

Vazovagal Senkop Tanısı ve Tedavi Seçenekleri

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF VASOVAGAL SYNCOPE

Okan ERDOĞAN*

*Uz.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, EDİRNE

Özet

Vazovagal senkop günlük pratikte sıkça karşılaşılan ve kardiyovasküler otonomik disfonksiyon sonucu gelişen bir durumdur. Vazovagal senkop tedavisinde bugün için etkisi kanıtlanmış ve kullanılmakta olan ajanlar beta blokerler, fludrokortizon, midodrine'dir. Bu derleme yazısında vazovagal senkop tanısı gözden geçirilmiş, eğik masa testinin rolü üzerinde durulmuş ve tedavi seçenekleri detaya girmeden kolay anlaşılır biçimde izah edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Vazovagal senkop, Tedavi, Eğik masa testi

T Klin Kardiyoloji 2001, 14:184-189

Summary

Vasovagal syncope is a common disorder of autonomic cardiovascular regulation. Based on currently available data, the pharmacologic agents most likely to be effective in the treatment of patients with vasovagal syncope include beta blockers, fludrocortisone, and alpha adrenergic agonists. In this review the role of head up tilt test and the various effects of pharmacologic agents in vasovagal syncope were discussed in a comprehensive manner.

Key Words: Vasovagal syncope, Treatment, Head-up tilt test

T Klin J Cardiol 2001, 14:184-189

Nörokardiyojenik senkop olarak da tanımlanan vazovagal senkop (VVS), otonomik kardiyovasküler sistemin aşırı duyarlılığına bağlı gelişen ve sık karşılaşılan bir senkop şeklidir. Hayatı tehdit edici sonuçları genellikle olmasa da, kişinin psikososyal ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkiler. Bunun yanında diğer senkop yapan sebeplerle de karışabileceği için, tanınmasında özellik taşıyan ve ilk akla gelmesi gereken bir senkop sebebidir.

VVS Oluşum Mekanizması

VVS gelişmesinde rol oynayan tetikleyici faktörler örneğin kan görme, ağrı, uzun süre ayakta durma, aşırı sıcak ortam ve egzersiz ya ventrikül içi dolum hacmini azaltarak ya da aşırı katekolamin salgılanmasına yol açarak, baş dönmesi ve senkop

gelişmesine yol açabilirler (1,2). Aşırı venöz göllenme sonucu ventrikül ön yükü yani dolum hacmi azalır. Buna cevap olarak, arkus aorta ve carotis sinüs bölgesindeki baroreseptörler azalmış kan basıncı ve atım hacminin etkisiyle aktive olup nöral yolla sempatik sistemin devreye girmesine neden olurlar. Artmış sempatik aktivite ve katekolamin salgısı da dolum hacmi azalmış ventrikülün kuvvetli kasılmasına yol açar. Duyarlı kişilerde, ventrikülde lokalize mekanoreseptörler ya da C-lifleri aşırı kasılma sonucu aktiflenip refleks yolla medullada yer alan dorsal vagal çekirdeğin uyarılmasına yol açarlar (3-5). Sonuçta periferik sempatik tonus inhibe edilip, vagal tonus artışıyla periferik damar genişlemesi ve bradikardi oluşur (6). Klinik olarak presenkop ya da senkop gelişir. Bu geniş ölçüde kabul gören mekanizmanın yanında, üzerinde çeşitli çalışmaların yapıldığı başka mekanizmalar da söz konusudur. Limbik sistemin doğrudan elektriksel uyarılmasıyla vazovagal reaksiyon oluşturulabilmiştir ki, bu gözlem insanlarda kan görme ve aşırı emosyonlarda oluşan VVS'u

Geliş Tarihi: 02.04.2001

Yazışma Adresi: Dr.Okan ERDOĞAN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, EDİRNE

açıklar niteliktedir (7). Ortotopik kalp nakli yapılan şahıslarda uygulanan eğik masa testi sonucunda, olmayan nöral yollara rağmen VVS gelişmiştir (8,9). Son zamanlarda gerçekleştirilen çalışmalar, santral mekanizmaların VVS oluşumunda önemli rollerinin olduğunu desteklemektedir. Endojen opioid ve serotonin gibi ajanlar vazodepresör cevapta önemli rol oynamaktadırlar (10,11).

VVS Tanısında Dikkat Edilecek Hususlar ve Yöntemler

Senkop geçirmiş bir kişi detaylı ve dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. VVS dışı sebepler ve altta yatan organik kalp hastalığı varlığı araştırılmalıdır. Episodların uzunluğu ve karakteri irdelenmeli; başlatan sebepler araştırılmalı; angina, sırt ağrısı, dispne gibi şikayetler sorulmalı; yiyecekler, alkol ve ilaçlarla ilişki aranmalı; egzersiz, postür, emosyonel durumun episodlarla ilişkisi aranmalı; episodların sayısı, sıklığı ve zamanlaması sorulmalı; prodromal semptomlar irdelenmeli; senkoptan hemen sonraki durum ve semptomlar sorulmalı; eşlik eden diğer sistem hastalıkları ve kardiyak hastalıklar araştırılmalı; kullanılan ilaçlar öğrenilmeli; senkop ve ölüm yönünden aile hikayesi araştırılmalıdır. VVS tanısını desteklemede ve ortaya koymada sıklıkla yardımına baş vurulan bir yöntem head-up tilt (= eğik masa) testidir. Girişimsel olmaması, kolay uygulanması ve nadir komplikasyon olasılığıyla tercih edilen bir tanı yöntemidir. Hastayı belirli bir eğimde uzun süre tutarak, venöz göllenmeye yol açıp yukarıda anlatılan mekanizma çerçevesinde VVS oluşturma esasına dayanan bir uygulamadır. Eğik masa testi nörokardiyojenik refleks mekanizmalarla oluşan klinik ve hemodinamik cevabı ortaya koymada oldukça yararlıdır. Eğik masa testi duyarlılığı %32-85 arasında değişmekle birlikte, bu oran süreyi uzatarak, eğimi artırarak ya da ilaç uygulayarak artırılabilir (12). Testin özgüllüğü ise %90 düzeyindedir (12,13). Testin aynı gün ya da farklı zamanlarda uygulanmasına bağlı olarak tekrarlanabilirliği ise %65-85 arasındadır (12).

Eğik masa testi uygulamasının başlıca endikasyonları ise aşağıda yer almaktadır:

1) Vasovagal sebebi düşündürülen tekrarlayan senkop atakları ya da beden hasarına yol açmış tek senkop atağı ya da mesleki açıdan yüksek risk taşıyan kişilerde gelişmiş tek senkop atağı öyküsü

olanları araştırmada (yapısal kalp hastalığı olmayacak ya da olanlarda diğer testler yardımıyla öteki sebepler dışlanmış olacak)

2) Epilepsiye bağlı atakları ayırt etmede

3) Tekrarlayan ve sebebi belirlenemeyen özellikle yaşlılarda gözlemlenen düşme ataklarının araştırılmasında

4) Tekrarlayan baş dönmesi ve presenkop tanımlayanların değerlendirilmesinde

5) Uygulanan tedavinin takibinde

Testin uygulanmaması gereken durumlar ise şunlardır:

1) Ciddi sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı olanlar

2) İleri mitral darlığı olanlar

3) Ciddi proximal koroner damar hastalığı olanlar

4) Serebrovasküler hastalığı olanlar

5) Yaralanmaya yol açmamış tek senkop atağı geçirmiş olanlar

Eğik masa testi uygulama esasları

Sessiz ve loş bir mekanda uygulanır. Sabah yapılacak testler için gece yattıktan sonra oral beslenme yapılmamalıdır, ya da en az 4 saatlik açlık dönemi geçmelidir. Yanlış pozitifliği önlemek amacıyla gece boyunca yaklaşık 1 litre izotonik sıvı parenteral yolla verilebilir. Sonradan yapılması öngörülen eğik masa testleri günün aynı saati tekrarlanmalıdır. Hastaya intravenöz yol açılır. Masaya yatırılıp sıkıca bağlanır. Monitorize edilip, EKG, kan basıncı ve kalp hızı için gereken bağlantılar düzenlenir. 15 dakika yatar konumda bekletilir ve her dakika kan basıncı, kalp hızı ölçülerek not edilir. Sonra masa 70° açığa getirilir ve 45 dakika boyunca hasta bu konumda tutulur. Kan basıncı ve kalp hızı dakika dakika ölçülür. Bunun yanında hastaya göz kararması, baş dönmesi, fenalık hissi, bulantı ve bayılma eğilimi gibi şikayetleri sorulup not edilir. Pasif teste genellikle hastanın bayılmasına kadar devam edilir. Bu süre sonunda bayılmayan ve presenkop bulguları gözlenmeyen hastaya ilaçla provokasyon testi uygulamasına geçilir. Hasta tekrar yatar konuma getirilir. İsopterenol infüzyonuna 1 µg/dak olarak başlanır. Dinlenme kalp hızının %25 daha artırılması sağlandıktan sonra,

hasta tekrar 10 dakika 70° açıda tutulur ve semptomlar gözlenir. Semptom gelişmemişse hasta tekrar yatırılır ve doz artırılıp (2 ve 3 µg / dak olacak şekilde max. kalp hızının %85 seviyesine gelene kadar) tekrar 10 dakika 70° hasta tutulur. Bu dönemin sonunda semptom gelişmemişse test sonlandırılır. İsooproterenol yerine nitrogliserin uygulaması da yapılabilir, ancak bunun için protokol farklıdır. Kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleri oluşmasına rağmen uygun semptomların yokluğunda test pozitif kabul edilmemelidir. Hipotansiyon ve bradikardi, angina ya da serebral kan akımı yetersizliğine yol açarsa ya da hasta tolere edemeyip testi sonlandırmak isterse, teste hemen son verilmelidir. Test esnasında gelişen hipotansiyon ve/veya bradikardi sonucunda, hastanın önceki semptomlarına uyan semptomlar ve/veya senkop gelişmesi halinde test pozitif kabul edilir.

Test esnasında gözlenebilecek hemodinamik yanıt tipleri ise aşağıda sıralanmıştır:

1) Vazovagal senkop

Tip 1 (Mikst tip): Test başlangıcı ve esnasında kalp hızı ile birlikte kan basıncında hafif artış gözlemlenir. Kan basıncında önce yavaş sonra belirgin düşme neticesinde senkop gelişir. Kalp hızı ise kan basıncındaki belirgin düşme döneminin ardından hafif azalır, ancak 40 vuru/dak altına 10 saniyeden fazla bir süre için inmez.

Tip 2a (Kardiyoinhibitör): Kan basıncı kalp hızı azalmadan hemen önce belirgin olarak düşer. Bunu takip eden kalp hızı düşmesi <40 vuru/dak 10 saniyeden fazla sürmeli ya da kısa asistoli dönemi senkopa eşlik etmelidir.

Tip 2b (Kardiyoinhibitör): Kalp hızı aniden düşer <40 vuru/dak ya da uzun asistoli gelişir. Aynı zamanda kan basıncı da kalp hızı ile birlikte düşer ve kollaps gelişir.

Tip 3 (Vazodepresör): Kan basıncı test esnasında gittikçe düşer, ancak kalp hızında azalma gözlenmez. Senkop esnasında kalp hızında hafif bir azalma oluşabilir.

2) Disotonomik yanıt

Ayakta durma pozisyonunun oluşturduğu hemodinamik strese karşı kardiyovasküler sistemin adaptasyon kusurudur. Kan basıncında yavaş ve belirgin bir azalma oluşur. Ancak kalp hızı hafif artma

eğilimi gösterir. Kan basıncı belirgin azaldığında hasta presenkop tanımlar.

3) Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS)

Test başlangıcında kalp hızının ilk dakikalarda >30 vuru/dak artması ya da >120 vuru/dak ulaşmasının yanında, kan basıncı hafifçe azalır ve düşük düzeyde seyreder. Testin devamında aniden kan basıncı ve kalp hızı azalmasıyla birlikte senkop ya da presenkop gelişebilir. Ortostatik strese perifer vazokonstriksiyonun yetersiz olması sonucunda, aşırı kalp hızı artışıyla kompanzasyon oluşturulur.

4) Kronotropik yetersizlik

Test esnasında kalp hızında artma olmaz (<5 vuru/dak). Aniden kan basıncı düşmesine bağlı senkop gelişir. Yapısal kalp hastalığı olan yaşlılarda sık görülür.

Tedavi esasları ve seçenekleri

Tedaviyi yönlendirmede, öncelikle senkop atağı tekrarlamaya olasılığı yüksek hastaları belirlemek esastır. Tekrarlamaya riski yüksek olanlar ise önceden sık ve fazla sayıda senkop tanımlayanlar ve eğik masa testi sonrası dönemde gelişen senkop atağı yaşayanlardır. Kısa süre içerisinde sık senkop geçirenler ve hikayelerinde altı ve daha fazla atak tanımlayanlar da riskli gruptur. Eğik masa testi esnasında asistolik duraklama olması senkop tekrarı açısından artmış risk teşkil etmez. Mesleki açıdan riskli hastalarda, sıklık ve sayı önemli değildir. Bir atak olmuş olsa bile tedavi edilmelidir. Tedavinin ilk aşaması hasta eğitimiyle başlar. Senkop gelişmesini önleyici tedbirler ve hareketler hastaya açıklanmalıdır. Hastanın kullandığı ve senkop gelişmesine yol açabilecek ilaçlar tetkik edilmelidirler. Bunun yanında tuz ve su alımı artırılmalıdır. Randomize çalışma sonuçlarına göre VVS önlemede beta bloker grubu ilaçlar, midodrine ve serotonin reuptake (=geri alım) inhibitörleri (SRİ) etkili bulunmuştur. Ampirik olarak tedaviye başlanabilir. VVS tanımlayanlarda beta bloker ya da fludrokortizon başlangıç ilacı olarak seçilebilir. Ortostatik entoleransı olanlarda ise fludrokortizon ya da midodrine ilk ilaç olabilir. Tedavi etkinliğini değerlendirmede senkop ataklarının presenkop haline dönüşmesi iyi gösterge olarak kabul edilebilir. Amaç senkop ataklarının önlenmesi ya da sıklığının azaltılmasıdır. Kullanılan tüm ilaçlar yan

etkileri açısından değerlendirilmelidir. Eğer hasta-
da yaralanma riski yoksa tedaviye 12 ay devam
edip, ilaç kesilebilir. Tedavi bitip ilaçların ke-
silmesinden sonra, genellikle semptomlar tekrar
gözlenmemektedir.

Beta bloker tedavisi: VVS önlenmesinde yaygın olarak kullanılan ilaç grubudur. Yüksek katekolamin seviyesini bloke edip, kardiyak mekanoreseptör uyarılma düzeyini azaltarak etkilerini oluştururlar. Mahanonda ve ark. (14) 42 hastayı kapsayan randomize bir çalışma yürütmüşlerdir. Bir ay sonra tekrarlanan eğik masa testi sonucunda atenolol verilen hastaların %62'sinde semptom gelişmezken, plasebo alanların sadece %5'inde semptom oluşmamıştır ($p=0.0004$). Beta bloker ilaçlar etkinlikleri kanıtlanmış, oldukça sık kullanılan ve tolere edilebilen ilaçlardır. Beta blokerlerin yan etkileri ise yorgunluk, depresyon, bradikardi, bronkospazm ve AV iletim bozukluklarıdır.

Fludrokortizon tedavisi: Böbrekten sodyum geri alımını arttırıp, kan hacmini yükseltir. Bunun yanında baroreseptör duyarlılığını da etkiler ve sempatik aktiviteyi azaltır (15). Genellikle çocukların vazovagal senkoplarında kullanılırlar. Randomize ve plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ancak iyi tolere edilmesi ve birçok hastadaki etkinliği, ilacın kullanılmasını özendirir. Yan etkileri ise akne, hipertansiyon, periferik ödem, depresyondur.

Midodrine (alfa-adrenerjik agonist) tedavisi: Seçici alfa-1 adrenerjik reseptör agonistidir. Çevresel damar direncini arttırır ve venöz göllenmeyi azaltır (16). Ward ve ark.'nın (17) 16 hastayı kapsayan randomize ve cross-over düzenlenmiş çalışmasında, plasebo alan 14 hastada eğik masa testi ile senkop oluşturulmuşken, midodrine kullanan sadece 6 hastada senkop gelişmiştir ($p=0.01$). Bu ilacın önemli yan etkileri ise saçlı deride kaşıntı, parestezi, üriner retansiyon ve hipertansiyondur.

Serotonin reuptake(=geri alım) inhibitörleri (SRI) ile tedavi

Bu grup ilaçlar paroksetine, fluoksetine ve sertraline'dir. Sinaptik aralıkta serotonin geri alımını önleyerek, zamanla postsinaptik reseptör yoğunluğunda azalmaya yol açarlar (18). Serotonin

santral etkiyle sempatik aktiviteyi düşüren, parasempatik aktiviteyi ise arttıran ve bradikardi yapan bir medyatördür. Paroksetine ile randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, Girolamo ve ark. (19) VVS hikayesi olan ve eğik masa testinde VVS oluşturulan 68 hastayı 20 mg/ gün paroksetine ve plasebo tedavisine randomize etmişlerdir. Bir ay sonra eğik masa testi tekrarlanmış ve ilaç alanların %62'sinde eğik masa testi cevabı negatif iken, plasebo alanların sadece %38'inde cevap negatif olarak saptanmıştır ($p<0.0001$). 2-3.5 yıl süreyle takip edilen hastalarda, ilaç kullananların %18'inde ve plasebo alanların ise %53'ünde senkop tekrarlamıştır ($p<0.0001$). Bu grup ilaçların yan etkileri ise, anksiyete, uykusuzluk, uykuya eğilim, baş ağrısı, baş dönmesi, anoreksiya ve yorgunluktur.

Disopramid tedavisi: Negatif inotrop etkilidir. Antikolinergik bir ajandır. VVS tedavisinde genellikle ilk tercih edilen ilaç değildir. Yan etkileri ise kuru ağız, bulanık görme, kabızlık, üriner retansiyon ve ventriküler aritmilerdir.

Antikolinergik ilaç (skopalamine, propantheline) tedavisi: Bu ilaçlar ile ilgili sonuçlar çelişkilidir ve plaseboya göre VVS önlemede üstün değildirlir.

Klonidin tedavisi: Kısmi seçici alfa-2 agonist aktivite ile büyük olasılıkla venöz kapasitans azalmasına yol açmaktadır. Bu ilaçla ilgili randomize çalışma yoktur. Küçük çaplı çalışma sonuçları ise bu ilacın etkinliğini göstermemiştir. Yan etkileri kuru ağız, baş dönmesi ve halsizliktir.

Teofilin tedavisi: Hipotansiyon ve bradikardiden sorumlu bir medyatör olan adenosini bloke ederek, VVS önlemede etkin olabileceği vurgulanmaktadır. Randomize çalışma yoktur, ancak küçük çalışmaların gösterdikleri ilacın pek etkin olmadığı yönündedir. Yan etkileri ise aritmi, bulantı, baş ağrısı, irritabilite, konvulsiyon, takipne ve diürezdir.

Enalapril tedavisi: Sempatik sinir uçlarından katekolamin salınımını inhibe ederek etki gösterdiği iddia edilmiştir (20). Az sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan birinde Zeng ve ark. (21) çift kör ve randomize biçimde 30 hastayı enalapril ve plasebo gruplarına ayırmışlardır. Enalapril verilen 15 hastanın hiçbirinde eğik masa testi ile VVS oluş-

turulmazken, plasebo alan 15 hastanın 12'sinde VVS oluşturulmuştur. Yan etkileri yorgunluk, ortostatik hipotansiyon, asteni, baş dönmesi ve öksürüktür.

Kalp pili uygulaması: Özellikle kardiyoinhibitör komponentli hastalarda yararlı olduğu izlenimi mevcuttur. Tamamen semptomları önlemese de, daha uzun prodrom safhasına yol açmakta ve hastanın oturmasına imkan sağlamaktadır. Petersen ve ark. (22), çift odacıklı kalp pili takılan 37 hastayı kapsayan randomize bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Yaklaşık 50 aylık takip sonunda hastaların %27'sinde semptomlar tamamen kaybolmuş, %62'sinde tekrarlayan senkop atakları sonlanmış ve %89'unda ise anlamlı düzeyde semptom azalması görülmüştür. Yeni yayınlanan bir başka randomize çalışmada ise kalp pili uygulanan 27 hastanın sadece altısında tekrarlayan senkop oluşurken, kontrol grubundaki 27 hastanın ondokuzunda senkop gelişmiştir (23). Bu etkin sonuçlara rağmen, kalp pili uygulaması ancak ilaçların etkisiz kaldığı hastalarda tavsiye edilmektedir.

Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS): Ayağa kalkıldıktan 1-2 dakika sonra oluşan, > 30/dak artan ya da > 120/dak kalp hızı artışıdır. Hafif ortostatik hipotansiyon olabilir. Bazı hastalar bayılabilirler. Beta reseptör hassasiyeti, azalmış plazma hacmi, uygunsuz venöz göllenme ve disotonomi etyolojide suçlanan faktörlerdir. Tedavide öncelikle beta bloker, tuz + fludrokortizon ya da midodrine tercih edilmelidir.

Ortostatik hipotansiyon: Ayağa kalktıktan 3 dakika içinde, sistolik kan basıncında > 20 mmHg azalma ya da sistolik basıncın < 90 mmHg inmesi ya da diastolik basınçta > 10 mmHg azalma şeklinde tanımlanır. Tedavide su + tuz + fludrokortizon ya da midodrine tercih edilmelidir.

Disotonomik cevap: Tedavide fludrokortizon ya da midodrine kullanılmalıdır.

Sonuç olarak, tedavi seçeneklerini gözden geçirdiğimizde öncelikle hastaya VVS oluşturan faktörlerden kaçınması öğütlenmeli, tuz ve sıvı alımı artırılmalıdır. İlk basamak olarak, beta bloker başlanması yerinde olur. Eğer bu tedavi etkisiz ise fludrokortizon başlanmalıdır. Serotonin geri alım inhibitörleri ise bir sonraki seçenek olmalıdır.

Bu da etkisiz kalırsa midodrine ve kalp pili uygulaması düşünülmelidir.

Hastaya en az yan etkisi olan, ancak en fazla etkin tedavi ajanı verilmesi öngörülmelidir. Günümüzde etkinliği kanıtlanmış ilaç grupları beta bloker, midodrine, fludrokortizon ve serotonin geri alım inhibitörleridir. Kalp pili uygulaması ise dirençli ve kardiyoinhibitör komponenti olan durumlarda son seçenek olarak tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Calkins H, Byrne M, El Atassi R, et al. The economic burden of unrecognized vasodepressor syncope. *Am J Med* 1993; 95: 473-79.
2. Calkins H, Seifert M, Morady F. Clinical presentation and long term follow up of athletes with exercise induced vasodepressor syncope. *Am Heart J* 1995; 129: 1159-64.
3. Sra J, Jazayeri M, Murthy M, et al. Sequential catecholamine changes during upright tilt: Possible hormonal mechanisms responsible for pathogenesis of neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 216.
4. Waxman MB, Asta JA, Cameron DA. Vasodepressor reaction induced by inferior vena cava occlusion and isoproterenol in the rat. *Circulation* 1994; 89: 2401-11.
5. Benarroch E. The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 988-1001.
6. Chosy JJ, Graham DT. Catecholamines in vasovagal fainting. *J Psychosom Res* 1965; 89: 2401-11.
7. Lofring V. Cardiovascular adjustments induced from the rostral cingulate gyrus: With specific reference to sympathoinhibiting mechanisms. *Acta Physiol Scand* 1961;51(suppl 184):5-82.
8. Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, et al. Vasovagal syncope may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1132-37.
9. Lightfoot JT, Rose SA, Fortney SM. Occurrence of presyncope in subjects without ventricular innervation. *Clin Sci* 1993;85: 695-700.
10. Rea R, Thames M. Neural control mechanisms and vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4: 587-95.
11. Thompson WO, Thompson PK, Dailey ME. The effect of posture upon the composition and volume of the blood in man. *J Clin Invest* 1988; 5: 573-609.
12. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 263-275.
13. Grubb BP, Kosinski D. Tilt table testing: Concepts and limitations. *PACE* 1997;20: 781-787.
14. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial of atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J* 1995;130: 1250-53.

15. Mion D, Rea R, Anderson E, et al. Effects of fludrocortisone on sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1994; 23: 123-30.
16. Jankovic J, Hiner BC, Brown DC. Neurogenic orthostatic hypotension: A double blind, placebo controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993; 95:38-48.
17. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, et al. Midodrine: A role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998; 79: 45-9.
18. Elam RF, Bergman F, Feverstein G. The use of antiserotonergic agents for the treatment of acute hemorrhagic shock in cats. *Eur J Pharmacol* 1985; 107: 275-78.
19. Girolamo ED, Iorio CD, Samatni 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.
20. Van Valdhuisen DJ, Brodde OE, Van Gilst WH, et al. Relation between myocardial beta-adrenoceptor density and hemodynamic and neurohumoral changes in a rat model of chronic myocardial infarction: Effects of ibopamine and captopril. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 386-93.
21. Zeng C, Zhu Z, Liu G, et al. Randomized double blind, placebo controlled trial of oral enalapril in patients with neurally mediated syncope. *Am Heart J* 1998; 136: 852-58.
22. Petersen MEV, Chamberlain-Weber R, Fitzpatrick A, et al. Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syncope. *Br Heart J* 1994; 71: 274-81.
23. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, et al. On behalf of the vasovagal pacemaker study investigators: The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS): A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 1999; 33: 16-20.