

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.8-009.832-07

ВАЗОВАГАЛЬНЫЕ СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. МОДЕЛИ ОРГАНИЗАЦИИ ОТДЕЛЕНИЙ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СИНКОПАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Л. А. Бокерия, Т. Т. Какучая, Т. Г. Ле*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Синкопе – это состояние, при котором происходит кратковременная потеря сознания, обусловленная снижением мозгового кровообращения. Термин «синкопе» часто используется как синоним понятий «обморок», «временная потеря сознания», «выключение сознания». Это состояние, связанное как с неврологическими (вегетативными и невегетативными), так и кардиальными причинами. Психологические и психические состояния являются причинами псевдосинкопе, которые трудно отличить от истинных синкопе (Mathias С. J. и соавт., 2000).

Вазовагальные синкопе (ВВС) – это наиболее частая клиническая проблема; встречаются во всех возрастных группах. Мозговая гипоперфузия у пациентов развивается вследствие аномального вегетативного контроля кровообращения, ведет к артериальной гипотензии с брадикардией, но может протекать и без нее. Несмотря на то что отдаленный прогноз синкопе благоприятный, они могут привносить серьезные изменения в образ жизни и являться причиной серьезных психологических расстройств. Рецидивирующими синкопальными состояниями страдают, по разным данным, около 12–48% здоровых молодых людей и приблизительно 6% пожилых. В работе W. Wieling (2004) приводятся результаты опроса студентов (в среднем 20-летнего возраста), показавшего, что около 20% юношей и 50% девушек хотя бы раз в жизни испытали синкопе [77]. Исследования показали, что вегетативная нервная система играет основополагающую роль в патофизиологии ВВС (Kochiadakis G. E. и соавт., 2004). Есть свидетельства о наличии дисфункции центральной и периферической нервной системы. Хорошее знание

патофизиологии ВВС обеспечивает более рациональный подход к лечению и помогает оптимизировать методы, используемые для постановки диагноза.

Накапливается все больше доказательств того, что нарушения вегетативной нервной системы являются причиной значительного количества случаев синкопе. В исследовании С. J. Mathias и соавт. (2001), включавшем 641 пациента с рецидивирующими синкопе и пресинкопе, основные неврологические (невегетативные) и кардиальные причины были предварительно исключены [46]. Исследования вегетативной нервной системы и взаимосвязанной с ней патологии показали, что у половины пациентов причиной синкопе были вегетативные нарушения. Подчеркивается роль вегетативной нервной системы в поддержании артериального давления и, таким образом, в возникновении синкопе, формируемых рефлексом барорецепторов и симпатической эфферентной иннервацией сосудов сердца.

В качестве немедикаментозных методов лечения и предупреждения синкопальных состояний исследовались маневры контрдавления, прием воды, компрессионные чулки и психотерапия. Физиологический ответ организма на быстрый прием воды изучался в нескольких исследованиях, которые предполагают, что потребление воды вызывает резкие перемены в физиологии организма человека. Эти изменения влияют на разные регуляторные системы, включая метаболизм и сердечно-сосудистую регуляцию, и, по-видимому, обусловлены активацией симпатической нервной системы. Реакция сердечно-сосудистой системы направлена на уменьшение симптомов у пациента с ортостатической гипотензией, синдромом постуральной тахикардии (СПОТ) или нейрокардиогенными

* E-mail: kakuchinit@yahoo.com

(вазовагальными) синкопе. Серьезным преимуществом физических маневров контрдавления является возможность их применения в самом начале появления симптомов гипотензии, благодаря чему увеличивается объем циркулирующей крови и повышается артериальное давление, что дает пациенту возможность обрести устойчивость в сложных ситуациях. Целесообразно обсудить возможную роль психиатрического и/или психологического вмешательства в лечение пациентов с серьезными вазовагальными обмороками и проанализировать связь между вазовагальными синкопе и расстройствами психики. Врача интересует вопрос, как провести психиатрическую экспертизу у людей с синкопе и какова эффективность психиатрического лечения при рецидивах синкопе.

Европейское общество кардиологии (ЕОК) дает структурированный подход к диагностике и лечению пациентов с синкопе (Brignole M. и соавт., 2004). Среди этих рекомендаций рабочая группа ЕОК по синкопе одобрила более широкое внедрение специализированных многофункциональных медицинских отделений для улучшения тактики ведения пациентов с синкопе. В сущности, настоящее ли это отделение в физическом отношении или «виртуальное», отделения лечения синкопе (ОЛС) должны быть созданы, чтобы концентрировать в себе соответствующие мультидисциплинарные навыки и опыт (Brignole M. и соавт., 2004; Kenny R. A. и соавт., 2002; Dey A. B. и соавт., 1997).

СЕМЕЙНЫЕ ВАЗОВАГАЛЬНЫЕ СИНКОПЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СУБСТРАТЫ

Семейный анамнез при вазовагальном синкопе

При ВВС семейный анамнез часто отягощен, особенно если первые проявления регистрируются в возрасте до 20 лет. Контролируемое исследование P. R. Camfield и C. S. Camfield (1990) показало, что 90% детей с ВВС (27 из 30), имеют родителя, брата или сестру, страдающих синкопе. С. J. Mathias и соавт. (1998) сообщили о наследственной предрасположенности к ВВС у пациентов с началом возникновения приступов в возрасте до 20 лет. Отягощенный семейный анамнез ВВС был выявлен у 57% (33/58) этих пациентов по сравнению с 18% (11/61) пациентов с более поздним возникновением синкопе. Из 44 пациентов с отягощенным семейным анамнезом 73% имели хотя бы одного родителя или ребенка с ВВС и только 27% пациентов имели других родственников с синкопе. Были выявлены четыре родителя с отягощенным семейным анамнезом более чем в трех поколениях,

один пациент имел сестру-близнеца с синкопе. В 9% случаев сестра или брат были единственными родственниками, страдающими синкопе; в 18% — ВВС отмечались у бабушки, дедушки, тети, дяди, двоюродных братьев или сестер. У большинства взрослых пациентов с поздним началом ВВС семейный анамнез был не отягощен [45].

J. L. Newton и соавт. (Ньюкасл, Великобритания) выявили, что у 20% пациентов с рецидивирующими синкопе другие члены семьи испытывали синкопальные симптомы, предположив тем самым наследственный характер ВВС [52]. На основании данных, полученных в Royal Victoria Infirmary, было выявлено 603 пациента с диагнозом ВВС. Среди них 441 (81%) ответили на анкету, у которых оказался положительный семейный анамнез на наличие обмороков, и 75 (89%) предоставили данные о родственниках первого порядка. В общем, из 389 родственников первого порядка 145 страдали данным состоянием (37,2%). Общее число братьев и сестер в данных семьях было 145, и 47 (32,4%) из них имели синкопе. Общее количество потомков составляло 102, у 42 (41%) из них отмечались синкопе (Newton J. L., 2003). Дальнейшее доказательство генетической основы данного состояния подтверждается исследованием гемодинамических ответов на ортостатический тест у родственников первого порядка пациентов с ВВС. J. L. Newton и соавт. (2003) описали 11 родственников первого порядка из шести семей, которые согласились пройти ортостатическую пробу с провокацией нитратами. Семеро из них страдали данным состоянием, а четверо нет. Все одиннадцать человек дали патологический ответ на пробу. У пятерых из 11 тестируемых появилась гипотензия в сочетании с субъективными симптомами, трое из них имели синкопе в анамнезе, у них полностью были воспроизведены пресинкопальные симптомы, а оставшиеся двое, не страдавшие ранее синкопальными состояниями, испытали симптомы, клинически схожие с теми, которые испытывают люди, падающие в обморок. Ни один из последних двух пациентов не мог вспомнить о подобных ощущениях в прошлом. У пятерых из оставшихся шести исследуемых развилась тахикардия (четверо из них, с синкопе в анамнезе, испытали пресинкопальные симптомы, у одного человека, не страдавшего ранее синкопе, возникли симптомы, клинически похожие на пресинкопе). У оставшегося пациента, который в прошлом не испытывал синкопе, развился приступ синкопе в сочетании с брадикардией, хотя никогда ранее подобных симптомов у него не было. Эти данные предполагают, что у родственников первого порядка пациентов с ВВС, даже при отсутствии у них синкопальных признаков, имеется тенденция

к вазовагальной реакции. Этот факт свидетельствует о вероятности неполной пенетрантности генетического нарушения или «генетической вариативности» у не страдающих данным состоянием родственников первого порядка пациентов с ВВС. Одно альтернативное объяснение заключается в том, что ВВС имеет сложный механизм, обусловленный взаимодействием одной или более аллелей и окружающей среды. Факторы окружающей среды могут включать в себя инфекционные агенты, медикаменты, пищу, токсины и стресс (Newton J. L., 2003). Поэтому наследственная предрасположенность к обморокам может быть многофакторной, но требует для своего проявления стимуляции со стороны окружающей среды. Другое объяснение основано на том, что ВВС представляет собой аутосомно-рецессивное состояние, но с обычной частотой рецессивности аллели (Newton J. L., 2005).

В 2005 г. Newton J. L. и соавт. представили данные о семье, в которой наблюдалось наследование ВВС, по меньшей мере, в трех поколениях при отсутствии какой-либо сердечной или вегетативной патологии. Пробандом был 10-летний ребенок с 18-месячным периодом рецидивирующих синкопальных эпизодов. Сибсы пробанда имели синкопальные эпизоды в возрасте 12 лет. Их отец страдал периодическими синкопе, и дядя со стороны отца имел схожие симптомы. Ребенок дяди данного пробанда тоже впервые испытал синкопе в возрасте 10 лет, у другого ребенка не было синкопальных состояний, хотя один возможный пресинкопальный эпизод был отмечен. Дедушка со стороны отца, его брат и сестра страдали пресинкопальными состояниями в раннем и позднем подростковом периоде. Хотя было невозможно точно выяснить, испытывали ли прадеды и прабабушки синкопальные состояния, предполагали, что прадед их испытывал. Не было доказательств возникновения синкопе у родственников пробанда по материнской линии. Ни один из членов семьи не имел аномалий вегетативной функции или вариативности сердечного ритма (при учете пола и возраста). У пробанда тилт-тест подтвердил диагноз ВВС с гипотензией и воспроизведением синкопе. У семи членов семьи, у которых изначально предполагалось наличие или возможное наличие синкопе, при клиническом исследовании воспроизводились симптомы во время тилт-теста. У двоих из трех не страдающих синкопальными состояниями членов семьи тилт-тест был нормальным (мать и бабушка со стороны матери). У третьей испытуемой (бабушка со стороны отца) при проведении тилт-теста развилась гипотензия в сочетании с пресинкопе; эти симптомы ранее никогда у нее не наблюдались. Родословная данной семьи предполагает, что семейные ВВС являются аутосомно-

доминантным нарушением с неполной пенетрантностью у некоторых индивидов. Оценка фенотипа этого состояния позволяет лучше охарактеризовать страдающих и не страдающих данным состоянием членов семьи, используя полное сканирование генома и анализ сцепления в соответствующих семьях, что, возможно, приведет к идентификации ответственного локуса [53].

Наличие семейных форм ВВС подтверждает также исследование М. F. Marquez и соавт. (2005), изучавших семьи монозиготных близнецов.

Приведенные выше данные указывают на то, что генетические факторы играют роль в этиологии ВВС. Однако очень трудно определить, имеют ли семейные синкопе генетическую природу или обусловлены высокой частотой встречаемости этих симптомов в популяции в целом.

Артериальные гипотензии, наследуемые по законам Менделя

В настоящее время известен ряд генетических детерминант, которые контролируют артериальное давление и сердечно-сосудистые ответы и являются возможными причинами семейных форм ВВС.

Идентификация молекулярной основы некоторых аутосомно-доминантных форм гипертензии дала возможность однозначно определить носителей мутантных генов, позволяя оценивать диапазон артериального давления у носителей гена. Некоторые члены семьи, которые унаследовали эти мутации, имели нормальное или незначительно повышенное артериальное давление. Это дает основание предполагать, что так же как и аллели, повышающие артериальное давление, возможно, в популяции существуют и аллели, понижающие артериальное давление (Lifton R. P., 1996).

Один из подходов решения проблемы определения генетической основы ВВС – это распознавание мутаций, вызывающих рецессивные формы тяжелой гипотензии. Большинство пациентов с ВВС имеют длительный анамнез артериальной гипотензии в период молодости. В 1996 г. были изложены молекулярные причины некоторых наследственных форм гипотензии. Одна из этих форм – это аутосомно-рецессивный псевдогипоальдостеронизм 1-го типа (ПГА-1), который характеризуется жизнеугрожающей дегидратацией в неонатальном периоде, гипотензией, потерей соли, высоким уровнем калия в плазме крови, метаболическим ацидозом и повышением в плазме активности ренина и альдостерона. Генетический анализ страдающих этим заболеванием потомков с кровным родством показал сцепление этой болезни с сегментами 12-й или 16-й хромосомы, каждая из которых содержит гены, кодирующие

разные субъединицы эпителиальных натриевых каналов. При исследовании субъединичных генов эпителиальных натриевых каналов в семьях с ПГА-1 были обнаружены мутации, которые явились причиной вышеуказанных нарушений (Marquez M. F., 2005). Это было ранее известно на примере семейных форм дефектов потери электролитов почками, таких как синдром Гительмана, обусловленный мутациями и утратой функции натриевых каналов почек, вследствие чего увеличивается солевой клиренс и развивается гипотензия (Cruz D. N. и соавт., 2001). Синдром Гительмана наследуется по аутосомно-рецессивному признаку и характеризуется низким содержанием калия в сыворотке крови и высоким уровнем сывороточного бикарбоната, потерей электролитов, низкой экскрецией кальция с мочой, низким уровнем сывороточного магния и активацией ренин-ангиотензиновой системы. Пациенты с этим нарушением имеют низкое артериальное давление и нейромышечную патологию. Ген, ответственный за развитие синдрома Гительмана, был картирован в области 16-й хромосомы. Этот ген кодирует почечный тиазидчувствительный Na-Cl-транспортер, который служит связующим звеном во время реабсорбции натрия и хлорида (Cruz D. N., 2001).

Генетические нарушения обмена катехоламинов

Множество синдромов, ассоциированных с ортостатической непереносимостью, имеют сходство с ВВС с возможным частичным совпадением или общей этиологией (Gonzalez-Hermosillo A. и соавт., 2004). Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) — это выводящее из строя хроническое расстройство, характеризующееся тахикардией, симптомами мозговой гипоперфузии и активации симпатической нервной системы. Гиперадренергическое состояние у таких пациентов большинство авторов объясняют увеличением выброса норадреналина (НА) в ответ на изменение положения тела с горизонтального на вертикальное. Альтернативное объяснение — нарушение клиренса НА из синаптической щели. Мутации, влияющие на преобразование аланина в пролин, в человеческом гене *A457P*, связанном с синтезом переносчика НА и локализованном в локусе 16q12,2, были идентифицированы у пациентки, одной из сестры-близнеца которой страдала СПОТ (Shannon J. R. и соавт., 2000). В результате данной мутации нарушается функция переносчиков НА. У таких людей выброс НА в синапс нормальный, но снижен его обратный захват симпатическими нервными окончаниями из-за низкой активности переносчиков НА. Содержание НА в крови увеличивается, и большее количество НА

в синапсе становится доступным для взаимодействия с адренорецепторами. Однако мутация гена *A457P* не объясняет все случаи СПОТ. Более того, хотя члены семьи, имевшие мутацию гена, имели и такие же физиологические и биохимические аномалии, как и у пробанда и ее сестры-близнеца, ни у одного из них не было полностью проявившегося синдрома.

Допамин-β-гидроксилаза (ДБГ) — фермент, ответственный за внутринейрональное превращение допамина в НА. Его дефицит приводит к недостаточному синтезу НА, излишнему выбросу допамина, ортостатической гипотензии, иногда отмечается протозек. У пациентов с синдромом дефицита ДБГ симптомы утяжеляются в позднем подростковом периоде, включая снижение способности к выполнению физических упражнений, заложенность носа, диспноэ, дискомфорт шейного отдела, прекардиальные боли, возрастает частота синкопе постуральных симптомов (Robertson D. и соавт., 1991). Ген, ответственный за ДБГ, картируется в локусе 9q34, и некоторые мутации ДБГ-гена, которые являются причиной этого редкого синдрома, в настоящее время известны. С. Н. Kim и соавт. (2001) определили семь новых вариантов мутаций (четыре из которых являются потенциально патогенетическими) в человеческом ДБГ-гене у двоих пациентов, не имеющих дефицита ДБГ, и их семьях. Однако данных об отсутствии в плазме ДБГ недостаточно, так как примерно у 4% населения имеется недостаток ДБГ. Когда специфический ферментный дефект, вызывающий дефицит ДБГ, был обнаружен, исследователям представилась возможность разработать более эффективное лечение. Благоприятный отдаленный результат был получен при использовании L-дигидроксифенилсерина — L-ДОПА (Robertson D. и соавт., 1991). Этот агент является предшественником допамина, который под действием эндогенной допа-декарбоксилазы в итоге образует НА. Успешное лечение дефицита ДБГ подало надежду на то, что и другие вегетативные расстройства могут быть эффективно устранены.

D. H. P. Streeten и соавт. (1972) описали наследственную форму постуральной гипотензии, при которой учащение сердечного ритма и синкопе ассоциировались с перерастяжением кожи лица и нижних век. Данное состояние связывали с избыточным уровнем брадикинина. Недавно A. L. DeStefano и соавт. (1998) показали наличие в этих семьях сцепления зоны 25cM 18-й хромосомы между 18S858 и 18S541. Пока специфических мутаций в каких-либо генах при этом синдроме описано не было.

Нами изложены далеко не все вегетативные нарушения. Существуют и другие наследственные

вегетативные нарушения, сопровождающиеся ортостатической гипотензией (Mathias C. J., 1999). В большинстве случаев они связаны с неврологическими нарушениями.

СИНКОПЕ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вегетативные нарушения, являющиеся причиной синкопе, могут быть преходящими (нейрогенные синкопе и синдром постуральной тахикардии), вызванными лекарственными средствами, или быть результатом расстройств вегетативной нервной системы вследствие первичной или вторичной вегетативной недостаточности (Mathias C. J., 2004). Диагноз зависит от точного анамнеза заболевания, детального клинического обследования и соответствующих тестов (Mathias C. J., 2002, 2003).

Основные компоненты лечения — это немедикаментозные меры воздействия, адекватная лекарственная терапия и интервенционное лечение, такое как электрокардиостимуляция (когда она необходима).

Нейрогенные синкопе

Данный вид синкопе может быть обусловлен различными причинами. Наиболее часто встречаются вазовагальные синкопе. Уменьшение или прекращение воздействия отягчающих факторов играет важную роль, так же как и информирование пациента об имеющемся нарушении. Комбинация немедикаментозных методов лечения, особенно если артериальное давление в горизонтальном положении низкое, должна включать диету с высоким содержанием соли, адекватным потреблением жидкости; упражнения на укрепление мышц нижних конечностей; мероприятия, активирующие симпатическую нервную систему, такие как длительное сжатие руки, «накачивание» трехглавой мышцы для предотвращения депонирования крови, и другие маневры, такие как скрещивание ног (van Dijk N., 2000; Cooper V. L., 2002; Brignole M., 2004; Mathias C. J., 2004). Пациенты при появлении симптомов предстоящего приступа должны сесть, а в идеале лечь так, чтобы голова была ниже уровня туловища, ноги могут быть приведены в вертикальное положение. Медикаментозное лечение используется, когда немедикаментозные методы безуспешны, особенно если артериальное давление в горизонтальном положении низкое. Оно включает низкие дозы флудрокортизона и симпатомиметики эфедрин и мидодрин. Ингибиторы обратного захвата серотонина использовались с переменным успе-

хом. При кардиоингибиторной форме вазовагального синкопе важное значение имеет применение синхронного электрокардиостимулятора (Venditt D. G., 1999). Некоторым пациентам, особенно с фобиями, рекомендуется когнитивная поведенческая психотерапия.

При гиперчувствительности каротидного синуса, которая чаще диагностируется у пациентов пожилого возраста, обычно полезной оказывается имплантация электрокардиостимулятора, как при кардиоингибиторной, так и при смешанной формах. При вазодепрессивной форме обычно требуется и немедикаментозное и лекарственное лечение, которое описывалось выше. При односторонней гиперчувствительности применялась денервация нервов каротидного синуса.

В случаях разнообразных ситуационных синкопе лечение является специфическим и зависит от вызвавшей его причины. Так, у пациентов с повреждением спинного мозга, находящихся на искусственной вентиляции легких, вагусная активность преобладает над симпатической активностью, поэтому раздражение трахеи может вызвать брадикардию и синкопе. В таких случаях показаны адекватная оксигенация, атропин, некоторым пациентам — временная синхронная электрокардиостимуляция (Frankel H. L., 1975; Mathias C. J., 1976). При синкопе, вызванном мочеиспусканием, устранение отягчающих факторов (таких как употребление алкоголя), и опорожнение мочевого пузыря сидя, а не стоя, могут оказаться достаточными для предупреждения приступов.

Синдром постуральной тахикардии

В этом состоянии немедикаментозные меры особенно важны и включают в себя избегание гиповолемии и способствующих факторов, таких как гипервентиляция. Лекарственные средства, такие как флудрокортизон и мидодрин, полезны некоторым пациентам. Бета-адреноблокаторы, особенно кардиоселективные, снижают тахикардию. Могут быть необходимыми специфические подходы к лечению, зависящие от причины и связанных с ней факторов, как, например, при синдроме сверхподвижности суставов, в основе которого лежит дегенеративное изменение коллагеновой ткани (синдром Элерса—Данлоса, тип III).

Синкопе, обусловленные действием лекарственного препарата

Когда причиной синкопе является лекарственное вещество, то всегда нужно иметь в виду фармакологический эффект лекарственных средств, их взаимодействие с другими веществами и видоизменение

их действий при определенных заболеваниях. Идеальна отмена препарата, но это не всегда возможно (например, при лечении паркинсонизма). Такие вещества, как алкоголь и пергекселина малеат, вызывают вегетативную невропатию, и после одной лишь их отмены может не наступить выздоровления.

Первичная и вторичная вегетативная недостаточность

Эти состояния обычно требуют комбинированного подхода к лечению. Уже на первые нарушения следует обращать внимание и при ортостатической гипотензии, являющейся частой причиной синкопе, необходимо проводить лечение. Чаще всего используют сочетание лечебных подходов. Лекарственные препараты, применяемые для лечения ортостатической гипотензии, действуют в различных направлениях, и часто их комбинируют в низких дозах, чтобы обеспечить полезный эффект и при этом снизить риск возникновения побочных действий (см. табл.).

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ВАЗОВАГАЛЬНЫХ СИНКОПЕ: КОМУ ПОМОГАЕТ ДАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ?

Катехоламины и вазовагальные синкопе

Вазовагальный синкопе – это часто встречающееся состояние, которое снижает качество жизни (Ganzeboom K. S., 2003; Linzer M., 1991; Rose S., 2000) и может трудно поддаваться лечению. Хотя β-адреноблокаторы часто назначаются для предупреждения синкопе, существуют ограниченные доказательства их эффективности. Однако имеются достаточные свидетельства о роли катехоламинов в гемодинамическом ответе на ортостатическое положение, и возможно их влияние на сам вазовагальный рефлекс (Mosqueda-García R., 2000). Содержание в крови как норадреналина, так и адреналина увеличивается постепенно во время длительного ортостатического положения, конечный уровень адреналина значительно более высокий у пациентов с индуцированным вазовагальным

Немедикаментозные и основные медикаментозные методы лечения нейрогенной ортостатической гипотензии

Немедикаментозные меры	Медикаментозные меры и принципы действия лекарственных веществ
<p><i>Необходимо избегать:</i></p> <p>резкой смены положения головы и тела (особенно во время ходьбы) длительного лежачего положения напряжения во время мочеиспускания и акта дефекации высокой температуры окружающей среды (включая горячие ванны) сильного физического напряжения обильного приема пищи (особенно с легкоусвояемыми углеводами) употребления алкоголя приема препаратов с сосудорасширяющими свойствами</p> <p><i>Рекомендуется:</i></p> <p>приподнятое положение головы во время сна частые приемы пищи малыми порциями потребление большого количества соли разумные физические упражнения (включая плавание)</p> <p><i>Должны приниматься во внимание:</i></p> <p>эластические чулки абдоминальный бандаж потребление воды</p>	<p>Уменьшение потери соли/увеличение объема плазмы: минералокортикоид, флудрокортизон</p> <p>Уменьшение ночного мочеиспускания: агонисты V₂-рецепторов (десмопрессин)</p> <p>Вазоконстрикция симпатическая: направленная на резистентные сосуды (эфедрин, мидодрин, фенилефрин, норадреналин, клонидин, тирамин с ингибиторами MAO, йохимбин, L-дигидрокси-фенилсерин) направленная на объемные сосуды (дигидроэрготамин)</p> <p>Вазоконстрикция несимпатическая: вещества, действующие на V₁-рецепторы – терлипрессин</p> <p>Стимуляция ганглионарных никотин-рецепторов: ингибиторы антихолинэстеразы: пиридостигмин</p> <p>Предотвращение вазодилатации: ингибиторы простагландинсинтазы (индометацин, флурбипрофен) блокаторы допаминовых рецепторов (метаклопрамид, домперидон) блокаторы β₂-адренорецепторов (пропранолол)</p> <p>Предотвращение гипотензии, возникающей после приема пищи: блокаторы адреналиновых рецепторов (кофеин) ингибиторы высвобождения пептидов (аналог соматостатина – октреотид)</p> <p>Увеличение сердечного выброса: β-блокаторы с симпатомиметической активностью (пиндолол, ксамотерол) агонисты допамина (ибопамин)</p> <p>Увеличение эритроцитарной массы: эритропоэтин</p>

рефлексом, чем у пациентов, резистентных к длительному тилт-тесту (Mosqueda-Garcia R., 2000; Ermis C., 2004; Kikushima S., 1999). У пожилых пациентов может выбрасываться больше адреналина, чем у молодых (Ermis C., 2004). Степень повышения уровня норадреналина значительно варьирует в разных исследованиях. На основании этих данных предполагают, что симпатическая стимуляция, возможно β -адренорецепторов, играет важную роль в генезе вазовагального синкопе. Подтверждением этого является способность инфузии изопроterenолола при проведении тилт-теста провоцировать вазовагальные синкопе намного быстрее, чем при простом длительном пассивном ортостатическом тилт-тесте (Almquist A., 1989; Sheldon R., 1992; Delepine S., 2002). Ускоряет ли изопроterenол наступление вазовагального рефлекса или идентифицирует таким образом группу пациентов – не ясно. Например, как изопроterenол, так и нитраты провоцируют синкопе во время тилт-теста, но только у определенной категории пациентов (Delepine S., 2002). Имеется достоверное доказательство того, что острая β -блокада изопроterenололом во время тилт-теста может предотвратить вазовагальный рефлекс (Dendi R., 2002). Однако это менее эффективно для предупреждения синкопе во время пассивного ортостатического тилт-теста (Kikushima S., 1999), то есть стимуляция β -адренорецепторов может оказаться важной в тилт-тесте с изопроterenололом и менее важной в вазовагальном рефлексе, вызванном пассивной ортостатической пробой. Наконец, R. Dendi и D. S. Goldstein (2002) предоставили метаанализ 19 отчетов о применении у 1060 пациентов β -блокаторов во время тилт-теста. Они сообщили, что блокада селективных β_1 -адренорецепторов приводила в 68% случаев к отрицательному результату тилт-теста, в то время как неселективная блокада – в 94% случаев. Авторы заключили, что неселективные β -блокаторы, вероятно, более эффективны, чем селективные β_1 -блокаторы для предупреждения вазовагального синкопе [20]. К сожалению, типы тилт-тестов не были изложены, поэтому не совсем ясно, было ли это исследованием действия изопроterenолола или физиологии вазовагального синкопе. Имеют ли эти данные терапевтическую значимость для пациентов с рецидивирующими вазовагальными синкопе, также неизвестно.

Наблюдательные исследования

Три наблюдательных исследования дали противоречивую информацию о том, предотвращает ли β -блокада возникновение синкопе. В нерандомизированном исследовании M. M. Cox и соавт. (1995) вводили различные β -блокаторы 118 па-

циентам с синкопе, которые падали в обморок в среднем три раза и у которых тилт-тест был положительным. Контрольными были те пациенты, которые либо отказались от лечения β -блокаторами, либо прекратили их прием. После 28 ± 11 мес рецидивы синкопе наблюдались у 10–23% постоянно лечившихся пациентов и у 42–58% частично или полностью прекративших лечение. Подсчитанный абсолютный эффект составлял около 34%, относительное снижение наблюдалось у 68% пациентов [18]. Была исследована также группа из 153 пациентов с синкопе, у которых был положительный тилт-тест и в анамнезе в среднем семь синкопальных приступов (Sheldon R. S., 1996). Синкопе возникали у 17 из 52 пациентов, получавших β -блокаторы, и у 28 из 101 пациентов, не получавших лечения; актуарная вероятность у остальных пациентов, без синкопе, была одинаковой в обеих группах. J. R. Alegria и соавт. (2003) описали подобные результаты в большом наблюдательном отчете [1]. Они наблюдали за 163 пациентами, получавшими лечение β -блокаторами, и 75 контрольными пациентами, лечившимися немедикаментозными методами, в течение 20 ± 13 мес. Большинство пациентов (82%), которые получали β -адреноблокаторы, принимали либо атенолол, либо метопролол. Пациенты, получавшие β -блокаторы, были немного моложе, чем те, которые лечились немедикаментозными методами. Была отмечена тенденция к худшему результату у пациентов, лечившихся β -блокаторами; 20% пациентов из контрольной группы и 35% пациентов, получавших β -блокаторы, имели хотя бы один рецидив синкопе ($p=0,056$). По меньшей мере, это исследование дает хотя бы минимальное доказательство полезного эффекта β -блокаторов.

Рандомизированные клинические исследования

Было проведено пять рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность β -адреноблокаторов для предупреждения синкопе (Mahahonda N., 1995; Madrid A. H., 2001; Flevvari P., 2002; Ventura R., 2002; Sheldon R. S., 2003). Хотя результаты не совсем точные, они убедительно предполагают, что β -блокаторы не предупреждают развитие вазовагального синкопе. N. Mahanonda и соавт. исследовали 42 пациента с неустановленными в анамнезе пресинкопе и синкопе и положительным тилт-тестом [41]. Этим пациентам рандомизированно назначали атенолол и плацебо. Спустя 1 месяц 71% пациентов, получавших атенолол, и 29% пациентов, получавших плацебо, чувствовали себя лучше, пресинкопальные и синкопальные эпизоды возникали очень редко. Абсолютный эффект

был у 42% пациентов, относительный риск снижения — у 61%. Частота пресинкопальных и синкопальных событий составляла 1 ± 2 против 6 ± 9 приступов в неделю у пациентов, принимавших атенолол и плацебо соответственно, с относительным снижением у 83%.

А. Н. Madrid и соавт. (2001) 50 пациентам с вазовагальными синкопе рандомизированно назначали атенолол (50 мг в день) и плацебо [40]. Пациенты были отобраны на основании клинического диагноза, предоставленного исследователями, и все пациенты подверглись пассивному длительному тилт-тесту. Эти пациенты имели скудную симптоматику (в среднем лишь три синкопальных приступа за всю жизнь) и были включены в исследование независимо от того, положительный ли тилт-тест или отрицательный. Пациенты наблюдались 1 год, в течение этого периода было отмечено незначительное увеличение числа пациентов, у которых были рецидивы синкопе, в группе получавших атенолол, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Не было значительной разницы в результатах у пациентов с положительным и отрицательным базовым тилт-тестом. Авторы сделали заключение, что пациентам с клиническим диагнозом синкопе, независимо от результата тилт-теста, не помогло пробное лечение атенололом. Хотя это было и небольшое исследование, не прослеживалось даже ни малейшей тенденции в пользу атенолола.

Р. Flevari и соавт. (2002) провели проспективное рандомизированное перекрестное исследование надолола, пропранолола и плацебо у 30 пациентов с рецидивирующими вазовагальными синкопе и положительным тилт-тестом [24]. В каждой группе в этом проекте Latin Square лечение длилось 3 мес, и авторы сообщили о количестве пресинкопальных и синкопальных приступов в период наблюдения. Надолол был выбран потому, что является гидрофильным неселективным β -блокатором, в то время как пропранолол — гидрофобный неселективный β -блокатор. Было отмечено значительное снижение (80–90%) частоты пресинкопе и синкопе во всех трех наблюдаемых лечебных группах (плацебо, пропранолол, надолол), без значительной разницы между ними. То есть это исследование с короткими наблюдательными периодами не выявило какую-либо клиническую пользу β -блокаторов.

Р. Ventura и соавт. (2002) рандомизированно разделили на две группы 56 пациентов, в одной из которых пациенты получали лечение β -блокаторами, а в другой никакого лечения вообще не проводилось. В течение 12-месячного периода наблюдения рецидив синкопе отмечался у 71% нелеченых пациентов и только у 29% пациентов,

получавших β -блокаторы [74]. При последующем регрессивном анализе М. М. Сох установил, что лечение только β -блокаторами являлось предиктором отсутствия рецидивов синкопе. Важность заключений этого исследования снижается из-за отсутствия плацебо-контроля и слепого исследования.

Проведено исследование по предупреждению синкопе (Prevention of Syncope Trial), проект которого был описан ранее R. S. Sheldon (2003) [66]. Это рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное слепое исследование было проведено для оценки эффективности длительного (более 1 года) приема метопролола при вазовагальном синкопе. Основной гипотезой была следующая: у пациентов с умеренным и высоким риском возникновения частых рецидивов вазовагального синкопе лечение метопрололом увеличит время до первого рецидива синкопе (по сравнению с плацебо). Вторая гипотеза — метопролол снизит частоту рецидивов синкопальных приступов, так же как и частоту, длительность и тяжесть пресинкопальных приступов, и улучшится качество жизни пациентов. К тому же предполагалось, что пожилой возраст или необходимость использования изопроterenолола для индуцирования синкопе прогнозируют благоприятный клинический ответ на метопролол. Каждый пациент имел более 2 синкопальных приступов и положительный тилт-тест. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с возрастом, в одну группу вошли лица моложе 42 лет, в другую — 42 лет и старше. Пациенты получали либо метопролол (в оптимально переносимых дозах — от 25 до 200 мг в день), либо плацебо. Основным результирующим признаком был рецидив синкопе. Всего было 208 пациентов со средним возрастом 42 ± 18 лет, у которых в среднем было девять эпизодов синкопе. Следовательно, это была группа симптомных пациентов. Около 40% имели хотя бы один рецидив синкопе за 1 год наблюдения, как и прогнозировалось при первоначальных подсчетах, которые были основаны на более ранних эпидемиологических исследованиях (Sheldon R. S., 1996; 2003). Вероятность рецидива синкопе значительно не различалась между группами пациентов, находившихся на лечении, и прошедших рандомизацию без лечения. Таким образом, метопролол не был более эффективным, чем плацебо в предупреждении вазовагального синкопе. Принимая во внимание результаты четырех предыдущих менее крупных исследований, метопролол и другие β -адреноблокаторы (возможно β -адреноблокаторы в целом) оказались неэффективными в предупреждении вазовагального синкопе в обширной популяции пациентов.

Исходное клиническое состояние и результаты тилт-теста

Частично противоречивые заключения по поводу эффективности β -адреноблокаторов могут быть обусловлены подбором пациентов. Возможны характерные изменения исходного состояния, которые прогнозируют ответ на β -блокаторы, такие как возраст, синусовая тахикардия, предшествующая синкопе во время тилт-теста; имеет значение и способность изопротеренола инициировать синкопе. Исследовалось влияние возраста на результат приема β -блокаторов в большой популяции, характеристики которой были ранее изложены (Sheldon R. S., 1996). Многопараметрический анализ показал, что возраст был независимым фактором риска для рецидива синкопе у пациентов, принимающих β -блокаторы, но не у тех, кто не получал лечение. Относительный риск рецидивирующих синкопе для пациентов, принимающих β -блокаторы, был 3,0 в возрасте 20 лет, 1,0 в возрасте 42 лет, 0,3 в возрасте 70 лет. A. Natale и соавт. (1996) опубликовали данные о наблюдательном исследовании 112 пациентов, которые лечились метопрололом [50]. Пациенты, реагирующие на метопролол, были старше (55 ± 12 лет и 42 ± 15 лет, $p < 0,05$). Возраст старше 42 лет ассоциировался с более низкой вероятностью возникновения синкопе на фоне метопролола ($p = 0,02$). Это было неслепое наблюдательное исследование, и многие факторы, такие как выбор пациента и плацебо-эффект, могли исказить полученные данные.

Поэтому плацебо-контролируемое исследование Prevention of Syncope Trial включало в себя предварительный дополнительный анализ влияния возраста на ответ пациента на метопролол (Sheldon R. S., 2003). Рандомизация пациентов была стратифицирована в возрасте 42 лет — это был возраст нейтрального ответа, предполагавшийся в предыдущей работе, которая не была опубликована. В стратифицированном анализе исследователи обнаружили высокозначимое снижение вероятности синкопе у пациентов 42 лет и старше, без очевидного положительного результата у молодых пациентов. Основываясь на этих исследованиях становится понятным, что лечение β -блокаторами не приносит пользы молодым пациентам, но может быть полезным у пожилых. Оба исследования были ретроспективными с дополнительным анализом, но до сих пор нет адекватно спроектированного исследования, нацеленного на пожилых пациентов.

В двух исследованиях также было предположено, что пациентам, у которых не развился обморок во время пассивного немедикаментозного тилт-теста, но развился при инфузии изопротеренола, вероятнее всего, поможет лечение β -блокаторами.

A. Natale и соавт. (Natale A., 1996) использовали многопараметрический анализ, чтобы показать, что изопротеренол-зависимые синкопе дают коэффициент вероятности предиктора ответа на β -блокаторы, равный 3,6. J. Leog и соавт. (1994) сообщили, что при изопротеренол-зависимых синкопе положительная и отрицательная прогностическая ценность клинического результата составляет 94 и 37% соответственно. Так как оба эти исследования были наблюдательными, открытыми, ретроспективными, то эта гипотеза была проверена проспективно в исследовании Prevention of Syncope Trial (POST) (Sheldon R. S., 2003). Большинство пациентов прошли стандартный тилт-тест, состоящий из предварительной пассивной ортопробы продолжительностью 30 мин, и если было необходимо, проводился тест с инфузией изопротеренола. Эффект метопролола по конечному клиническому результату анализировался у пациентов, у которых развился обморок во время пассивной ортопробы, и у тех, кому потребовался изопротеренол для индуцирования вазовагальной реакции. Необходимость изопротеренола для получения положительного тилт-теста не прогнозировала последующий эффект метопролола. Эти результаты дополнительных исследований в рамках POST противоречат тем, которые были изложены в предыдущих двух исследованиях (Natale A., 1996; Leog J., 1994). Тем не менее POST было проспективным, рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием, и похоже, что необходимость использования изопротеренола в базовом тилт-тесте не является предиктором конечного клинического ответа на метопролол.

Наконец, две группы авторов описали наблюдательные исследования, показывающие, что синусовая тахикардия во время ортопробы является предиктором конечного ответа на β -блокаторы. J. Leog и соавт. (1994) описали, что во время периода наблюдения, равного 18 ± 6 мес, синкопе рецидивировали только у 9% пациентов, которые имели синусовую тахикардию во время базового тилт-теста, по сравнению с 54% пациентов, которые не имели таковую ($p < 0,01$). Развитие тахикардии было лучшим предиктором эффективности препарата, чем изопротеренол-индуцированный положительный тилт-тест. J. Klingenheben и соавт. проводили базовый тилт-тест, затем лечили пациентов метопрололом, и затем снова проводили тилт-тест. Синкопе развивались во время второго тилт-теста только у 17% пациентов, у которых была синусовая тахикардия во время базового тилт-теста, и у 80% пациентов, у которых ее не было ($p < 0,05$). Эти интересные предварительные результаты ждут подтверждения в проспективных рандомизированных исследованиях.

Выбор пациентов для лечения β -блокаторами

Очевидно, что селективные β_1 -блокаторы не эффективны у пациентов моложе 40 лет, поэтому они не могут быть рекомендованы этой группе. Придавая сомнительность доказательности в общем, они не должны быть использованы в качестве препаратов первого ряда. По данным нерандомизированных исследований и по результатам анализов подгрупп исследования POST, имеется некоторое доказательство того, что селективные β_1 -блокаторы могут быть эффективны у пациентов старше 40 лет. Они также могут быть эффективны, хотя данные достаточно скудные, у пациентов с развившейся синусовой тахикардией, предшествующей синкопе во время тилт-теста. Тем не менее было бы разумно рекомендовать β -блокаторы в качестве терапии для предупреждения вазовагального синкопе только пожилым людям с ранее уже доказанной резистентностью, по крайней мере, к одному из вариантов лечения ВВС или имеющим другие показания для лечения β -блокаторами. Например, можно предположить, что β -блокаторы могут успешно использоваться пациентами, страдающими рецидивирующими синкопе в сочетании с артериальной гипертензией.

ПРИЕМ ВОДЫ КАК ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ СИНКОПЕ: ФАКТ ИЛИ ЗАБЛУЖДЕНИЕ?

Вазопрессорный ответ на прием воды

Было описано, что у пациентов с тяжелой ортостатической гипотензией, обусловленной вегетативной недостаточностью, значительно ослабевают симптомы после приема стакана воды. Основываясь на этих случаях, было решено исследовать действие воды на артериальное давление в систематической форме. В исследование были включены пациенты с вегетативной недостаточностью, обусловленной мультисистемной атрофией, либо с чистой вегетативной недостаточностью (синдром Бредбэри-Эгглстона). Прием 480 мл водопроводной воды в течение 5 мин вызывал сильный вазопрессорный эффект у этих пациентов (Jordan J., 1999, 2000). Первоначальное артериальное давление повышалось на 33 мм рт. ст. у пациентов с мультисистемной атрофией и на 37 мм рт. ст. у пациентов с чистой вегетативной недостаточностью (Jordan J., 2000). Вазопрессорный эффект развивается быстро, в течение 5 мин после приема воды, и достигает максимума через 30–40 мин. Ответ поддерживался более часа. Данные, касающиеся пациентов с вегетативной недостаточностью, были

воспроизведены другой группой исследователей (Cariga P., 2001; Mathias C. J., 2003). Пациенты с тетраплегией и после операции трансплантации сердца показали умеренную вазопрессорную реакцию на прием воды (Routledge H. C., 2003). У пожилых исследуемых контрольной группы, которые принимали 480 мл воды, отмечалось умеренное повышение систолического артериального давления, максимум на 11 мм рт. ст. от исходного уровня (Jordan J., 1999; 2000) в отличие от молодых здоровых пациентов, у которых прием воды не оказывал вазопрессорного действия (Jordan J., 2000; Scott E. M., 2001).

Вазоконстрикция или увеличение объема циркулирующей крови

Одно из исследований, включавшее пациентов с вегетативной недостаточностью, предполагает, что вазопрессорная реакция на прием воды осуществляется путем увеличения общего сосудистого сопротивления (Cariga P., 2001). В другом исследовании у молодых здоровых испытуемых артериальное давление и общее сосудистое сопротивление не изменялись после приема воды. Однако общее сопротивление сосудов икроножных мышц увеличивалось значительно (Scott E. M., 2001). Парадоксальные результаты могут быть объяснены компенсаторным расширением в другом сосудистом русле. Учитывая все эти данные, можно предположить, что прием воды вызывает повышение сосудистого тонуса, а это в свою очередь способствует повышению артериального давления у пациентов с вегетативной недостаточностью.

Теоретические соображения и фактические физиологические показатели исключили увеличение объема циркулирующей крови как ключевой механизм, объясняющий гемодинамический ответ на прием воды. Вода без растворенных в ней веществ поступает во вне- и внутриклеточное пространство. Если допустить, что поглощенная вода (500 мл) всасывается, но не выводится, общий процент жидкости организма изменится на 1% у человека, весившего 175 фунтов. Объем плазмы увеличится приблизительно на 35 мл. Существенная часть поглощенной воды, вероятно, выделится в то время, когда будет наблюдаться максимальная физиологическая реакция на прием воды. На самом деле, объем плазмы остается неизменным после приема воды (Jordan J., 2000). В другом исследовании прием воды не оказывал действия на резистентность грудной клетки (Schroeder C., 2002), которая коррелирует с кровенаполнением грудной клетки (Ebert T. J., 1986). Наконец, трудно объяснить увеличение сосудистого сопротивления увеличением объема циркулирующей крови.

Вовлечение механизмов симпатической нервной системы в вазоконстрикцию, вызванную приемом воды

Можно предположить, что вазопрессорный ответ на прием воды у пациентов с вегетативной недостаточностью не опосредован симпатической нервной системой. Действительно, вегетативная недостаточность равносильна парасимпатической и симпатической дисфункции. Первоначально несколько вазоактивных систем было задействовано в вазопрессорном ответе. Однако ни активация плазменного ренина, ни концентрация плазменного вазопрессина не увеличивались после приема воды (Jordan J., 2000). В исследовании J. R. Shannon и соавт. (2000) было предположено, что симпатическая эфферентная функция полностью не утрачена у большинства пациентов с вегетативной недостаточностью [65]. Неполная потеря симпатической эфферентной иннервации объясняет симпатически опосредованный вазопрессорный ответ на йохимбин в большой группе таких пациентов (Biaggioni I., 1994; Jordan J., 1998; Robertson D., 1986). Йохимбин увеличивает симпатическую активность посредством блокады α_2 -адренорецепторов в центральной нервной системе и в пресинаптических областях адренергических нейронов (Robertson D., 1986). Парадоксально, но вазопрессорный ответ на йохимбин у пациентов с вегетативной недостаточностью намного сильнее, чем у здоровых людей. Таким образом, индуцированный приемом воды вазопрессорный ответ может также быть связан с симпатической активацией.

Оценивалось действие йохимбина и воды в разные дни у пациентов с вегетативной недостаточностью. У пациентов с хорошей реакцией на прием воды йохимбин сильно повышал артериальное давление, в то время как у пациентов, не реагирующих на прием воды, наблюдался незначительный вазопрессорный ответ на йохимбин или его не было вообще (Jordan J., 2000). Исследователи предполагают, что пациенты, у которых йохимбин не способен увеличить симпатическую активность, не дают вазопрессорный ответ на прием воды. Идея о том, что вазопрессорный эффект от приема воды связан с повышением симпатической активности, была подтверждена экспериментами с ганглиоблокаторами. Прерывание ганглионарной передачи триметафаном препятствовало развитию вазопрессорной реакции на прием воды у двух пациентов с вегетативной недостаточностью (Jordan J., 2000). Более того, блокада α_2 -адренорецепторов фентоламином ослабила вазопрессорный эффект питья воды у животных (Hoffman W. E., 1977). И наконец, прием воды способствовал ускорению движения импульсов в мышечном симпа-

тическом нерве и увеличению концентрации норадреналина в венозной плазме у здоровых людей (Jordan J., 2000; Scott E. M., 2001; Geelen J., 1996). Все это свидетельствует о том, что прием воды повышает симпатическую активность.

Почему вазопрессорный эффект после приема воды усиливается у пациентов с вегетативной недостаточностью? Возможно, имеет значение гиперчувствительность к выбросу норадреналина у пациентов с вегетативной недостаточностью. Симпатическая нервная система не только вовлечена в сердечно-сосудистую регуляцию, но также регулирует метаболизм. Таким образом, вызванное приемом воды повышение симпатической активности должно влиять на метаболизм, в особенности на энергетические затраты. Проводилась оценка действия приема 500 мл воды на расход энергии и на скорость окисления углеводов и жиров у здоровых людей, используя непрямую колориметрию (Boschmann M. и соавт., 2003). Прием воды вызвал ускорение метаболизма на 30%. У мужчин жиры в основном вызвали ускорение метаболизма, тогда как у женщин углеводы использовались главным образом в качестве энергетического ресурса. Общий тепловой ответ был равен примерно 100 кДж. Период действия метаболической реакции был сходен с длительностью гемодинамического ответа. Системная блокада бета-адренорецепторов метопрололом почти полностью снижала увеличение энергетических затрат после приема воды (Boschmann M. и соавт., 2003). Полученные данные свидетельствуют о том, что прием воды увеличивает симпатическую активность, которая, в свою очередь, ведет к вазопрессорной и термогенной реакции.

Симпатическая активация через спинно-мозговой механизм

Активация симпатической нервной системы может вовлечь механизмы стволовой части мозга или механизм, похожий на рефлекс спинного мозга. Менее вероятно, что вода напрямую активизирует постганглионарные симпатические нейроны. У пациентов с мультисистемной атрофией повреждение вегетативной нервной системы локализовано в стволовой части мозга (Bennarosh E. E., 2000). Более дистальные эфферентные симпатические структуры, по крайней мере, интактны (Shannon J. R., 2000; Goldstein D. S., 1997). У пациентов с высоким повреждением спинного мозга спинно-мозговые симпатические структуры интактны, но механически не связаны со стволом мозга. У таких пациентов постганглионарные симпатические нейроны могут быть активированы спинальными рефлексами. Например, растяжение мочевого пузыря или мышечные спазмы ниже повреждения

спинного мозга могут значительно повысить артериальное давление. Прием воды повышает артериальное давление у пациентов с мультисистемной атрофией (Jordan J., 2000) и у пациентов с высоким повреждением спинного мозга (Tank J., 2003). Таким образом, возможно, что симпатические эфферентные нейроны активируются посредством спинно-мозговых механизмов.

Что стимулирует симпатическую нервную систему?

Точный механизм повышения симпатической активности вследствие приема воды не известен. Сначала предполагалось, что вода может вызывать «внутренний холодовой вазопрессорный ответ». Однако реакция на прием воды у пациентов с вегетативной недостаточностью была похожа, когда пациенты пили воду разной температуры (Jordan J., 2000). Более того, исследования термогенного эффекта приема воды предполагают, что только 40% случаев могут быть объяснены энергией, которая требуется, чтобы согреть воду до 37° (Boschmann M., 2003). Питье воды с температурой 37° также повышало скорость метаболизма. Видимо, температура не является основным стимулятором симпатической активности при приеме воды.

Растяжение желудка в норме повышает симпатическую активность у людей (Rossi P., 1998). Максимальная реакция на прием воды наблюдалась в то время, когда только 25% поглощенной воды оставалось в желудке (Ploutz-Snyde L. и соавт., 1999). У некоторых пациентов с вегетативной недостаточностью небольшие объемы воды (120 мл) вызывали существенную и стойкую вазопрессорную реакцию. Растяжение желудка не объясняет полностью симпатическую активацию после приема воды. Когда жидкости с различной осмолярностью вводились в желудок собак, дистиллированная вода вызывала повышение кровяного давления в два раза выше, чем изотонический раствор натрия хлорида (Haberich F. J., 1968). У людей вливание гипоосмолярных растворов через желудочный зонд вызывает более сильное повышение потоотделения (симпатический ответ), чем вливание изоосмолярных растворов (Haberich F. J., 1986). Похожее исследование проводилось у пациентов с мультисистемной атрофией. Этим пациентам через назогастральный зонд вводилось 500 мл воды или изотонического раствора. Вода вызывала большой вазопрессорный ответ, чем изотонический раствор (Lipp A., 2005).

Исследования у животных показали наличие осморцепторных афферентных нервных волокон (Jordan J., 2003). В настоящее время исследуется вероятность того, связана ли симпатическая активность, индуцированная приемом воды, со сти-

муляцией осмочувствительных афферентных нервов в портальном тракте или в печени.

Терапевтическая значимость приема воды у пациентов с вегетативной недостаточностью

Было доказано, что прием воды повышает артериальное давление во время длительного стояния и улучшает ортостатическую толерантность в большой подгруппе пациентов с вегетативной недостаточностью (Shannon J. R., 2002). В этом исследовании систолическое артериальное давление составляло 83 мм рт. ст. после 1 мин стояния без приема воды. Систолическое давление в вертикальном положении повышалось до 114 мм рт. ст. через 35 мин после приема 480 мл воды. Вода, выпитая непосредственно перед приемом пищи, предотвращает гипотензию, развивающуюся после приема пищи. У шести пациентов максимально переносимое время стояния увеличилось с 5,1 мин до 11 мин после приема воды. Питье воды также уменьшало гипотензию после приема пищи у пациентов с вегетативной недостаточностью (Shannon J. R., 2002). После приема пищи артериальное давление снижалось на 43/20 мм рт. ст., а после приема воды на 22/12 мм рт. ст.

Прием воды уменьшает ортостатическую тахикардию

Прием воды может иметь терапевтическую значимость при синдроме постуральной тахикардии. Этот синдром также известен как идиопатическая ортостатическая непереносимость или хроническая ортостатическая непереносимость. Данный синдром намного распространенней, чем вегетативная недостаточность, и, оправдывая свое название, характеризуется преимущественно ортостатической тахикардией, нежели ортостатической гипотензией (Streeten D. H., 2002). Прием воды снижает сердечный ритм в вертикальном положении у таких пациентов на 15 уд/мин после 3 мин стояния и на 10 уд/мин после 5 мин стояния (Jordan J., 2002). Прием воды при ортостатической тахикардии приравнивается к действию таких препаратов, как агонисты α -адреноблокаторов или гипотензивные препараты (Jacob G., 1997; Low P. A., 1997; Jordan J., 1998).

Предупреждение нейрокардиогенных (вазовагальных) синкопе

До настоящего времени прием воды не исследовался у пациентов со спонтанными нейрокардиогенными синкопе. Однако доказано, что прием воды откладывает или предупреждает нейрокардиогенные синкопе или пресинкопе у здоровых людей, прошедших тилт-тест (Shroeder C. и соавт.,

2002, Lu C. C., 2003). В одном исследовании испытуемые, у которых была толерантность к стоянию на ортостатическом столе, были подвергнуты постепенному нарастанию отрицательного давления в нижней части тела, оставаясь при этом в вертикальном положении — так называемый Leeds-протокол (Shroeder C. и соавт., 2002). Время до развития пресинкопе и синкопе рассматривалось как показатель ортостатической толерантности. Тестирование проводилось после того, как испытуемые выпивали 50 или 500 мл воды. Прием 500 мл воды увеличивал ортостатическую толерантность на 5 мин, что является существенным улучшением, учитывая сверхфизиологическое ортостатическое давление. В этом исследовании прием воды также снижал сердечный ритм в вертикальном положении, увеличивал сердечный выброс и улучшал мозговое кровообращение. В другом исследовании здоровые люди без синкопе в анамнезе подвергались ортостатической пробе при наклоне тилт-стола 60° в течение 45 мин или вплоть до возникновения пресинкопе или синкопе. Участники тестировались с предварительным приемом 473 мл воды за 5 мин до пробы или без приема воды в рандомизированном или перекрестном порядке. В течение первых 30 мин тестирования состояние пресинкопе испытали восемь из 22 испытуемых, не принимавших воду, и только один из 22 испытуемых, принимавших воду перед тестированием. В среднем переносимое время при тилт-тесте увеличилось на 26% с приемом воды. Прием воды также может быть полезным у пациентов с синкопе, развивающимися после физической нагрузки (Thijs R. D., 2003).

Как «назначать» воду?

У пациентов с ортостатической гипотензией, СПОТ или нейрокардиогенными синкопе вода используется в сочетании с другими немедикаментозными методами лечения перед началом медикаментозной терапии или в качестве вспомогательного средства при медикаментозной терапии. Однако все больше исследований требуют более четкого определения терапевтической пользы воды, в особенности при СПОТ и нейрокардиогенными синкопе. Нет данных о ее эффективности при длительном использовании.

Пациентам с вегетативной недостаточностью рекомендуется ежедневно употреблять 2—3 л жидкости. Однако важное значение имеет определение объема принятой воды. Пациенты должны выпивать большую часть воды, когда чувствуют ухудшение ортостатических симптомов (или начало их появления) и перед приемом пищи. У большинства пациентов симптомы усугубляются по утрам и улучшаются в течение дня. Пациентам

советуют выпивать стакан воды перед тем, как встать с постели. В таком случае вода может быть намного эффективнее, чем обычные вазопрессорные вещества с более быстрым действием (Jordan J., 1998). Прием воды усиливает эффект вазопрессорных лекарственных веществ, таких как фенилпропаноламин и псевдоэфедрин (Jordan J., 2004). Взаимодействие лекарственных веществ может быть использовано в лечении ортостатической гипотензии, но оно также может привести к опасному повышению артериального давления. Было предложено исследовать чувствительность к вазопрессорным веществам с приемом воды или без него у каждого пациента с вегетативной недостаточностью. Данный подход является полезным для определения рациональной начальной дозы лекарственного препарата, которая достаточна для обеспечения симптоматической пользы, но не ведет к чрезмерному, потенциально опасному повышению артериального давления. Исследователи советовали пациентам с гипертензией в горизонтальном положении не пить воду в течение часа перед сном (Shannon J. R., 1997, 2000). Избыточное употребление воды может привести к водной интоксикации, в особенности у пациентов с вегетативной недостаточностью. Однако авторы не наблюдали данное осложнение в клинической практике.

МАНЕВРЫ КОНТРДАВЛЕНИЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРЕДСТОЯЩЕГО СИНКОПЕ: НА САМОМ ЛИ ДЕЛЕ ОНИ ПОЛЕЗНЫ?

Ответ сердечно-сосудистой системы на маневры контрдавления

Скрещивание ног в сочетании с максимальным напряжением мышц ног, живота и ягодиц на максимально возможное время, до полного исчезновения симптомов — было первым предложенным маневром (Van Leishout J. J. и соавт., 1992). Он имеет преимущество, так как может применяться в качестве превентивной меры без особых усилий и без привлечения внимания окружающих. Предполагается, что повышение ортостатического давления обусловлено как механической компрессией венозного русла нижних конечностей, так и рефлекторным увеличением общего сосудистого сопротивления, вызванного активацией механочувствительных рецепторов (Ten Harkel A. D. и соавт., 1994; Van Dijk N. и соавт., 2005).

Маневр напряжения рук заключается в максимально терпимом изометрическом сокращении мышц обеих рук путем сжатия одной руки другой с постепенным отведением рук, выполняется в течение максимально возможного времени или до

полного исчезновения симптомов (Brignole M. и соавт., 2002, 2003). Может помочь и максимальное произвольное сжатие резинового мячика (приблизительно 5—6 см в диаметре), взятого в доминантную руку, в течение максимально возможного времени или до полного исчезновения симптомов (Ten Harkel A. D., 1994; Brignole M. и соавт., 2002, 2003).

Сосудистое сопротивление и раздражение симпатического мышечного нерва увеличиваются во время сжатия кисти у здоровых лиц (Seals D. R., 1989). Повышение артериального давления может быть достигнуто увеличением только периферического сопротивления, если нет возможности усилить сжатие кисти или систолический объем из-за хирургической денервации сердца — у пациентов, перенесших трансплантацию сердца (Haskell W. L., 1981), или из-за лекарственной блокады пропранололом (McAllister R. G., 1979). В одном исследовании (Grucza R., 1989) не было выявлено различий в величине сердечно-сосудистого ответа при сжатии одной или обеих кистей. В другом исследовании (Seals D. R., 1989) усиление активности симпатического нерва было более значительным, если упражнение выполнялось обеими кистями, но оно было меньше, чем простая сумма ответов, полученных выполнением упражнения отдельно каждой кистью; это свидетельствует о том, что симпатические сердечно-сосудистые реакции, вызываемые напряжением разных конечностей, не независимы, и даже тормозят друг друга.

У 32 здоровых добровольцев (средний возраст 44 ± 12 лет, 16 мужчин) оценивался физиологический ответ на двухминутное изометрическое сокращение мышц во время сжатия кисти, напряжение мышц рук и скрещивание ног (как описывалось выше). Тест проводился на тилт-столе под наклоном 60° , ЭКГ и неинвазивное артериальное давление постоянно записывались. Систолическое давление увеличивалось от 125 ± 18 до 156 ± 26 мм рт. ст. во время сжатия кисти, от 123 ± 15 до 155 ± 24 мм рт. ст. во время напряжения рук, и от 121 ± 14 до 165 ± 26 мм рт. ст. во время скрещивания ног ($p=0,02$); диастолическое давление увеличивалось от 72 ± 10 до 94 ± 16 мм рт. ст. во время сжатия кисти, от 73 ± 11 до 97 ± 17 мм рт. ст. во время напряжения рук, и от 71 ± 12 до 95 ± 16 мм рт. ст. во время скрещивания ног (разница незначительная). Сердечный ритм возрастал от 76 ± 14 до 84 ± 16 уд/мин во время сжатия кисти, от 75 ± 13 до 86 ± 15 уд/мин во время напряжения рук, и от 76 ± 12 до 92 ± 18 уд/мин во время скрещивания ног ($p=0,04$) (Brignole M. и соавт., 2003). Таким образом, у здоровых лиц систолическое АД, диастолическое АД и сердечный ритм возрастали с подобными значениями как при сжатии кисти, так и при напряжении рук, тогда

как систолическое давление и сердечный ритм больше возрастали во время скрещивания ног. Имеет ли это какое-либо клиническое значение, неизвестно.

Эффективность маневров при купировании вазовагального синкопе

Для оценки эффективности маневров изометрического контрдавления рук M. Brignole и соавт. включили в исследование 29 пациентов, страдающих вазовагальными синкопе, у которых в анамнезе были: 1) три эпизода вазовагальных синкопе за последние 2 года, или хотя бы один синкопальный приступ и три эпизода пресинкопе за последний год; 2) синкопальный(ые) эпизод(ы) с продромальными симптомами, которые были распознаны пациентом как предвестники синкопе. Для того чтобы подтвердить вазовагальное происхождение синкопе и оценить количество продромальных симптомов, пациенты прошли тилт-тест в соответствии с Итальянским Протоколом (Italian Protocol) (Bartoletti A. и соавт., 2000). Пациенты тренировались использовать напряжение рук или сжатие кисти в случае возникновения симптомов предстоящего синкопе, и были выписаны с рекомендациями применять данные маневры с максимально выдерживаемым уровнем сокращения мышц сразу же после возникновения симптомов предстоящего синкопе, идентичных описанным пациентами до лечения, и до тех пор, пока симптомы не исчезнут. В последующем пациенты наблюдались каждые 3 мес в амбулаторных условиях. В течение 14 ± 6 мес (диапазон 6—21 мес) 260 эпизодов предстоящего синкопе были описаны 19 пациентами (в среднем 4, с межквартальным размахом 3—13). Маневры контрдавления были выполнены этими пациентами в 98% случаев и привели к купированию синкопе в 99,6% случаев. Всего 5 эпизодов синкопе развились у 5 пациентов (17%). В четырех случаях пациенты были не в состоянии начать выполнение маневров из-за внезапного начала синкопе, и в одном случае пациент выполнил маневры, но они были неэффективны (Brignole M., 2003).

P. Krediet и соавт. (2002) провели похожее исследование для оценки эффективности скрещивания ног с напряжением мышц у 21 пациента с положительным тилт-тестом. Пациенты были проинструктированы о необходимости выполнения маневров с началом симптомов обморока. Резко возникшие продромальные симптомы исчезли у всех пациентов, что сопровождалось значительным повышением систолического и диастолического давления. В период наблюдения 13 из 20 пациентов применяли маневры контрдавления в повседневной жизни с пользой [36].

Основными особенностями этого исследования является то, что маневры контрдавления легко выполнимы, безопасны, хорошо воспринимаются пациентами и могут быть предложены в качестве первой помощи для тех пациентов, которые способны распознать продромальные симптомы рефлекторного вазовагального синкопе.

Хотя эти подходы кажутся полезными в повседневной жизни, и пациенты способны выполнять маневры контрдавления, которые в большинстве случаев приступов эффективны для уменьшения симптомов, тем не менее нужно признать, что большинство этих эпизодов могут разрешиться спонтанно, не приводя к синкопе, даже в отсутствие маневров контрдавления. The Physical Counterpressure Maneuver Trial (PCMT) — мультицентровое проспективное длительное рандомизированное слепое клиническое исследование. Основная гипотеза этого исследования — у пациентов с диагностированными синкопе и отсутствием значимого органического заболевания сердца физические маневры контрдавления уменьшают общее количество синкопе по сравнению со стандартизированной традиционной терапией. Дополнительными пунктами исследования были время до первого рецидива синкопе, случаи пресинкопе и качество жизни. Популяция исследования состояла из 223 пациентов, которые соответствовали следующим критериям включения: клинический диагноз классического нейрорефлекторного синкопе, основанный на истории болезни, или диагноз неклассического нейрорефлекторного синкопе и положительный тилт-тест; три эпизода синкопе за последние два года или хотя бы один за последний год и, по меньшей мере, три эпизода пресинкопе за последний год; распознаваемые продромальные симптомы; возраст 16—70 лет. Наблюдение осуществлялось поквартально. Из-за открытого дизайна исследования исследователи были не в состоянии установить точную пользу лечения.

КОМПРЕССИОННЫЕ ЧУЛКИ ДЛЯ БОРЬБЫ С ВАЗОВАГАЛЬНЫМИ СИНКОПЕ: ЕСТЬ ЛИ РАЗУМНОЕ ОБЪЯСНЕНИЕ ИХ ПРИМЕНЕНИЮ?

Как известно, вазовагальный обморок — это гетерогенное состояние, которое может быть вызвано центральной стимуляцией (боль, экстремальные эмоции, психологический стресс) и периферической стимуляцией (снижение венозного возврата крови к сердцу — при длительном стоянии, высокой температуре окружающей среды, гиповолемии, перераспределении объема крови). В повседневной жизни вазовагальные синкопе

часто встречаются, когда человек длительно стоит (Bagon-Esquivias G., 2004). Во время стояния увеличение силы тяжести приводит к депонированию 500—800 мл крови в расширенных венах ниже уровня сердца, то есть в венах ног и внутренних органов, уменьшая таким образом венозный возврат к сердцу. Это ведет к снижению артериального давления и сердечного выброса. У здоровых людей срабатывает компенсаторный вегетативный рефлекс, который поддерживает артериальное давление и сердечный выброс в пределах нормы посредством вазоконстрикции и тахикардии, обусловленных симпатической активацией и парасимпатическим торможением. У пациентов, склонных к вазовагальным синкопе, этот компенсаторный рефлекс неадекватный. A. D. Hargreaves и A. L. Muir (1992) показали, что во время ортостатической пробы наибольшее увеличение объема голени и склонность к наибольшему периферическому депонированию крови и снижению вариабельности венозного объема наблюдаются у пациентов с рецидивирующими вазовагальными синкопе, по сравнению со здоровыми людьми. Предполагалось, что у пациентов с вазовагальными синкопе уменьшение венозного возврата активирует патологический рефлекс, похожий на рефлекс Bezold—Jarisch, вызываемый сильным сокращением почти пустой полости желудочка. Это раздражает интрамиокардиальные механорецепторы (немиелиновые С-волокна блуждающего нерва), вызывая парадоксальное симпатическое торможение (периферическая вазодилатация) и парасимпатическую активацию (брадикардия) с мозговой гипоперфузией и развитием синкопе (Raviele A. и соавт., 1997). Однако патофизиология вазовагального синкопе, возможно, не настолько схематична, за это состояние могут быть ответственны и другие потенциальные механизмы, такие как афферентные сигналы, возникающие из предсердных или легочных барорецепторов, или даже из центров высшей нервной деятельности.

У большинства людей вазовагальные синкопе — это доброкачественное состояние, которое не представляет угрозы для жизни и не ухудшает значительно качество жизни. Следовательно, специфическое лечение обычно не показано, а рецидивы могут быть легко предупреждены заверением и консультированием пациента. Тем не менее синкопальные эпизоды могут встречаться довольно часто и, как правило, при отсутствии прогнозируемых обстоятельств или тревожных симптомов; пациент при этом может получать физические повреждения. Это так называемые злокачественные, или атипичные, вазовагальные синкопе. В таких случаях, так же как и пациентам с потенциальной профессиональной опасностью (пилоты, водители

грузовых автомобилей, художники, кровельщики и т. д.), рекомендуется специфическое лечение. Для лечения вазовагальных синкопе предлагалось много различных методов: немедикаментозное/физическое, лекарственное и электрическое. Ни один из них не показал эффективного результата по предотвращению рецидивов синкопальных состояний. Существенная неэффективность доступных на сегодняшний день терапевтических мер для пациентов с рецидивирующими или злокачественными вазовагальными синкопе оправдывает поиск альтернативного лечения. Одна из мер, предлагаемых в прошлом для лечения вазовагальных синкопе, но никогда не проверявшаяся клиническими исследованиями, это использование *компрессионных эластических чулок*. Разумное объяснение этой терапии — уменьшение венозного депонирования крови в нижних конечностях и увеличение венозного возврата.

В нескольких исследованиях изучались гемодинамические и клинические эффекты данного метода лечения в разных клинических ситуациях, но не было выполнено исследований для оценки эффектов компрессионных эластических чулок у пациентов с вазовагальными синкопе. С. L. Vuhs и соавт. (1999) исследовали здоровых людей в течение дневной активности, когда требуется длительное непрерывное стояние и хождение. В этих условиях было продемонстрировано, что градуированные эластические чулки оказывали прямое анатомическое действие — создавали трансмуральное давление в венах, предохраняющее от дилатации глубокие, поверхностные и перфорантные венозные системы нижней части ног. У пациентов с хронической венозной недостаточностью использование эластических чулок уменьшило остаточную объемную фракцию, что является индикатором улучшения насосной функции икроножной мышцы и рефлюкса в венозных сегментах (Eberhardt R. T., Raggetto J. D., 2005). Эти благоприятные эффекты компрессионных эластических чулок у пациентов с хронической венозной недостаточностью кажутся следствием перенаправления крови из поверхностных в глубокие вены ног (Gamble J., 1998). Это способствует венозному возврату к сердцу посредством заброса крови, вызванного мышечным сокращением (Ibelguna V. и соавт., 2003; Agu O. и соавт., 2004; Bellard E. и соавт., 2003; Mayberry J. C. и соавт., 1991; Kierkegaard A. и соавт., 1992; Belcaro G. и соавт., 1992; Evers E. J., Wuppermann Th., 1999; Gamble J., 1998; Veraart J. C., и соавт., 1997).

У пациентов с ортостатической гипотензией, вызванной адренергической недостаточностью, компрессионные эластические чулки способствуют повышению сниженного артериального давле-

ния при стоянии посредством увеличения общего периферического сопротивления и уменьшения венозной несостоятельности (Denq J. C. и соавт., 1997). В повседневной жизни это ведет к ослаблению симптомов, связанных с гипотензией, таких как головокружение и учащенный сердечный ритм, и улучшению качества жизни (Gorelic O. и соавт., 2004). На основании этих исследований было спроектировано и начато мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое «Исследование по применению эластических чулок для предупреждения рецидивов вазовагальных синкопе» (ElaSTIC STOCKings for the prevention of recurrent vasovagal syncope TRIAL — Stic Stoc Trial). Цель исследования — установить, уменьшает ли использование компрессионных чулок количество рецидивов вазовагальных синкопе, удлиняет ли время до первого рецидива и улучшает ли качество жизни пациентов, страдающих рецидивирующими вазовагальными синкопе. Вошедшие в исследование пациенты рандомизируются на активное лечение (компрессионные чулки) или плацебо (некомпрессионные чулки). Компрессионные чулки оказывают давление на голень, равное 20–30 мм рт. ст., что соответствует II классу Европейской классификации CEN (Veraart J. C., 1997). В качестве плацебо используются чулки, которые выглядят как компрессионные, но не дают никакого гемодинамического эффекта. Медицинский персонал и вовлеченные в исследовании пациенты не информируются о типе используемых чулок. Для включения в исследование пациенты должны соответствовать следующим критериям: наличие вазовагальных синкопе и положительного тилт-теста; не менее 6 синкопальных эпизодов в жизни, последний из которых не позднее чем за 6 мес до начала исследования. Установлены следующие критерии исключения: невазовagalные синкопе; хроническая венозная и артериальная недостаточность; недавний (менее 6 мес) острый инфаркт миокарда; хронические тяжелой степени экстракардиальные заболевания (неоплазия терминальной стадии, неврологические заболевания и т. д.); беременность. Во время периода исследования использование электрокардиостимуляторов или лекарственных препаратов для предупреждения вазовагальных синкопе (таких как β -блокаторы, α_1 -агонисты, флудрокортизон, ингибиторы обратного захвата серотонина, теофиллин и скополамин) не допускается. Качество жизни пациента будет оцениваться по опросникам (SF-36), заполненным до лечения и через 6 и 12 мес после его окончания. Во время наблюдения длительностью в среднем 12 мес каждый вошедший в исследование пациент будет носить компрессионные чулки в дневной период. Пациентов попросят вести

дневник, подробно указывая в нем количество, тяжесть и время синкопальных и пресинкопальных эпизодов, обстоятельства, при которых они возникают, и какие-либо ассоциированные с ними травмы. Пациенты также должны отмечать дни, в которые они не носят компрессионные чулки, причины, а также какие-либо побочные эффекты. Каждые 3 мес пациенты будут клинически обследоваться. *Основной критерий эффективности — синкопе.* Пациенты исследовались в течение 7 дней на предмет обморочного эпизода. Для того чтобы верифицировать синкопальный эпизод, пациенты и свидетели опрашиваются для описания события и обстоятельств, при которых оно возникло, особенно указывая, была ли при этом полная потеря сознания. Пациенты также проверяются на наличие серьезных травм, явившихся результатом данного события. Количество пациентов, испытавших синкопе во время наблюдения, частота синкопе (число приступов в месяц) и время до первого рецидива берутся как параметры для оценки основного клинического события. Дополнительные критерии эффективности: 1) число пациентов с пресинкопальными рецидивами, частота пресинкопальных событий, время до первого синкопального рецидива; 2) качество жизни. Результаты данного исследования будут опубликованы позже.

В 2006 г. С. Podoleanu, R. Maggi, M. Brignole и соавт. опубликовали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности компрессионного эластического бинтования нижних конечностей и живота для предотвращения падения артериального давления и других симптомов во время проведения острого тилт-теста. Авторы также провели оценку отдаленных результатов. Обоснованием для применения компрессионного эластического бинтования, как уже указывалось выше, послужило влияние наружного контрдавления на емкостное сопротивление живота и нижних конечностей для улучшения венозного возврата к сердцу. При остром тилт-тесте 21 пациенту, средний возраст которых составил 70 ± 11 лет, было выполнено 2 процедуры тилт-теста — с эластическим бинтованием и без эластического бинтования нижних конечностей (компрессионное давление при бинтовании составляло 40–60 мм рт. ст.) и живота (компрессионное давление при бинтовании составляло 20–30 мм рт. ст.) по рандомизированному перекрестному протоколу. Длительность бинтования ног составляла 10 мин, далее проводилось плацебо-бинтование живота, которое также длилось 10 мин. В группе плацебо систолическое артериальное давление снижалось со 125 ± 18 мм рт. ст. сразу после тилт-теста до 112 ± 25 мм рт. ст. через 10 мин по-

сле плацебо-бинтования ног и до 106 ± 25 мм рт. ст. через 20 мин после дополнительного плацебо-бинтования области живота. В группе активного лечения соответствующие показатели составили 129 ± 19 , 127 ± 17 ($p=0,003$ против плацебо) и 127 ± 21 мм рт. ст. ($p=0,002$ против плацебо). В группе активного лечения 90% пациентов остались асимптомными по сравнению с 53% в контрольной группе ($p=0,02$). Вне зависимости от результатов острого тилт-теста все пациенты были обучены ежедневному использованию эластических компрессионных чулок, при этом номинальный уровень компрессии на уровне стоп составлял 40–60 мм рт. ст., а на уровне бедер — 30–40 мм рт. ст. Для оценки симптоматики использовался определенный опросник для ортостатической непереносимости со шкалой специфических симптомов (SSS-OI — Specific Symptom Scale questionnaire for Orthostatic Intolerance). Опросник включает оценку симптомов 7 специфических групп: 1) головокружение и пресинкопальное состояние; 2) расстройство зрения (пелена перед глазами, изменение в восприятии цвета, усиление яркости, затемнение, так называемое туннелирование зрения); 3) синкопе; 4) расстройство слуха (ухудшение слуха, треск, звон в ушах); 5) боль в шее (в затылочной/околозатылочной областях и в области плеч), боль в спине или прекардиальной области; 6) слабость, утомляемость, летаргия, учащенное сердцебиение; 7) гипергидроз. Пациентов просят оценивать тяжесть каждого из этих симптомов в баллах, от 0 до 10 (10 соответствует максимальной интенсивности симптома). Сумма баллов каждой из 7 групп симптомов составляет общее количество баллов (максимальное число 70). Через 1 мес после применения эластических компрессионных чулок количество очков по SSS-OI снизилось до $22,5 \pm 11,3$ ($p=0,01$); среднее количество очков по SSS-OI в данном исследовании составляло 35 (головокружение, слабость и учащенное сердцебиение — 64% от общего количества баллов). В контрольной группе общее количество очков по SSS-OI составляло $10,4 \pm 5,6$ ($p=0,01$ против пациентов). Через 6 мес дальнейшего наблюдения эластические компрессионные чулки продолжали использовать 15 пациентов (71%) (12 пациентов ежедневно и 3 пациента в интермиттирующем режиме) и 13 пациентов (62%) заявили о комфортности и благоприятном эффекте данного метода лечения. Таким образом, компрессионное эластическое бинтование нижних конечностей способствовало предотвращению ортостатического падения систолического артериального давления и уменьшению симптоматики у пожилых пациентов, страдающих прогрессирующей ортостатической гипотензией. Домашнее лечение с самостоятельным

использованием компрессионных эластических чулок оказалось возможным, безопасным и вполне приемлемым для большинства пациентов.

ИМЕЕТ ЛИ ЗНАЧЕНИЕ ПСИХОТЕРАПИЯ ПРИ ВАЗОВАГАЛЬНЫХ СИНКОПЕ?

Взаимосвязь между вазовагальными синкопе и психическими расстройствами

Различные факторы, казалось бы, предполагают взаимосвязь между вазовагальными синкопе и психологическими расстройствами. Резкий эмоциональный стресс или страх могут способствовать и/или вызвать вазовагальный синкопе (Schmidt R. T., 1975); некоторые психические расстройства, такие как тревога и депрессия, могут вызвать вазовагальную реакцию (American Psychiatric Association, 1994); после подтверждения доброкачественной природы их состояния пациенты с вазовагальными синкопе имеют значительно меньше синкопальных рецидивов (Sheldon R. и соавт., 1996); единственное лекарственное средство, показавшее эффективность в предупреждении вазовагального синкопе в плацебо-контролируемых исследованиях, — это пароксетин, ингибитор обратного захвата серотонина, обычно используемый в качестве антидепрессанта (Di Girolamo E. и соавт., 1999).

В международной литературе данные о психических расстройствах и качестве жизни пациентов, страдающих вазовагальными синкопе, довольно скудные и неполные. Некоторые исследователи сообщили о высокой распространенности тревоги, депрессии, соматических расстройств и алкоголизма у пациентов с неясными синкопе (Carrog W. N. и соавт., 1995; Linzer M. и соавт., 1990; Koenig D. и соавт., 1992; Kouakam C. и соавт., 1996, 2002; Cohen T. J. и соавт., 2000; Ventura R. и соавт., 2001). Более того, некоторые авторы обнаружили, что у пациентов с рецидивирующими синкопе различной этиологии также значительно снижено качество жизни — как в физическом, так и в психологическом отношении (Linzer M. и соавт., 1991, 1994; Rose M. S. и соавт., 2000). Вышеупомянутые исследования тем не менее не лишены недостатков: неоднородность исследуемой популяции (вошедшие в исследование пациенты имели синкопе различного происхождения или неясной этиологии); наличие у большого числа пациентов с синкопе сопутствующих заболеваний, которые могут изменять психологический фон и качество жизни исследуемых); отсутствие подходящей контрольной группы, характерной для общей популяции.

В исследовании F. Giada и соавт. (2005) сравнивали психологический фон и качество жизни

пациентов с тяжелыми вазовагальными синкопе, подтвержденными положительным тилт-тестом с полным воспроизведением симптомов, и без сопутствующих заболеваний с пациентами контрольной группы, состоящей из здоровых, соответствующих по полу и возрасту людей без синкопе [25]. В этом исследовании отмечена высокая распространенность легкой и умеренной степени психических расстройств у пациентов с вазовагальными синкопе по сравнению с контрольной группой, особенно это касалось тревоги, изменений настроения и психосоматических расстройств. Более того, наблюдали значительное снижение по всем шкалам качества жизни у пациентов с вазовагальными синкопе (по сравнению с контрольной группой) и у пациентов с психическими расстройствами (в сравнении с теми, у которых их не было). Наконец, наличие психических расстройств представляло высокий фактор риска рецидивов во время наблюдения.

Так как все вышеперечисленные исследования были контролируемые наблюдательными, нет четкого заключения о том, что психические нарушения являлись причиной рецидива синкопальных состояний либо представляли только сопутствующее заболевание без какой-либо роли в патогенезе синкопе. Вазовагальные синкопе и психические расстройства могут быть связаны посредством метаболизма серотонина, либо, вероятнее всего, через импульсы, идущие из коры в ствол мозга — зону, где формируется вазовагальный рефлекс.

Как выполнять психиатрическую экспертизу у пациентов с вазовагальными синкопе?

У пациентов с синкопе психиатрическая экспертиза в основном выполняется методом структурированного интервью с психологом и/или с помощью специального опросника. Чаще всего используется опросник Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2) — наиболее широко признанное средство для оценки психологического статуса взрослого человека (Butcher J. N. и соавт., 1989; Pancheri P., Sirigatti S., 1995). Составленный из 500 пунктов опросник использует специальные шкалы для исследования различных аспектов личности индивида. После психологической экспертизы клинические диагнозы формулируются в соответствии с критериями Диагностического и статистического руководства по умственным расстройствам-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSMD-IV)).

Оценка качества жизни осуществляется в основном посредством специальных опросников. Опросник The Short-Form Health Survey (SF-36) — международное стандартизованное средство оцен-

ки общего состояния здоровья (Ware J. E., Sherbourne C. D., 1992; Mc-Horney C. A. и соавт., 1993). Он часто служит для оценки влияния синкопе на физические и психологические функции человека.

Эффект психиатрического лечения при рецидивирующих синкопе

В литературе данные, касающиеся эффекта психиатрического вмешательства в лечение пациентов с вазовагальными синкопе, достаточно ограниченные и состоят в основном из упоминаний единичных случаев или ряда случаев. В этих небольших исследованиях психотерапия и/или фармакотерапия применялись у пациентов с рефрактерными формами вазовагальных синкопе и у пациентов с боязнью крови/повреждений.

Вазовагальные синкопе

Когнитивная поведенческая терапия (например, биологическая обратная связь и расслабление) используется для обучения пациентов применять реалистичные и убеждающие мысли в отношении физических симптомов, которые кажутся тревожными, для того, чтобы справиться или купировать синкопе и обрести уверенность в ситуациях, провоцирующих синкопе. A. V. McGrady и соавт. (2003) выполнили рандомизированное контролируемое исследование, включавшее 22 пациента с рефрактерными вазовагальными синкопе [47]. Они отметили значительное уменьшение синкопальных рецидивов у пациентов, для лечения которых использовались методики биологической обратной связи и релаксации, в сравнении с контрольной группой. Лечение было наиболее эффективно у молодых пациентов, у которых синкопе были ассоциированы с сильной психофизиологической реакцией. В открытом исследовании J. L. Newton и соавт. (2003) было показано, что применение когнитивной поведенческой терапии при ВВС приводило к значительному уменьшению синкопальных эпизодов [52].

M. Linzer и соавт. (1990) в открытом исследовании использовали психотерапию в сочетании с фармакотерапией у 11 пациентов с синкопе неизвестного происхождения и психическими расстройствами, в результате у большинства пациентов симптомы исчезли [39]. N. N. Kadri и соавт. (1999) использовали клоназепам (хорошо переносимый препарат из группы бензодиазепина) у 35 пациентов с рефрактерными вазовагальными синкопе и тревогой или расстройствами сна. В этом нерандомизированном плацебо-неконтролируемом наблюдательном исследовании 83% пациентов не имели рецидивов синкопе в период наблюдения [33].

Боязнь крови/повреждений

Боязнь крови/повреждений — это распространенное психическое расстройство (2—4,5% детей и взрослых), при котором страх может возникать при виде крови, каких-либо инвазивных медицинских процедурах или при повреждениях. Имеет нередко семейный характер и обычно сопровождается вазовагальной реакцией и синкопе. Психологическая дезадаптация считается терапией выбора для этого состояния. Во время сеансов психологической дезадаптации пациенты подвергаются возбуждению страха (например, им показывают кровь) и учатся применять мышечное напряжение. Обычно проводится также когнитивная поведенческая терапия. L. G. Ost и соавт. (1992) сообщили об улучшении симптоматики у 84—90% пациентов, прошедших от одного до пяти курсов психологической дезадаптации в течение 1 года наблюдения [54]. Похожие хорошие результаты были достигнуты также N. Van Dijk и соавт. (2001), K. Hellstrom и соавт. (1996) и I. Marks (1988).

ОТДЕЛЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ СИНКОПЕ: ЕВРОПЕЙСКИЙ ОПЫТ

Сегодняшняя тактика ведения пациентов с синкопе (диагностика и лечение)

Синкопе — это распространенный симптом в обществе и в экстренной медицине. Например, в Великобритании синкопе и коллапс (МКБ-10) являются шестой наиболее распространенной причиной экстренной госпитализации взрослых старше 65 лет в медицинские стационары. Средняя продолжительность этих госпитализаций составляет 5—17 дней, что отображает разнообразие тактик ведения синкопе и доступность определенных тестов. Только лишь одна госпитализация составляет 74% затрат, идущих на обследование пациента с синкопе (Kenny R. A., 2002).

В настоящий момент тактика обследования пациентов с синкопе широко варьирует как среди врачей, так и в разных больницах и клиниках. Больше чем в половине случаев обследование и лечение пациентов с синкопе бесплановое и непоследовательное. Результатом этого является широкое разнообразие применяемых тестов и алгоритмов диагностирования, причем у части пациентов причина синкопе остается неясной (Kenny R. A., 2002; Ammirati F., 1999, 2000; Disertori M., 2003; Farwell D. J., 2004). Например, в проспективном регистрационном журнале (Disertori M. и соавт., 2003), где регистрируют пациентов экстренных отделений главных больниц Италии, отмечено, что массаж каротидного синуса выполнялся у 0—58% и тилт-тест у 0—50% пациентов

с синкопе. В результате окончательный диагноз нейрогенного синкопе варьировал в диапазоне от 10 до 79%. В связи с применением различных схем обследования показатели кардиостимуляции у пациентов с синдромом каротидного синуса значительно варьируют даже внутри страны (от 1 до 25% имплантаций); это зависит от того, систематически ли исследуется гиперчувствительность каротидного синуса при обследовании больных. Некоторые авторы оценили влияние введения стационарных протоколов (Ammirati F., 2000; Farwell D. J., 2004). Эти исследования показали, что можно улучшить диагностику и оптимизировать обследование. Однако до сих пор осуществляется много ненужных исследований и госпитализаций. Вследствие этого затраты на обследование и диагностику возросли.

Если существующее положение в отношении клинического обследования пациентов с синкопе останется неизменным, то вероятнее всего эффективность диагностики и лечения существенно не улучшится. Внедрение в клиническую практику опубликованных рекомендаций по лечению синкопе является ключевым моментом для обеспечения оптимальной модели тактики ведения пациентов с синкопе.

Обзор рабочей группы Европейского общества кардиологии по синкопе [9, 10] содержит последовательный структурированный алгоритм лечения, который может применяться как в специализированном стационаре (для лечения синкопе), так и в мультидисциплинарной службе, является оптимальным подходом к качественному лечению (см. ниже). Значительного улучшения в области диагностики и эффективности затрат (то есть затрат на каждый верный диагноз) можно достичь путем отработки навыков и следования четким, соответствующим современным требованиям рекомендациям.

**Фрагмент из Рекомендаций
Европейского общества кардиологии
по лечению пациентов с синкопе**

«Последовательный структурированный алгоритм лечения, который может применяться как в условиях специализированного стационара, предназначенного только для лечения синкопе, так и в мультидисциплинарной службе, — рекомендован для всеобщей оценки пациентов с синкопе

Должен быть опыт в ключевых вопросах кардиологии, неврологии, неотложной помощи и геронтологии

Основное оборудование для оснащения включает: аппаратуру для регистрации ЭКГ с поверхности тела, фазного мониторинга артериаль-

ного давления, оборудование для проведения тилт-теста, наружную и внутреннюю (имплантируемую) ЭКГ-региструющую систему, аппаратуру для 24-часового амбулаторного мониторинга артериального давления, 24-часовой амбулаторной ЭКГ, для тестирования вегетативной функции

Другие тесты для диагностики или другие виды лечения синкопе должны быть гарантированы и стандартизованы

Большинство пациентов с синкопе должны быть обследованы как амбулаторно, так и в стационаре».

**Модели лечения синкопе,
предложенные существующими
отделениями**

Модель медицинского обслуживания, принятая группой Ньюкасла, характеризуется мультидисциплинарным подходом к пациентам с синкопальными состояниями. Всем пациентам предоставлены одни и те же условия (с доступом к оборудованию для исследования сердечно-сосудистой системы и высококвалифицированному персоналу), они обследуются геронтологами или кардиологами в зависимости от доминирующего симптома у того или иного пациента. Недавно эта группа показала, что за период более 1 года основание дневного отделения для обследования пациентов с синкопальными состояниями (категория 6116 по МКБ-10, включающая синкопе и коллапс) с выделением нескольких койко-дней в больнице привело к значительной экономии затрат экстренных больниц (4 млн €) по сравнению с другими равнозначными клиниками Великобритании. Экономия затрат была результатом сочетания таких факторов, как снижение показателей повторной госпитализации, быстрый доступ к специализированной помощи в условиях дневного отделения, снижение частоты случаев синкопе благодаря эффективной тактике лечения пациентов с синкопе и падениями (Kenny R. A., 2002).

Модель медицинского обслуживания пациентов с синкопе, принятая в некоторых клиниках Италии (Brignole M., 2003), представляет собой функциональное отделение внутри отделения кардиологии, управляемое кардиологами и имеющее грамотный медицинский и вспомогательный персонал. Пациенты, поступающие в отделение синкопе, имеют избирательный доступ ко всем исследованиям и методам лечения внутри отделения, включая поступление в кардиологическую палату или отделение интенсивной терапии, если это показано. При необходимости пациенты курируются не только кардиологами, но и другими специали-

тами, например невропатологами. Пациенты направляются в отделение синкопе (ОС) из отделения неотложной помощи или из стационарных или амбулаторных клиник, но персонал ОС обычно не вовлечен в первичное обследование пациента. Этот подход существенно улучшил тактику ведения пациентов с синкопе по сравнению с равнозначными больницами без таких условий (Brignole M., 2003) и снизил количество ненужных исследований. Более того, повысилась тщательность отбора диагностических тестов с учетом показаний; например, у 66% пациентов для постановки диагноза было необходимо в среднем менее двух тестов (Crosi F., 2002).

Профессиональные навыки, необходимые для диагностики синкопе

Возможно, не следует быть догматичным в отношении необходимости профессиональной подготовки персонала, ответственного за специализированные условия для лечения пациентов с синкопе. Эти навыки будут зависеть от предварительно установленных требований местных профессиональных организаций, уровня скринингового обследования и особенностей популяции пациентов в данной местности. Но, в общем, должны быть опыт и профессиональная подготовка в ключевых вопросах кардиологии, неврологии, неотложной помощи и геронтологии для оценки и диагностики синкопе, доступ к консультациям других специалистов — психиатра, физиотерапевта, ЛОР-врача и клинического психолога.

Основной медицинский и вспомогательный персонал должны находиться полный рабочий день или большую часть рабочего времени в отделении для лечения синкопе; кроме того, необходимо взаимодействие со всеми заинтересованными сторонами в больнице и обществе.

Штат, ответственный за клиническую сторону отделения, должен быть хорошо знаком с новейшими рекомендациями по лечению синкопе. Структурированный подход ускоряет клинический контроль, систему информирования пациента, развитие служб и непрерывное профессиональное обучение. Помимо оборудования, перечисленного в Рекомендациях, должны быть доступны и осуществимы эхокардиография, интракардиальное электрофизиологическое исследование, ЭКГ с нагрузочными пробами, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головы, электроэнцефалография. Пациенты должны иметь избирательный доступ к госпитализации в стационар и к любой другой возможной терапии, например, к имплантации электрокардиостимулятора или дефибриллятора, катетерной аблации аритмий. Также требуются специализированные

комнаты для проведения исследований. Большинство пациентов с синкопе могут быть обследованы амбулаторно или в дневном стационаре. Показания для госпитализации в стационар указаны в соответствующих рекомендациях (Brignole M., 2004; Brignole M., 2004—update 2004).

Роль местной интеграционной службы по вопросам синкопе — устанавливать следующие стандарты (в соответствии с требованиями Рекомендаций по синкопе Европейского общества кардиологии и других рекомендационных публикаций):

- 1) диагностические критерии причин синкопе;
- 2) предпочтительный подход к диагностическому обследованию в подгруппах пациентов с синкопе;
- 3) стратификация риска для пациента с синкопе;
- 4) лечение для предотвращения рецидива синкопе.

Основная цель отделений для лечения синкопе — это снизить количество госпитализаций, предлагая пациенту четко определенный, быстрый альтернативный путь обследования.

Сегодняшний опыт новой структурной службы показывает, что тщательный контроль деятельности отделений лечения синкопе и их эффективность будут быстро оправдывать первоначальные финансовые затраты на ресурсы и запросы на дополнительное финансирование, подтолкнут на дальнейшее развитие службы и обеспечат условия для увеличения направлений пациентов в данные отделения.

Внедрение в клиническую практику модели структурированного медицинского наблюдения, основанного на Рекомендациях Европейского общества кардиологии

В Италии была проведена проспективная систематическая оценка точности следованию лечебным рекомендациям Европейского общества кардиологии (Brignole M., 2005). Исследование включало пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи 11 главных больниц по поводу синкопе. Был назначен специально обученный основной медицинский персонал (как местный — в каждой больнице, так и центральный), который контролировал соблюдение диагностического алгоритма и давал советы, если было необходимо, для его корректировки. Дополнительно к этому использовалась программа, основанная на рекомендациях, для подсчета данных. Диагностическое обследование, согласованное с рекомендациями, было выполнено у 465 пациентов из 541 (86%). Точный диагноз был установлен в 98% случаев (необъяснимые синкопе — 2%).

Нейрогенные синкопе составили 66%, ортостатическая гипотензия — 10%, аритмогенные

синкопе — 11%, органические заболевания сердца и кардиопульмональные заболевания — 5%, не-синкопальные атаки — 6%. Первоначальное обследование (включающее сбор анамнеза, физикальное обследование и стандартную электрокардиограмму) позволило установить диагноз у 50% пациентов. Госпитализация для лечения синкопе была обоснованной в 25% случаев и требовалась в дальнейшем по другим причинам у 13% пациентов. В среднем пребывание в стационаре составляло 5,5 дня (межквартильный размах 3—9 дней). Кроме первичного обследования, каждому из 193 пациентов было выполнено в среднем $1,9 \pm 1,1$ необходимых теста. Средние затраты на каждого пациента составили 1216 €. Это исследование показало, что структурированный подход к лечению, разработанный в соответствии с новейшими рекомендациями Европейского общества кардиологии, может быть внедрен в клиническую практику.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОТДЕЛЕНИЙ ЛЕЧЕНИЯ СИНКОПЕ: ОПЫТ СЕВЕРНОЙ АМЕРИКИ

Статус отделений лечения синкопе (ОЛС) в США

Для того чтобы определить сегодняшний статус ОЛС в Северной Америке, были опрошены медицинские центры США и Канады относительно их подходов к обследованию пациентов с синкопе. Что касается целевого узла опроса, то клиническое обследование при синкопе все больше стало обязанностью кардиологов/электрофизиологов, и поэтому опрос фокусировали на медицинских центрах, в которых данные специальности весьма хорошо представлены.

Что касается показателей самого опроса, то особый интерес заключался в определении:

- факторов, влияющих на решение о необходимости формирования ОЛС;
- что думают врачи по поводу потенциальной общественной пользы ОЛС;
- предпочтительная сущность сформированных ОЛС.

В предварительном обзоре данных исследования только 2 из 22 опрошенных центров (9%) организовали ОЛС. Одно отделение было описано как «реальное» и другое как «виртуальное» (то есть без определенной физической пространственной единицы). В обоих случаях отделения управлялись кардиологами/электрофизиологами. В одном отделении работали только кардиологи/электрофизиологи, тогда как в другое были привлечены различные специалисты, в том числе по внутренним болезням, неврологии, детской кардиологии и геронтологии.

Всего 5 из 20 опрошенных медицинских центров без ОЛС (25%) указали, что имели в планах формирование таких отделений, хотя 65% респондентов ответили, что они одобряют идею ОЛС. Приблизительно равное количество опрошенных указали с уверенностью, что ОЛС снизили бы затраты на постановку правильного диагноза у пациентов с синкопе. В отношении организационной структуры ОЛС большинство респондентов одобрили мультидисциплинарный тип отделения, включающий (как минимум) таких медицинских специалистов, как кардиолог/электрофизиолог, терапевт и невропатолог. Приблизительно половина респондентов считают психиатрическую экспертизу необходимым элементом ОЛС.

Подавляющее большинство респондентов (более 90%) указали, что они предпочли бы в качестве руководителя ОЛС или главного организатора иметь кардиолога/электрофизиолога. Как бы ни было по данным опроса, его целевые задачи были отобраны предварительно из руководства Общества ритма сердца — Heart Rhythm Society (бывшего North American Society of Pacing and Electrophysiology, NASPE), где была весьма убедительно показана ведущая роль кардиолога/электрофизиолога в подобных отделениях.

Данный опрос также пытался обратить внимание на основные причины отсутствия ОЛС в институтах. Наиболее частые причины, препятствующие организации ОЛС — отсутствие управляющего руководства (ответили 55% респондентов) и незначительное количество заинтересованных лиц (ответили 50% респондентов). Однако в то время как большинство респондентов считают, что ОЛС улучшат эффективность ведения пациентов с синкопе, 35% респондентов высказали двойственное мнение о развитии ОЛС, так как на сегодняшний день недостаточно доказательств выгоды ОЛС для улучшения диагностики и уменьшения затрат. Мультицентровые исследования, сравнивающие диагностику и результаты лечения с финансовыми показателями, были бы очень полезны для стимуляции принятия концепции ОЛС, если эффективность этих отделений будет одобрена.

Экономические вопросы, влияющие на развитие ОЛС

Чрезвычайную важность приобретает вопрос улучшения клинического обследования и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Северной Америке (Eddy D. M., 1998; Chen J., 1999; Sun B. C., 2005). Размеры затрат на лечение отслеживаются главным образом в соответствии с кодами Международной классификации болезней (МКБ-10) (Chen J., 1999; Sun B. C., 2005). Пря-

мые и непрямые затраты на лечение артериосклеротических заболеваний в США в 1993 г., затраты на общественное здравоохранение Администрацией финансирования здравоохранения (Health Care Financing Administration (HCFA)) по данным Национального Центра Статистики Здравоохранения (National Centre for Health Statistics) превышают 200 млрд \$ США (Sun B. C., 2005). Очевидно, что даже незначительное снижение затрат в этой области принесет существенные дивиденды по сравнению с затратами на лечение синкопе, которые приблизительно составляют 1 млрд \$ США ежегодно (Maisel W. H., 2004). Хотя количество случаев синкопе, возможно, неточное, что объясняется выборочными результатами лечения и неправильной постановкой диагноза, они тем не менее представляют относительно малую часть всех затрат на лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, не удивительно, что относительно небольшое внимание уделялось вопросам, касающимся оптимизации лечения пациентов с синкопе и другими формами временной потери сознания.

Влияние ОЛС на затраты

Многие факторы определяют затраты на клиническое обследование пациентов с синкопе. Они включают в себя частоту этой патологии, которая представляет важную медицинскую проблему для экстренных отделений больниц и клиник. Так, в США на долю синкопе приходится 1% ежегодных госпитализаций в экстренные отделения, по сообщению специалистов Западной Европы (Brignole M., 2004; Blanc J.-J., 2002). Однако наибольшую важность представляют методы, с помощью которых осуществляется диагностика и лечение после появления пациента в экстренном отделении или клинике. Недавний отчет, детально описывающий опыт итальянского госпиталя, предоставил данные о количестве малоинформативных тестов, которые проводились при обследовании пациентов с предполагаемым синкопе (Bartoletti A., 2004). Высокоинформативные тесты чаще всего не использовались. В отличие от этого, R. A. Kenny и соавт. достаточно полно продемонстрировали возможную экономию затрат, связанную с хорошо организованным ОЛС. Особенно наглядно они показали экономию финансов, превышающую 4 млн \$ США в год, только лишь в одном госпитале в Ньюкасле, что обусловлено эффективным ведением пациентов с синкопе (Kenny R. A., 2002). Большую экономическую пользу давало уменьшение числа повторных госпитализаций и значительное уменьшение количества койко-дней в стационаре. Это может быть достигнуто и в Северной Америке, хотя такого рода опыт ред-

ко публиковался (Shen W. K., 2004). Оказалось, что респонденты опроса, знакомые или не знакомые с опытом Ньюкасла в этом вопросе, согласны, что ОЛС дают возможность снизить затраты на постановку достоверного диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для достижения хороших результатов в ведении пациентов с синкопальными состояниями необходимо добиться точной своевременной диагностики и обеспечить эффективное как немедикаментозное, так и медикаментозное лечение. Нарушения вегетативной функции могут привести к различным состояниям, которые в конечном счете могут обусловить потерю сознания. Успех в распознавании генов, отвечающих за артериальную гипотензию и клинические последствия, может обеспечить новые взгляды на понимание патофизиологии этого состояния и привести к разработке высокочувствительных тестов, позволяющих идентифицировать пациентов со специфическим наследственным состоянием. Эти знания могут позволить на доклиническом этапе проводить специализированную терапию, направленную на первичную патологию, что улучшит эффективность лечения и уменьшит летальность от этих заболеваний. Психиатрическое и психологическое вмешательство в лечение синкопальных состояний, возможно, даст многообещающие результаты, по крайней мере, у пациентов с рефрактерными вазовагальными синкопе и у пациентов с фобиями. Тем не менее прежде чем стать терапией выбора для большинства пациентов с вазовагальными синкопе, положительный эффект психиатрического лечения должен быть подтвержден крупными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями. Прием воды дает хороший результат у пациентов с ортостатической гипотензией и ортостатической тахикардией, вызывая сильную вазопрессорную реакцию. Это дает основание предполагать, что прием воды может стать эффективным незатратным методом лечения таких состояний в качестве монотерапии либо в сочетании с другими вышеописанными медикаментозными или немедикаментозными методами лечения.

Подводя итог, нужно сказать, что для обеспечения структурированного подхода к диагностике и лечению этого сложного состояния необходимо рассмотреть создание наиболее оптимальной модели специализированного отделения по ведению пациентов с синкопальными состояниями, которое будет способно обеспечить качественную и своевременную диагностику и эффективное лечение как экстренным, так и плановым пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Alegria, J. R.* Comparison of frequency of recurrent syncope after beta-blocker therapy versus conservative management for patients with vasovagal syncope / J. R. Alegria, B. J. Gersh, C. G. Scott et al. // *Amer. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 82–84.
2. *Ammirati, F.* Hospital management of syncope: the OESIL study / F. Ammirati, F. Colivicchi, G. Minardi et al. // *G. Ital. Cardiol.* – 1999. – Vol. 29. – P. 533–539.
3. *Ammirati, F.* Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial – the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nei Lazio) / F. Ammirati, F. Colivicchi, M. Santini // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 935–940.
4. *Baron-Esquivias, G.* Long-term outcome of patients with vasovagal syncope / G. Baron-Esquivias, F. Errazquin, A. Pedrote et al. // *Amer. Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 883–889.
5. *Bartoletti, A.* ‘The Italian Protocol’: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope / A. Bartoletti, P. Alboni, F. Ammirati et al. // *Europace.* – 2000. – Vol. 2. – P. 339–342.
6. *Benarroch, E. E.* Involvement of the ventrolateral medulla in parkinsonism with autonomic failure / E. E. Benarroch, A. M. Schmeichel, J. E. Parisi // *Neurology.* – 2000. – Vol. 54. – P. 963–968.
7. *Benditt, D. G.* Cardiac pacing for prevention of vasovagal syncope / D. G. Benditt // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 21–23.
8. *Biaggioni, I.* Manipulation of norepinephrine metabolism with yohimbine in the treatment of autonomic failure / I. Biaggioni, R. M. Robertson, D. Robertson // *J. Clin. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 34. – P. 418–423.
9. *Brignole, M.* Guidelines on management of syncope in the 2004 / M. Brignole, P. Alboni, D. G. Benditt et al., for the Task Force on Syncope European Society of Cardiology // *Europace.* – 2004. – Vol. 6. – P. 467–537.
10. *Brignole, M.* Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – update 2004 / M. Brignole, P. Alboni, D. G. Benditt et al. // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, №22. – P. 2054–2072.
11. *Brignole, M.* Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope / M. Brignole, F. Croci, C. Menozzi et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 2053–2059.
12. *Brignole, M.* The management of syncope referred for emergency to general hospitals with and without Syncope Unit facility / M. Brignole, M. Disertori, C. Menozzi et al. // *Europace.* – 2003. – Vol. 5. – P. 293–298.
13. *Boschmann, M.* Water-induced thermogenesis / M. Boschmann, J. Steiniger, U. Hille et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 1615–1619.
14. *Buhs, C. L.* The effect of graded compression elastic stockings in the lower leg venous system during daily activity / C. L. Buhs, P. J. Bedick, J. L. Glover // *J. Vasc. Surg.* – 1999. – Vol. 30. – P. 830–835.
15. *Butcher, J. N.* MMPI-2 manual for administration and scoring / J. N. Butcher, G. W. Dahlstrom, J. R. Graham. – Minneapolis: University of Minnesota Press, 1989. – P. 81.
16. *Cariga, P.* Haemodynamics of the pressor effect of oral water in human sympathetic denervation due to autonomic failure / P. Cariga, C. J. Mathias // *Clin. Sci. (Lond.).* – 2001. – Vol. 101. – P. 313–319.
17. *Chen, J.* Performance of the ‘100 Top Hospitals’: what does the report card report? / J. Chen, M. J. Radford, Y. Wang et al. // *Health Affairs.* – 1999. – Vol. 18. – P. 53–68.
18. *Cox, M. M.* Acute and long-term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope / M. M. Cox, B. A. Perlman, M. R. Mayor et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 1293–1298.
19. *Croci, F.* The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three Syncope Units / F. Croci, M. Brignole, P. Alboni et al. // *Europace.* – 2002. – Vol. 4. – P. 351–356.
20. *Dendi, R.* Meta-analysis of nonselective versus beta-1 adrenoceptor-selective blockade in prevention of tilt-induced neurocardiogenic syncope / R. Dendi, D. S. Goldstein // *Amer. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 1319–1321.
21. *Denq, J. C.* Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension / J. C. Denq, T. L. Opfer-Gehrking, P. A. Low // *Clin. Auton. Res.* – 1997. – Vol. 7. – P. 321–326.
22. *Di Girolamo, E.* Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin re-uptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / E. Di Girolamo, C. Di Iorio, P. Sabatini et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 1227–1230.
23. *Eddy, D. M.* Performance measurement. Problems and solutions / D. M. Eddy // *Health Affairs.* – 1998. – Vol. 17. – P. 7–25.
24. *Flevari, P.* Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients’ well-being / P. Flevari, E. G. Livanis, G. N. Theodorakis et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 499–504.
25. *Giada, F.* Psychiatric profile, quality of life and risk of syncopal recurrence in patients with tilt-induced vasovagal syncope / F. Giada, I. Silvestri, Rossillo A. et al. // *Europace.* – 2005.
26. *Goldstein, D. S.* Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias / D. S. Goldstein, C. Holmes, R. O. Cannon et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 696–702.
27. *Gonzalez-Hermosillo, A.* Vasovagal syncope, orthostatic hypotension and postural orthostatic tachycardia syndrome: Is there a connection? / A. Gonzalez-Hermosillo, M. F. Marquez, Kostine A. et al.; ed. A. Raviele // *Cardiac Arrhythmias.* – Milan: Springer, 2003. – P. 615–624.
28. *Gorelik, O.* Lower limb compression bandaging is effective in preventing signs and symptoms of seating-induced postural hypotension / O. Gorelik, G. Fishlev, N. Cohen // *Cardiology.* – 2004. – Vol. 102. – P. 177–183.
29. *Haberich, F. J.* Osmoreception in the portal circulation / F. J. Haberich // *Fed. Proc.* – 1968. – Vol. 27. – P. 1137–1141.
30. *Hargreaves, A. D.* Lack of variation in venous tone potentiates vasovagal syncope / A. D. Hargreaves, A. L. Muir // *Brit. Heart J.* – 1992. – Vol. 67. – P. 486–490.
31. *Jordan, J.* The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? / J. Jordan, J. R. Shannon, B. K. Black et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 504–509.
32. *Jordan, J.* A potent pressor response elicited by drinking water / J. Jordan, J. R. Shannon, E. Grogan et al. // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 723.
33. *Kadri, N. N.* Efficacy and safety of clonazepam in refractory neurally mediated syncope / N. N. Kadri, T. T. Hee, K. S. Rovang et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1999. – Vol. 22. – P. 307–314.
34. *Kenny, R. A.* Impact of a dedicated syncope and falls facility for older adults on emergency beds / R. A. Kenny, D. O’Shea, H. F. Walker // *Age Aging.* – 2002. – Vol. 31. – P. 272–275.
35. *Kim, C. H.* Mutations in the dopamine *β*-hydroxylase gene are associated with human norepinephrine deficiency / C. H. Kim, C. P. Zabetian, J. F. Cubells // *Amer. J. Med. Genet.* – 2001. – Vol. 108. – P. 140–147.
36. *Krediet, P.* Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing / P. Krediet, N. van Dijk, M. Linzer et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1684–1689.
37. *Leor, J.* Absence of tachycardia during tilt test predicts failure of beta-blocker therapy in patients with neurocardiogenic syncope / J. Leor, Z. Rotstein, Z. Vered et al. // *Amer. Heart J.* – 1994. – Vol. 127. – P. 1539–1543.
38. *Lifton, R. P.* Molecular genetics of human blood pressure variation / R. P. Lifton // *Science.* – 1996. – Vol. 272. – P. 676–680.
39. *Linzer, M.* Psychiatric syncope: a new look at an old disease / M. Linzer, A. Felder, A. Hackel et al. // *Psychosomatics.* – 1990. – Vol. 31. – P. 181–188.
40. *Madrid, A. H.* Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study / A. H. Madrid, J. Ortega, J. G. Rebollo et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 554–559.

41. *Mahanonda, N.* Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results / N. Mahanonda, K. Bhuripanyo, C. Kangkagate et al. // *Amer. Heart J.* — 1995. — Vol. 130. — P. 1250–1253.
42. *Marquez, M. F.* Familial vasovagal syncope / M. F. Marquez, K. I. Urias, A. G. Hermsillo et al. // *Europace.* — 2005.
43. *Mathias, C. J.* Orthostatic hypotension and orthostatic intolerance / C. J. Mathias; eds. J. L. Jameson, L. J. DeGroot // *Endocrinology.* — 5th edn. — Philadelphia: Elsevier, 2005.
44. *Mathias, C. J.* Dopamine fi-hydroxylase deficiency with a note on other genetically determined causes of autonomic failure / C. J. Mathias, R. Bannister; eds. C. J. Mathias, R. Bannister // *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System.* — 4 edn. — Oxford—New York: Oxford University Press, 1999. — P. 387–401.
45. *Mathias, C.* Frequency of family history in vasovagal syncope / C. Mathias, K. Deguchi, K. Bleasdale-Barr, S. Smith // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 33–34.
46. *Mathias, C. J.* Observations on recurrent syncope and pre-syncope in 641 patients / C. J. Mathias, K. Deguchi, I. Schatz // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 348–353.
47. *McGrady, A. V.* Biofeedback-assisted relaxation therapy in neurocardiogenic syncope: a pilot study / A. V. McGrady, C. Kern-Buell, E. Bush et al. // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* — 2003. — Vol. 28. — P. 183–192.
48. *Mc-Horney C. A.* The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs / C. A. Mc-Horney, J. E. Ware, A. E. Raczek // *Med. Care.* — 1993. — Vol. 31. — P. 247–263.
49. *Mosqueda-Garcia, R.* The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope / R. Mosqueda-Garcia, R. Furlan, J. Tank et al. // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2898–2906.
50. *Natale, A.* Response to beta-blockers in patients with neurocardiogenic syncope: How to predict beneficial effects / A. Natale, K. H. Newby, A. Dhala et al. // *Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1996. — Vol. 7. — P. 1154–1158.
51. *Newton, J. L.* Cognitive behavioural therapy as potential treatment for vasovagal/neurocardiogenic syncope — a pilot study / J. L. Newton, R. A. Kenny, C. R. Baker // *Europace.* — 2003. — Vol. 5. — P. 299–301.
52. *Newton, J. L.* Prevalence of family history in vasovagal syncope and haemodynamic response to head up tilt in first degree relatives. Preliminary data for the Newcastle cohort / J. L. Newton // *Clin. Auton. Res.* — 2003. — Vol. 13. — P. 22–26.
53. *Newton, J. L.* Familial neurocardiogenic (vasovagal) syncope / J. L. Newton, S. Kerr, J. Pairman et al. // *Amer. J. Med. Genetics.* — 2005. — Vol. 133A. — P. 176–179.
54. *Ost, L. G.* One versus five sessions of exposure in the treatment of injection phobia / L. G. Ost, K. Hellstrom, A. Kaver // *Behav. Res. Ther.* — 1992. — Vol. 23. — P. 263–282.
55. *Pancheri, P.* MMPI-2 Minnesota Multiphase Personality Inventory-2 manual. Italian adaptation / P. Pancheri, S. Sirigatti. — Florence, Italy: OS (Organizzazioni Special), 1995. — P. 34.
56. *Podoleani, C.* Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in the elderly. A randomized placebo-controlled study / C. Podoleani, R. Maggi, M. Brignole et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 1425–1432.
57. *Raviele, A.* Development of an implantable drug delivery system for the treatment of vasovagal syncope: a dream or a real prospect? / A. Raviele, M. Brignole, C. Menzoni; ed. A. Raviele // *Cardiac Arrhythmias.* — Milan: Springer, 1997. — P. 422–427.
58. *Robertson, D.* Use of alpha 2 adrenoreceptor agonists and antagonists in the functional assessment of the sympathetic nervous system / D. Robertson, M. R. Goldberg, C. S. Tung et al. // *J. Clin. Invest.* — 1986. — Vol. 78. — P. 576–581.
59. *Robertson, D.* Dopamine beta-hydroxylase deficiency. A genetic disorder of cardiovascular regulation / D. Robertson, V. Haile, S. E. Perry et al. // *Hypertension.* — 1991. — Vol. 18. — P. 1–8.
60. *Routledge, H. C.* Pressor effect of water drinking in tetra-plegic patients may be a spinal reflex / H. C. Routledge, S. Chowdhary, J. Tank et al. // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1234–1239.
61. *Schroeder, C.* Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects / C. Schroeder, V. E. Bush, L. J. Norcliffe et al. // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2806–2811.
62. *Schmidt, R. T.* Personality and fainting / R. T. Schmidt // *J. Psychosom. Res.* — 1975. — Vol. 19. — P. 21–25.
63. *Scott, E. M.* Water ingestion increases sympathetic vasoconstrictor discharge in normal human subjects / E. M. Scott, J. P. Greenwood, S. G. Gilbey et al. // *Clin. Sci. Colch.* — 2001. — Vol. 100. — P. 335–342.
64. *Seals, D. R.* Influence of muscle mass on sympathetic neural activation during isometric exercise / D. R. Seals // *J. Appl. Physiol.* — 1989. — Vol. 67. — P. 1801–1806.
65. *Shannon, J. R.* Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure / J. R. Shannon, J. Jordan, A. Diedrich et al. // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 2710–2715.
66. *Sheldon, R. S.* Prevention of syncope trial (post): a randomized clinical trial of beta blockers in the prevention of vasovagal syncope, rationale and study design / R. S. Sheldon, S. Rose, S. Connolly, on behalf of the POST Investigators // *Europace.* — 2003. — Vol. 5. — P. 71–75.
67. *Shen, W. K.* Syncope evaluation in the emergency department study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management / W. K. Shen, W. W. Decker, P. A. Smars et al. // *Circulation.* — 2004. — Vol. 119. — P. 3636–3645.
68. *Streeten, D. H. P.* Hyperbradykinism: A new orthostatic syndrome / D. H. P. Streeten, L. P. Kerr, C. B. Kerr et al. // *Lancet.* — 1972. — Vol. 11. — P. 1048–1053.
69. *Sun, B. C.* Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States / B. C. Sun, J. A. Emond, C. A. Camargo // *Amer. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 95. — P. 668–671.
70. *Ten Harkel, A. D.* Effects of leg muscle pumping and tensing on orthostatic arterial pressure: a study in normal subjects and patients with autonomic failure / A. D. Ten Harkel, J. J. Van Lieshout, W. Wieling // *Clin. Sci.* — 1994. — Vol. 87. — P. 553–558.
71. *Thijs, R. D.* Water drinking as a potential treatment for idiopathic exercise-related syncope: a case report / R. D. Thijs, R. H. Reijntjes, J. G. van Dijk // *Clin. Auton. Res.* — 2003. — Vol. 13. — P. 103–105.
72. *Van Dijk, N.* Treatment of vasovagal syncope: pacemaker or crossing legs? / Van Dijk N., Harms M. P., Linzer M., Wieling W. // *Clin. Auton. Res.* — 2000. — Vol. 10. — P. 347–349.
73. *Van Lieshout, J. J.* The vasovagal response / J. J. Van Lieshout, W. Wieling, J. M. Karemaker et al. // *Clin. Sci.* — 1991. — Vol. 81. — P. 575–586.
74. *Ventura, R.* A randomized and controlled pilot trial of beta-blockers for the treatment of recurrent syncope in patients with a positive or negative response to head-up tilt test / R. Ventura, R. Maas, D. Zeidler et al. // *PACE.* — 2002. — Vol. 25. — P. 816–821.
75. *Veraart, J. C.* Pressure differences of elastic compression stockings at the ankle region / J. C. Veraart, G. Pronk, H. A. Neumann // *Dermatol. Surg.* — 1997. — Vol. 23. — P. 935–939.
76. *Ware, J. E.* The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection / J. E. Ware, C. D. Sherbourne // *Med. Care.* — 1992. — Vol. 30. — P. 473–483.
77. *Wieling, W.* Reflex syncope in children and adolescents / W. Wieling, K. S. Ganzeboom, S. J. Philip // *Heart.* — 2004. — Vol. 90. — P. 1094–1100.