

PROTOCOLLI DI STUDIO

The Vasovagal Syncope and Pacing (Synpace) Trial: razionale e disegno dello studio

G Ital Aritmol Cardiosim 2001;1:37-42

Riassunto

Background. Sebbene la sincope vasovagale non sembri costituire causa diretta di mortalità, essa spesso si associa a gravi traumi e, nel caso di recidive sincopali molto frequenti, a una qualità di vita seriamente compromessa. Mentre la reale efficacia della terapia farmacologica della sincope vasovagale rimane ancora da stabilire, due recenti studi clinici randomizzati hanno riportato una riduzione significativa delle recidive sincopali nei pazienti sottoposti a impianto di pacemaker bicamerale. Tuttavia, non essendo i suddetti studi controllati con placebo, non è possibile escludere che i benefici osservati siano legati all'effetto placebo dell'impianto dello stimolatore.

Scopo dello studio. Lo scopo del Vasovagal Syncope and Pacing (Synpace) Trial, studio multicentrico, prospettico, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, è valutare se, nei pazienti con sincope vasovagale ricorrente, il trattamento con pacemaker bicamerale attivo con funzione rate-drop response ridurrà il numero dei pazienti con recidive sincopali e prolungherà il tempo alla prima recidiva sincopale rispetto al trattamento con pacemaker inattivo. Inoltre, al fine di valutare il ruolo della risposta emodinamica durante la sincope tilt-indotta nella scelta dei pazienti che maggiormente potranno beneficiare dell'impianto di un pacemaker, i pazienti arruolati saranno suddivisi in due gruppi in base al loro comportamento emodinamico durante la sincope tilt-indotta: gruppo 1, risposta asistolica (sviluppo di asistolia >3 secondi); gruppo 2, risposta mista (sviluppo di bradicardia <60 bpm associata a ipotensione marcata). I risultati ottenuti nei due gruppi saranno analizzati sia separatamente, sia complessivamente. L'end-point clinico primario sarà la sincope.

Criteri d'inclusione e d'esclusione. I pazienti per essere arruolati dovranno soddisfare i seguenti criteri: almeno 6 sincopi nell'arco della vita; tilt testing positivo con risposta asistolica o mista; almeno 1 ricorrenza sincopale entro 12 mesi da un tilt testing positivo. Saranno esclusi dallo studio i pazienti con le seguenti caratteristiche: sincopi d'origine non vasovagale; presenza di altre indicazioni alla stimolazione cardiaca permanente.

Dimensioni del campione. Nei nostri pazienti, in base ai dati della letteratura, noi ipotizziamo un rischio di ricorrenza sincopale del 70% a un anno. Nei pazienti randomizzati a pacemaker inattivo, stimiamo che l'effetto placebo del pacemaker determinerà una riduzione assoluta del rischio del 20%, pari a un rischio di recidiva sincopale a un anno del 50%. Calcolando per difetto una riduzione assoluta del rischio del 60% nei pazienti randomizzati a pacemaker attivo, il che corrisponde a un'incidenza di recidive sincopali a un anno del 10%, contro un'incidenza di

recidive sincopali del 50% nei pazienti con pacemaker inattivo, sarà necessario arruolare complessivamente 50 pazienti, 25 per ognuno dei due gruppi previsti.

Parole chiave: sincope vasovagale; pacemaker bicamerale.

Nel presente lavoro presenteremo il razionale, gli scopi, il disegno e l'analisi dei dati, di un trial clinico multicentrico, prospettico, randomizzato, doppio cieco e controllato con placebo – the Vasovagal Syncope and Pacing (SYNPACE) study – per la prevenzione delle recidive sincopali nei pazienti con sincopi vasovagali frequenti.

Razionale dello studio

La sincope è un problema clinico molto frequente. Il 30% circa della popolazione generale sperimenta un episodio sincopale nel corso della vita, mentre almeno il 3% sviene più d'una volta.¹ La sincope inoltre rappresenta la causa del 3% circa delle visite eseguite presso i pronto soccorso ospedalieri.² Nella maggioranza dei casi l'eziologia delle sincopi è di tipo vasovagale.³

La sincope vasovagale è determinata da bradicardia e/o ipotensione dovute a un'attivazione paradossa dei barocettori cardiaci e dei grandi vasi. L'attivazione dei barocettori determina un ipertono vagale e una riduzione delle efferenze simpatiche, con conseguenti bradicardia, vasodilatazione e ipotensione.

Sebbene la sincope vasovagale non costituisca una causa diretta di mortalità, essa spesso si associa a gravi traumatismi e, quando ricorrente, determina un'importante riduzione della qualità della vita del paziente.⁴⁻⁶

Nella maggioranza dei casi le sincopi vasovagali rappresentano un evento sporadico. Inoltre molti pazienti tendono a migliorare dopo l'esecuzione del tilt testing e la rassicurazione da parte del medico sulla benignità della loro affezione.^{7,8} Alcuni pazienti invece continuano lo stesso a svenire frequentemente, sono sottoposti al rischio di continui traumatismi e subiscono una grave limitazione funzionale e psicologica, associata a una significativa e riduzione della loro qualità della vita.⁹ Questi pazienti necessitano perciò di un adeguato trattamento.

La terapia della sincope vasovagale comprende delle misure comportamentali, raccomandate in tutti i pa-

zienti e una terapia farmacologica, indicata nei pazienti maggiormente sintomatici. Infine, in pazienti selezionati (con molte sincopi, con traumatismi ripetuti o con professioni "a rischio"), può essere considerato l'impianto di un pacemaker.

I farmaci testati nella terapia della sincope vasovagale, in studi controllati con placebo, hanno tutti fornito risultati piuttosto deludenti.¹⁰⁻¹³ Solo in due studi di breve durata e con scarsa numerosità^{14,15} il farmaco utilizzato è risultato superiore al placebo. La terapia farmacologica della sincope vasovagale rimane pertanto terreno di dibattito tra i ricercatori ed è ancora oggetto di studio.

Il pacemaker nella terapia della sincope vasovagale.

Mentre la stimolazione monocamerale in VVI è risultata non efficace nella terapia della sincope vasovagale,¹⁶ alcuni studi clinici non randomizzati¹⁷⁻¹⁹ hanno invece riportato una riduzione significativa delle recidive sincopali nei pazienti sottoposti a impianto di pacemaker bicamerale. Inoltre, due recenti studi clinici randomizzati ma non controllati hanno dimostrato l'efficacia dell'impianto di un pacemaker bicamerale nel ridurre le recidive sincopali in pazienti con sincope neuromediata ricorrente. Nello studio nord americano VPS²⁰ è stata dimostrata l'efficacia dell'impianto di un pacemaker con funzione rate drop response, in pazienti con sincopi neuromediate e risposta positiva al tilt testing con componente cardinibitoria di grado variabile. Nello studio europeo VASIS²¹ invece, è stata dimostrata l'efficacia dell'impianto di un pacemaker programmato in modalità DDI con isteresi, in pazienti con sincopi neuromediate e tilt testing positivo con risposta cardinibitoria marcata.

A tutt'oggi, quindi, rimangono ancora irrisolte le seguenti questioni relative all'impiego del pacemaker nel trattamento delle sincopi vasovagali.

Possibile effetto placebo del pacemaker. I succitati studi non essendo controllati (i pazienti randomizzati al braccio controllo non hanno ricevuto l'impianto di un pacemaker), non permettono di escludere che i benefici osservati possano essere legati all'effetto placebo dell'impianto dello stimolatore. In altre parole, non è possibile stabilire se la riduzione delle recidive sincopali sia attribuibile a un reale ed efficace intervento del pacemaker, oppure a un effetto psicologico di protezione e sicurezza legato all'impianto dello stimolatore stesso. La presente

questione potrà essere risolta da uno studio controllato in cui tutti i pazienti saranno sottoposti all'impianto di uno stimolatore che verrà poi, in modo randomizzato e in doppio cieco, attivato oppure inattivato.

Importanza della risposta emodinamica durante la sincope tilt-indotta. Rimane ancora da stabilire il ruolo del tipo di risposta emodinamica durante la sincope tilt-indotta nella scelta dei pazienti che maggiormente potranno beneficiare dell'impianto di uno stimolatore. Nello studio VASIS, nel quale sono stati trattati con pacemaker solo pazienti con marcata risposta cardioinibitoria, si è infatti osservata una maggior riduzione delle recidive sincopali durante il follow-up rispetto allo studio VPS, nel quale non tutti i pazienti arruolati esibivano un tale tipo di comportamento emodinamico durante la sincope tilt-indotta. In altre parole, l'impianto di un pacemaker deve essere riservato solo ai pazienti con risposta cardioinibitoria, oppure a tutti i pazienti con sincopi neuromediate ricorrenti, a prescindere dal tipo di risposta durante la sincope tilt-indotta? Questo problema potrà essere risolto da uno studio che confronti l'efficacia dell'impianto di un pacemaker in pazienti con risposta vasodepressiva rispetto a pazienti con risposta cardioinibitoria al tilt-testing.

Confronto tra il pacemaker e la terapia farmacologica. L'ultima questione aperta rimane il confronto tra l'efficacia del pacemaker e quella della terapia farmacologica convenzionale. Infatti, sia nello studio VASIS sia nello studio VPS questo tipo di confronto non è stato fatto. Inoltre, non sono forniti dati precisi su quali farmaci siano stati testati e risultati non efficaci prima dell'impianto del pacemaker. Tutto questo è di fondamentale importanza perché, anche in considerazione della giovane età di buona parte dei pazienti affetti da sincope vasovagale ricorrente, la terapia con pacemaker è costosa e irreversibile. Il presente punto potrà essere risolto in due modi: sottoponendo all'impianto di pacemaker solo pazienti resistenti alla terapia farmacologica, oppure mediante uno studio che confronti l'efficacia del pacemaker con quella di un trattamento farmacologico.

Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è valutare se, nei pazienti con sincope vasovagale ricorrente, il trattamento con pace-

maker attivo ridurrà il numero dei pazienti con recidive sincopali e prolungherà il tempo alla prima recidiva sincopale rispetto al trattamento con pacemaker inattivo.

Disegno dello studio

Il disegno del presente trial clinico sarà costituito da uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. I pazienti che soddisferanno i criteri d'inclusione e d'esclusione saranno suddivisi in due gruppi in base al comportamento emodinamico durante la sincope tilt-indotta: *gruppo 1*, risposta asistolica; *gruppo 2*, risposta bradicardica o mista.²² I risultati ottenuti nei due gruppi saranno analizzati sia separatamente sia complessivamente.

Tutti i pazienti appartenenti ai due gruppi saranno sottoposti, secondo la terapia usuale della sincope vasovagale ricorrente e resistente al trattamento farmacologico, a impianto di un pacemaker bicamerale con funzione rate-drop response (RDR) e relativa diagnostica e randomizzati in doppio cieco a pacemaker attivo o a pacemaker inattivo. I pazienti saranno seguiti clinicamente fino alla fine del follow-up (minimo tre mesi), oppure sino alla prima ricorrenza sincopale.

Criteri d'inclusione. Saranno inclusi nello studio i pazienti che soddisferanno tutti i seguenti criteri: pazienti con sincope vasovagale e tilt testing positivo con risposta asistolica o bradicardica-mista;²² almeno 6 sincopi nell'arco della vita, di cui l'ultima entro 6 mesi dal momento dell'arruolamento; una ricorrenza sincopale entro 12 mesi da un tilt testing positivo; età maggiore di 18 anni.

Criteri d'esclusione. Saranno esclusi dallo studio i pazienti con le seguenti caratteristiche: sincopi di origine non vasovagale; sincopi da ipersensibilità del seno carotideo; infarto miocardico acuto recente (<6 mesi); insufficienza cardiaca severa (classe NYHA III o IV); anomalie della eccito-conduzione cardiaca con possibile indicazione al pacing (frequenza cardiaca a riposo <55 bpm, blocco di branca o blocco bifascicolare, PR >240 msec); malattie croniche non cardiache gravi (neoplasie terminali, malattie neurologiche, ecc.); pazienti già portatori di pacemaker; donne in gravidanza.

Definizioni. La *sincope* è definita come improvvisa e completa perdita della coscienza, associata a incapacità a mantenere il tono posturale, con recupero spontaneo.

La *pre-sincope* è definita come la comparsa del complesso sintomatologico tipico della sincope imminente (nausea, obnubilamento del visus, debolezza, sudorazione, capogiro), associato a perdita parziale del tono muscolare, senza perdita completa della coscienza.

Tilt testing. Il tilt testing sarà eseguito secondo il "protocollo italiano":²² 20 minuti a 60 gradi senza potenziamento farmacologico, seguiti da altri 15 minuti alla stessa inclinazione dopo somministrazione di 400 µg di TNT spray per via sublinguale. Una risposta positiva al tilt testing è definita come la comparsa di sincope associata a importante e repentina ipotensione e/o bradicardia e con riproduzione della sintomatologia spontanea del paziente.

Il momento preciso d'interruzione del test è la comparsa della sincope. Il test non deve essere interrotto prima per non sottovalutare la componente bradicardica e non deve essere prolungato oltre, per non sopravvalutare tale componente. Questo servirà a catalogare correttamente il tipo di risposta al tilt testing secondo la seguente classificazione:²² risposta asistolica, sviluppo di una asistolia >3 secondi; risposta bradicardica o mista, sviluppo di bradicardia <60 bpm senza asistolia, con riduzione della frequenza cardiaca rispetto al valore massimo raggiunto durante il test di almeno il 30%, con associata ipotensione marcata.

Randomizzazione. I pazienti, gli investigatori e il personale infermieristico che seguiranno i pazienti e completeranno le cartelle cliniche, saranno all'oscuro del tipo di programmazione dello stimolatore. In ogni ospedale partecipante allo studio vi sarà una sola persona che, dopo aver ricevuto dal Centro di Coordinamento informazioni a quale modo di stimolazione è stato randomizzato il paziente, programmerà il pacemaker durante tutta la durata dello studio. Un secondo investigatore si occuperà invece del follow-up clinico. La randomizzazione sarà centralizzata. Verranno fornite due tabelle di randomizzazione, una per i pazienti del gruppo 1 e una per i pazienti del gruppo 2.

Programmazione del pacemaker. Subito dopo l'impianto, i pazienti verranno randomizzati centralmente a *pacemaker attivo*, con programmazione in DDD con funzione RDR, oppure a *pacemaker inattivo*. Le funzioni diagnostiche automatiche saranno mantenute attive in entrambi i casi.

Pacemaker attivo. Il pacemaker sarà così programmato:

modo DDD-RDR; frequenza minima 60 bpm; AV delay lungo in modo da favorire l'attivazione ventricolare attraverso le normali vie di conduzione, con isteresi AV ON; parametri RDR con isteresi di rilevamento 200-400 ms, battiti di conferma 3, frequenza d'intervento 100 bpm, decelerazione della stimolazione media e recupero del ritmo spontaneo ON.

Pacemaker inattivo. Programmazione del device in modo ODO.

Funzione diagnostica del pacemaker. La diagnostica associata alla funzione RDR degli stimolatori consente di visualizzare il trend dei ritmi atriale e ventricolare precedente l'attivazione della funzione stessa. Le registrazioni di queste serie di marker saranno analizzate "in cieco" dal Comitato degli Investigatori assieme al diario clinico del paziente, al fine di valutare il ruolo della bradicardia nella fisiopatologia dell'evento sincopale, l'appropriatezza e l'efficacia degli interventi dello stimolatore. Queste registrazioni non saranno utilizzate per decidere se un evento clinico primario si è verificato o meno.

Altre terapie. Sarà vietato per tutta la durata dello studio l'impiego di farmaci per la prevenzione delle sincope vasovagali, quali β -bloccanti, α_1 -stimolanti, inibitori della serotonina, teofillina, scopolamina, cortisonici.

Follow-up. I pazienti saranno invitati a completare un diario clinico, registrando il numero, la gravità e l'orario degli eventi sincopali e pre-sincopali, le circostanze in cui tali eventi si sono verificati e gli eventuali traumi associati. I pazienti verranno valutati in ambulatorio ogni 3 mesi da un investigatore non a conoscenza del tipo di programmazione del pacemaker. Lo studio avrà la durata di 2 anni.

Analisi dei dati

End-point primario. L'evento clinico primario sarà la sincope, perché facilmente quantificabile e già utilizzata con successo in studi precedenti. I pazienti verranno valutati in ambulatorio entro 7 giorni dal singolo episodio di perdita di coscienza. La verifica dell'episodio sincopale sarà eseguita interrogando i pazienti ed eventuali testimoni sulla perdita completa o meno della coscienza, sulle modalità e sulle circostanze in cui l'evento è accaduto. I pazienti saranno altresì esa-

minati per valutare la presenza e la gravità di eventuali esiti traumatici. I parametri utilizzati per valutare l'end-point primario saranno il numero di pazienti che sperimenteranno una recidiva sincope durante il follow-up e il tempo alla prima ricorrenza sincope. Una volta raggiunto l'end-point primario il paziente terminerà lo studio.

End-point secondari. Gli end-point secondari dello studio saranno i seguenti: valore predittivo del tipo di risposta al tilt testing sulle recidive sincopali; valutazione delle modificazioni psicologiche e della qualità di vita prima e dopo l'impianto del pacemaker, mediante il questionario MMPI-2 e il questionario SF36; valutazione della storia naturale degli eventi bradicardici nei pazienti con sincopi vasovagali, mediante le funzioni diagnostiche del pacemaker; valutazione del numero di eventi pre-sincopali durante il follow-up.

Pazienti esaminati ma non arruolati. Ogni Centro partecipante alla sperimentazione registrerà il numero di pazienti esaminati per sincope ma non arruolati per lo studio. Questo registro conterrà i dati anagrafici e clinici dei pazienti esaminati e la ragione per la mancata partecipazione allo studio (non eleggibilità, rifiuto o altro).

Analisi statistica. L'end-point primario, cioè il tempo alla prima ricorrenza sincope, sarà analizzato attraverso le curve di Kaplan-Meier (log-rank test). Le differenze saranno esaminate per la significatività statistica mediante il t-test di Student, oppure con il test esatto di Fisher. Il valore di significatività accettato sarà $p < 0,05$.

Dimensione del campione. Nei pazienti con più di 6 sincopi e tilt testing positivo è previsto, in base ai dati di Raviele³ e di Sheldon,⁷ un rischio di recidiva sincope a un anno del 45-46%. Nei pazienti con numerose sincopi nell'anamnesi e una recidiva sincope dopo tilt testing positivo, il rischio di una seconda recidiva sincope a un anno è invece, in base ai dati di Malik,⁹ del 90% circa. Nei nostri pazienti noi ipotizziamo un rischio di recidiva sincope a un anno del 70%.

Noi stimiamo che l'impianto di un pacemaker in questi pazienti porti di per sé – come risultato di un effetto placebo – a una riduzione assoluta del rischio del 20%, pari a un rischio di recidiva sincope del 50% a un anno, nei pazienti randomizzati a pacemaker inattivo. I pazienti dello studio VPS²⁰ e dello studio VASIS pacemaker²¹ randomizzati a impianto di pacemaker hanno avuto, rispetto ai pazienti non impiantati, una

riduzione assoluta dell'incidenza di recidive sincopali rispettivamente dell'85 e del 100%, pari a un rischio di recidiva sincope a un anno del 20 e dello 0%, rispettivamente (in media del 10%). Sulla base di questi dati, nei nostri pazienti randomizzati a pacemaker attivo stimiamo per difetto una riduzione assoluta del rischio del 60%, il che corrisponde a un'incidenza di recidive sincopali a un anno del 10%, contro un'incidenza di recidive sincopali del 50% nei pazienti con pacemaker inattivo.

Il calcolo del campione per ciascun braccio è eseguito tramite la seguente formula statistica:

$$N = \frac{P_1(100 - P_1) + P_2(100 - P_2)}{(P_2 - P_1)^2} f(\alpha, \beta) = 22,31 \Rightarrow 25$$

Dove: N = dimensione del campione.

$P_1 = 50$.

$P_2 = 10$.

α = errore di tipo I = 0,05 = livello di significatività.

β = errore di tipo II = 0,1 = rischio di un risultato falso negativo.

$f(\alpha, \beta) = 10,5$.

Lo studio prevede l'arruolamento di almeno 25 pazienti per ciascun braccio. Globalmente lo studio deve arruolare 50 pazienti. Per quanto riguarda la composizione globale dei pazienti arruolati, si auspica di avere una ripartizione equa tra pazienti con risposta asistolica e pazienti con risposta mista.

Analisi ad interim. Un'analisi ad interim sull'efficacia dell'impianto del pacemaker sarà eseguita a circa 6 mesi dal primo arruolamento.

Appendice I: organizzazione dello studio

Lo studio sarà condotto in alcuni centri clinici italiani. Al fine di assicurare un ottimale svolgimento dello studio, saranno operativi 3 organismi fondamentali: lo Steering Committee, composto dagli investigatori principali; un Comitato di investigatori, che analizzerà le registrazioni dei marker sentiti dal pacemaker; un Comitato per la Sicurezza e l'Efficacia, composto da 3 esperti esterni allo studio.

Steering Committee: A. Raviele, F. Giada, Mestre-Venezia; R. Sutton, Londra (UK); P. Alboni, Cento (FE); M.

Brignole, Lavagna (GE); A. Del Rosso, Fucecchio (FI); E. Di Girolamo, Chieti; R. Luise, Pescara; C. Menozzi, Reggio Emilia.

Comitato degli Investigatori: A. Bartoletti, Antella (FI); E. Bertaglia, Mirano (VE); S. Orazi, Rieti; S. Delle Monache, Teramo.

Comitato per la Sicurezza e l'Efficacia: W.N. Kapoor (USA); D. Benditt (USA); E. Piccolo (Italia).

Appendice II: Centri partecipanti

Mestre-Venezia: A. Raviele, F. Giada, G. Gasparini. **Teramo:** G. Specca, L. Piccioni, S. Delle Monache. **Pescara:** R. Luise. **Popoli (PE):** A. Mobili. **Rieti:** S. Orazi. **Caserta:** F. Mascia, M. Viscusi; **Mirano (VE):** E. Bertaglia, A. Zanolco. **Portogruaro (VE):** R. Cazzin, A. Pasinato. **Camposampiero (PD):** R. Verlato. **Montebelluna (TV):** G. Neri. **Vicenza:** R. Ometto. **Fucecchio (FI):** A. Del Rosso; **Antella (FI):** A. Bartoletti. **Pescia (PT):** M. Gabbani, M. Lupetti. **Imperia:** G. Musso. **Lavagna (GE):** M. Brignole, F. Croci. **Chieti:** E. Di Girolamo. **Reggio Emilia:** C. Menozzi. **Cento (FE):** P. Alboni. **Carpi:** S. Ricci. **Pordenone:** F. Zardo, M. Brieda.

Bibliografia

1. Savage DD, Corwin L, McGee DL, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham study. *Stroke* 1985;16:626-629.
2. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982;73:15-23.
3. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, et al. Usefulness of Head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 1990;65:1322-1327.
4. Linzer M, Pontinen M, Gold DT, et al. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1037-1043.
5. Linzer M, Gold DT, Pontinen M, et al. Recurrent syncope as a chronic disease: Preliminary validation of disease-specific measure of functional impairment. *J Gen Int Med* 1994;9:181-186.
6. Rose S, Koshman ML, McDonald S, Sheldon RS. Health-related quality of life in patients with neuromediated syncope (Abstract). *Can J Cardiol* 1996;12:131E.
7. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, et al. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt table test in patients with syncope. *Circulation* 1996;93:973-981.
8. Natale A, Biehl M, Banks B, et al. Recurrence of neurocardiogenic syncope without pharmacologic interventions. *Am J Cardiol* 1996;77:1001-1003.
9. Malik P, Koshman ML, Sheldon R. Timing of first syncope recurrence predicts syncope frequency following a positive tilt table test. *J Am Coll Cardiol* 1977;29:1284-1289.
10. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of ethylephrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:65-69.
11. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992;70(3):339-342.
12. Morillo CA, Leicht JW, Yee R, Klein GJ. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(7):1843-1848.
13. Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al. Effect of ethylephrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal Syncope. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1999;99:1452-1457.
14. Ward CR, Grey JC, Gilroy JJ, Kenny RA. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;79:45-49.
15. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1227-1230.
16. Benditt DG, Petersen M, Lurie KG, et al. Cardiac pacing for the prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Intern Med* 1995;122:204-209.
17. Petersen MEV, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, et al. Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994;71:274-281.
18. Benditt DG, Sutton R, Gammage M, et al. and the Rate-drop Response Investigators. Clinical experience with Thera DR rate drop response pacing algorithm in carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. *PACE* 1997;20:832-839.
19. Sheldon R, Koshman ML, Wilson W, et al. Effect of dual chamber pacing with automatic rate-drop sensing on recurrent neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1998;81:158-162.
20. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *JACC* 1999;33:16-20.
21. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. A on behalf of the Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Dual-chamber pacing is efficacious in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study. *Circulation* 2000;102:294-299.
22. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. Gruppo di lavoro sulla Sincope, AIAC – Area Aritmie ANMCO. Tilt test potenziato con nitroglicerina orale nei pazienti con sincope inspiegata: “Il Protocollo Italiano”. *Ital Heart J* 2000;1:226-231.

Indirizzo per la corrispondenza

Antonio Raviele, MD
Ospedale Umberto I
Via Circonvallazione, 50
30174 Mestre-Venezia, Italy
Tel 041/260.72.01
Fax 041/260.72.35