

Stimulací indukovaná kardiomyopatie

(Pacing-induced cardiomyopathy)

Roland Oravský, Andrej Nagy

I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 27. 6. 2024

Přijat: 18. 7. 2024

Dostupný online: 21. 11. 2024

Klíčová slova:

Srdeční resynchronizační léčba

Stimulace

Stimulace převodního systému

Stimulací indukovaná

kardiomyopatie

SOUHRN

Stimulací indukovaná kardiomyopatie (pacing-induced cardiomyopathy, PICM) nemá mezinárodně akceptovanou definici, obecně se ale pod tímto pojmem rozumí srdeční selhání s ejekční frakcí levé komory $< 50\%$ a současně její redukce $\geq 10\%$ po implantaci kardiostimulátoru bez jiné příčiny. Jedná se o komplikaci konvenční kardiostimulace, která je asociovaná s vyšší mortalitou z kardiovaskulárních příčin a ze všech příčin a častější nutností hospitalizací. Podíl komorové stimulace, který zvyšuje riziko vzniku PICM, je $> 20\%$, nelze ale říct, že je nižší podíl bezpečný nebo že vyšší jednoznačně škodí. Už při indikaci k trvalé kardiostimulaci je nutné identifikovat pacienty s vyšším rizikem vzniku PICM a nabídnout jiné, (zatím) alternativní metody stimulace. U pacientů s konvenční kardiostimulací je nutné optimalizovat programaci k potlačení nežádoucí komorové stimulace s cílem co nejvíce snížit riziko vzniku PICM. V případě již rozvinutého PICM přichází v úvahu upgrade na srdeční resynchronizační léčbu (CRT) nebo na stimulaci převodního systému (CSP), přičemž je vhodné výkon provést s co nejkratším časovým odstupem od rozpoznání PICM.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Pacing-induced cardiomyopathy (PICM) does not have an internationally accepted definition. In general, the term refers to the heart failure with a left ventricular EF below 50% and its reduction $\geq 10\%$ after implantation of a pacemaker without known cause. It is a complication of a conventional cardiac pacing, which is associated with a higher cardiovascular and all-cause mortality and more frequent hospital admissions. The pacing burden that increases the risk of PICM is $> 20\%$. On the other hand, it cannot be said that a lower pacing burden is safe or that a higher pacing burden is clearly harmful. It is necessary to identify patients with a higher risk of developing PICM before the implantation of a pacemaker and offer other (for now) alternative methods of pacing. In patients with a conventional cardiac pacing, it is necessary to optimize the programming to suppress unwanted ventricular pacing with the aim of reducing the risk of PICM as much as possible. In the case of an already developed PICM, an upgrade to a CRT or a CSP should be considered. If indicated it is recommended to perform the upgrade without unnecessary delay after the recognition of the PICM.

Keywords:

Cardiac pacing

Cardiac resynchronization therapy

Conduction system pacing

Pacing induced cardiomyopathy

Úvod, definice

Stimulací indukovaná kardiomyopatie (pacing induced cardiomyopathy, PICM) nemá mezinárodně akceptovanou definici, obecně se ale pod tímto pojmem rozumí srdeční selhání s ejekční frakcí levé komory (EF LK) $< 50\%$ a současně její redukce $\geq 10\%$ po implantaci kardiostimulátoru bez jiné příčiny.

PICM je komplikace trvalé kardiostimulace, která je asociovaná s vyšší mortalitou z kardiovaskulárních a ze všech příčin a častější nutností hospitalizací. Negativní efekt

konvenční komorové stimulace potvrdila i řada studií. Studie MOST, která sledovala pacienty se sick sinus syndromem, ukázala, že riziko hospitalizace pro srdeční selhání stoupá o 20 % při 10% nárůstu pravokomorové stimulace. Podíl komorové stimulace $\geq 40\%$ zvyšuje riziko hospitalizace pro srdečního selhání 2,5násobně.¹ Podobné závěry přinesla i studie DAVID, která sledovala pacienty s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem (ICD) v režimu DDD a VVI a EF $\leq 40\%$, bez indikace k trvalé kardiostimulaci. Režim DDD 70/min představoval vyšší riziko úmrtí z jakékoli příčiny a hospitalizaci pro srdeční selhání, ve srovnání

Adresa pro korespondenci: MUDr. Roland Oravský, I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 602 00 Brno, Česká republika, e-mail: roland.oravsky@fnusa.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.054

s backup režimem VVI 40/min.² Jako signifikantní pravokomorová stimulace se obecně rozumí podíl komorové stimulace > 20 %. Daný limit podporují observační data, na druhé straně nelze říct, že nižší procento komorové stimulace je bezpečné nebo že vyšší jednoznačně škodí.

Epidemiologie a rizikové faktory

Studie ukazují prevalenci PICM kolem 9 % v prvním roce po implantaci. Riziko vzniku PICM dále stoupá v čase, během 3–4 let je až 10–20 %. Prevalence se ale značně liší vzhledem k použitým diagnostickým kritériím.^{3,4} Riziko vzniku PICM je podceněno, protože studie často používají jen absolutní hodnotu EF, a ne numerický rozdíl od bazální hodnoty. V případě, že použijeme definici poklesu EF ≥ 10 % bez ohledu na výchozí EF, pak až u 39 % pacientů se během průměrně 3,5 roku rozvine PICM.⁵ Probíhající randomizovaná studie PHYSPAVB, zkoumající vznik PICM u konvenční pravokomorové stimulace a CSP, by nám měla poprvé přinést přesná data o incidenci PICM. Studie by měla být dokončena v roce 2026. Prediktory vzniku PICM jsou vyšší věk, mužské pohlaví, nativní QRS nad 115 ms nebo blokáda levého Tawarova raménka (LBBB), fibrilace síní v anamnéze, snížená EF LK, vysoký podíl komorové stimulace (> 20 %), stimulovaný QRS ≥ 150 ms.⁴

Na druhé straně nelze automaticky předpokládat, že vysoké procento konvenční komorové stimulace bude zcela jistě vést k poškození systolické funkce levé komory. Mnoho pacientů, i zcela dependentních na kardiostimulaci, toleruje pravokomorovou stimulaci léta bez zjevného negativního vlivu. Příkladem je Arne Larsson, první člověk, kterému byl implantován kardiostimulátor 8. října 1958 v Stockholmu z důvodu kompletní atrio-ventrikulární blokády. Během života vystřídal celkem 26 kardiostimulátorů a zemřel v roce 2001, ve věku 86 let na malignitu. Negativní efekt chronické pravokomorové stimulace se u něj nikdy neprojevil.

Patofyziologie

Přesný patofyziologický mechanismus vzniku PICM není jasný. Apikální pravokomorová stimulace vede k opoždě-

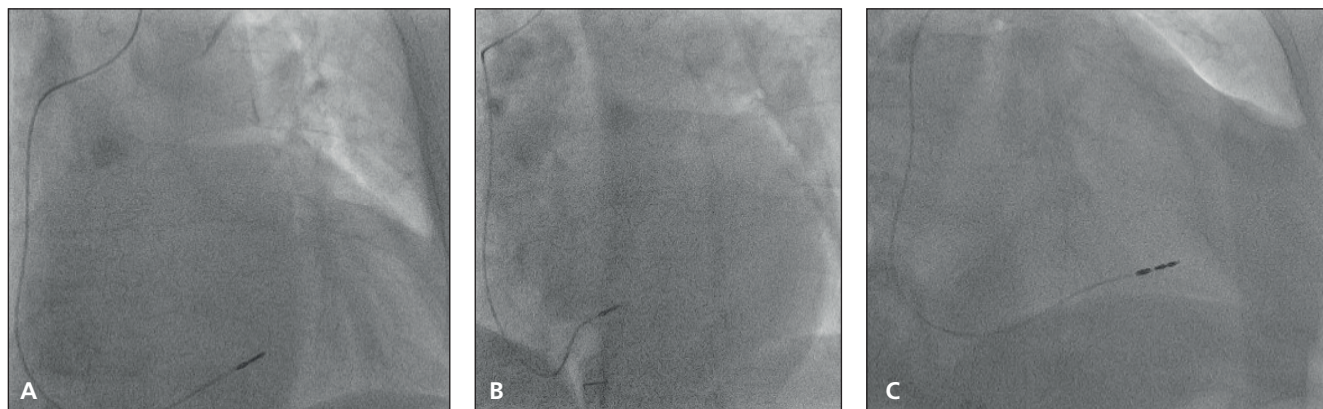
né a asynchronní elektrické aktivaci a mechanické kontrakci levé komory, k snížení myokardiální práce, redukcí longitudinálního strainu, redukcí dP/dT a EF LK. Efekt je horší u preexistující dysfunkce LK.^{6,7} Dále může narušit i diastolickou funkci redukcí diastolického plnicího času.⁸

Vliv pozice komorové elektrody na vznik PICM

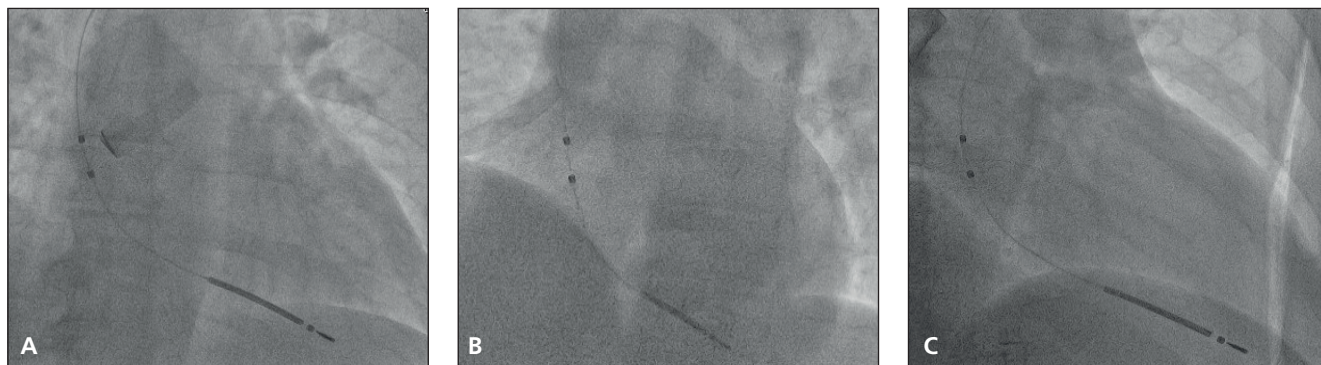
V případě konvenční stimulace pravé komory se již léta diskutuje o optimální pozici stimulační elektrody. Historicky se za tradiční pozici pravokomorové elektrody považoval hrot srdce. Podle průzkumu European Heart Rhythm Association (EHRA) z roku 2013 polovina implantačních center preferovala právě apikální pozici elektrody.⁹ Apikální pozice je technicky nenáročná a pro trabekulizaci endokardu umožňuje i pasivní fixaci elektrody. Chronická pravokomorová apikální stimulace může vést k intra- a interventrikulární dyssynchronii. Výsledkem mohou být již zmíněné negativní hemodynamické změny jako pokles srdečního výdeje, zvýšená spotřeba kyslíku a alterace neurohumorálních a elektrofyziologických drah. Proto se hledaly alternativní, vhodnější pozice pravokomorové elektrody. Studie, které zkoumaly non-apikální pozici pravokomorové elektrody, přinesly nejasné závěry. Byly publikovány hemodynamické, echokardiografické a neurohumorální benefity, nicméně studie opakovaně neprokázaly prognostický benefit.

Metaanalýza z roku 2020, která srovnávala efekt apikální a septální stimulace na funkci komor, remodelaci a dyssynchronii, hodnotila septální stimulaci jako superiorní k zachování levokomorové funkce a naznačila pozitivní trend k protekci před remodelací myokardu.¹⁰ Tenhle závěr byl konzistentní se závěry předchozích dvou metaanalýz, které navíc naznačily, že ze septální stimulace mají největší prospěch pacienti s těžkou depresí systolické funkce levé komory (EF < 35 %) a starší pacienti při sledování přesahujícím 12 měsíců.^{11,12}

Septální pozice elektrody je preferována i v současnosti, a to hned z několika důvodů. Pokud se nejedná o abnormální anatomii srdce, jde o technicky nenáročný proces. Navíc může septální poloha elektrody vést k užšímu stimulovanému komplexu QRS z důvodu anatomické blízkosti pravého Tawarova ra-



Obr. 1 – (A) Septální pozice pravokomorové elektrody (AP projekce), (B) septální pozice pravokomorové elektrody (LAO projekce), (C) septální pozice pravokomorové elektrody (RAO projekce).



Obr. 2 – (A) Apikální pozice pravokomorové elektrody (AP projekce), (B) apikální pozice pravokomorové elektrody (LAO projekce), (C) apikální pozice pravokomorové elektrody (RAO projekce).

ménka.¹³ Apikální pozice s aktivní fixací představuje ve srovnání se septální polohou 3,4násobně vyšší riziko perforace myokardu, přičemž je toto riziko nejvyšší u starších pacientů, žen a pacientů s indexem tělesné hmotnosti (BMI) < 20 kg/m².¹⁴

Komplikací je neúmyslná pseudoseptální pozice, kdy se elektroda fixuje na přední stěnu nebo anteroseptálně. Při standardní anteroposteriorní rtg projekci je obraz septální a anteriorní pozice často nerozlišitelný a k definitivnímu určení pozice jsou nutné šikmé projekce. Pseudoseptální pozice může vést k dysfunkci levé komory, perforaci a vzácně i k infarktům, pokud se helixem při aktivní fixaci zasáhne koronární tepna.¹⁵

Podle aktuálních evropských doporučení pro implantaci přístrojů není žádná pozice pravokomorové elektrody označena za pozici první volby, nicméně i autoři doporučení preferují septální pozici (obr. 1A–1C, 2A–2C).¹⁶

Možnosti prevence nežádoucí komorové stimulace

V případě konvenční kardiostimulace existuje několik možností úpravy programace, jak redukovat nežádoucí komorovou stimulaci, a tím snížit riziko vzniku PICM.

Backup stimulace

Nastavení velmi nízké základní frekvence stimulace, např. VVI 40/min. Využívá se zejména u pacientů s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem (ICD), u kterých se nepředpokládá nutnost stimulace.

Noční a klidové režimy

Umožňují fyziologický pokles frekvence ve spánku a v klidu. Spánkový režim lze nastavit na konkrétní časy nebo automaticky podle senzoru.

Hystereze frekvence

Je udána jako rozdíl vzhledem k hodnotě základní frekvence stimulace. Umožňuje zachování spontánní srdeční aktivity s frekvencí pod základní frekvenci stimulace. V případě poklesu frekvence spontánní srdeční aktivity pod nastavenou hodnotu hystereze dojde k stimulaci podle základní

frekvence stimulace. Příklad: programace VVI 60/min a hystereze 50/min. Pokud bude spontánní srdeční frekvence např. 55/min, myokard nebude stimulován. Při dalším poklesu < 50/min dojde k stimulaci s frekvencí 60/min.

Manuální adaptace atrioventrikulárního (AV) intervalu

Prodloužení hodnoty AV intervalu nad spontánní AV interval. Umožňuje vlastní AV převod. Příliš dlouhý AV interval ale může být kontraproduktivní z hlediska hemodynamiky pro vznik iatrogenní mitrální regurgitace.

AV hystereze

Po detekci spontánní komorové depolarizace dojde k prodloužení AV intervalu o hodnotu hystereze. AV hystereze se bude uplatňovat do vymizení spontánního AV převodu. U některých kardiostimulátorů lze nastavit AV search hysterezi, kdy dochází v periodických intervalech k testování spontánního AV převodu. V případě spontánního AV převodu dojde k automatickému prodloužení AV intervalu (tabulka 1).

Specifické algoritmy

Téměř každý výrobce kardiostimulátorů přinesl vlastní specifický algoritmus k potlačení komorové stimulace. Obecně lze říct, že základním principem všech je přepínání mezi AAI a DDD režimem. Jednotlivé algoritmy se liší kritérii mode switchu z AAI na DDD a zpět. Některé publikace zmiňují tyto specifické algoritmy jako možnou prevenci vzniku fibrilace síní u pacientů se sick sinus syndromem.¹⁷ Některé specifické algoritmy jsou účinnější v prevenci komorové stimulace za cenu vyšší dyssynchronie mezi síními a komorami.¹⁸ Přímé srovnání jednotlivých algoritmů nebylo provedeno, dosavadní randomizované studie ale neprokázaly klinický význam žádného algoritmu.¹⁹ Metaanalýza z roku 2017, která srovnávala tyto algoritmy s konvenčním DDD režimem, neprokázala signifikantní efekt k redukci incidence fibrilace síní, hospitalizace a celkové mortality.²⁰ I přesto v evropských a českých guidelines pro kardiostimulaci z roku 2021 u pacientů s DDD kardiostimulátorem je doporučena úprava programace k minimalizaci nežádoucí komorové stimulace, s úrovní evidence IA (tabulka 2).

Tabulka 1 – Seznam specifických algoritmů pro AV search hysterezi

Algoritmus	Firma
IRSplus (Intrinsic Rhythm Support)	Biotronik
I-Opt	Biotronik
VIP (Ventricular Intrinsic Preference)	Abbott
Search AV +	Medtronic
RVP (Refined Ventricular Pacing)	Vitatron
AV Search +	Boston Scientific
AR test	Microport

Terapie

V případě potvrzené nebo suspektní PICM a nutnosti kardiostimulace přichází v úvahu alternativní specifická stimulace. Optimální řešení zatím nebylo určeno a při rozhodování o dalším postupu je z důvodu vyššího rizika komplikací a větší ekonomické zátěže nutné brát v úvahu i další faktory, zejména celkový stav pacienta nebo frailty syndrom.

Jednou z prvních alternativních specifických stimulací byla stimulace z výtokového traktu pravé komory (RVOT). Malá studie z roku 2002 dokonce přinesla závěr signifikantního rozdílu v EF LK po 18 měsících.²¹ Na druhé straně řada krátkodobých studií nepotvrdila superioritu stimulace z RVOT vůči apikální stimulaci a nejsou data na základě kterých by bylo možné doporučit tuto metodu pro terapii a/nebo prevenci PICM.^{22–24} Když tedy opomineme stimulaci z RVOT, přichází v úvahu dvě možnosti:

Upgrade na srdeční resynchronizační léčbu (CRT)

V současnosti máme k dispozici řadu studií, které jednoznačně potvrdily superioritu CRT vůči konvenční komorové stimulaci u pacientů s dysfunkcí levé komory a indikací ke komorové stimulaci.^{25–27} Upgrade na CRT se proto považuje za přední metodu terapie PICM. V Evropě představuje průměrně kolem 23 % celkových implantací CRT. V 60 % jde o upgrade z kardiostimulátoru (PM) a v 40 % z ICD.²⁸ Upgrade na CRT má z dlouhodobého hlediska podobný klinický efekt jako primoimplantace CRT pro srdeční selhání (celková mortalita 32 % vs. 32 %, mortalita z kardiovaskulárních příčin 27 % vs. 26 %, náhlá srdeční smrt 8 % vs. 12 %, podobné zlepšení funkčního stavu a EF).²⁹ Upgrade na CRT-D redukuje morbiditu a mortalitu a umožňuje navození reverzní remodelace levé komory u selektované skupiny pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) s konvenční komorovou stimulací. Podle závěrů multicentrické studie BUDAPEST CRT UPGRADE se u této skupiny pacientů má provést upgrade co nejdříve.³⁰

Tabulka 2 – Specifické algoritmy k potlačení nežádoucí komorové stimulace

Algoritmus	Firma	Primární mód	Switch kritérium	Switch back kritérium	Max. pauza
MVP (Managed Ventricular Pacing)	Medtronic	AAI(R)/DDD(R)	2/4 As bez Vs po 240 ms nebo průměrný AV interval + 100 ms (podle toho, který je delší). Následná sekvenční stimulace je s AV intervalem 80 ms.	1 x As-Vs	2 x základní frekvence, základní frekvence + 680 ms
MVP II	Medtronic	AAI(R)/DDD(R)	Průměr 4 konsekutivních intervalů PR překročí nastavený limit.	1 x As-Vs	Nedojde k nepřevedení vlny P (na rozdíl od MVP I). Max. interval PR je programovatelný.
SafeR	Microport	ADI(R)	AVB I: 6 konsekutivních dlouhých AV intervalů AVB II: 2 konsekutivní As bez Vs AVB III: 3/12 As bez Vs	12 konsekutivních As-Vs	2–4 s
RHYTHMIQ	Boston Scientific	AAI(R) + backup VVI o 15/min menší než základní frekvence	3/11 Vp nebo pomalé Vs (= AA(R) interval + 150 ms)	< 2/10 Vp během AV hystereze	Základní frekvence – 15/min (min. 30/min)
VP Suppression	Biotronik	ADI(R)	1–4 (dle programace) / 8 As bez Vs nebo absence Vs pro 2 s nebo 2 konsekutivní cykly bez Vs	1–8 (dle programace, nominálně 6) konsekutivních Vs během 8 cyklů AV hystereze	2 s
VPR (Ventricular Pacing Reduction)	Medico	ADI(R)	As bez Vs (v programovatelném intervalu 200–416 ms). Verze L11 umožňuje hemodynamickou kontrolu komorové kontrakce měřením transvalvulární impedance.	Tři konsekutivní As-Vs	Programovatelná maximální tolerance AV blokády od 2 : 1 až 10 : 9

Některé z algoritmů (RHYTHMIQ, VP Suppression) umožňují vznik velmi dlouhých PR intervalů s fenoménem P na T, což může vést k zhoršení hemodynamiky z důvodu simultánní síňové a komorové kontrakce. Vzácně můžou být pauzy navozené algoritmem symptomatické.
As – vlastní aktivita síně; AV – atrioventrikulární; Vp – stimulace komor; Vs – vlastní aktivita komory.

Dle evropských doporučení z roku 2022 je upgrade na CRT indikován u pacientů s ICD/PM, se symptomatickým srdečním selháním s $EF \leq 35\%$ přes optimální farmakoterapii a u kterých je signifikantní podíl pravokomorové stimulace (nad 20 %). Primoimplantace CRT je doporučena u pacientů s $EF < 40\%$, bez ohledu na třídu New York Heart Association (NYHA) u pacientů s indikací k stimulaci komor, včetně pacientů s fibrilací síní.³¹ CRT je limitována anatomii koronárního sinu a přítomností jizvy v místě levokomorové elektrody.

U pacientů s dobrou EF LK a CRT nebyl prokázán žádný mortalitní benefit. Z dlouhodobého hlediska je ale CRT schopná navodit reverzní remodelaci způsobenou konvenční komorovou stimulací.^{32,33} Studie PREVENT-HF neprokázala u pacientů s AV blokádou a nutností pravokomorové stimulace > 80 % žádné změny v objemu, EF LK, úmrtí, srdečním selhání a hospitalizacích pro kardiiovaskulární příčinu do jednoho roku. Na druhé straně byl u skupiny s CRT popsán trend pro redukci end-systolického objemu levé komory a manifestaci srdečního selhání.³⁴ Subanalýza dále prokázala zlepšení funkční kapacity a N-terminálního fragmentu natriuretického peptidu typu B (NT-proBNP) u skupiny s CRT.³⁵

Upgrade na stimulaci převodního systému

Pod pojmem stimulace převodního systému (conduction system pacing, CSP) rozumíme přímou aktivaci převodního systému srdce stimulací Hisova svazku nebo jeho větví. Počet implantací CSP dramaticky roste a rychle se dostává do popředí. Stejně rychle stoupá počet studií prokazujících efektivitu a bezpečnost této metody.

Stimulace Hisova svazku (His bundle pacing, HBP) může korigovat intraventrikulární prodloužení převodu a představuje alternativu k CRT u pacientů se srdečním selháním (CRT má silnější evidenci pro bezpečnost a efektivitu). Ve srovnání s konvenční stimulací má HBP pozitivní efekt na celkovou mortalitu a srdeční selhání. Platí to nejen pro selektivní, ale i pro neselektivní HBP. Nevýhodou je technická náročnost HBP a nemožnost uplatnění u pacientů s distální infrahisální blokádou.³⁶

HBP je sice důležitou metodou fyziologické stimulace, je ale asociována s vyšším stimulačním prahem, vyšší incidencí dislokace komorové elektrody a nižší úspěšností. Proto se do popředí v posledních letech dostává stimulace oblasti levého Tawarova rámenka (left bundle branch area pacing, LBBAP). LBBAP je technicky jednodušší proces, původně představen v roce 2017 jako alternativa k HBP v případě technických obtíží. V čase vzniku evropských doporučení pro kardiostimulaci v roce 2021 nebyly k dispozici dostatečná data, proto podle nich nešlo formulovat jednoznačné doporučení použití LBBAP. V mezičase ale řada studií prokázala pozitivní efekt na zlepšení systolické synchronicity levé komory a signifikantní redukci celkové mortality a srdečního selhání.^{37,38} Stále chybějí randomizované studie hodnotící efekt upgradu na CSP, observační studie ale shodně naznačují signifikantní zlepšení end-systolického objemu a EF LK, šířky QRS a funkční třídy NYHA.³⁹ Toto už reflektují americká doporučení z roku 2023, podle kterých je u pacientů s $EF > 50\%$ a předpokládanou komorovou stimulací > 20 % doporučeno zvážit implantaci CSP.⁴⁰

Závěr

PICM představuje s největší pravděpodobností značně poddiagnostikovanou komplikaci konvenční kardiostimulace, která přispívá k riziku hospitalizace pro srdeční selhání a k vyšší mortalitě. Už při indikaci k trvalé kardiostimulaci je nutné identifikovat pacienty s vyšším rizikem vzniku PICM a nabídnout jiné, (zatím) alternativní metody stimulace. U pacientů s konvenční kardiostimulací je nutné optimalizovat programaci k potlačení nežádoucí komorové stimulace s cílem co největší redukce rizika vzniku PICM. V případě již rozvinutého PICM přichází v úvahu upgrade na CRT nebo na CSP, přičemž je vhodné provést s co nejkratším časovým odstupem od rozpoznání PICM. Speciální pozornost si zaslouží pacienti se známým chronickým srdečním selháním a se signifikantním podílem komorové stimulace (> 20 %), u kterých může být PICM maskována jinou etiologií srdečního selhání a u kterých upgrade na CRT nebo CSP může vést nejen k zlepšení funkčního stavu, ale i k prognostickému benefitu.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autor prohlašuje, že k předkládanému článku neexistuje žádný střet zájmů.

Financování

Článek nebyl financován žádnou externí organizací a autor neobdržel žádnou formu finanční podpory ani jiné výhody, které by mohly ovlivnit objektivitu výsledků.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Etické aspekty publikace byly dodrženy v souladu s platnými normami a doporučeními.

Literatura

1. Lamas GA, Lee K, Sweeney M, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–1862.
2. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator. The dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002;288:3115–3123.
3. Laksono S, Angkasa IS, Hosanna C. Pacing induced cardiomyopathy: Diagnosis and management. *ASEAN Heart Journal* 2023;32:3.
4. Merchant FM, Mittal S. Pacing induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:286–292.
5. Kaye G, Ng JY, Ahmed S, et al. The prevalence of pacing-induced cardiomyopathy (PICM) in patients with long term right ventricular pacing – Is it matter of definition? *Heart Lung Circ* 2019;28:1027–1033.
6. Lieberman R, Padeletti L, Schreuder J, et al. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1634–1641.
7. Matsuoka K, Nishino M, Kato H, et al. Right ventricular apical pacing impairs left ventricular twist as well as synchrony: acute effects of right ventricular apical pacing. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:914–919.
8. Naqvi TZ, Chao CJ. Adverse effects of right ventricular pacing on cardiac function: prevalence, prevention and treatment with physiologic pacing. *Trends Cardiovasc Med* 2023;33:109–122.
9. Burri H, Starck C, Auricchio A, et al. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation

- technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2021;23:983–1008.
10. Albakri A, Bimmel D. Right ventricular septal or apical? Which is optimal positioning in pacemaker implantation: A systematic review and meta-analysis. *Integr Mol Med* 2020;8:1–7.
 11. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, et al. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Europace* 2012;14:81–91.
 12. Weizong W, Zhongsu W, Yujiao Z, et al. Effects of right ventricular nonapical pacing on cardiac function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:1032–1051.
 13. Israel CW, Tribunyan S, Ho SY, et al. Anatomy for right ventricular lead implantation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2022;33:319–326.
 14. Cano O, Andres A, Alonso P, et al. Incidence and predictors of clinically relevant cardiac perforation associated with systematic implantation of active-fixation pacing and defibrillation leads: a single centre experience with over 3800 implanted leads. *Europace* 2017;19:96–102.
 15. Burri H, Sunthorn H, Dorsaz PA, et al. Thresholds and complications with right ventricular septal pacing compared to apical pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:75–78.
 16. Pang BJ, Barold SS, Mond HG. Injury to the coronary arteries and related structures by implantation of cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2015;17:524–529.
 17. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;357:1000–1008.
 18. Jankelson L, Bordachar P, Strik M, et al. Reducing right ventricular pacing burden: algorithms, benefits, and risks. *Europace* 2019;21:539–547.
 19. Stockburger M, Boveda S, Moreno J, et al. Long-term clinical effects of ventricular pacing reduction with a changeover mode to minimize ventricular pacing in a general pacemaker population. *Eur Heart J* 2015;36:151–157.
 20. Shurrab M, Healey JS, Haj-Yahia S, et al. Reduction in unnecessary ventricular pacing fails to affect hard clinical outcomes in patients with preserved left ventricular function: a meta-analysis. *Europace* 2017;19:282–288.
 21. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1451–1458.
 22. Stambler BS, Ellenbogen KA, Zhang X, et al. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1180–1186.
 23. Mera F, DeLurgio DB, Patterson, et al. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after His-bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1234–1239.
 24. Bourke JP, Hawkins T, Keavey P, et al. Evolution of ventricular function during permanent pacing from either right ventricular apex or outflow tract following AV-junctional ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2002;4:219–228.
 25. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927–1937.
 26. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585–1593.
 27. Filho MM, Siqueira SF de, Costa R, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail* 2010;16:293–300.
 28. Linde CM, Normand C, Bogale N, et al. Upgrades from a previous device compared to de novo cardiac resynchronization therapy in the European Society of Cardiology CRT Survey II. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1457–1468.
 29. Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, et al. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace* 2009;11:495–501.
 30. Merkely B, Hatala R, Wranicz JK, et al. Upgrade of right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a randomized trial. *Eur Heart J* 2023;44:4259–4269.
 31. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126.
 32. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123–2134.
 33. Yu CM, Fang F, Luo XX, et al. Long-term follow-up results of the pacing to avoid cardiac enlargement (PACE) trial. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1016–1025.
 34. Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail* 2011;13:633–641.
 35. Stockburger M, de Teresa E, Lamas G, et al. Exercise capacity and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with biventricular vs. right ventricular pacing for atrioventricular block: results from the PREVENT-HF German Substudy. *Europace* 2014;16:63–70.
 36. Deshmukh PM, Romanyshyn M. Direct His-bundle pacing: present and future. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:862–870.
 37. Chen Z, Xu Y, Jiang L, et al. Left bundle branch area pacing versus right ventricular pacing in patients with atrioventricular block: An observational cohort study. *Cardiovasc Ther* 2023;2023:6659048.
 38. Leventopoulos G, Patrinos P, Papageorgiou A, et al. Left bundle branch area pacing versus conventional pacing in patients with advanced atrioventricular conduction abnormalities: a prospective cohort study. *Hellenic J Cardiol* 2024;5:S1109-9666(24)00060-5.
 39. Kaza N, Htun V, Miyazawa A, et al. Upgrading right ventricular pacemakers to biventricular pacing or conduction system pacing: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2023;25:1077–1086.
 40. Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHRS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm* 2023;20:e17–e91.