

# Stała stymulacja serca w omdleniach wazowagalnych w świetle najnowszych zaleceń

Monika Chmielecka<sup>1</sup>, Zuzanna Myszk<sup>2</sup>, Maciej Pytk<sup>3</sup>,  
Dariusz Hiczkiewicz<sup>4</sup>, Wojciech Homenda<sup>3</sup>, Dariusz Kozłowski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Poradnia Kardiologiczna Centrum Medycznego Zdrowy Profil w Gdańsku

<sup>3</sup>Katedra Pielęgniarstwa i Ratownictwa Medycznego Instytutu Nauk o Zdrowiu Akademii Pomorskiej w Słupsku

<sup>4</sup>Kliniczny Oddział Kardiologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Zielonogórskiego

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Chmielecka M, et al. Cardiac pacing in vasovagal syncope in the light of the latest recommendations. 2021; 16(6): 416–419. DOI: 10.5603/FC.2021.0060. Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

Omdlenia odruchowe należą do najczęściej występujących w praktyce klinicznej. W większości przypadków ich przebieg jest łagodny i nie wymagają istotnych interwencji terapeutycznych. Problem stanowią omdlenia nawracające, z urazami i krótką fazą objawów prodromalnych, związane zwykle z istotną komponentą kardiodepresyjną. Jedną z metod ich leczenia to implantacja układu stymulującego serce. Celem artykułu jest przedstawienie dotychczasowej wiedzy na ten temat.

Słowa kluczowe: omdlenia wazowagalne, stała stymulacja serca

Folia Cardiologica 2021; 16, 6: 420–423

## Wstęp

Omdlenie (*syncope*) to przejściowa utrata przytomności spowodowana hipoperfuzją ośrodkowego układu nerwowego. Dla omdleń typowe są szybki początek, krótki czas trwania oraz samoistny i całkowity powrót przytomności. Omdlenia dzieli się na odruchowe, ortostatyczne oraz kardiogenne [1]. W grupie omdleń odruchowych znajdują się między innymi, najczęściej spotykane, omdlenia wazowagalne (VVS, *vasovagal syncope*). W zależności od dominującej odpowiedzi układu krążenia na bodziec wyróżnia się następujące postaci VVS: kardiodepresyjną (z bradykardią < 40/min lub asystolią > 3 s), wazodepresyjną (z hipotonią, bez istotnego zwolnienia rytmu zatokowego) oraz mieszaną [2].

W przeważającej większości przypadków VVS przebiegają łagodnie i poza postępowaniem nefarmakologicznym (informacja i edukacja dotycząca znajomości bodźców wywołujących, rozpoznawania objawów prodromalnych) oraz

manewrów pozwalających uniknąć omdlenia) nie wymagają istotnych interwencji [1]. Stosuje się również nowe metody wpływające na odpowiednią regulację autonomicznego układu nerwowego – *tilt* trening czy trening zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) metodą biofeedbacku – które mają dodatkowo pomóc w stosowaniu zaleceń nefarmakologicznych [3, 4]. Problem stanowią „ciężkie omdlenia” – częste i nawracające, zwłaszcza z krótką fazą wstępną. Wiążą się one z ryzykiem urazów, a także w znacznym stopniu upośledzają jakość życia chorych, wpływając na ich aktywność szkolną, zawodową i społeczną. Obecnie nie ma żadnego uniwersalnego leczenia, które byłoby skuteczne w każdej postaci omdlenia odruchowego. W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2018 roku proponowane są ćwiczenia izometryczne (I klasa zaleceń), trening ortostatyczny (klasa zaleceń IIb), farmakoterapia (midodryna, fludrokortyzon – klasa zaleceń IIb) oraz stała

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Dariusz Kozłowski, Zakład Ratownictwa Medycznego, Katedra Pielęgniarstwa i Ratownictwa Medycznego, Instytut Nauk o Zdrowiu, Akademia Pomorska w Słupsku, ul. Arciszewskiego 22a, 76–200 Słupsk, e-mail: dkozl@gumed.edu.pl

stymulacja serca (klasa zaleceń IIa/IIb) [1]. Wydaje się, że stała stymulacja serca powinna być skuteczna u chorych z dominującą komponentą kardiodepresyjną VVS, zapobiegając wystąpieniu głębokiej bradykardii lub asystolii. W artykule przedstawiono wyniki dotychczasowych badań nad zastosowaniem elektrostymulacji u chorych z omdleniami odruchowymi.

## Miejsce stymulacji serca w omdleniach wazowagalnych

Z jednej strony, kwalifikując chorych z omdleniami odruchowymi do leczenia za pomocą elektrostymulacji, trzeba wziąć pod uwagę złożony charakter odruchu wazowagalnego; nie zawsze wynik uzyskany w teście pochyleniowym odpowiada omdleniom występującym w życiu chorego [5]. Dotyczy to szczególnie najpowszechniej wykonywanych testów z zastosowaniem nitrogliceryny, w których często obserwuje się przedłużającą się asystolię, która nie musi występować podczas incydentów w życiu chorego. Co więcej, u tego samego pacjenta, w różnych okolicznościach i w przypadku różnego wieku, mogą występować omdlenia z różnie nasilonymi komponentami wazo- i kardiodepresyjną [6, 7]. Wykazano również, że zmiany częstości rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego nie występują jednocześnie. Do utraty przytomności może dojść przed wystąpieniem asystolii, wskutek wcześniejszej hipotonii [8]. W takiej sytuacji, mimo wszczęcia stymulatora u chorego, nadal będą występować omdlenia.

Z drugiej strony wczesne włączenie stymulacji z odpowiednio szybką częstością rytmu może pomóc w utrzymaniu prawidłowego rzutu serca i wydłużyć fazę objawów prodromalnych, dając choremu czas na przyjęcie bezpieczniejszej pozycji, aby zapobiec omdleniu i związanym z nim urazom [9, 10]. Dodatkowym argumentem przemawiającym za zastosowaniem stymulacji w VVS, zwłaszcza w grupie chorych powyżej 60. roku życia, jest częste współwystępowanie zaburzeń automatyzmu i przewodzenia w obrębie węzła zatokowo-predsionkowego [11, 12].

Od wielu lat toczą się badania służące wykazaniu skuteczności leczenia omdleń wazowagalnych za pomocą implantowanych stymulatorów serca. Początkowo, podobnie jak w napadowym bloku przedsionkowo-komorowym III stopnia, stosowano stymulację typu VVI [13], a następnie DDD [14]. Terapia ta nie wpływała jednak na częstość występowania omdleń, a jednocześnie u części chorych powodowała pogorszenie jakości życia (okresy nieuzasadnionej stymulacji, brak synchronii przedsionkowo-komorowej, epizody częstoskurczu stymulatorowego). Kolejnym etapem było wprowadzenie stymulacji typu DDI, a następnie histerezy (początkowo ujemnej, następnie *search/scan*) [2, 15–17].

Na podstawie wyników tych badań opracowano następnie algorytm RDR (*rate drop response*), w którym nagły spadek częstości rytmu serca podczas VVS uruchamiał

przez pewien czas sekwencyjną stymulację przedsionkowo-komorową z częstością znacznie szybszą niż podstawowa częstość stymulacji [18, 19]. Wstępne dane były bardzo obiecujące. W badaniu VPS I (*North American Vasovagal Pacemaker Study I*) pacjentów z co najmniej 3 epizodami omdleń i dodatnim wynikiem testu pochyleniowego objęto randomizacją do stymulacji dwujamowej z RDR lub braku stymulacji. W grupie stymulowanej uzyskano spadek częstości występowania omdleń o 85% (przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 59,7–94,7%;  $p = 0,00002$ ), nie można było jednak wykluczyć efektu placebo samej implantacji stymulatora [10]. Próbowano to ocenić w badaniu VPS II. W tym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 100 pacjentom z VVS wszczepiono stymulator dwujamowy. Pacjenci byli następnie losowo przydzielani do „aktywnej” stymulacji (stymulacja DDD z RDR) lub stymulacji nieaktywnej (stymulacja ODO, czyli całkowicie wyłączona stymulacja). Spośród 52 pacjentów przydzielonych losowo do grupy ODO u 22 (42%) występowały nawracające omdlenia w ciągu 6 miesięcy w porównaniu z 16 (33%) u 48 pacjentów w grupie DDD. Stwierdzono 30-procentowe względne obniżenie ryzyka w czasie do omdlenia w przypadku stosowania stymulacji DDD (95-proc CI: od –33% do 63%; jednostronne  $p = 0,14$ ), ale nie było ono istotne statystycznie [9]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu SYNPACE (*The Vasovagal Syncope and Pacing Trial*) [20].

Kolejnym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem metodą podwójnie ślepej próby było ISSUE 3 (*Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology*). Obejmowało ono pacjentów w wieku co najmniej 40 lat (średni wiek wynosił 63 lata), z nie mniej niż 3 epizodami omdleń w ciągu 2 lat, którzy doznawali omdleń z asystolią trwającą co najmniej 3 sekundy lub bezobjawową asystolią przekraczającą 6 sekund udokumentowaną we wszczepialnym rejestratorze zdarzeń (ILR, *implantable loop recorder*). Pacjenci zostali losowo przypisani do stymulacji DDD z RDR lub tylko do monitorowania rytmu. Odsetek nawrotów omdleń po 2 latach wyniósł 57% (95% CI: 40–74) w grupie z wyłączoną stymulacją i 25% (95% CI: 13–45) w grupie leczonej aktywnie (57-proc. redukcja;  $p = 0,039$ ) [21].

Należy zwrócić uwagę, że stymulacja typu RDR włącza się dopiero w odpowiedzi na zwolnienie rytmu serca, a więc w momencie, gdy reakcja wazowagalna jest już mocno rozwinięta (w VVS bradykardię zwykle poprzedzają spadek rzutu serca i hipotonia). Może to być jedną z przyczyn tego, że nie zawsze zapobiega ona omdleniom.

Kolejnym badaniem sposobem stymulacji u chorych z VVS był algorytm CLS (*closed loop stimulation*). W ramach tej metody wykorzystuje się pomiar impedancji wewnątrzsercowej jako pośredni wskaźnik kurczliwości prawej komory. Na podstawie zmierzonej wartości uruchamia się i dopasowuje częstość stymulacji tak, aby zapobiec reakcji wazowagalnej na jej wczesnym etapie (przed wystąpieniem

bradykardii lub asystolii). W badaniu INVASY (*Inotropy Controlled Pacing in Vasovagal Syncope*) randomizacji poddano pacjentów z nawracającymi omdleniami typu kardiodepresyjnego do stymulacji DDD-CLS lub DDI. Spośród 9 pacjentów w grupie DDI u 7 doszło do nawrotu omdlenia, natomiast w grupie 41 chorych z DDD-CLS – u żadnego chorego [22]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu SPAIN (*Closed Loop Stimulation for Neuromediated Syncope*). Było to randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie krzyżowe, do którego włączono pacjentów w wieku co najmniej 40 lat z częstymi omdleniami w wywiadzie ( $\geq 5$  epizodów lub  $\geq 2$  epizody w ostatnich 12 mies.) oraz kardiodepresyjnym wynikiem testu pochyleniowego. Wykazano, że 72% (95% CI: 47–90%) pacjentów w grupie DDD-CLS cechowała co najmniej 50-procentowa redukcja liczby epizodów omdleń w porównaniu z 28% (95% CI: 9,7–53,5%) w grupie DDI ( $p = 0,017$ ) [23]. W metaanalizie, w której porównywano stymulację konwencjonalną ze stymulacją z CLS u pacjentów z nawracającym VVS (6 badań, 224 pacjentów), wykazano wyraźną wyższość stymulacji opartej na CLS [24]. Podobne wyniki uzyskano, porównując CLS ze stymulacją RDR (metaanaliza 5 badań,  $n = 228$ ) [25].

## Wnioski

To, że stymulacja jest skuteczna, nie oznacza, że zawsze jest ona konieczna. Według wytycznych ESC z 2018 roku dotyczących postępowania w omdleniach [1] powinno się ją ograniczyć do wysoce wyselekcjonowanej grupy chorych z ciężkimi omdleniami odruchowymi. Są to przede wszystkim starsi pacjenci z nawracającymi utratami przytomności, z krótką fazą objawów prodromalnych i obciążeni dużym ryzykiem urazów. Podkreślono też, że nie powinno się stosować stymulatorów (III klasa zaleceń) o tyle, o ile nie wykazano kardiodepresyjnego mechanizmu omdlenia. Zalecenie klasy IIa dotyczy pacjentów w wieku powyżej 40 lat ze spontaniczną objawową pauzą przekraczającą 3 sekundy lub bezobjawową trwającą ponad 6 sekund. Stymulację można też rozważyć u pacjentów powyżej 40. roku życia z częstymi, nagłymi omdleniami i asystolią podczas testu pochyleniowego (zalecenie klasy IIb).

Z kolei w najnowszych zaleceniach dotyczących stymulacji serca z 2021 roku oba te wskazania znalazły się w klasie IA [26]. Aktualnie zmienione zalecenia wynikają z tego, że od opracowania poprzednich ukazały się nowe badania dotyczące pacjentów z asystolią w teście pochyleniowym. Okazało się, że chorzy z co najmniej 2 omdleniami/rok i pauzą trwającą ponad 3 sekundy w teście pochyleniowym dobrze odpowiedzieli na stymulację serca w trybie DDD podczas incydentów omdleń odruchowych. Sam test okazał się pomocny nie tylko w diagnostyce, ale także w kwalifikacji do terapii. Ustalono więc, że chorych ze spontaniczną asystolią na tle odruchu wazowagalnego

(czynnościową lub adenozynewrażliwą) obejmuje I klasa zaleceń pod względem konieczności implantacji stymulatora serca. Także asystolia w przebiegu omdlenia wyzwolonego testem pochyleniowym znalazła się w I klasie zaleceń. Natomiast wywołana podaniem adenozyyny pozostała w klasie IIB. Należy podkreślić, że mimo zmiany poziomu zaleceń brakuje wystarczających danych, by rekomendować implantację rozrusznika u osób poniżej 40. roku życia, więc w dokumencie nie są one zalecane. U młodszych chorych z VVS o dominującym typie kardiodepresyjnym trzeba zawsze wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia powikłań odległych związanych z układem elektrod i samym rozrusznikiem. Dla tych chorych alternatywnym sposobem leczenia może być kardioneuroablacja (CNA, *cardioneuroablation*). W pierwszych doniesieniach dotyczących zastosowania CNA w VVS wykazano znaczne zmniejszenie częstotliwości lub nawet całkowitą eliminację omdleń. Metoda ta wymaga jednak dalszych badań [27].

## Piśmiennictwo

1. Brignole M, Moya A, de Lange F, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018; 39(21): 1883–1948, doi: [10.1093/eurheartj/ehy037](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037).
2. Petersen ME, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, et al. Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J.* 1994; 71(3): 274–281, doi: [10.1136/hrt.71.3.274](https://doi.org/10.1136/hrt.71.3.274), indexed in Pubmed: [8142198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8142198/).
3. Ector H, Reybrouck T, Heidbüchel H, et al. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998; 21(1 Pt 2): 193–196, doi: [10.1111/j.1540-8159.1998.tb01087.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb01087.x), indexed in Pubmed: [9474671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474671/).
4. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, et al. Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosom Med.* 2003; 65(5): 796–805, doi: [10.1097/01.psy.0000089200.81962.19](https://doi.org/10.1097/01.psy.0000089200.81962.19), indexed in Pubmed: [14508023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508023/).
5. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J.* 2006; 27(18): 2232–2239, doi: [10.1093/eurheartj/ehl164](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl164), indexed in Pubmed: [16864606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16864606/).
6. Olshansky B. Vasovagal syncope: to pace or not to pace. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(14): 1729–1731, doi: [10.1016/j.jacc.2017.08.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.025), indexed in Pubmed: [28958329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28958329/).
7. Sutton R, de Jong JSY, Stewart JM, et al. 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, doi: [10.1016/j.hrthm.2020.01.029](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.01.029), indexed in Pubmed: [32036025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036025/).
8. 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(13): 1592–1598, doi: [10.1016/j.jacep.2017.07.006](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.07.006), indexed in Pubmed: [29759842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759842/).
9. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II):

- a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289(17): 2224–2229, doi: [10.1001/jama.289.17.2224](https://doi.org/10.1001/jama.289.17.2224), indexed in Pubmed: [12734133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12734133/).
10. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, et al. 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(1): 16–20, doi: [10.1016/s0735-1097\(98\)00549-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00549-x), indexed in Pubmed: [9935002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9935002/).
  11. Graff B, Graff G, Koźluk E, et al. Electrophysiological features in patients with sinus node dysfunction and vasovagal syncope. *Arch Med Sci*. 2011; 7(6): 963–970, doi: [10.5114/aoms.2011.26607](https://doi.org/10.5114/aoms.2011.26607), indexed in Pubmed: [22328878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22328878/).
  12. Budrejko S, Kempa M, Chmielecka M, et al. Analysis of heart rate variability during head-up tilt-test in patients with vasovagal syncope. *Eur J Transl Clin Med*. 2018; 1(1): 24–36, doi: [10.31373/ejtc/92837](https://doi.org/10.31373/ejtc/92837).
  13. Kus T, Lalonde G, Champlain D, et al. Vasovagal syncope: management with atrioventricular sequential pacing and beta-blockade. *Can J Cardiol*. 1989; 5: 375–378, indexed in Pubmed: [2575013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2575013/).
  14. McGuinn WP, Wilkoff B, Maloney J, et al. Treatment of autonomically-mediated syncope with rapid AV sequential pacing on demand. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17(2): A271, doi: [10.1016/0735-1097\(91\)92051-m](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)92051-m).
  15. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Ahmed R, et al. Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by head-up 60 degree tilt. *PACE*. 1991; 14: 13–19.
  16. Sra JS, Jazayeri MR, Avitall B, et al. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med*. 1993; 328(15): 1085–1090, doi: [10.1056/NEJM199304153281504](https://doi.org/10.1056/NEJM199304153281504), indexed in Pubmed: [8455666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8455666/).
  17. 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(3): 294–299, doi: [10.1161/01.cir.102.3.294](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.3.294), indexed in Pubmed: [10899092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899092/).
  18. Benditt DG, Sutton R, Gammage M, et al. “Rate-drop response” cardiac pacing for vasovagal syncope. *J Interv Card Electrophysiol*. 1999; 3(1): 27–33, doi: [10.1023/a:1009815304770](https://doi.org/10.1023/a:1009815304770), indexed in Pubmed: [10354973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10354973/).
  19. Benditt DG, Sutton R, Gammage MD, et al. Clinical experience with Thera DR rate-drop response pacing algorithm in carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. The International Rate-Drop Investigators Group. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997; 20(3 Pt 2): 832–839, doi: [10.1111/j.1540-8159.1997.tb03916.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb03916.x), indexed in Pubmed: [9080522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9080522/).
  20. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al. Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J*. 2004; 25(19): 1741–1748, doi: [10.1016/j.ehj.2004.06.031](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.031), indexed in Pubmed: [15451153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15451153/).
  21. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012; 125(21): 2566–2571, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082313](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082313), indexed in Pubmed: [22565936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22565936/).
  22. Occhetta E, Bortnik M, Audoglio R, et al. INVASY Study Investigators. Closed loop stimulation in prevention of vasovagal syncope. Inotropy Controlled Pacing in Vasovagal Syncope (INVASY): a multicentre randomized, single blind, controlled study. *Europace*. 2004; 6(6): 538–547, doi: [10.1016/j.eupc.2004.08.009](https://doi.org/10.1016/j.eupc.2004.08.009), indexed in Pubmed: [15519257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15519257/).
  23. 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(14): 1720–1728, doi: [10.1016/j.jacc.2017.08.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.026), indexed in Pubmed: [28958328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28958328/).
  24. 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(5): 556–564, doi: [10.1002/joa3.12102](https://doi.org/10.1002/joa3.12102), indexed in Pubmed: [30327702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30327702/).
  25. da Cunha GJ, Rocha BM, Gomes RV, et al. A systematic review on recurrent cardioinhibitory vasovagal syncope: does pacing therapy break the fall? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019; 42(10): 1400–1407, doi: [10.1111/pace.13790](https://doi.org/10.1111/pace.13790), indexed in Pubmed: [31433493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433493/).
  26. Glikson M, Cosedis Nielsen J, Kronborg MB, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021; 42(35): 3427–3520, doi: [10.1093/eurheartj/ehab364](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364), indexed in Pubmed: [34455430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455430/).
  27. Garcia A, Marquez MF, Fierro EF, et al. Cardioinhibitory syncope: from pathophysiology to treatment-should we think on cardioneuroablation? *J Interv Card Electrophysiol*. 2020; 59(2): 441–461, doi: [10.1007/s10840-020-00758-2](https://doi.org/10.1007/s10840-020-00758-2), indexed in Pubmed: [32377918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377918/).