hydrochloride for the treatment of severe refractory orthostatic hypotension // *Am J Med* 1994; 97: 366 -8.
65. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1227-30.
66. Grubb BP, Karas BJ. The potential role of serotonin in the pathogenesis of neurocardiogenic syncope and related autonomic disturbances // *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 325-32.
67. Johnson EM, Whyte E, Mulsant BH et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression // *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 796-802.
68. Schroeder C, Birkenfeld AL, Mayer AF et al. Norepinephrine transporter inhibition prevents tilt-induced presyncope // *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 516 -22.
69. Schroeder C, Tank J, Boschmann M et al. Selective norepinephrine reuptake inhibition as a human model of orthostatic intolerance // *Circulation* 2002; 105: 347 -53.
70. Grubb BP, Kosinski D, Mouhaffel A, Pothoulakis A. The use of methylphenidate in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope // *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 836-40.