

心臟節律器的新進展

廖瑀^{1,2} 陳儒逸^{1,2}

¹ 國立成功大學醫學院附設醫院 內科部心臟血管科

² 國立成功大學醫學院

摘要

人口高齡化是本世紀已開發或開發中國家人口變動的趨勢，其影響帶來心臟節律器的需求增加。過去 50 年間，將導線(lead)置於右心房及右心室的傳統心臟節律器(pacemaker)已大幅改善了心搏過緩病人的生活品質及預後。然而，傳統節律器置放的併發症及過多右心室起搏造成的心肌病變刺激了近年心臟節律器的新發展，尤以無導線的心臟節律器及生理性的心臟節律器發展最為耀眼。鑒往知來，本文整理了心臟節律器的發展史與新進展，以期能與世界醫學新知接軌，提供病患更好的治療。

關鍵詞：心臟節律器 (Cardiac pacemaker)
無導線心臟節律器 (Leadless pacemaker)
希氏束起搏 (His bundle pacing)
左束支起搏 (Left bundle branch pacing)

前言

人口高齡化，已是 21 世紀全球人口變動之趨勢。預期壽命以及共病症的增加，也為已發展或發展中國家帶來更多需要心臟節律器的病患¹。根據美國國家住院樣本 (National Inpatient Sample) 的分析，自 1993 年至 2009 年間，共有 290 萬美國人接受永久性心臟節律器置放 (增加率為 55.6%)，其中又以雙腔型心臟節律器 (DDD) 增加幅度最高²。而在台灣，全民健康保險每年平均能為 2000 至 4000 名有心臟節律器需求的國民提供治療^{3,4}。在這一百年間，心臟節律器的發展與其需求的成長並進，尤以降低併發症、生理性的心臟節律器以及治療心衰竭為目標⁵。因此，本文整理了近年心臟節律器的

新進展，包含相關臨床研究、數據統計及處置建議，以期能接軌世界醫學新知，提供病患更好的治療。

心臟節律器的發展簡史

心臟節律器的發想，一般認為起源於二十世紀初。在此之前，對於心臟驟停的患者，多半施予物理性的刺激或心臟內藥物注射。西元 1932 年，Hyman 醫師提出若能為已停止的心臟提供一有節律性的刺激，能引導出後續正常心律的恢復⁶。然而其發想與設計並未為普世接受與重視。二戰之後，Zoll 醫師發明了經皮體外心臟節律器，並成功的讓一名患者度過心室停止跳動的危險。其發明仍沿用至今，為患者提供暫時性的心律起搏⁷。與此同時，心臟外科手

術的蓬勃發展也帶來心臟節律器發展的黃金時代。在當時，接受先天性心臟病手術的患者，術後約有 10% 的病人發生傳導系統 (conduction system) 的受損及房室阻斷。為此 Lillehei 醫師設計了一特殊導線，成功地將心肌與體外刺激器連結了起來。其後更將電源改成電池的設計，保證了電源的提供，亦成為著名節律器公司美敦力 (Medtronic) 的前身⁸。1958 年，首次的體內心臟節律器植入發生於瑞典。Rune Elmqvist 及 Ake Senning 為一名因完全房室傳導阻斷而反覆暈厥的患者植入心外膜節律器。終其一生此病患一共接受了 26 次節律器置換手術，並且享年高達 86 歲⁸。

其後，心臟節律器的發展致力於導線、植入技術 (transvenous)、電池科技 (電量更為持久、體積更小、更多軟體功能) 的改良，並逐漸形成現代成熟心臟節律器的雛形。然而，併發症的發生也逐漸被重視：如導線斷裂、感染以及心衰竭等等，也成為這個世代心臟節律器持續進步的原動力。

傳統心臟節律器的短處

不容置疑地，以導線及電池結合之傳統心臟節律器大幅改善了心搏過緩病人的生活品質及預後，但其可能的併發症與負面影響卻也不容忽視。說明如下：

一、植入傳統心臟節律器可能的併發症

整體而言，因植入傳統心臟節律器手術本身而發生的併發症，機率約在 1%-6% 之間。根據其發生的時間可分為早期、中期及晚期⁹。早期的併發症如氣胸、血胸、導線錯置、傷口血腫、心臟穿孔及心包填塞。中期則有導線脫落、傷口癒合不佳或感染、導線引起的靜脈血栓或狹窄，以及因導線而造成的三尖瓣逆流。晚期的併發症則包括導線斷裂、傷口癒合不佳或感染及心內膜炎等等。

二、傳統心臟節律器可能的負面影響

傳統心臟節律器將心室導線置於右心室。電訊的傳遞將繞過希氏束 - 柏金氏纖維系統

(His-Purkinje system)，造成左心室收縮的延遲而產生左右心室收縮的不同步 (dyssynchrony)。長此以往，電傳導及機械性收縮的不同步 (electrical and mechanical dyssynchrony) 將造成心室重塑 (remodeling)。根據多項臨床研究，過多的右心室起搏 ($\geq 40\%$) 將提高因心衰竭住院、心房顫動以及左心室功能不良的風險¹⁰⁻¹²。當傳統 pacemaker 造成心臟衰竭時，可施予心臟再同步化治療 (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT)。CRT 係指額外置放一導線至冠狀竇 (coronary sinus) 的靜脈分支內，此導線將與右心室導線同步地將左右心室刺激收縮。臨床試驗證實將傳統節律器升級成 CRT-P 能扭轉因右心室起搏造成的心肌病變 (pacing-induced cardiomyopathy)¹³。進一步地，對於心衰竭合併左束支阻斷的病人，多項大型臨床隨機研究更指出 CRT 能改善心衰竭病人的紐約心臟學會心臟功能分級 (NYHA functional class)、因心衰竭住院率以及死亡率¹⁴。2019 年中華民國心臟學會心衰竭更新指引中，建議針對上述兩族群的病人給予 CRT 的治療¹⁵。然而，CRT 卻仍不如我們想像中的完美。臨床上約有三成左右的病人，CRT 的治療並未能達到理想效果 (Non-responder)。其可能的原因包括不足的不同步心室起搏 (biventricular pacing)、缺血性心肌病變與心肌癥痕以及無適當的冠狀竇靜脈分支以供導線置入等等¹⁶。

因此，為降低導線置入的併發症，提供更有效率、更加生理性的心臟起搏，心臟節律器有了近年的新發展。

心臟節律器的新發展 (圖一)

一、無導線心臟節律器 (Leadless cardiac pacemaker)

無導線心臟節律器打破以往傳統節律器的框架，將節律器的設計濃縮在一膠囊狀的裝置內，擁有沒有導線、無須製作心臟節律器囊袋 (Pocket) 的優勢。市面上原有亞培 (Abbott) 公司的 NanostimTM 以及美敦力 (Medtronic) 公司的 MicraTM 兩種商品，但前者因為電池問題而暫時退出市場。兩者調節心律的模式皆

屬 VVIR，提供右心室電訊號感應、起搏並能隨著運動需求而調整心率。在 LEADLESS II trial (Nanostim™) 及 Micra™ 的臨床試驗中，兩套系統皆表現出極高的成功植入率 (95.8% & 99.2%) 以及在術後第六個月時穩定的節律閾值 (Threshold)^{17,18}。一項研究比較了 718 位接受無導線心臟節律器及 1436 位傳統節律器的病患發現，接受無導線心臟節律器的患者有較低的短期 (5.8% vs 9.4%) 及中期 (0.56% vs 4.9%) 併發症，但有較高的機率產生心包膜積液。其中，併發症的降低主要來自於減少因放置導線、節律器囊袋的併發症以及感染症的發生¹⁹。

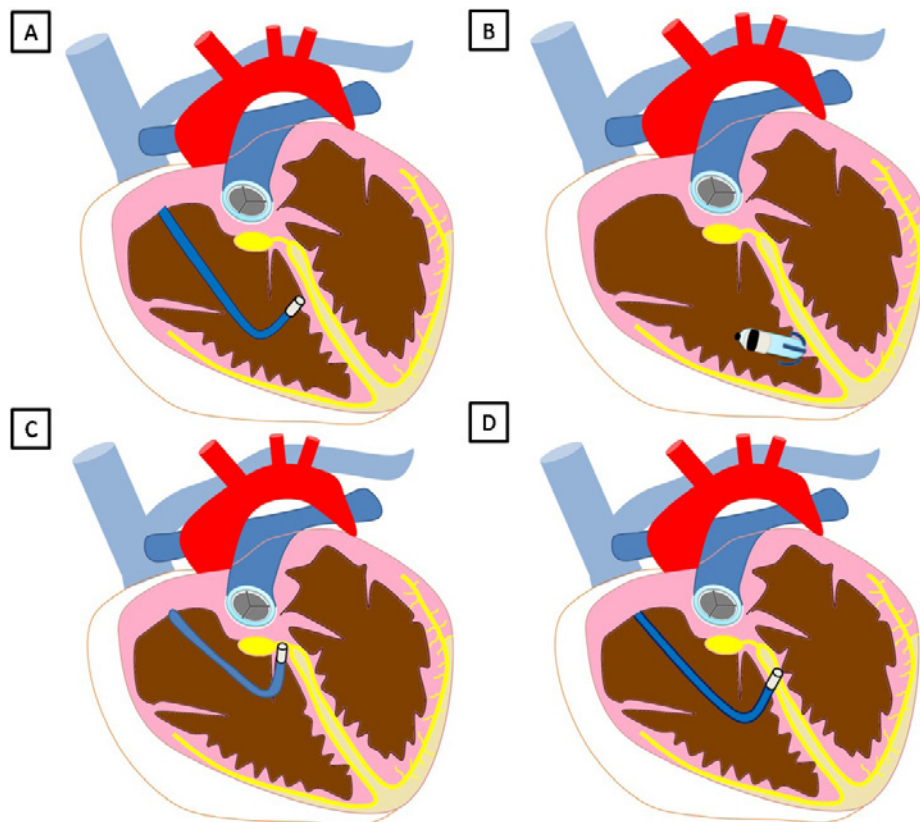
無導線心臟節律器 VVI(R) 的節律模式，使其只能適用於永久性心房顫動合併心搏過緩的病人。事實上，房室的同步 (AV synchrony) 對於有節律器需求的病患極為重要。對於完全房室傳導阻斷患者，無導線心臟節律器的 VVI(R) 模式會導致心房心室不協調收縮，造成如心臟衰

竭的症狀出現。研究亦顯示 VVI(R) 節律器的市占率正逐漸降低²⁰。為此，美敦力 (Medtronic) 公司的 Micra™ 做出了改進。藉由內建的三軸加速度感測器 (Accelerometer)，Micra™ 能定義心房的收縮與房室的間隔 (AV interval)，進而完成房室的同步收縮 (VDD mode)。前瞻性研究顯示，升級後的 Micra™ 能提昇房室的同步率達 89.2%^{21,22}。

無導線心臟節律器對於容易感染以及無合適靜脈置入導線的病人是一大福音。對於放置後若發生節律器脫落以及電池耗盡的處置也尚需經驗的累積。在未來，我們更期待能有雙腔室無導線心臟節律器的設計，使得節律器的發展真正迎來脫離導線的時代²³。

二、希氏束起搏節律器 (His bundle pacing, HBP)

理想狀態下，節律器的電刺激應連結心臟的傳導系統，以模擬正常電氣活動的傳遞，是



圖一：心臟節律器的新進展。

(A) 傳統節律器；(B) 無導線節律器；(C) 希氏束起搏節律器；(D) 左束支起搏節律器。

為生理性的心臟起搏。這樣的概念並非現今才有。1967年，Scherlag 等人在動物實驗上證實了希氏束起搏能產生與竇性心率相似的 QRS 型態、波幅、週期以及血液動力學的變化²⁴。33年後，這樣的構想在人類身上實現。Pramod Deshmukh 等人為 12 名慢性心房顫動的病人實行房室結電燒與希氏束起搏節律器裝置手術，並發現這樣的術式能降低心室的擴張以及帶來心臟收縮功能的進步²⁵。希氏束起搏能實現的關鍵，在於希氏束纖維特殊的縱向解離結構 (longitudinal dissociation)²⁶。意即，藉由膠原纖維彼此間隔的希氏束纖維將專注於縱向、快速的電氣傳導而非水平向的傳導。據此，若傳導阻滯發生於近端的希氏束，將電極刺激置於阻滯處的遠端便能延續電氣的傳導至左、右束支 (left and right bundle branch)，產生左右心室的同步收縮。臨床研究證實，相比於右心室起搏率大於 20% 的病人，接受希氏束起搏節律器病人有較低的全因死亡率、因心衰竭住院及升級為雙心室節律器 (biventricular pacing) 之綜合臨床成果²⁷。近十年內的技術進步，使得放置希氏束起搏節律器難度門檻得以降低。由美敦力公司設計的特殊導極與載具系統 (SelectSecure™ Model 3830 lead and sheath) 能提高放置希氏束起搏節律器的效率²⁸。在具經驗與技術的醫療

中心，與放置傳統心臟節律器相比，放置希氏束起搏節律器的成功率可達 80% 以上，且僅有稍長的輻射暴露與整體手術時間^{27,29,30}。除了美敦力公司外，百多力公司 (BIOTRONIK) 也跟進希氏束起搏節律器的開發。其 Selectra 3D 系統與 Solia S 導線已於數家醫學中心取得初步的經驗，相信未來能提供臨床醫師更多的選擇³¹。

根據嚴謹的定義³²(表一)，希氏束起搏節律器的運作型態可分為兩種，即選擇性希氏束起搏 (Selective His bundle pacing, S-HBP) 與非選擇性希氏束起搏 (Non-selective His bundle pacing, NS-HBP)。S-HBP 係指電刺激僅影響希氏束本身，於心電圖上產生一與未起搏前相同或更窄 (當病人自傳導系統阻滯或束枝阻斷恢復時) 的 QRS 型態；而 NS-HBP 中，電刺激將影響希氏束本身及其周圍的心肌細胞。於心電圖上，QRS 的型態將為希氏束傳導與心肌傳導的融合 (fusion)，於 QRS 前呈現一個類似預激化 (pre-excitation) 的假性 δ 波 (pseudo-delta wave)。選擇性希氏束起搏是否優於非選擇性希氏束起搏仍是待解的議題。由於希氏束的快速傳導，即便是在非選擇性希氏束起搏中，絕大多數的心室細胞仍是經由希氏束激活，因而被認為能有不亞於前者的臨床益處。Lustgarten 等人的個案研究發現，左心室側壁能被提早激活的時間

表一：比較選擇性與非選擇性希氏束起搏心臟節律器 adapted from Vijayaraman et al.³²

病人傳導系統	正常 QRS	希氏束、柏金氏纖維傳導阻滯 (束支傳導阻滯 BBB)	
		QRS 起搏後正常化	QRS 無正常化
S-HBP	<ol style="list-style-type: none"> 起搏尖刺波至 QRS 間隔與 H-QRS 相同，且其間有明顯的等電位線 心內電圖呈現獨立的心室訊號 起搏 QRS 型態與原先相同 單一的希氏束起搏閾值 	<ol style="list-style-type: none"> 起搏尖刺波至 QRS 間隔 \leq H-QRS，且其間有明顯的等電位線 心內電圖呈現獨立的心室訊號 起搏 QRS 寬度小於原先 QRS 有兩個互異的起搏閾值 (分別為希氏束起搏合併束支傳導正常化與束支傳導阻滯) 閾值 	<ol style="list-style-type: none"> 起搏尖刺波至 QRS 間隔 \leq 或 $>$ H-QRS，且其間有明顯的等電位線 心內電圖呈現獨立的心室訊號 起搏 QRS 型態與原先相同 單一的希氏束起搏閾值 (希氏束起搏合併束支傳導阻滯)
NS-HBP	<ol style="list-style-type: none"> 起搏尖刺波至 QRS 間隔小於 H-QRS。其間可以有或無假性 δ 波 心內電圖呈現由電刺激直接起搏之心室訊號 起搏 QRS 寬度較原先為寬 有兩個互異的起搏閾值 (分別為右心室與希氏束起搏閾值) 	<ol style="list-style-type: none"> 起搏尖刺波至 QRS 間隔小於 H-QRS。其間可以有或無假性 δ 波 心內電圖呈現由電刺激直接起搏之心室訊號 起搏 QRS 寬度 \leq 原先 QRS 有三個互異的起搏閾值 (分別為右心室起搏、希氏束起搏合併束支傳導正常化與束支傳導阻滯閾值) 	<ol style="list-style-type: none"> 起搏尖刺波至 QRS 間隔小於 H-QRS。其間可以有或無假性 δ 波 心內電圖呈現由電刺激直接起搏之心室訊號 起搏 QRS 寬度較原先為寬 有兩個互異的起搏閾值 (分別為右心室與希氏束起搏合併束支傳導阻滯閾值)

於兩種希氏束起搏中相同³³。另一項心臟磁振造影研究也顯示兩種希氏束起搏皆能改善心室的不同步收縮³⁴。Dominik Beer 等人於觀察性研究中，比較兩者 (NS-HBP, n=232; S-HBP, n=118) 於全因死亡率 (all-cause mortality) 及因心衰竭住院之綜合臨床成果，兩者於主要臨床試驗終點的比較並無統計學上的顯著差異³⁵。

目前，希氏束起搏節律器的臨床運用主要有三³⁶：

一、房室阻斷病人合併左心室功能不佳 (LVEF 36~50%)，並預期右心室起搏率大於 40%。

二、作為心房顫動病人接受房室結電燒阻斷術後的節律器選擇³⁷。

三、作為 CRT 無法放置冠狀竇導線的替代方案。

對於無法置放 CRT 的心衰竭病患，小型研究發現 HBP 可以縮短 QRS 間隔、改善心衰竭症狀或左心室射出分率³⁸。而關於 CRT 與 HBP 的直接比較，目前尚缺乏大型的隨機對照試驗。Lustgarten 等人首先於 21 位病人身上進行 CRT 與 HBP 的交叉試驗 (crossover test)，於一年的追蹤後，兩種治療於心衰竭症狀與左心室射出分率的改善相當³³。2019 年，His Bundle Pacing vs. Coronary Sinus Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy (His-SYNC) trial^{39,40} 是第一項由研究者發起、多中心臨床隨機試驗以比較兩者的臨床效益。在這項研究中共收納了 41 位適合 CRT 的心衰竭病人並將其隨機分為 HBP 與 CRT 兩組治療。為了能達到有效的治療，有高比例 (大於 1/3) 的病人發生換組 (crossover) 的現象。在試驗終點的分析中，不論是以治療意向分析法 (intention to treat) 或是符

合計劃族群分析 (Per protocol)，皆顯示 HBP 能有較窄的 QRS 間隔以及改善更多的左心室射出分率。可惜的是兩者仍未達到有意義的統計差異。

最後，希氏束起搏系統也仍然有進步的空間，包括導線與電池的改良以維持更穩定的訊號感應、降低起搏閾值以及功能設定⁴¹。不論如何，對於生理性的心臟起搏，HBP 已開展了一片新天地。然其是否能取代 CRT 作為合適病人的第一線治療，我們仍需要大型的隨機分派研究提供更有力的證據。

三、左束支起搏 (Left bundle branch pacing, LBBP)

左束支起搏 (LBBP) 是將心室電極刺激置放於左束支的一種節律器系統，同樣為一種符合生理性的心臟起搏，避免了過多右心室起搏續發的心臟衰竭。在生理結構上，希氏束自膜性心房中隔穿出後，於其下方 10mm 處發散出左、右束支。相比於比較狹窄的希氏束，扇狀發散的左束支結構提供了術者更寬廣的空間安置起搏的導線⁴²。藉由 Medtronic 3830 SelectSecureTM pacing lead 系統，螺旋狀的導極於希氏束下方 1.0 至 1.5cm 處，由心室中膈的右側逐漸鎖入固定於左束支的位置⁴³。術前心臟超音波或磁振造影對於心室中膈的評估，以及術中希氏束的定位都對左束支導極的置入有相當的幫助。導極的成功置入與否，需以體表及心內心電圖 (intra-cardiac electrogram) 加以確認⁴²(表二)，包括：(一) 體表 V1 導極呈現正常或右束支傳導阻滯 (RBBB)；(二) 左束支訊號 (LBB potential) 至心室訊號 20-35 毫秒；(三) 輸出電壓逐漸遞減，呈現自選擇性左束支起搏

表二：左束支起搏心臟節律器的閾值測試⁴²

	心內電圖變化	體表心電圖	起搏尖刺波至 QRS 尖峰時間 (pLVAT) 變化
S-LBBP	起搏尖刺波至 QRS 間隔與 LB-QRS 相同，且其間有明顯的等電位線	導極 V1 呈現 rsR'	自 NS-LBBP 轉換至 S-LBBP，pLVAT 保持不變
NS-LBBP	1. 起搏尖刺波至 QRS 間有假性 δ 波 2. 心內電圖呈現由電刺激直接起搏之心室訊號	導極 V1 呈現 qR	自左心室中膈起搏 (LV septal pacing) 轉換至 NS-LBBP，pLVAT 時間縮短

(Selective left bundle branch pacing, S-LBBP) 至非選擇性左束支起搏 (Non-selective left bundle branch pacing, NS-LBBP) 的轉換；(四) 體表 V5 或 V6 導極，起搏尖刺波至 QRS 尖峰 (Peak LV activation time) 的間隔小於 80 毫秒。在具經驗的醫學中心，左束支起搏的成功置入率可達 80% 以上。關於 LBBP 的臨床效益，能從小型的病例研究窺知一二。前瞻性研究顯示 LBBP 能縮短 QRS 間隔、減少收縮末期左心室容積 (LV end systolic volume)，改善左心室射出分率及心衰竭症狀⁴⁴⁻⁴⁷。相比於 HBP，另一項病例回溯研究顯示 LBBP 能改善相同程度的左心室射出分率及心衰竭症狀，但有更好的 R 波振幅 (Amplitude) 及更低且穩定的起搏閾值⁴⁸。

左束支起搏的安全性有待大型的研究加以驗證。血栓形成、心室中膈穿孔、中隔動脈及右束支損傷是左束支起搏可能的併發症⁴²。儘管問世僅數年，其潛在的優勢 (如穩定且低的閾值) 與未來的發展值得我們期待。

結語

無疑地，心臟節律器的發展已來到一個新的分水嶺。保障最低心率只是基本要求，無導線心臟節律器的發明能為合適的病人族群提供額外的選擇。隨著臨床證據的增加，生理性起搏帶來的益處現今已不容忽視。相信隨著知識與植入技術的進步與推廣，在不久的將來，心臟節律器的生態將是全新的面貌。

參考文獻

- Bradshaw PJ, Stobie P, Knuijan MW, et al. Trends in the incidence and prevalence of cardiac pacemaker insertions in an ageing population. *Open heart*. 2014; ed2014:e000177.
- Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009: Increasing complexity of patients and procedures. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1540-5.
- Lin YS, Chen TH, Hung SP, et al. Impact of pacemaker lead characteristics on pacemaker related infection and heart perforation: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0128320.
- Wu VC, Chang SH, Kuo CF, et al. Suicide death rates in patients with cardiovascular diseases - A 15-year nationwide cohort study in Taiwan. *J Affect Disord* 2018;238:187-93.
- Verma N, Knight BP. Update in cardiac pacing. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2019;8:228-33.
- Hyman AS. Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy: II. experimental use of an artificial pacemaker. *Arch Intern Med* 1932;50:283-305.
- Zoll PM. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *N Engl J Med* 1952;247:768-71.
- Aquilina O. A brief history of cardiac pacing. *Images Paediatr Cardiol* 2006;8:17-81.
- Mulpuru SK, Madhavan M, McLeod CJ, et al. Cardiac pacemakers: Function, troubleshooting, and management: Part 1 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:189-210.
- Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-7.
- Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014;11:1619-25.
- Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm* 2016;13:2272-8.
- Khurshid S, Obeng-Gyimah E, Supple GE, et al. Reversal of pacing-induced cardiomyopathy following cardiac resynchronization therapy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:168-77.
- Jaffe LM, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy: History, present status, and future directions. *Ochsner J* 2014;14:596-607.
- Wang CC, Wu CK, Tsai ML, et al. 2019 Focused update of the guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of heart failure. *Acta Cardiol Sin* 2019;35:244-83.
- Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: Implant and follow-up recommendations and management. *Europace* 2012;14:1236-86.
- Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al. A leadless intracardiac transcatheter pacing system. *N Engl J Med* 2015;374:533-41.
- Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, et al. Percutaneous implantation of an entirely intracardiac leadless pacemaker. *N Engl J Med* 2015;373:1125-35.
- Cantillon DJ, Dukkupati SR, Ip JH, et al. Comparative study of acute and mid-term complications with leadless and transvenous cardiac pacemakers. *Heart Rhythm* 2018;15:1023-30.
- Greenspon AJ, Patel J, Lau E, et al. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States 1993-2009: Increasing complexity of patients and procedures. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(16): 1540-5.
- Chinitz L, Ritter P, Khelae SK, et al. Accelerometer-based atrioventricular synchronous pacing with a ventricular leadless pacemaker: Results from the Micra atrioventricular feasibility studies. *Heart Rhythm* 2018;15:1363-71.
- Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, et al. Atrioventricular

- synchronous pacing using a leadless ventricular pacemaker: Results from the MARVEL 2 study. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:94-106.
23. Bhatia N, El-Chami M. Leadless pacemakers: A contemporary review. *J Geriatr Cardiol* 2018;15:249-53.
 24. Scherlag BJ, Kosowsky BD, Damato AN. A technique for ventricular pacing from the His bundle of the intact heart. *J Appl Physiol* 1967;22:584-7.
 25. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, et al. Direct His-bundle pacing: A novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000;101:869-77.
 26. Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. *Circulation* 1977;56:996-1006.
 27. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2319-30.
 28. Gammage MD, Lieberman RA, Yee R, et al. Multi-center clinical experience with a lumenless, catheter-delivered, bipolar, permanent pacemaker lead: Implant safety and electrical performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:858-65.
 29. Sharma PS, Dandamudi G, Naperkowski A, et al. Permanent His-bundle pacing is feasible, safe, and superior to right ventricular pacing in routine clinical practice. *Heart Rhythm* 2015;12:305-12.
 30. Huang W, Su L, Wu S, et al. Benefits of permanent His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
 31. Marcantoni L, Zuin M, Baracca E, et al. Implantation technique of His bundle pacing. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2020;31:111-6.
 32. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm* 2018;15:460-8.
 33. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: A crossover design comparison. *Heart Rhythm* 2015;12:1548-57.
 34. Zhang J, Guo J, Hou X, et al. Comparison of the effects of selective and non-selective His bundle pacing on cardiac electrical and mechanical synchrony. *Europace* 2018;20:1010-7.
 35. Beer D, Sharma PS, Subzposh FA, et al. Clinical outcomes of selective versus nonselective His bundle pacing. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:766-74.
 36. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and conduction delay: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2019;140:e382-e482.
 37. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace* 2017;19:iv10-iv6.
 38. Ajijola OA, Upadhyay GA, Macias C, et al. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: Initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Heart Rhythm* 2017;14:1353-61.
 39. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: A secondary analysis of the His-SYNC Pilot Trial. *Heart Rhythm* 2019;16:1797-807.
 40. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. His corrective pacing or biventricular pacing for cardiac resynchronization in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:157-9.
 41. Subzposh FA, Vijayaraman P. Long-term results of His bundle pacing. *Card Electrophysiol Clin* 2018;10:537-42.
 42. Ponnusamy SS, Arora V, Namboodiri N, et al. Left bundle branch pacing: A comprehensive review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:2462-73.
 43. Padala SK, Ellenbogen KA. Left bundle branch pacing is the best approach to physiological pacing. *Heart Rhythm O2* 2020;1:59-67.
 44. Huang W, Wu S, Vijayaraman P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy using left bundle branch pacing. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:849-58.
 45. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A, et al. Prospective evaluation of feasibility and electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm* 2019;16:1774-82.
 46. Chen K, Li Y, Dai Y, et al. Comparison of electrocardiogram characteristics and pacing parameters between left bundle branch pacing and right ventricular pacing in patients receiving pacemaker therapy. *Europace* 2019;21:673-80.
 47. Li Y, Chen K, Dai Y, et al. Left bundle branch pacing for symptomatic bradycardia: Implant success rate, safety, and pacing characteristics. *Heart Rhythm* 2019;16:1758-65.
 48. Wu S, Su L, Vijayaraman P, et al. Left bundle branch pacing for cardiac resynchronization therapy: Nonrandomized on-treatment comparison with His bundle pacing and biventricular pacing. *Can J Cardiol* 2020;37(2):319-28.

New Era of Cardiac Pacemaker

Yu Liao^{1,2}, and Ju-Yi Chen^{1,2}

*¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital;*

²College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan

The world population is aging in developed and developing countries, which drives the increasing demand in cardiac pacemaker. In the past fifty years, traditional cardiac pacemakers with leads in right atrium and ventricle significantly improved the quality of life and prognosis of patients with bradycardia. Nevertheless, complications and pacemaker-induced cardiomyopathy promoted the advancement in recent years, especially the birth of leadless pacemaker and physiological pacing system. In this article, we summarized the history and progress of cardiac pacemaker, in order to update the knowledge and provide better treatment option for patients. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 1-8)