



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**«Σύγκριση των επιδράσεων τεσσάρων γνωστών
φαρμάκων στο ΗΚΓ μέσω του αυτοματοποιημένου
εντοπισμού των επαρμάτων PQRSΤ και μέτρηση της
χρονικής τους διάρκειας»**

Εξαμηνιαία Εργασία

στο μάθημα «Μετρήσεις και Έλεγχοι στη Βιοϊατρική Τεχνολογία»

των φοιτητών

Αβραμίδη Σταύρου, Α.Μ.: 03117811

Κολιοπούλου Κωνσταντίνης Μαρίας, Α.Μ.: 03119837

Κλήμου Ανθής, Α.Μ.: 03119033

Σταματόπουλου Νικολάου, Α.Μ.: 03119020

Επιβλέπων: Ιωάννης Βεζάκης

Διδάσκοντες: Γ. Ματσόπουλος, Κ. Πολιτόπουλος, Ε. Αλεξανδράτου, Ο. Πετροπούλου

Αθήνα, Φεβρουάριος 2024

Περίληψη

Η παρούσα ερευνητική εργασία επιδιώκει να αναλύσει την επίδραση τεσσάρων φαρμάκων - Ρανολαζίνη, Δοφετιλίνη, Θειική Κινιδίνη και Βεραπαμίλη - στη διάρκεια του κοιλιακού δυναμικού δράσης (QT) μέσω της χρήσης δεδομένων από τη βάση Physio-Net και μιας προηγμένης μεθόδου εντοπισμού PQRSΤ. Καταβάλλεται προσπάθεια κατανόησης των αλληλεπιδράσεων αυτών των φαρμάκων με το χρόνο QT, με στόχο την ανάδειξη ενδεχόμενων κινδύνων που σχετίζονται με το σύνδρομο Torsade de Pointes. Προτείνονται ερευνητικά ερωτήματα που εστιάζουν στην ανάπτυξη αυτοματοποιημένων μεθόδων αξιολόγησης του κινδύνου αυτού και στον περαιτέρω κατανόηση των επιδράσεων κάθε φαρμάκου. Τα αποτελέσματα της έρευνας αναδεικνύουν σημαντικές παρενέργειες ορισμένων εκ των φαρμάκων, ενώ η συζήτηση παρουσιάζει ελπιδοφόρες προοπτικές και νέες προκλήσεις για την εξέλιξη της καρδιολογίας.

Λέξεις Κλειδιά

Ηλεκτροκαρδιογράφημα, ECGRDVQ, Κλινική Μελέτη, Παράταση QT, PQRSΤ

Πίνακας περιεχομένων

1	Εισαγωγή	6
1.1	Η ανθρώπινη καρδιά	7
1.1.1	Μεταφορά ηλεκτρικών σημάτων στα κύτταρα.....	9
1.1.2	Ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς.....	9
1.2	Ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	11
1.2.1	Χαρακτηριστικά του φυσιολογικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος	14
1.2.2	Κύματα εκπόλωσης και επαναπόλωσης	15
1.3	Αρρυθμίες.....	16
1.3.1	Σύνδρομο μακρού QT (Long QT Syndrome).....	19
1.3.2	Ταχυκαρδία τύπου Torsade de Pointes	20
2	Υλικό και Μέθοδοι.....	21
2.1	Σύνολο Δεδομένων	21
2.2	Αλγόριθμοι εντοπισμού των επαρμάτων PQRST	22
2.2.1	Ανίχνευση R επαρμάτων.....	22
2.2.2	Ανίχνευση επαρμάτων PQST και υπολογισμός καρδιακού ρυθμού	23
3	Αποτελέσματα.....	26
4	Συμπεράσματα - Επίλογος.....	28
5	Βιβλιογραφία.....	30

1

Εισαγωγή

Ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός φαρμάκων που κυκλοφορούν, για καρδιακές και μη παθήσεις, έχει παρατηρηθεί ότι αμβλύνει τη διάρκεια του κοιλιακού δυναμικού δράσης (QT), προκαλώντας μια σπάνια πολυμορφική κοιλιακή ταχυκαρδία γνωστή κι ως ταχυκαρδία Torsade de Pointes (TdP), η οποία μπορεί να εκφυλιστεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή και δυνητικά να προκαλέσει αιφνίδιο καρδιακό θάνατο[1], [2]. Η σχεδόν αποκλειστικά προκαλούμενη από φάρμακα αυτή χαρακτηριστική πάθηση[3], είχε ως αποτέλεσμα την απόσυρση 14 φαρμάκων από την παγκόσμια αγορά, λόγω της αυξανόμενης πιθανότητας πρόκλησης κοιλιακής αρρυθμίας και καρδιακού επεισοδίου κατά την χορήγηση τους [1], [4]

Η παρούσα έρευνα αποτελεί μια συστηματική προσέγγιση στο πεδίο της καρδιολογίας, επικεντρώνοντας την προσοχή της στη διάρκεια του κοιλιακού δυναμικού δράσης (QT) και τις επιπτώσεις που έχουν ορισμένα φάρμακα σε αυτήν. Πρόκειται για έναν τομέα που έχει επεκταθεί δραματικά, καθώς ο αυξανόμενος αριθμός φαρμάκων που κυκλοφορούν έχει επιφέρει αυξημένο ενδιαφέρον και ανάγκη για κατανόηση των επιπτώσεών τους στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Αναλύοντας τη βασική βιβλιογραφία, εξετάζουμε τους ορισμούς και τις ερμηνείες όρων που σχετίζονται με την καρδιακή λειτουργία, ενώ παρουσιάζουμε παραδοχές που έχουν διαμορφωθεί από προηγούμενες ερευνητικές προσπάθειες. Οι επιστημονικές έννοιες του QT και της κοιλιακής ταχυκαρδίας Torsade de pointes (TdP) αναδεικνύονται με σαφήνεια, παραδίδοντας τα βασικά θεωρητικά στοιχεία για την κατανόηση του αντικειμένου μας.

Σε αυτό το πλαίσιο, η έρευνα παρουσιάζει τον ρόλο που διαδραματίζουν τα φάρμακα Ρανολαζίνη, Δοφετιλίνη, Θεϊκή Κινιδίνη και Βεραπαμίλη στη διάρκεια QT, βασιζόμενοι σε δεδομένα της βάσης Physio-Net [4], [5]. Η εξαγωγή αυτών των δεδομένων έγινε με την υλοποίηση μεθόδου εντοπισμού των επαρμάτων PQRSΤ, η οποία βασίστηκε σε υπάρχοντες αλγόριθμους που αναφέρονται στη βιβλιογραφία και σε δικούς μας πειραματισμούς. Η υλοποίηση έγινε με βασικές

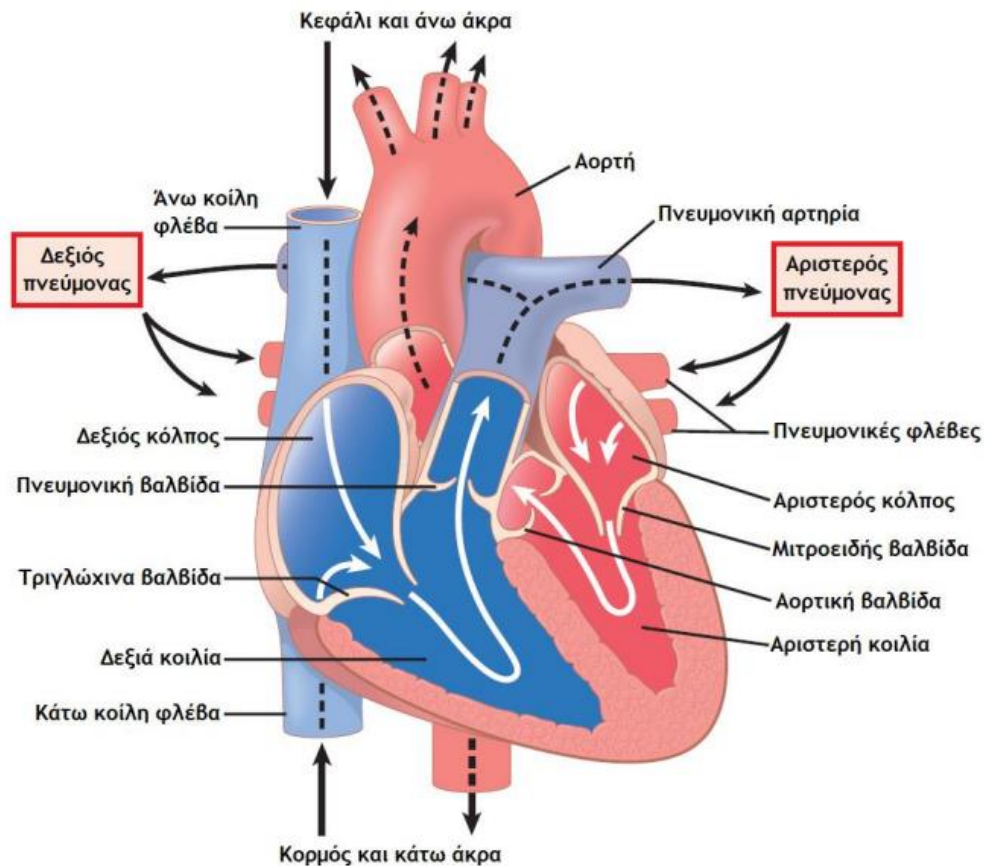
μεθόδους της γλώσσας προγραμματισμού Python. Η σημασία της έρευνας αναδεικνύεται στην προσπάθεια της να προσφέρει νέες προοπτικές κατανόησης και παρακολούθησης των επιπτώσεων αυτών των φαρμάκων στην καρδιακή λειτουργία.

Από τη σύνθεση αυτών των πληροφοριών προκύπτουν ερευνητικά ερωτήματα, τα οποία αποτελούν τον πυρήνα της προσέγγισης μας στο θέμα. Πώς αλληλοεπιδρούν τα φάρμακα αυτά με τον χρόνο QT; Ποιες είναι οι ακριβείς επιδράσεις τους στην καρδιακή λειτουργία; Πώς μπορούμε να αναπτύξουμε αυτοματοποιημένες μεθόδους ανίχνευσης και αξιολόγησης του κινδύνου TdP;

Στην συνέχεια, θα αναλυθούν λεπτομερώς τα αποτελέσματα της ανάλυσης, ενώ θα προβούμε σε συζήτηση και σύνθεση των ευρημάτων με στόχο την ανάδειξη νέων προοπτικών και προκλήσεων στον ευρύτερο τομέα της καρδιολογίας.

1.1 Η ανθρώπινη καρδιά

Η καρδιά είναι ένα μυώδες όργανο που λειτουργεί σαν αντλία αίματος. Αποτελείται από δύο ξεχωριστές αντλίες, τη δεξιά και την αριστερή καρδιά, κάθε μια από τις οποίες αποτελείται με τη σειρά της από έναν κόλπο και μία κοιλία. Η δεξιά καρδιά διοχετεύει το αίμα στους πνεύμονες και η αριστερή στα περιφερειακά όργανα του ανθρώπινου σώματος.



Εικόνα 1 Η ανατομία της ανθρώπινης καρδιάς [6]

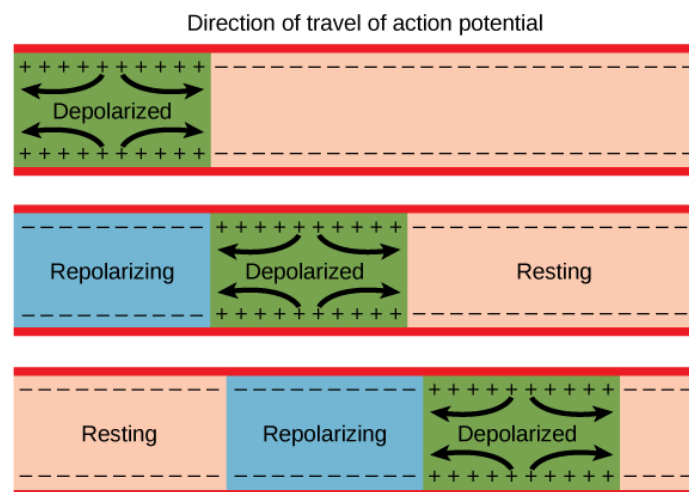
Το αίμα εισέρχεται στον δεξιό κόλπο μέσω της άνω και κάτω κοίλης φλέβας. Από εκεί με τη συστολή του δεξιού κόλπου οδηγείται στην δεξιά κοιλία που με τη σειρά της συστέλλεται και το προωθεί στους πνεύμονες μέσω της πνευμονικής αρτηρίας. Το οξυγονωμένο πλέον αίμα από τους πνεύμονες εισέρχεται στον αριστερό κόλπο μέσω των πνευμονικών φλεβών, από όπου μέσω συστολής του αριστερού κόλπου οδηγείται στην αριστερή κοιλία και από εκεί στο υπόλοιπο σώμα μέσω της αορτής με τη συστολή της αριστερής κοιλίας.

Μεταξύ των κόλπων και των κοιλιών βρίσκονται οι κολποκοιλιακές βαλβίδες, η τριγλώχινα (δεξιά) και η μιτροειδής (αριστερά), οι οποίες παρεμποδίζουν την παλινδρόμηση του αίματος από τις κοιλίες πίσω προς τους κόλπους. Παρόμοια λειτουργία έχουν οι μηννοειδείς βαλβίδες, η πνευμονική και η αορτική που βρίσκονται στις εξόδους των κοιλιών προς την πνευμονική αρτηρία και την αορτή αντίστοιχα, αποτρέποντας την παλινδρόμηση του αίματος προς τις κοιλίες. Και τα δύο ζεύγη βαλβίδων ανοιγοκλείνουν παθητικά, σύμφωνα με τη ροή του αίματος και την πίεση που αυτή δημιουργεί σε κάθε ξεχωριστή καρδιακή κοιλότητα.

1.1.1 Μεταφορά ηλεκτρικών σημάτων στα κύτταρα

Υπό φυσιολογικής συνθήκης, απουσία διέγερσης στο εσωτερικό των κυττάρων επικρατεί αρνητικό δυναμικό, ενώ στο εξωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης το δυναμικό είναι θετικό. Κατά την εκπόλωση το δυναμικό εντός και εκτός της μεμβράνης αντιστρέφεται μέσω της εισροής θετικών ιόντων καλίου, νατρίου. Έτσι, στο εσωτερικό το δυναμικό είναι πλέον ελαφρώς θετικό. Η αναστροφή αυτή του δυναμικού ηρεμίας, η λεγόμενη εκπόλωση, επεκτείνεται κατά μήκος του κυττάρου. Μετά από μικρό χρονικό διάστημα θετικά ιόντα αρχίζουν να εκρέουν προς το εξωτερικό της μεμβράνης λόγω της υψηλής συγκέντρωσης που επικρατεί στο εσωτερικό. Έτσι, το αρχικό δυναμικό αποκαθίσταται επέρχεται, δηλαδή, επαναπόλωση.

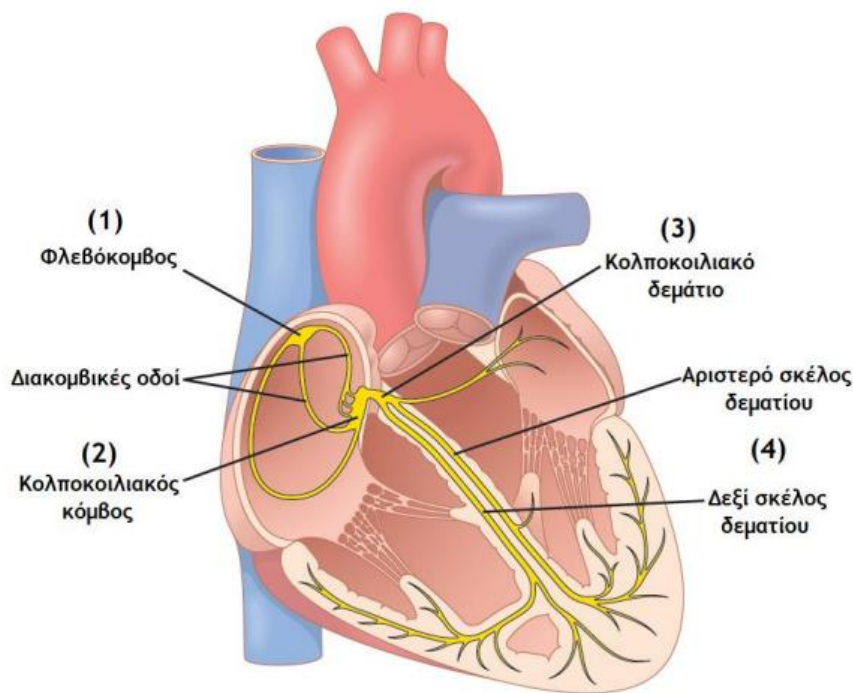
Ο μηχανισμός αυτός χρησιμοποιείται από τις νευρικές και μυϊκές ίνες για την μεταφορά μηνυμάτων. Η ίδια διαδικασία λαμβάνει χώρα και στις ίνες του καρδιακού μυ για την μεταφορά ηλεκτρικών σημάτων σε όλο το μυοκάρδιο.



Εικόνα 2 Η επέκταση της εκπόλωσης και επαναπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης (<https://openstax.org/books/biology/pages/35-2-how-neurons-communicate> (CC BY 3.0))

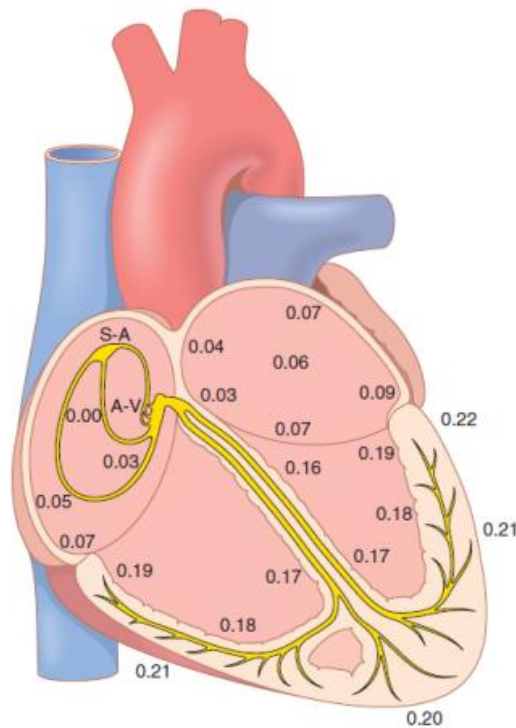
1.1.2 Ερεθισματαγωγό σύστημα της καρδιάς

Η ρυθμική συστολή της καρδιάς με τη βοήθεια της οποίας γίνεται η εξώθηση του αίματος και η τροφοδότηση όλων των ιστών του οργανισμού, επιτυγχάνεται μέσω του συστήματος παραγωγής και μεταφοράς ρυθμικών ώσεων που διαθέτει. Συγκεκριμένα το σύστημα αυτό είναι υπεύθυνο για την ρυθμική παραγωγή ώσεων που προκαλούν τη συστολή του καρδιακού μυ και την μεταφορά των ώσεων αυτών σε όλο το μυοκάρδιο. Τα βασικά μέρη του συστήματος αυτού είναι ο φλεβόκομβος, οι διακομβικές οδοί, ο κολποκοιλιακός κόμβος και το κολποκοιλιακό δεμάτιο.



Εικόνα 3 Το ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς [6]

Στον φλεβόκομβο, ο οποίος βρίσκεται στο άνω πίσω μέρος του δεξιού κόλπου, δημιουργείται αρχικά το ερέθισμα. Αυτό συμβαίνει καθώς οι ίνες του φλεβόκομβου παρουσιάζουν μεγάλη αυτοδιεγερτική ικανότητα. Την ικανότητα αυτή της αυτόματης συστολής τη διαθέτουν όλες οι ίνες του μυοκαρδίου, όμως παρουσιάζεται αυξημένη στις ίνες του συστήματος παραγωγής και αγωγής των ερεθισμάτων. Την μεγαλύτερη αυτοδιεγερτική ικανότητα παρουσιάζουν οι φλεβοκομβικές ίνες με αποτέλεσμα ο φλεβόκομβος να ελέγχει τη συχνότητα συστολής της καρδιάς και να χαρακτηρίζεται ως φυσιολογικός βηματοδότης. Το ερέθισμα από το φλεβόκομβο μεταβαίνει μέσω των διακομβικών οδών στον κολποκοιλιακό κόμβο και από εκεί άγεται προς τις κοιλίες στο υπόλοιπο μυοκάρδιο μέσω του δεξιού και αριστερού σκέλους του κολποκοιλιακού δεματίου (ίνες Purkinje). Στον κολποκοιλιακό κόμβο το ερέθισμα καθυστερείται για μικρό χρονικό διάστημα με αποτέλεσμα οι κόλποι να συστέλλονται ελαφρώς νωρίτερα από τις κοιλίες, επιτρέποντας τους έτσι να πληρωθούν με αίμα πριν τη συστολή τους.



Εικόνα 4 Η διάδοση των ρυθμικών ώσεων στο χρόνο [6]

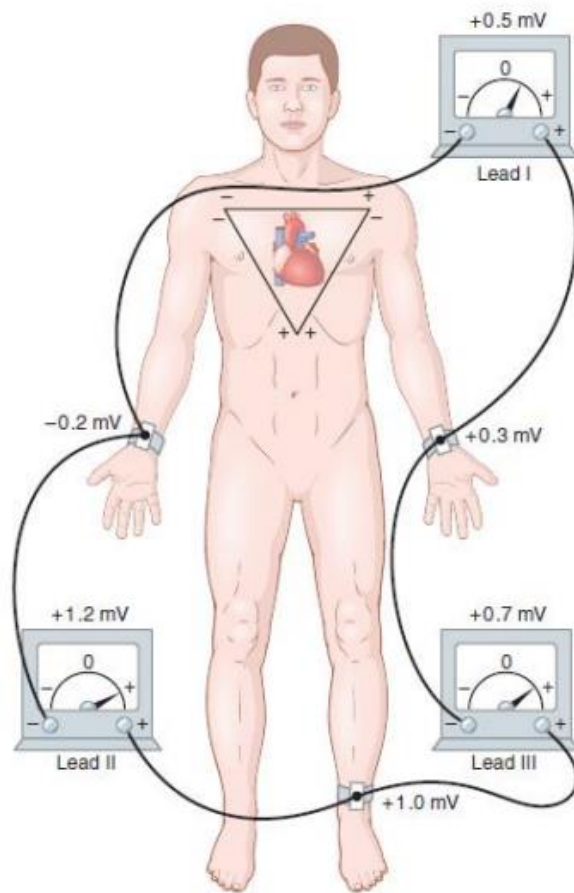
1.2 Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Με τον όρο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), αναφερόμαστε στην καταγραφή των ηλεκτρικών δυναμικών που παράγονται, από την καρδιά και μέσω των γύρω ιστών φτάνουν στην επιφάνεια του δέρματος. Για τη λήψη του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, τοποθετούνται ηλεκτρόδια στην επιφάνεια του δέρματος σε διαφορετικές προκαθορισμένες θέσεις. Σύμφωνα με τη συμβατική μέθοδο, τρεις διπολικές απαγωγές (αποτελούνται από δύο ηλεκτρόδια, ένα θετικό και ένα αρνητικό) τοποθετούνται στα άκρα του ασθενούς ως εξής:

Απαγωγή I: Το θετικό ηλεκτρόδιο της πρώτης διπολικής απαγωγής τοποθετείται στο άνω αριστερό άκρο, ενώ το αρνητικό στο άνω δεξί άκρο.

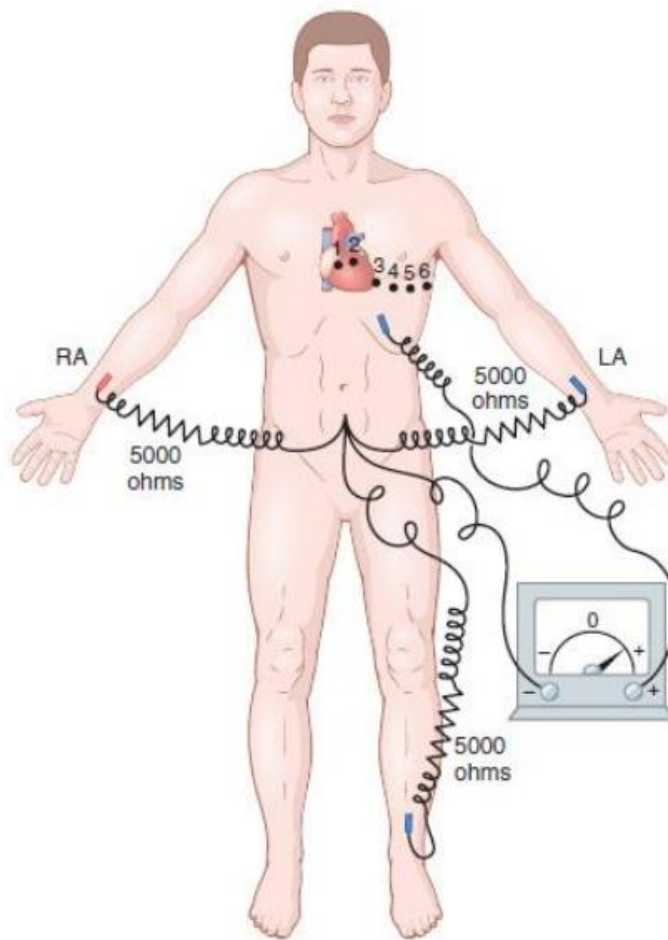
Απαγωγή II: Το θετικό ηλεκτρόδιο της πρώτης διπολικής απαγωγής τοποθετείται στο κάτω αριστερό άκρο, ενώ το αρνητικό στο άνω δεξί άκρο.

Απαγωγή III: Το θετικό ηλεκτρόδιο της πρώτης διπολικής απαγωγής τοποθετείται στο κάτω αριστερό άκρο, ενώ το αρνητικό στο άνω αριστερό άκρο.



Εικόνα 5

Εκτός από τις τρεις αυτές διπολικές απαγωγές, τοποθετούνται επιπλέον έξι ηλεκτρόδια σε προκαθορισμένα σημεία της πρόσθιας επιφάνειας του θώρακα και ένα αδιάφορο αρνητικό ηλεκτρόδιο που συνδέεται με το δεξί και αριστερό άνω άκρο όπως και με το αριστερό κάτω άκρο. Οι απαγωγές αυτές που συμβολίζονται με V1, V2, V3, V4, V5, V6 αντίστοιχα είναι τοποθετημένες σε μικρή απόσταση μεταξύ τους και με τα διαφορετικά τμήματα της καρδιάς επιτρέποντάς μας να καταγράφουμε το δυναμικό του τμήματος που είναι ακριβώς κάτω από εκάστοτε ηλεκτρόδιο. Έτσι, μέσω των προκάρδιων αυτών απαγωγών εντοπίζονται εύκολα μικρές ανωμαλίες ειδικά στις κοιλίες και το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα.

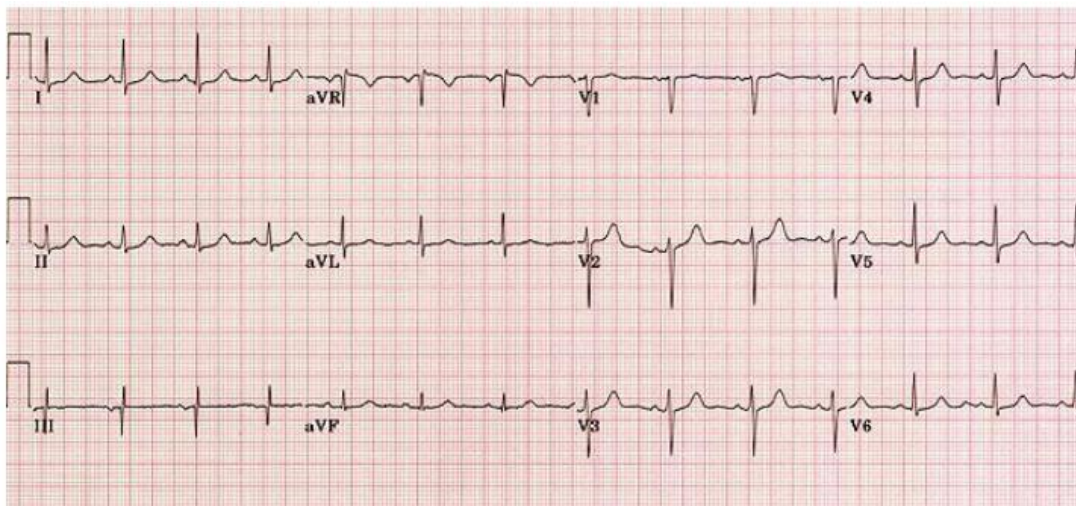


Εικόνα 6

Τέλος, για την καταγραφή ενός τυπικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος χρησιμοποιούνται τρεις ενισχυμένες μονοπολικές απαγωγές άκρων. Στις απαγωγές αυτές, τα δύο άκρα συνδέονται με στην παρεμβολή ηλεκτρικών αντιστάσεων στον αρνητικό πόλο του ηλεκτροκαρδιογράφου, ενώ το θετικό άκρο συνδέεται στο τρίτο άκρο. Ανάλογα με το άκρο στο οποίο συνδέεται ο θετικός πόλος έχουμε τις απαγωγές aVR(στο δεξί άνω άκρο), aVL (στο αριστερό άνω άκρο), aVF(στο αριστερό κάτω άκρο).

Συνδυάζοντας τις καταγραφές που προκύπτουν από όλες τις απαγωγές που προαναφέρθηκαν, λαμβάνουμε το τυπικό ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών. Κάθε μια από τις απαγωγές αυτές μας επιτρέπει να μελετήσουμε την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς από διαφορετική οπτική γωνία. Με τη βοήθεια του ηλεκτροκαρδιογραφήματος βγάζουμε συμπεράσματα σχετικά με ανατομικά χαρακτηριστικά της καρδιάς, όπως ο προσανατολισμός της και τα μεγέθη των κοιλοτήτων της, αλλά και σχετικά με χαρακτηριστικά της λειτουργίας της, όπως η καρδιακή συχνότητα, η παραγωγή και η αγωγή της διέγερσης. Έχουμε επίσης τη δυνατότητα να εντοπίζουμε διαταραχές στα παραπάνω χαρακτηριστικά, ορισμένες παθολογικές

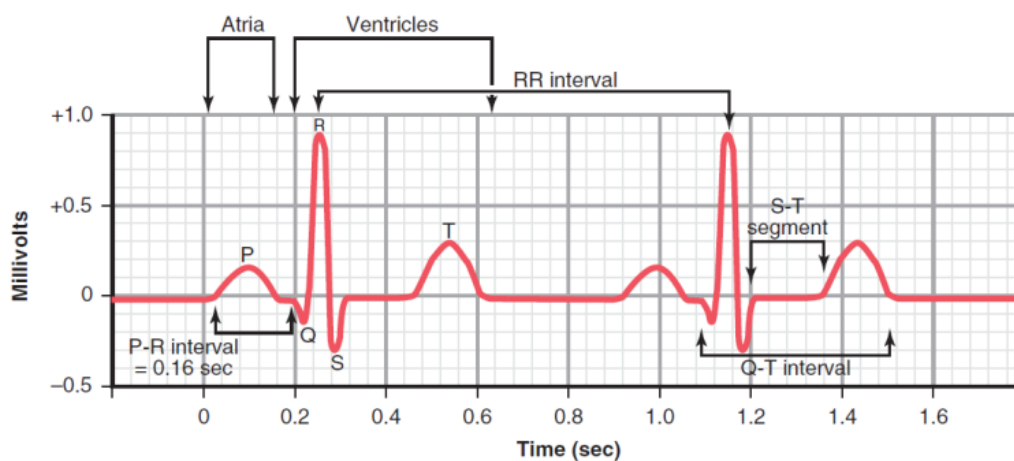
καταστάσεις και να εξετάζουμε την επίδραση φαρμακευτικών ουσιών στην καρδιακή λειτουργία, κάτι που αποτελεί και το αντικείμενο της παρούσας εργασίας.



Εικόνα 7 Η καταγραφή φυσιολογικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών[https://elentra.healthsci.queensu.ca/assets/modules/ts-ecg/normal_ecg.html]

1.2.1 Χαρακτηριστικά του φυσιολογικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζεται ένα φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα. Σε αυτό εντοπίζονται χαρακτηριστικά “κύματα”, τα λεγόμενα επάρματα P, QRS και T. Τα επάρματα αυτά αντανακλούν συγκεκριμένα ηλεκτρικά γεγονότα που σχετίζονται με την ηλεκτρική λειτουργία της καρδιάς.



Εικόνα 8 Τα χαρακτηριστικά επάρματα του φυσιολογικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος

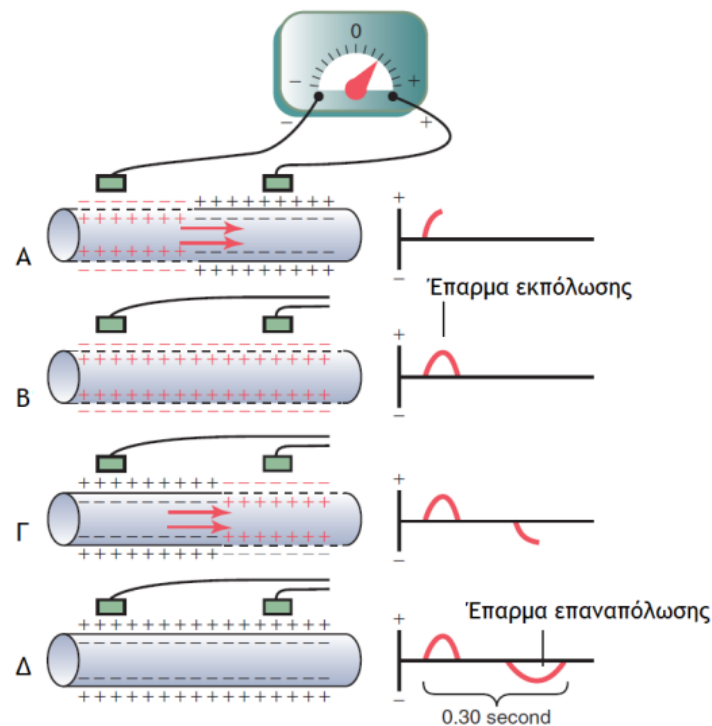
Το έπαρμα P οφείλεται στην εκπόλωση του μυοκαρδίου των κόλπων, η οποία θα προκαλέσει τη συστολή τους. Μετά το έπαρμα P έπεται το έπαρμα QRS με χρονική διαφορά 0,16 sec περίπου(P-R interval). Το έπαρμα αυτό προκαλείται κυρίως από την εκπόλωση του

μυοκαρδίου στην περιοχή των κοιλιών και σε μικρότερο βαθμό από την επαναπόλωση των κόλπων. Συγκεκριμένα, η επαναπόλωση των κόλπων συμπίπτει με το έπαρμα εκπόλωσης των κοιλιών, και έτσι είναι δύσκολο να μελετηθεί ανεξάρτητα. Το QRS, λοιπόν, προηγείται ελάχιστα της συστολής των κοιλιών. Τέλος, το έπαρμα T που έπεται του QRS κατά 0,25-0,35sec περίπου αντιστοιχεί στην επαναπόλωση των κοιλιών της καρδιας, είναι δηλαδή το μοναδικό έπαρμα επαναπόλωσης από τα τρία επάρματα.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες και με την τοποθέτηση του ηλεκτροδίου στα δύο άνω άκρα, η ηλεκτρική τάση του επάρματος QRS φτάνει το 1 mV, του P τα 0,1-0,3mV και του T τα 0,2-0,3mV. Με τη βοήθεια του ηλεκτροκαρδιογραφήματος υπολογίζουμε επίσης τη συχνότητα του καρδιακού παλμού που αντιστοιχεί στο αντίστροφο του χρονικού διαστήματος μεταξύ δύο διαδοχικών παλμών. Η μέση τιμή του διαστήματος αυτού σε ένα φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα βρίσκεται στα 0,83sec που αντιστοιχεί σε καρδιακή συχνότητα 72 χτύπων το λεπτό.

1.2.2 Κύματα εκπόλωσης και επαναπόλωσης

Όπως προαναφέραμε, κατά τη διαδικασία της εκπόλωσης της μυϊκής ίνας αντιστρέφεται το δυναμικό στο εξωτερικό και στο εσωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης. Συγκεκριμένα, το εσωτερικό στο οποίο επικρατούσε αρνητικό δυναμικό σε κατάσταση ηρεμίας γίνεται ελαφρώς ηλεκτροθετικό. Υποθέτουμε ότι μετράμε το δυναμικό στο εξωτερικό της μεμβράνης με δύο ηλεκτρόδια τοποθετημένα σε διαφορετικά σημεία κατά μήκος της ίνας. Κατά την επέκταση της εκπόλωσης από τη μία άκρη της ίνας στην άλλη για κάποιο χρονικό διάστημα το πρώτο ηλεκτρόδιο θα βρίσκεται σε περιοχή όπου έχει επέλθει εκπόλωση, ενώ το δεύτερο σε περιοχή της ίνας όπου επικρατεί ακόμα δυναμικό ηρεμίας. Σε αυτή την περίπτωση το πρώτο ηλεκτρόδιο θα μετράει αρνητικό δυναμικό και το δεύτερο θετικό με αποτέλεσμα να καταγράφεται θετική απόκλιση.



Εικόνα 9 Καταγραφή επαρμάτων εκπόλωσης και επαναπόλωσης [6]

Όταν η εκπόλωση επεκταθεί μέχρι και την περιοχή του δεύτερου ηλεκτροδίου η απόκλιση θα γίνει ξανά μηδενική, αφού τα δύο ηλεκτρόδια θα βρίσκονται σε θέσεις ίσης ηλεκτρικής δυναμικότητας. Αντίστοιχα, μόλις ξεκινήσει η διαδικασία της επαναπόλωσης από την θέση του πρώτου ηλεκτροδίου, αυτό θα βρίσκεται σε περιοχή θετικού δυναμικού, ενώ το δεύτερο ακόμα σε περιοχή θετικού. Έτσι, θα καταγράφεται αρνητική απόκλιση έως ότου επεκταθεί η επαναπόλωση κατά μήκος της ίνας οπότε η μετρούμενη απόκλιση θα επιστρέψει στο μηδενικό επίπεδο.

1.3 Αρρυθμίες

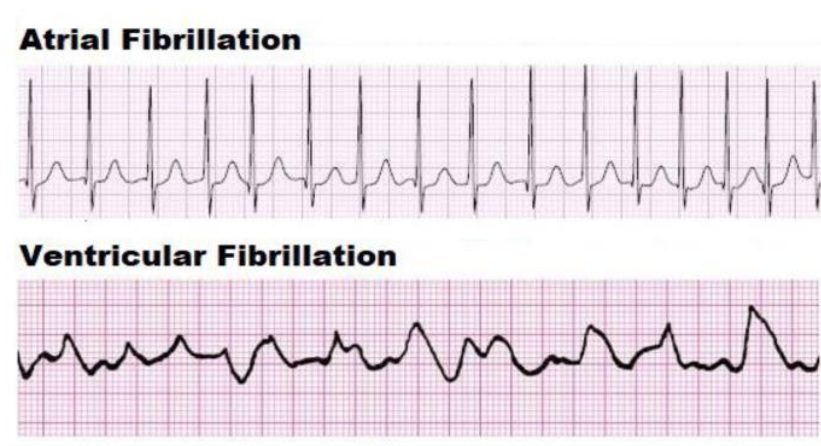
Φυσιολογικά η συχνότητα του καρδιακού παλμού κυμαίνεται μεταξύ 60 και 100 παλμών το λεπτό. Η τιμή αυτή μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης, για παράδειγμα, ο καρδιακός ρυθμός αυξάνεται προκειμένου να καλυφθούν οι απαιτήσεις των ιστών του σώματος για οξυγόνο, ενώ κατά τη διάρκεια του ύπνου η τιμή του μειώνεται. Η διαταραχή, ωστόσο, της λειτουργίας αυτού του μηχανισμού ρύθμισης της συχνότητας του καρδιακού παλμού, που παρουσιάζεται με τη μορφή είτε αυξημένου, είτε

μειωμένου ή και ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού, συνιστά κατάσταση, πολλές φορές παθολογική, γνωστή ως αρρυθμία¹.

Οι αρρυθμίες ενδέχεται να οφείλονται σε εκ γενετής παθήσεις, να αποτελούν συμπτώματα επίκτητων παθήσεων όπως είναι η στεφανιαία νόσος, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η καρδιακή ανεπάρκεια κ.α. ή να είναι αποτέλεσμα καθημερινών καταστάσεων και συνηθειών όπως το άγχος, η κατάχρηση αλκοόλ, κάπνισμα. Αρκετά είδη αρρυθμιών συνδέονται με προβλήματα του ηλεκτρικού συστήματος της καρδιάς. Ανάλογα με το αν ο καρδιακός ρυθμός είναι άνω ή κάτω του φυσιολογικού (άνω των 100 ή κάτω των 60 παλμών το λεπτό), οι αρρυθμίες διακρίνονται σε ταχυκαρδίες και βραδυκαρδίες.

Τα πιο συνήθη είδη αρρυθμιών είναι τα εξής:

- Κολπική μαρμαρυγή : Αποτελεί τον συνηθέστερο τύπο αρρυθμίας, ο οποίος χαρακτηρίζεται από γρήγορο και ακανόνιστο παλμό των κόλπων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αγωγή πολλαπλών και άρρυθμων ερεθισμάτων στις κοιλίες και κατά συνέπεια την αύξηση και απορρύθμιση του καρδιακού παλμού².



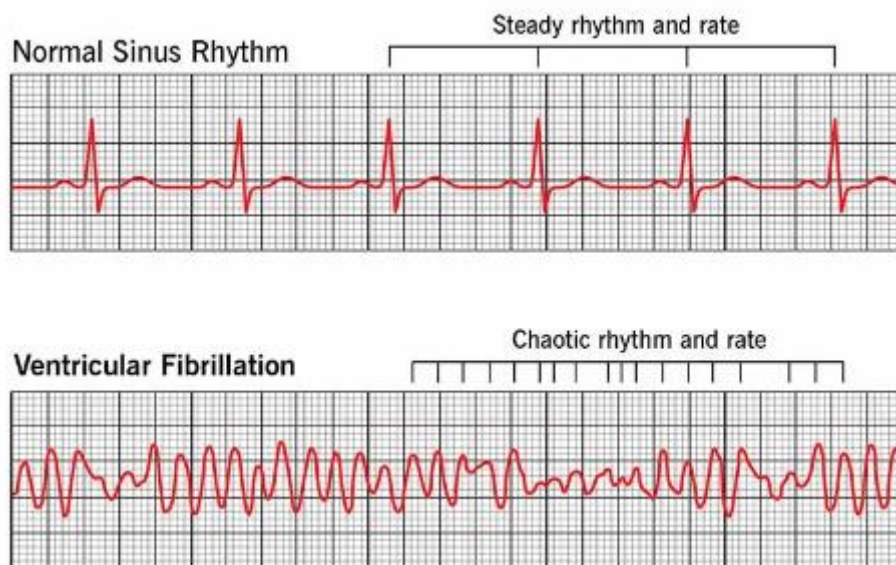
Εικόνα 10 Καταγραφή κολπικής και κοιλιακής μαρμαρυγής
(<https://www.mdpi.com/2227-7390/11/8/1781>)

- Κολπικός πτερυγισμός: Αποτελεί είδος αρρυθμίας αρκετά παρόμοιο με την κολπική μαρμαρυγή με τη διαφορά ότι η ηλεκτρική δραστηριότητα στους κόλπους είναι πιο οργανωμένη, λιγότερο χαοτική.

¹ <https://www.metropolitan-hospital.gr/el/metropolitan-blog/>

² <http://www.eponline.gr/arrhythmies/>

- **Κοιλιακή ταχυκαρδία:** Στην περίπτωση της κοιλιακής ταχυκαρδίας παρουσιάζεται αυξημένος καρδιακός ρυθμός που ξεκινά από τις κοιλίες και μπορεί να φτάσει μέχρι και 250 παλμούς το λεπτό. Οι συστολές των κοιλιών είναι τόσο γρήγορες ώστε να μην προλαβαίνουν να γεμίσουν με αίμα και κατά συνέπεια η ποσότητα αίματος που αντλείται στο υπόλοιπο σώμα να είναι ανεπαρκής.
- **Κοιλιακή μαρμαρυγή:** Είναι η πιο επικίνδυνη μορφή αρρυθμίας κατά την οποία ο καρδιακός παλμός γίνεται τόσο γρήγορος (>300) και άρρυθμος ώστε εμποδίζεται πλήρως η συστολή των κοιλιών και κατ' επέκταση η άντληση του αίματος. Αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα (μέσω απινίδωσης) οδηγεί στον θάνατο.



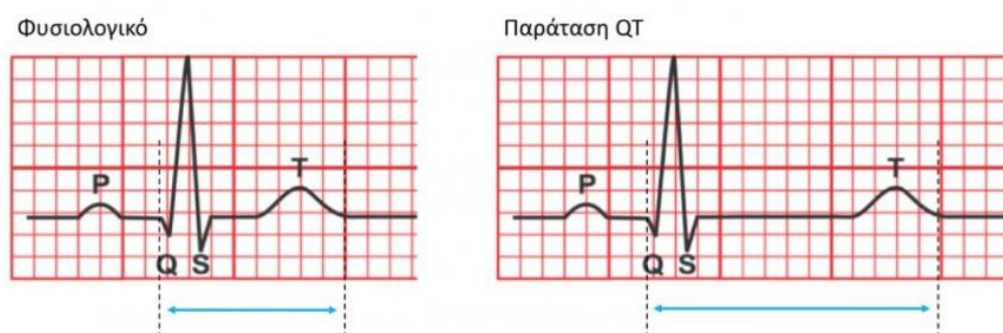
Εικόνα 11 Καταγραφή κοιλιακής μαρμαρυγής σε σύγκριση με το φυσιολογικό καρδιογράφημα (<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21878-ventricular-fibrillation>)

- **Βραδυκαρδία:** Οι παθολογικές βραδυκαρδίες οφείλονται σε διαταραχές είτε στην παραγωγή ώσης από τον φλεβόκομβο, είτε στο σύστημα αγωγής της ώσης στο υπόλοιπο μυοκάρδιο. Χαρακτηρίζονται αντίστοιχα ως φλεβοκομβική δυσλειτουργία/νόσος κατά την οποία ο φλεβόκομβος υπολειτουργεί και κολποκοιλιακός αποκλεισμός όπου έχουμε περεταίρω καθυστέρηση ή και πλήρη αποκλεισμό του ερεθίσματος στον κολποκοιλιακό κόμβο.

Μία από τις βασικές μεθόδους εντοπισμού και αξιολόγησης των αρρυθμιών είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα.

1.3.1 Σύνδρομο μακρού QT (*Long QT Syndrome*)

Το σύνδρομο μακρού QT αποτελεί πάθηση του μυοκαρδίου που χαρακτηρίζεται από επιμήκυνση του διαστήματος μεταξύ της πόλωσης και της επαναπόλωσης των κοιλιών³, δηλαδή της απόστασης Q-T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (>0,48s σε παιδιά >0,5s στους ενήλικες). Η καθυστέρηση αυτή οφείλεται στη μη φυσιολογική λειτουργία των καναλιών διόδου ιόντων (καλίου, νατρίου, ασβεστίου) στη μεμβράνη των καρδιακών κυττάρων. Η διαταραχή αυτή μπορεί δυνητικά να προκαλέσει απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες όπως η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsade de pointes) και η κοιλιακή μαρμαρυγή, οι οποίες αν δεν αντιμετωπιστούν άμεσα με ιατρική παρέμβαση μπορούν να οδηγήσουν στον θάνατο.



Εικόνα 12 Παρατεταμένο διάστημα QT (<https://drasvestas.gr/service/long-qt-syndrome/>)

Το σύνδρομο μακρού QT διακρίνεται σε συγγενές και επίκτητο⁴. Το συγγενές LQTS είναι μια σπάνια εκ γενετής πάθηση που οφείλεται σε 20 διαφορετικές μεταλλάξεις γονιδίων. Στην περίπτωση αυτού του είδους LQTS επεισόδια απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών πυροδοτούνται συχνά από σωματική άσκηση, ψυχολογικό στρες, έντονα ηχητικά ερεθίσματα ή και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Υπάρχει, ωστόσο, και το επίκτητο LQTS το οποίο εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της επίδρασης ορισμένων φαρμάκων, ηλεκτρολυτικών ανωμαλιών ή και βραδυκαρδίας.

Η αντιμετώπιση του LQTS βασίζεται στην καταστολή των επεισοδίων αρρυθμίας και επιτυγχάνεται μέσω αλλαγών στον τρόπο ζωής, όπως η αποφυγή άθλησης, συναισθηματικών εντάσεων και φαρμάκων που παρατείνουν το QT, μέσω φαρμακευτικής αγωγής και εμφύτευσης απινιδωτή. Σε σοβαρές περιπτώσεις όπου η φαρμακευτική αγωγή δεν έχει αποτελέσματα ενδέχεται να είναι απαραίτητη χειρουργική επέμβαση γνωστή ως αριστερή καρδιακή χειρουργική συμπαθεκτομή που σκοπό έχει την αφαίρεση ορισμένων νεύρων του συμπαθητικού συστήματος που νευρώνουν την καρδιά.

³ <http://www.eponline.gr/long-qt-syndrome/>

⁴ <https://καρδιολογοσπισσαριδησκ.gr/2020/06/05/συνδρομο-μακρου-qt-lqts/>

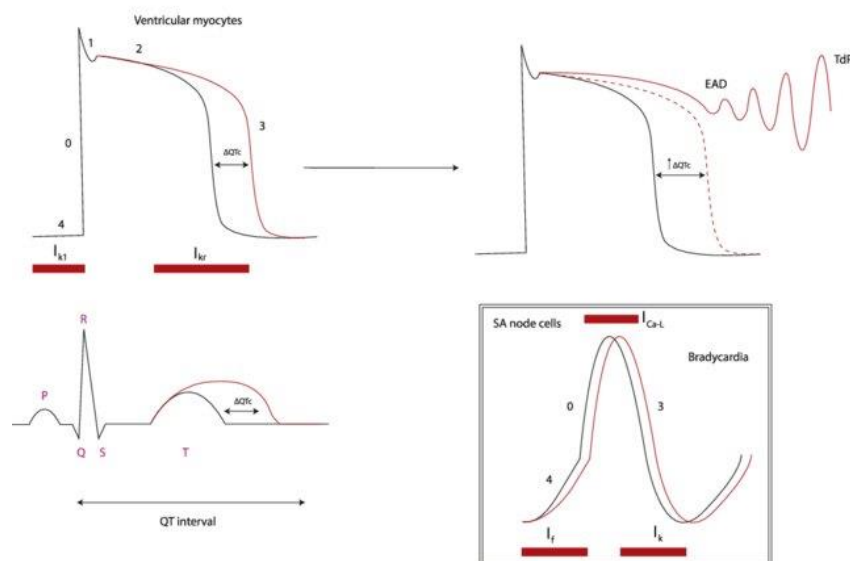
1.3.2 Ταχυκαρδία τύπου Torsade de Pointes

Το Torsades de Pointes (TdP), που προκαλείται από φάρμακα, είναι μια μορφή πολυμορφικής κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT) που χαρακτηρίζεται από ταχείες, ακανόνιστες κοιλιακές συστολές με αλλαγή του άξονα γύρω από τη βασική γραμμή του ΗΚΓ και προκαλείται από φάρμακα που επιμηκύνουν το QT διάστημα. Όταν το διάστημα QT είναι πολύ μεγάλο, μπορεί να δημιουργήσει συνθήκες για την ανάπτυξη αφύσικων ηλεκτρικών σημάτων στην καρδιά, οδηγώντας σε TdP. Ονομάζεται έτσι γιατί τα QRS συμπλέγματα μοιάζουν να στρίβονται γύρω από την ισοηλεκτρική γραμμή.⁵

Ποικίλες κατηγορίες φαρμάκων μπορεί να οδηγήσουν σε εμφάνιση TdP, όπως ορισμένα αντιβιοτικά, αντιμυκητιακά, αντιψυχωτικά, αντικαταθλιπτικά και καρδιακά φάρμακα που δημιουργούν κυρίως διαταραχές στην ισορροπία ηλεκτρολυτών όπως κάλιο ή μαγνήσιο, που κατ'επέκταση επηρεάζουν τα ρεύματα πόλωσης κι επαναπόλωσης.[7], [8]



Εικόνα 13 Torsade de Pointes⁵



Εικόνα 14 Μηχανισμός παράτασης του QT και Torsades de Pointes
(doi: 10.1016/j.ipej.2020.10.002)

⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306095/#:~:text=Abstract,drugs%20of%20many%20different%20classes.>

2

Υλικό και Μέθοδοι

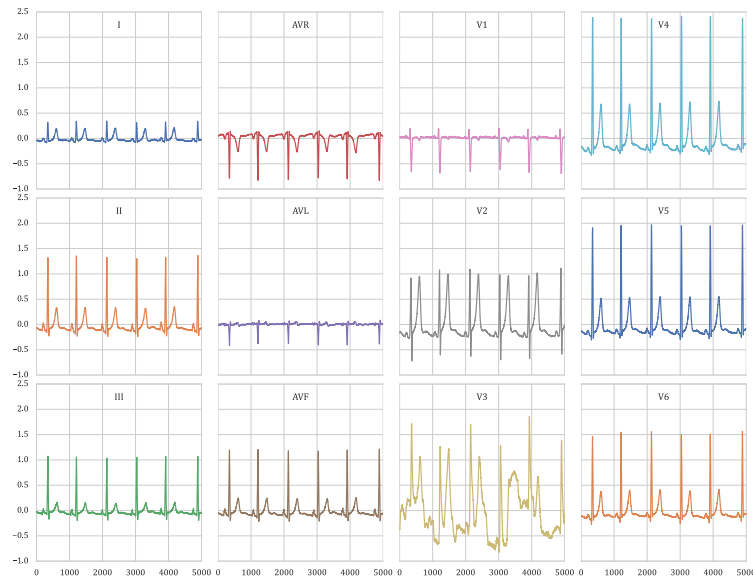
2.1 Σύνολο Δεδομένων

Στα πλαίσια της ανάπτυξης της εργασίας χρησιμοποιήθηκε η ελεύθερη βάση δεδομένων ECGRDVQ⁶ [4]. Η βάση δεδομένων περιλαμβάνει πολυκάναλα ΗΚΓ, 22 υγιών ατόμων (11 γυναίκες), ηλικίας 26.9 ± 5.5 ετών· που συμμετείχαν σε τυχαιοποιημένη, τυφλή μελέτη με στόχο τη σύγκριση των επιδράσεων τεσσάρων γνωστών φαρμάκων (Ranolazine, Dofetilide, Verapamil και Quinidine), που παρατείνουν το διάστημα QT έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ηλεκτροφυσιολογικές και άλλες κλινικές παραμέτρους.

Πιο αναλυτικά, το πρωί κάθε περιόδου, κάθε συμμετέχων χορηγήθηκε με μόνη δόση των· 500μg Δοφετιλίδη (Dofetilide), 400mg Θεϊκής Κινιδίνης (Quinidine), 1500mg Ρανολαζίνη (Ranolazine), 120mg Υδροχλωρική Βεραπαμίλη (Verapamil) ή εικονικού φαρμάκου υπό συνθήκες νηστείας. Κατά τη διάρκεια κάθε φάσης καταγράφηκαν συνεχή ΗΚΓ κι εξήχθησαν διαστήματα 10 δευτερολέπτων σε χρονικές περιόδους 30λ πριν την χορήγηση δόσης και μετά στα στα χρονικά σημεία των 30λ, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14 και 24 ωρών. Μεταξύ κάθε φαρμάκου υπήρξε χρονικό διάστημα 7 ημερών χάριν εξισορρόπησης των φυσιολογικών παραμέτρων κάθε συμμετέχοντα.⁷

⁶ <https://doi.org/10.13026/C2HP45> (Open Data Commons Attribution License (ODC-By) v1.0)

⁷ Οι ελληνικές ονομασίες αποδίδονται σύμφωνα με τον Οδηγό Φαρμάκων Γαληνός - galinos.gr



Εικόνα 15 Δείγμα καταγραφών του *ecgrdnq* dataset

2.2 Αλγόριθμοι εντοπισμού των επαρμάτων PQRST

2.2.1 Ανίχνευση R επαρμάτων

Πρώτο βήμα για την εξαγωγή χαρακτηριστικών από τα σήματα των ΗΚΓ είναι η ανίχνευση των R κορυφών. Για τον προσδιορισμό των κορυφών αυτών υλοποιήθηκε αλγόριθμος που βασίζεται στο μοντέλο που περιγράφεται στο άρθρο των Elgendi et al. (2010) [9]. Ο ανιχνευτής αυτός, εμφάνισε εξαιρετικές επιδόσεις σύμφωνα σε συγκριτική μελέτη 8 αλγορίθμων [10].

Η συνοπτική περιγραφή του αλγορίθμου είναι η εξής:

1. Φιλτράρισμα του σήματος ECG με ένα ζωνοπερατό φίλτρο Butterworth (8-20Hz)
2. Δημιουργία μπλοκ ενδιαφέροντος, με χρήση 2 φίλτρων κινητών μέσων (Moving Average – MA).
 - I. $MA_{QRS}[n]$, 120ms, βάσει της διάρκειας ενός QRS διαστήματος μέσου υγιή ανθρώπου.
 - II. $MA_{Beat}[n]$, 600ms βάσει των φυσιολογικών παλμών της καρδιάς για ενήλικες (>40bpm)

Κάθε μπλοκ χαρακτηρίζεται ενδιαφέρον, όταν το πλάτος του MA_{QRS} είναι μεγαλύτερο αυτού του MA_{Beat} . Δηλαδή:

IF $MA_{QRS}[n] > MA_{Beat}$ THEN

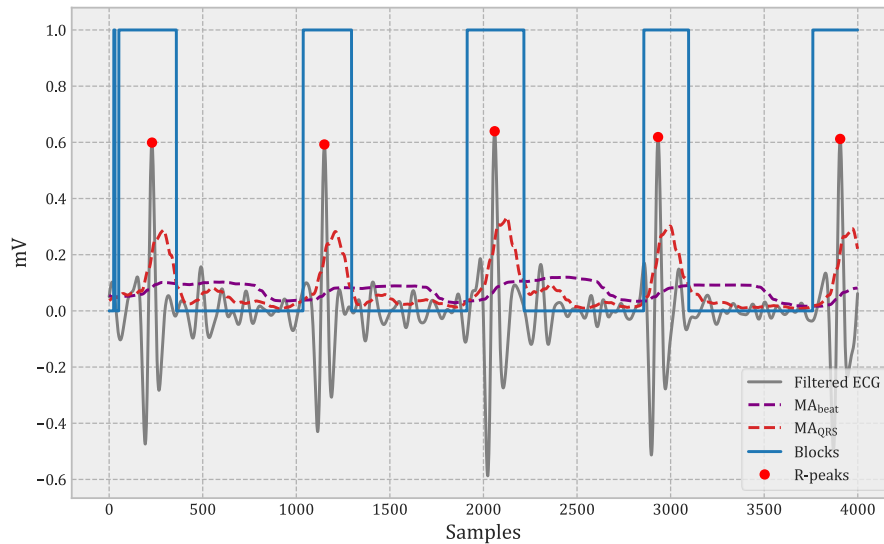
BLOCKS[n] = TRUE

ELSE

BLOCKS[n] = FALSE

END

3. Απόρριψη μπλοκ με την οριοθέτηση κατωφλίων, με μπλοκ μεγέθους μικρότερου αυτού των 120ms, βάση στατιστικά υγείων ενηλίκων. Ως R κορυφή, θεωρείται η μέγιστη απόλυτη τιμή κάθε αποδεκτού μπλοκ.



Εικόνα 16 Οπτικοποίηση σταδίων εύρεσης R κορυφών

Η ανίχνευση τόσο των κορυφών R, όσο κι εξαγωγή των χαρακτηριστικών που αναφέρονται στην συνέχεια έγιναν στο κανάλι πάνω στο V5 του ΗΚΓ. Σύμφωνα με την μελέτη των Darmawahyuni et al. (2023) [11], είχε τα μεγαλύτερα ποσοστά ορθότητας, ανίχνευσης των QRS αλλά και T επαρμάτων, μετά V3. Πειραματικά για τα δικά μας δεδομένα βρήκαμε το V5 να έχει πιο αξιόπιστα αποτελέσματα του V3, λόγω του μεγαλύτερου πλάτους του QRS.

2.2.2 Ανίχνευση επαρμάτων PQST και υπολογισμός καρδιακού ρυθμού

Έχοντας αναγνωρίσει τις κορυφές R χρησιμοποιώντας τον προαναφερθέντα αλγόριθμο, προχωρήσαμε στον εντοπισμό των υπόλοιπων κορυφών του PQST, ακολουθώντας τη μέθοδο που παρουσιάζεται στη βιβλιογραφία[12].

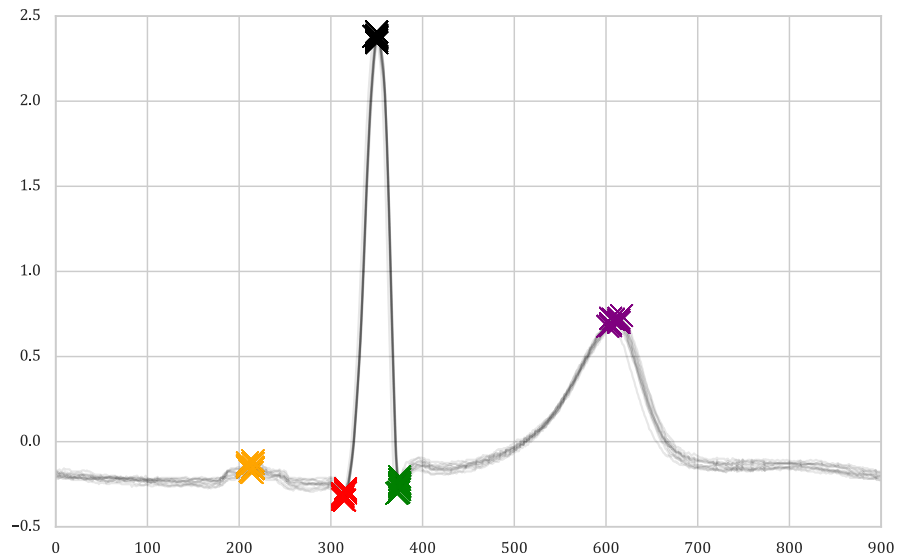
1. **Υπολογισμός Καρδιακού Ρυθμού (RR):** Ο αριθμός των R-κορυφών συσσωρεύεται και διαιρείται με το χρόνο καταγραφής για τον υπολογισμό του καρδιακού ρυθμού σε παλμούς ανά λεπτό (BPM).
2. **Εντοπισμός Σημείων P, Q, S και T:**
 - Από κάθε R-κορυφή, το σημείο Q υπολογίζεται εντοπίζοντας τη χαμηλότερη τιμή σήματος στο διάστημα 80 ms πριν από το R-σημείο.
 - Το σημείο S υπολογίζεται εντοπίζοντας τη χαμηλότερη τιμή σήματος στο διάστημα 80 ms μετά το R-σημείο.
 - Το σημείο P υπολογίζεται εντοπίζοντας τη υψηλότερη τιμή σήματος στο διάστημα 200 ms πριν από το σημείο Q.
 - Το σημείο T υπολογίζεται εντοπίζοντας τη υψηλότερη τιμή σήματος στο διάστημα 400 ms μετά το σημείο S.
3. **Υπολογισμός Διάρκειας QT:** Η διάρκεια QT υπολογίζεται ως ο μέσος όρος των χρονικών διαστημάτων μεταξύ των σημείων Q και T, διαιρούμενος με τη συχνότητα δειγματοληψίας του σήματος.
4. **Υπολογισμός Διορθωμένης Διάρκειας QT (QTc):** Η διορθωμένη διάρκεια QTc υπολογίζεται διαιρώντας τη διάρκεια QT με την τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου των διαστημάτων RR (RR intervals), σύμφωνα με τον ορισμό του Bazette (1997) [13], [14]

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{\frac{RR}{1s}}}$$

Για να βελτιώσουμε τα αποτελέσματά μας και να εφαρμόσουμε κατάλληλα τον αλγόριθμο στη δική μας περίπτωση, πειραματιστήκαμε με διάφορες τιμές για τα χρονικά διαστήματα. Παρά τις δοκιμές, διαπιστώσαμε ότι οι τιμές που αναφέρονται στο αντίστοιχο άρθρο ελαχιστοποιούν πράγματι το σφάλμα εντοπισμού. Σημειώνεται ότι, η εύρεση των επαρμάτων αυτού του σταδίου έγινε στο αφιλτράριστο ΗΚΓ, αφού τα δεδομένα που περιέχονται στην βάση έχουν υποστεί προ επεξεργασία και περαιτέρω φιλτράρισμα μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια πληροφορίας.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση των δεδομένων του αντίστοιχου άρθρου για 18 υποκείμενα καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του αλγορίθμου, με μέση ακρίβεια ανίχνευσης για τα σημεία P, Q, R, S, και T να κυμαίνεται αντίστοιχα στο 98.31%, 98.7%,

99.12%, 86.27%, και 97.99%. Προς αντιδιαστολή, για τα δεδομένα της βάσης μας παρατηρήσαμε καλύτερη απόδοση για τον εντοπισμό του S, ενώ ο εντοπισμός των κορυφών R και κατ' επέκταση των υπολοίπων κορυφών του κύματος βρισκόταν εντός του πεδίου τιμών 94.06% - 98.78% ανάλογα με τον ασθενή.



Εικόνα 17 PQRST κορυφές όπως ανιχνεύτηκαν για μια καταγραφή

3

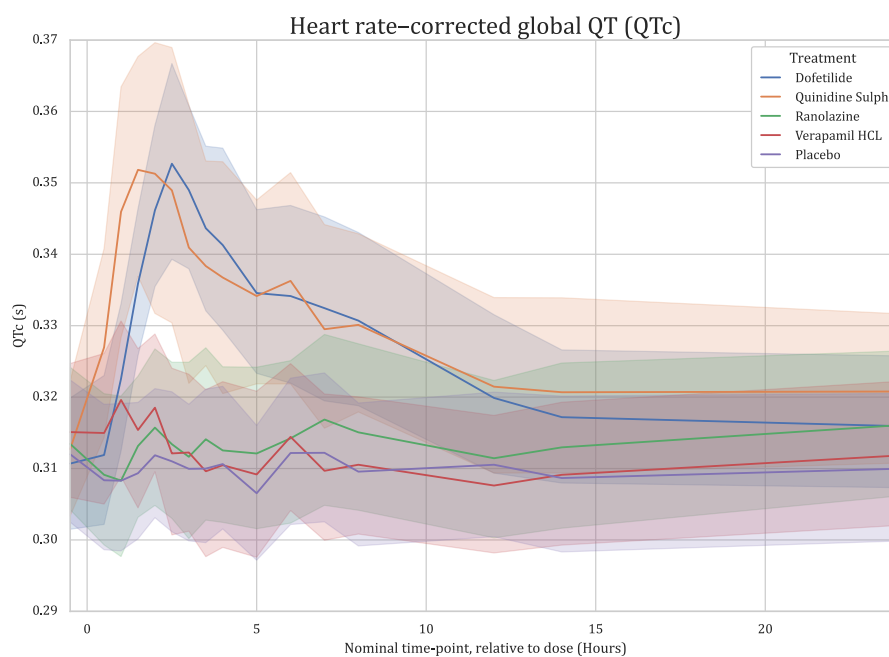
Αποτελέσματα

Συνολικά αναλύθηκαν 5232 ΗΚΓ, από τους 22 συμμετέχοντες, που όλοι πλην ενός ολοκλήρωσαν την έρευνα. Στα παρακάτω γραφήματα εμφανίζονται συνολικά οι μέσοι χρόνοι QT_c για τα 4 φάρμακα και του εικονικού φαρμάκου, 2 εκ των οποίων φαίνεται να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στις φυσιολογικές παραμέτρους τις καρδίας.

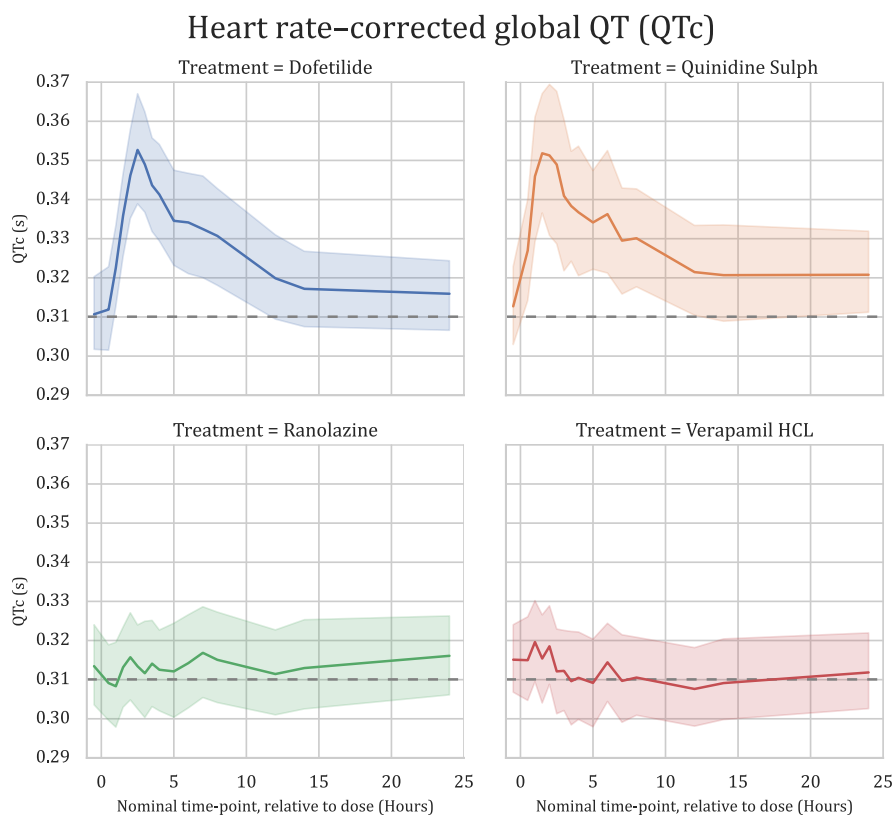
Πιο συγκεκριμένα, τόσο η Δοφετιλίνη και η Θεϊκή Κινιδίνη προκάλεσαν σημαντική αύξηση του χρόνου QT_c, σε ποσοστό μεγαλύτερο των 15%, σε περιπτώσεις ακόμα και 20%, τις πρώτες 5 ώρες μετά την χορήγηση του. Η δράση της Δοφετιλίνης φαίνεται πως κορυφώνεται στο πέρας των 2.5 ωρών από την χορήγηση της με αύξηση του QT κατά $41.7 \pm 19.7\text{ms}$, ενώ η Κινιδίνη μετά από 1.5ώρες με αντίστοιχη αύξηση $42.7 \pm 24.2\text{ms}$, με την διάρκεια δράσης τους να φαίνεται να παρατείνεται πέρας τους 24ωρου των μετρήσεων.

Από την άλλη μεριά, οι δόσεις της Βεραπαμίλης φαίνεται να δημιούργησαν μία μικρή αύξηση στους χρόνους QT κατά $3.5\text{ms} \pm 11\text{ms}$, που δεν μπορεί να θεωρηθεί σημαντική και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Η Ρανολαζίνη, δεν φαίνεται να είχε σημαντικές επιδράσεις στην φυσιολογία της καρδίας, όντας εντός των ορίων σφάλματος και διαφοροποίησης των μετρήσεων ανά περίοδο δοκιμής.



Εικόνα 18 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα QT_c ανά ώρα μετά την πρόσληψη δόσης (ράβδοι σφάλματος=95% percentage interval)



Εικόνα 19 QT_c κάθε φαρμάκου, με διακεκομμένη γραμμή επισημαίνεται η μέση τιμή του placebo

4

Συμπεράσματα - Επίλογος

Στην παρούσα εργασία έγινε μι θεωρητική ανασκόπηση της φυσιολογίας της καρδιάς και των βασικών αρχών του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Παράλληλα, αναπτύχθηκαν αυτοματοποιημένες μέθοδοι για τον εντοπισμό των επαρμάτων του (ΗΚΓ) και τον υπολογισμό του διαστήματος QT, βασιζόμενοι στην διεθνή βιβλιογραφία, με σκοπό την σύγκριση 4^{ων} εμπορικά διαθέσιμων φαρμάκων.

Πιο συγκεκριμένα δείξαμε πώς τα φάρμακα που βασίζονται στις ουσίες Δοφετιλίνη και Θεϊκή Κινιδίνη, προκαλούν σημαντική αύξηση στον χρόνο QT, αυξάνοντας τον κίνδυνο κινδύνους πρόκλησης κοιλιακής αρρυθμίας. Η Βεραπαμίλη παρουσιάζει ελάχιστη αύξηση στον χρόνο αυτό, που παρόλο που δεν θεωρείται τόσο σημαντική, κρίνεται πώς απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση της. Τέλος, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η Ρανοζαλίνη εμφανίζει ελάχιστες επιδράσεις στην φυσιολογία της καρδιάς, παραμένοντας εντός αποδεκτών ορίων σε σχέση με το φάρμακο ελέγχου.

Τα συμπεράσματα αυτά έρχονται σε αντιστοιχία με αυτών άλλων δημοσιεύσεων, που έχουν βασιστεί στο ίδιο σύνολο δεδομένων, επικυρώνοντας την ορθότητα των συμπερασμάτων [4], [15].

Παρ'όλα αυτά, στις μεθόδους που αναπτύχθηκαν υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί, με το QT διάστημα να μετριέται ως αυτό μεταξύ την κορυφών Q-T, με την βιβλιογραφία να το ορίζει ως αυτό μεταξύ αρχής επάρματος Q και τέλους T. Η διαφοροποίηση αυτή, δεν φαίνεται να επηρέασε ποητικά τα αποτελέσματα, σίγουρα όμως διαφοροποίησε σημαντικά τις τιμές των χρόνων αυτών με τις άλλες έρευνες. Ο εντοπισμός, όμως, των σημείων αυτών του ΗΚΓ, ήταν πέραν του σκοπού αυτής της εργασίας. Την ίδια στιγμή, δεν έχει γίνει πλήρης έλεγχος της ορθότητας των μεθόδων εντοπισμού των επαρμάτων, με πιθανό αποτέλεσμα να έχουν συνυπολογιστεί εσφαλμένες κορυφές κατά των υπολογισμό των διαφορών παραμέτρων.

Συνολικά, θεωρούμε ότι οι μέθοδοι της έρευνας θα μπορούσαν μελλοντικά να καθοδηγήσουν την κλινική πράξη και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

5

Βιβλιογραφία

- [1] N. Stockbridge, J. Morganroth, R. R. Shah, and C. Garnett, "Dealing with Global Safety Issues," *Drug Saf*, vol. 36, no. 3, pp. 167–182, Mar. 2013, doi: 10.1007/s40264-013-0016-z.
- [2] J. Tamargo, "Drug-Induced Torsade de Pointes. From Molecular Biology to Bedside.," *The Japanese Journal of Pharmacology*, vol. 83, no. 1, pp. 1–19, 2000, doi: 10.1254/jjp.83.1.
- [3] M. Li and L. G. Ramos, "Drug-Induced QT Prolongation And Torsades de Pointes.," *P T*, vol. 42, no. 7, pp. 473–477, Jul. 2017.
- [4] L. Johannesen *et al*, "Differentiating Drug-Induced Multichannel Block on the Electrocardiogram: Randomized Study of Dofetilide, Quinidine, Ranolazine, and Verapamil," *Clin Pharmacol Ther*, vol. 96, no. 5, pp. 549–558, Nov. 2014, doi: 10.1038/clpt.2014.155.
- [5] A. L. Goldberger *et al*, "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet," *Circulation*, vol. 101, no. 23, Jun. 2000, doi: 10.1161/01.CIR.101.23.e215.
- [6] Κουτσούρης Δημήτριος, Παυλόπουλος Σωτήρης, and Πρέντζα Ανδριάννα, *ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΗΜΑΤΩΝ*, 1η Βελτιωμένη Έκδοση. ΤΖΙΟΛΑ, 2023.
- [7] D. L. Wolbrette, "Drugs that cause Torsades de pointes and increase the risk of sudden cardiac death," *Curr Cardiol Rep*, vol. 6, no. 5, pp. 379–384, 2004, doi: 10.1007/S11886-004-0041-8.
- [8] R. D. Woosley, K. Romero, C. W. Heise, T. Gallo, J. Tate, and R. L. Woosley, "Summary of Torsades de Pointes (TdP) Reports Associated with Intravenous Drug Formulations Containing the Preservative Chlorobutanol," *Drug Saf*, vol. 42, no. 7, pp. 907–913, Mar. 2019, doi: 10.1007/S40264-019-00804-7/METRICS.
- [9] M. Elgendi, M. Jonkman, and F. De Boer, *Frequency Bands Effects on QRS Detection*. 2010. doi: 10.5220/0002742704280431.

- [10] B. Porr and P. W. Macfarlane, "A new QRS detector stress test combining temporal jitter and accuracy (JA) reveals significant performance differences amongst popular detectors," *bioRxiv*, p. 722397, Jan. 2023, doi: 10.1101/722397.
- [11] A. Darmawahyuni *et al.*, "Improved delineation model of a standard 12-lead electrocardiogram based on a deep learning algorithm," *BMC Med Inform Decis Mak*, vol. 23, no. 1, p. 139, Jul. 2023, doi: 10.1186/s12911-023-02233-0.
- [12] P. Madona, R. I. Basti, and M. M. Zain, "PQRST wave detection on ECG signals," *Gac Sanit*, vol. 35, pp. S364–S369, Jan. 2021, doi: 10.1016/J.GACETA.2021.10.052.
- [13] H. C. BAZETT, "AN ANALYSIS OF THE TIME-RELATIONS OF ELECTROCARDIOGRAMS," *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 2, no. 2, pp. 177–194, Apr. 1997, doi: 10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.x.
- [14] J. Molnar, J. S. Weiss, and J. E. Rosenthal, "The missing second: What is the correct unit for the Bazett corrected Qt interval?," *Am J Cardiol*, vol. 75, no. 7, pp. 537–538, Mar. 1995, doi: 10.1016/S0002-9149(99)80603-1.
- [15] J. Vicente *et al.*, "Electrocardiographic Biomarkers for Detection of Drug-Induced Late Sodium Current Block," *PLoS One*, vol. 11, no. 12, Dec. 2016, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0163619.