

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

Факультет біомедичної інженерії

Кафедра біомедичної інженерії

«На правах рукопису»
УДК 612.172:004.942:615.21

«До захисту допущено»
Завідувач кафедри БМІ
_____ Владислав ШЛИКОВ

“ _____ ” _____ 20__р.

**Магістерська дисертація
на здобуття ступеня магістра
за освітньо-професійною програмою «Медична інженерія»
спеціальності 163 «Біомедична інженерія»
на тему: «Симуляція електрофізіологічних механізмів серця на вплив
лікарських засобів (інтраопераційних препаратів під час катетерних
процедур) із застосуванням машинного навчання»**

Виконав:

студент VI курсу, групи ЗМ-41мп
Голубєв Ілля Юрійович _____

Керівник:

доцент каф. БМІ, к.т.н., доцент
Сичик Марина Михайлівна _____

Рецензент:

доцент каф. ББЗЛ, с.н.с, к.м.н., доцент
Шаповалова Валентина Вікторівна _____

Засвідчую, що у цій дипломній роботі
немає запозичень з праць інших авторів
без відповідних посилань.

Студент _____

Київ – 2025 року

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

Факультет біомедичної інженерії

Кафедра біомедичної інженерії

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність – 163 «Біомедична інженерія»

Освітньо-професійна програма «Медична інженерія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ Владислав ШЛИКОВ

«__» _____ 20__ р.

ЗАВДАННЯ

на магістерську дисертацію студенту

Голубєву Іллі Юрійовичу

1. Тема роботи «Симуляція електрофізіологічних механізмів серця на вплив лікарських засобів (інтраопераційних препаратів під час катетерних процедур) із застосуванням машинного навчання», науковий керівник дисертації Сичик Марина Михайлівна, доц. кафедри БМІ, к.т.н, затверджені наказом по університету від «03» листопада 2025 р. № 4751-с

2. Термін подання студентом дисертації 11.06.2025

3. Об'єкт дослідження – електрофізіологічні процеси серця та їх зміни під впливом фармакологічних препаратів у контексті катетерної радіочастотної абляції.

Предмет дослідження: Моделювання, прогнозування та аналіз впливу інтраопераційних лікарських засобів

4. Вихідні дані до роботи: наукова та клінічна література з електрофізіології серця та фармакодинаміки інтраопераційних препаратів, дані клінічних електрофізіологічних досліджень, відкриті бази ЕКГ-сигналів, математичні моделі електрофізіології.

5. Перелік завдань, які потрібно розробити:

1. Проаналізувати ефективність дії фармакологічних агентів на електрофізіологію серця під час катетерної РЧА.

2. Обґрунтувати необхідність створення симуляційно-нейронномережевої моделі.

3. Розробити гібридну модель та провести симуляції фармакофізіологічних ефектів.

4. Перевірити коректність розробленої моделі шляхом порівняння симульованого ЕКГ з клінічними даними та оцінити узгодженість моделі.

5. Розробити стартап-проект на основі теми магістерської дисертації.

6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу 20 зображень, презентація у форматі MS PowerPoint.

7. Орієнтовний перелік публікацій: 0.

8. Консультанти розділів дисертації*

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
-	-		

9. Дата видачі завдання 03.11.2025

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Огляд літератури за темою роботи	Вересень-жовтень	Виконано
2	Дослідження фарм. препаратів в аритмології	Вересень-жовтень	Виконано
3	Збір даних та побудова блок-схем	Жовтень	Виконано
4	Розробка нейронної мережи	Жовтень-листопад	Виконано
5	Тестування нейронної мережі та апробація результатів	Листопад	Виконано
6	Аналіз результатів роботи та розробка стартап-проекту, оснований на розробці з магістерської дисертації	Листопад-грудень	Виконано
7	Оформлення магістерської дисертації та підготовка супровідних документів	Грудень	Виконано

* Якщо визначені консультанти. Консультантом не може бути зазначено наукового керівника магістерської дисертації.

Студент _____

Ілля ГОЛУБЄВ

Науковий керівник _____

Марина СИЧИК

АНОТАЦІЯ

Тема магістерської роботи: «Симуляція електрофізіологічних механізмів серця на вплив лікарських засобів (інтраопераційних препаратів під час катетерних процедур) із застосуванням машинного навчання».

Обсяг роботи становить 100 сторінок, міститься 34 ілюстрацій, 15 таблиць. Загалом опрацьовано 60 джерел.

Актуальність теми: Під час катетерних радіочастотних абляцій ефективність та безпека втручання залежать від впливу інтраопераційних лікарських засобів на електрофізіологічні параметри серця. Препарати, такі як АТФ, бета-блокатори, атропін і гепарин, здатні змінювати ЧСС, провідність та викликати тимчасові блокади. Використання математичного моделювання та методів машинного навчання для прогнозування цих змін є актуальним напрямом, що сприяє підвищенню безпеки електрофізіологічних процедур.

Мета: побудова комплексної математичної моделі змін електричної активності серця під впливом інтраопераційних лікарських препаратів із застосуванням сучасних методів машинного навчання та експериментальної електрофізіологічної верифікації для створення та підвищення клінічно-математичного розуміння прогнозування впливу лікарських засобів під час катетерних технологій лікування аритмій серця.

Завдання для виконання мети:

1. Проаналізувати ефективність дії фармакологічних агентів на електрофізіологію серця під час катетерної РЧА.
2. Обґрунтувати необхідність створення симуляційно-нейронномережевої моделі.
3. Розробити гібридну модель та провести симуляції фармакофізіологічних ефектів.
4. Перевірити коректність розробленої моделі шляхом порівняння симульованого ЕКГ з клінічними даними та оцінити узгодженість моделі.
5. Розробити стартап-проект на основі теми магістерської дисертації.

Новизна полягає у інтеграції клінічних електрофізіологічних даних, біофізичного моделювання та ШІ-алгоритмів для створення універсальної симуляційної платформи, здатної відтворювати індивідуальні реакції серцевої тканини на медикаментозні втручання. Запропонований підхід може бути використаний як інструмент для навчання, клінічної підтримки прийняття рішень та попередньої оцінки ризиків при інвазивних втручаннях.

Ключові слова: електрофізіологія серця, катетерна радіочастотна абляція, інтраопераційні лікарські засоби, машинне навчання, прогнозування, штучний інтелект

ABSTRACT

The topic of the master's thesis: "Simulation of cardiac electrophysiological mechanisms under the influence of drugs (intraoperative agents during catheter procedures) using machine learning".

The volume of the work is 100 pages, contains 34 illustrations, 15 tables. In total, 60 sources were processed.

Relevance of the topic: During catheter radiofrequency ablations, the effectiveness and safety of the intervention depend on the influence of intraoperative drugs on the electrophysiological parameters of the heart. Drugs such as ATP, beta-blockers, atropine and heparin are able to change the heart rate, conductivity and cause temporary blockades. The use of mathematical modeling and machine learning methods to predict these changes is a relevant direction that contributes to increasing the safety of electrophysiological procedures.

Goal: to build a comprehensive mathematical model of changes in the electrical activity of the heart under the influence of intraoperative drugs using modern methods of machine learning and experimental electrophysiological verification to create and improve clinical and mathematical understanding of predicting the effect of drugs during catheter technologies for the treatment of cardiac arrhythmias.

Tasks to achieve the goal:

1. To analyze the effectiveness of the action of pharmacological agents on the electrophysiology of the heart during catheter RFA.
2. To justify the need to create a simulation-neural network model.
3. To develop a hybrid model and conduct simulations of pharmacophysiological effects.
4. To verify the correctness of the developed model by comparing the simulated ECG with clinical data and assess the consistency of the model.
5. To develop a startup project based on the topic of the master's thesis.

The novelty lies in the integration of clinical electrophysiological data, biophysical modeling and AI algorithms to create a universal simulation platform capable of reproducing individual cardiac tissue responses to drug interventions. The proposed approach can be used as a tool for training, clinical decision support and preliminary risk assessment in invasive interventions.

Keywords: cardiac electrophysiology, catheter radiofrequency ablation, intraoperative drugs, machine learning, prediction, artificial intelligence.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ	10
ВСТУП.....	12
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	14
1.1 Електрофізіологія серця	14
1.1.1 Стан вивчення провідної системи серця.....	14
1.1.2 Сучасні уявлення про формування ЕКГ	15
1.1.3 Механізми аритмогенезу за даними літератури	17
1.1.4 Розвиток методів електрофізіологічного картування	20
1.2 Катетерна радіочастотна абляція	21
1.2.1 Наукові підходи до радіочастотної абляції	21
1.2.2 Критерії та показання до застосування РЧА	22
1.2.3 Етапи та сучасні технології проведення процедури.....	23
1.3 Аналіз інтраопераційних препаратів у практиці РЧА.....	23
1.3.1 Використання АТФ у клінічній електрофізіології.....	24
1.3.2 Роль β -блокаторів у модуляції серцевої провідності.....	27
1.3.3 Фармакологічний ефект атропіну на серцеву діяльність.....	29
1.3.4 Антитромботична підтримка гепарином	33
Висновок до розділу 1	35
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	37
2.1. Анатомічна структура серця та принципи електрофізіологічної сегментації	37
2.2. Аналіз фармакологічного впливу препаратів на електрофізіологічні	
структури серця	39
2.3 Застосування машинного навчання в електрофізіології серця.....	41
2.4 Клінічні дані ЕКГ пацієнтів в момент дії препаратів на електрофізіологію	
серця	42
2.5 Моделювання та симуляція в електрофізіології серця.....	47
2.6 Класифікація та аналіз препаратів за допомогою машинного навчання	48
2.6.1 Класифікація та аналіз АТФ (аденозинтрифосфат) за допомогою	
машинного навчання.....	49
2.6.2 Класифікація та аналіз β -блокаторів за допомогою машинного навчання	
.....	50
2.6.3 Класифікація та аналіз атропіну за допомогою машинного навчання	51
2.6.4 Класифікація та аналіз гепарину за допомогою машинного навчання	51

Висновок до розділу 2	52
РОЗДІЛ 3 МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЮ СЕРЦЯ	54
3.1 Обґрунтування необхідності створення моделі, яка відображає зміни серцевої активності під дією фармакологічних засобів	54
3.2. Концепція моделі та вибір підходу	54
3.3. Структура моделі	56
3.3.1 Вихідні дані	56
3.3.2 Навчання моделі	57
3.4. Інтерпретація результатів та система правил	58
3.4.1 Перетворення вихідних ймовірностей у клінічні індикатори	58
3.4.2 Логіка зміни частоти серцевих скорочень	58
3.4.3 Інтерпретація індикаторів атріовентрикулярної блокади та фібриляції передсердь	59
3.5. Модуль симуляції ЕКГ	60
3.5.1 Моделювання та візуалізація синтетичного сигналу ЕКГ	61
3.6. Тестування моделі	62
Висновок до розділу 3	63
РОЗДІЛ 4 АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	65
4.1 Симуляція дії препаратів	68
Висновки до розділу 4	71
Розділ 5 РОЗРОБКА СТАРТАП-ПРОЄКТУ	73
5.1 Концепція стартап-проєкту	73
5.2. Технологічний аудит ідеї	74
5.3. Вартість розробки та впровадження	76
Висновок до розділу 5	80
ВИСНОВКИ	82
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	85
ДОДАТОК А	93
ДОДАТОК Б	95

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

РСС – раптова серцева смерть

РЧА – радіочастотна абляція

ЕСГА – електрокардіографічний альтернанс

ВПВ – синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта

ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання

ЕФД – електрофізіологічне дослідження

ЕФ – електрофізіологія

АТФ – аденозинтрифосфат

АВ – атріовентрикулярний

ФП – фібриляція передсердь

РVI – ізоляція легеневих вен

ЧСС – частота серцевих скорочень

СА – синоатріальний

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

КНА – кардіонейроабляція

ГІТ – гепарин-індукована тромбоцитопенія

АСТ – активований час згортання

STR – резолюція ST-сегмента

МН – машинне навчання

ЕГМ – електрограма

SVM – методів опорних векторів

DL – глибоке навчання

ІІІ – штучний інтелект

LR – логістична регресія

ВОТ – внутрішньоочний тиск

НФГ – нефракціонований гепарин

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

API – інтерфейс прикладного програмування

QA – забезпечення якості

GPU – графічний процесор

B2B – бізнес для бізнесу

B2C – бізнес для споживача

ВСТУП

Катетерні радіочастотні абляції, потребують високої точності оцінки стану провідної системи серця та контролю змін, які виникають під дією інтраопераційних фармакологічних агентів. Лікарські засоби безпосередньо впливають на частоту серцевих скорочень, автоматизм, провідність і можуть тимчасово модифікувати електрофізіологічні властивості міокарда. Це створює як додаткові діагностичні можливості, так і нові виклики під час проведення процедури.

Актуальність. Під час катетерних радіочастотних абляцій ефективність та безпека втручання залежать від впливу інтраопераційних лікарських засобів на електрофізіологічні параметри серця. Препарати, такі як АТФ, β -блокатори, атропін і гепарин, здатні змінювати ЧСС, провідність та викликати тимчасові блокади. Використання математичного моделювання та методів машинного навчання для прогнозування цих змін є актуальним напрямом, що сприяє підвищенню безпеки електрофізіологічних процедур.

Мета: побудова комплексної математичної моделі змін електричної активності серця під впливом інтраопераційних лікарських препаратів із застосуванням сучасних методів машинного навчання та експериментальної електрофізіологічної верифікації для створення та підвищення клінічно-математичного розуміння прогнозування впливу лікарських засобів під час катетерних технологій лікування аритмій серця.

Задачі:

1. Проаналізувати ефективність дії фармакологічних агентів на електрофізіологію серця під час катетерної РЧА.
2. Обґрунтувати необхідність створення симуляційно-нейронномережевої моделі.
3. Розробити гібридну модель та провести симуляції фармакофізіологічних ефектів.

4. Перевірити коректність розробленої моделі шляхом порівняння симульованого ЕКГ з клінічними даними та оцінити узгодженість моделі.
5. Розробити стартап-проект на основі теми магістерської дисертації.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Електрофізіологія серця

Електрофізіологія серця вивчає електричні явища, які виникають у серцевому м'язі під час його скорочення з метою діагностики, моніторингу та лікування аритмій – однієї з провідних причин раптової серцевої смерті (РСС) [1].

1.1.1 Стан вивчення провідної системи серця

Провідна система серця – це спеціалізована система, завдяки якій серце працює автономно, генеруючи й поширюючи електричні імпульси, що змушують міокард ритмічно скорочуватися. Головним водієм ритму є синусовий вузол, розташований у правому передсерді. Він формує електричний імпульс із частотою близько 50–80 скорочень на хвилину в спокої у здорових дорослих. Від синусового вузла імпульс передається через інтранодальні шляхи передсердь до атріовентрикулярного вузла, що розташований у міжшлуночковій перегородці (рис. 1.1). Далі імпульс проводиться по пучку Гіса (права й ліва ніжки), які в товщі стінок шлуночків розгалужуються на дрібніші волокна Пуркін'є [2].



Рисунок 1.1 – Будова серця: 1 – права коронарна артерія; 2 – передня

низхідна артерія; 3 – вушко; 4 – верхня порожниста вена; 5 – нижня порожниста вена; 6 – аорта; 7 – легенева артерія; 8 – гілки аорти; 9 – праве передсердя; 10 – правий шлуночок; 11 – ліве передсердя; 12 – лівий шлуночок; 13 – трабекула; 14 – хорди; 15 – трикуспідальний клапан; 16 – мітральний клапан; 17 – клапан легеневої артерії [2]

Серцеві мембрани мають специфічні іонні канали, що регулюють потік іонів і формують деполяризуючі та реполяризуючі струми. Різні типи іонних струмів мають унікальні властивості активації і інактивації, що визначають електричну активність кардіоміоцитів. Активний транспорт іонів підтримує мембранний потенціал, а провідність калієвих каналів залежить від внутрішньоклітинного кальцію. Електричне з'єднання між клітинами забезпечує синхронність серцевих скорочень. Ці процеси є основою генерації та проведення серцевих імпульсів [3].

1.1.2 Сучасні уявлення про формування ЕКГ

Електричні сигнали, що з'являються під час скорочення серця реєструються методом електрокардіографії (ЕКГ) з поверхні тіла пацієнта. Основою реєстрації ЕКГ є вимірювання різниці потенціалів між електродами, що відображає деполяризацію та реполяризацію серцевого м'яза [4]. Деполяризація міокарда починається з генерації імпульсу в водіях ритму (переважно СА-вузол). Іони натрію і кальцію входять у клітину, змінюючи мембранний потенціал. Реполяризація — це відновлення електрохімічного градієнта за рахунок виходу калію, що забезпечує готовність клітини до нового циклу [5].

Спочатку використовували три стандартні відведення Ейнтховена (I, II, III), що давали обмежене уявлення про міокард. Згодом додали грудні відведення (V1–V6) для охоплення різних стінок серця та посилені відведення (*aVR*, *aVL*, *aVF*). Також застосовують відведення за Небом (*D*, *A*, *I*) для

виявлення ішемії. З 1954 року стандартом є 12-відведень ЕКГ (рис. 1.2), які залишаються «золотим стандартом» оцінки електричної активності серця. [4].

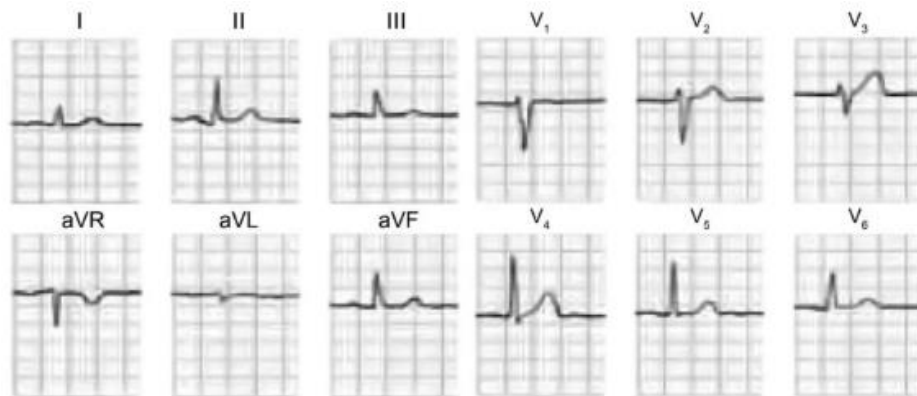


Рисунок 1.2 – Стандартні 12 відведень ЕКГ без патологій [6]

ЕКГ-фіксація відображає електричну активність серця, яку реєструють електроди на шкірі пацієнта, а апарат створює графічний запис цих сигналів. Основний малюнок ЕКГ складається з трьох хвиль: *P*, комплексу *QRS* і *T* (рис. 1.3) [7].

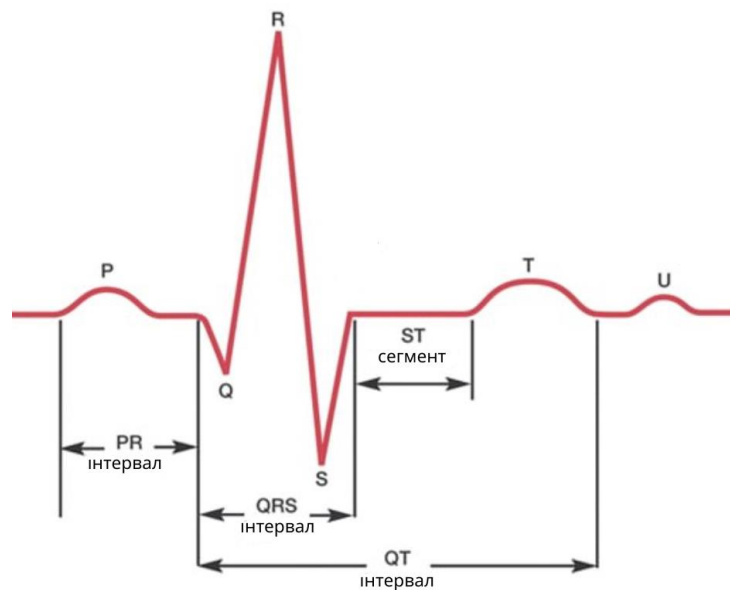


Рисунок 1.3 – Основна закономірність електричної активності в серці [7]

Хвиля *P* – це маленьке відхилення, що відповідає деполяризації передсердь. Інтервал *PR* – час від початку хвилі *P* до початку комплексу *QRS*. Комплекс *QRS* складається з трьох хвиль: *Q*, *R* і *S*, які відображають деполяризацію шлуночків. Хвиля *Q* – це невелике відхилення вниз, пов'язане з деполяризацією міжшлуночкової перегородки, а іноді може сигналізувати

про перенесений інфаркт міокарда. Хвиля *R* – найбільше відхилення вгору, що відображає деполяризацію основної маси шлуночків. Хвиля *S* – заключна деполяризація біля основи серця. Сегмент *ST* – час між закінченням комплексу *QRS* і початком хвилі *T*, відображає період відсутності електричного потенціалу між деполяризацією і реполяризацією шлуночків. Хвиля *T* відповідає реполяризації шлуночків (реполяризація передсердь зазвичай невидима на ЕКГ через перекриття комплексом *QRS*, але може проявлятися при певних патологіях, наприклад, АВ-блокаді). Напрямок і величина відхилень залежать від вектора електричної активності серця відносно осі відведення, і від орієнтації відведення відносно серця. Так, у відведенні *V1* деполяризація міжшлуночкової перегородки спрямована до електроду і викликає підйом. Напрямок запису відображає сумарну електричну активність, де більша за масою ділянка серця визначає домінуючу хвилю, наприклад, лівий шлуночок має більшу масу і впливає на найбільші відхилення [7].

12-відведень ЕКГ залишається стандартним неінвазивним методом для виявлення аритмій та ішемічних змін міокарда. ЕКГ дає базову інформацію про наявність і характер порушень ритму, виявляє ознаки ішемії чи перенесеного інфаркту, що вказує на ділянки з електричною нестабільністю або рубцевими змінами. Саме ця інформація є вихідною для планування подальших інвазивних електрофізіологічних досліджень та проведення радіочастотної абляції (РЧА), оскільки допомагає локалізувати осередки ектопічної активності або повторного входження збудження [8].

1.1.3 Механізми аритмогенезу за даними літератури

Аритмія серця — це порушення ритму, коли серце б'ється нерегулярно, надто швидко або надто повільно. Існують різні типи:

1. Фібриляція передсердь (*AFib*) — найпоширеніша форма, коли передсердя тремтять замість чіткого скорочення.

2. Тріпотіння передсердь — подібне до фібриляції, але порушення ритму йде з однієї ділянки.
3. Надшлуночкова тахікардія (SVT) — пришвидшене серцебиття, що виникає у верхніх камерах серця.
4. Шлуночкова тахікардія (VT) — швидкі скорочення, що починаються у шлуночках, часто пов'язані з рубцевими змінами після інфаркту.
5. Шлуночкова фібриляція (VFib) — небезпечний стан, коли шлуночки хаотично скорочуються і не перекачують кров.
6. Брадикардія — рідкий ритм (менше 60 уд./хв), часто через проблеми синусового вузла або провідної системи.
7. Синдром подовженого інтервалу QT — вроджений або медикаментозний ритм з ризиком раптової зупинки серця.

Основними причинами аритмій є хвороби серця й судин, наслідки інфарктів і рубцювання тканин, генетична схильність, вроджені особливості будови серця, а також вплив деяких лікарських засобів і фактори способу життя, такі як зловживання алкоголем чи наркотиками. З віком ризик аритмії зростає через структурні зміни міокарда та супутні хронічні хвороби [9].

Основні електрофізіологічні механізми аритмій, які є мішенями для РЧА, загалом, поділяються на дві ключові патогенетичні категорії: підвищене або патологічне утворення імпульсів (фокальна активність) та порушення проведення з утворенням макро- або мікро- *re-entry* контурів. Фокальна активність реалізується через патологічну автоматію або тригерну активність, коли кардіоміоцити набувають здатності генерувати імпульси поза нормальними водіями ритму. Це механізм характерний для багатьох надшлуночкових та шлуночкових тахікардій. *Re-entry* обумовлюється порушенням однорідності проведення імпульсів і створенням замкнених контурів циркуляції хвилі збудження. Такі контури можуть виникати на межі здорової та рубцевої тканини міокарда, що типово для аритмій після інфаркту міокарда. Опис цих механізмів підтверджує, що саме вони лежать в основі більшості клінічно значущих аритмій, для яких РЧА є методом вибору,

оскільки дозволяє цілеспрямовано руйнувати патологічний фокус або перервати петлю *re-entry*, відновлюючи нормальну електричну активність серця [10].

Однією з частих причин аритмій, які потребують абляції, є ішемічна хвороба серця. Ішемічна хвороба серця виникає внаслідок звуження коронарних артерій, що призводить до недостатнього кровопостачання міокарда та зниження ефективності насосної функції серця. Вона є провідною причиною смерті у світі, становлячи 13% загальної смертності за даними ВООЗ у 2021 році. РСС є основною причиною летальних випадків при ішемічній хворобі серця, причому вона становить 50–80% таких епізодів. Джерелом аритмічної РСС є електричні порушення, тому основним методом стратифікації ризику є ЕКГ.

Ішемічні зміни на ЕКГ можуть бути єдиним проявом «тихої» ішемії, що підкреслює важливість виявлення електрокардіографічних індексів, чутливих до ранніх порушень електрофізіології.

Електрокардіографічний альтернанс (*ECGA*) – це явище, коли змінюється форма хвиль на ЕКГ, зокрема зубця *T* (*TWA*), комплексу *QRS* (*QRSA*) або зубця *P* (*PWA*) (рис 1.4). Це відображає електричну нестабільність серця, яка може свідчити про підвищений ризик аритмій. Такі зміни можна виявляти навіть на коротких ЕКГ-сигналах за допомогою кореляційного методу. Дослідження із використанням ангіопластики з черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ) показали, що під час штучно створеної ішемії *ECGA* змінюється, і це допомагає зрозуміти, як серце реагує на недостатнє кровопостачання [1].

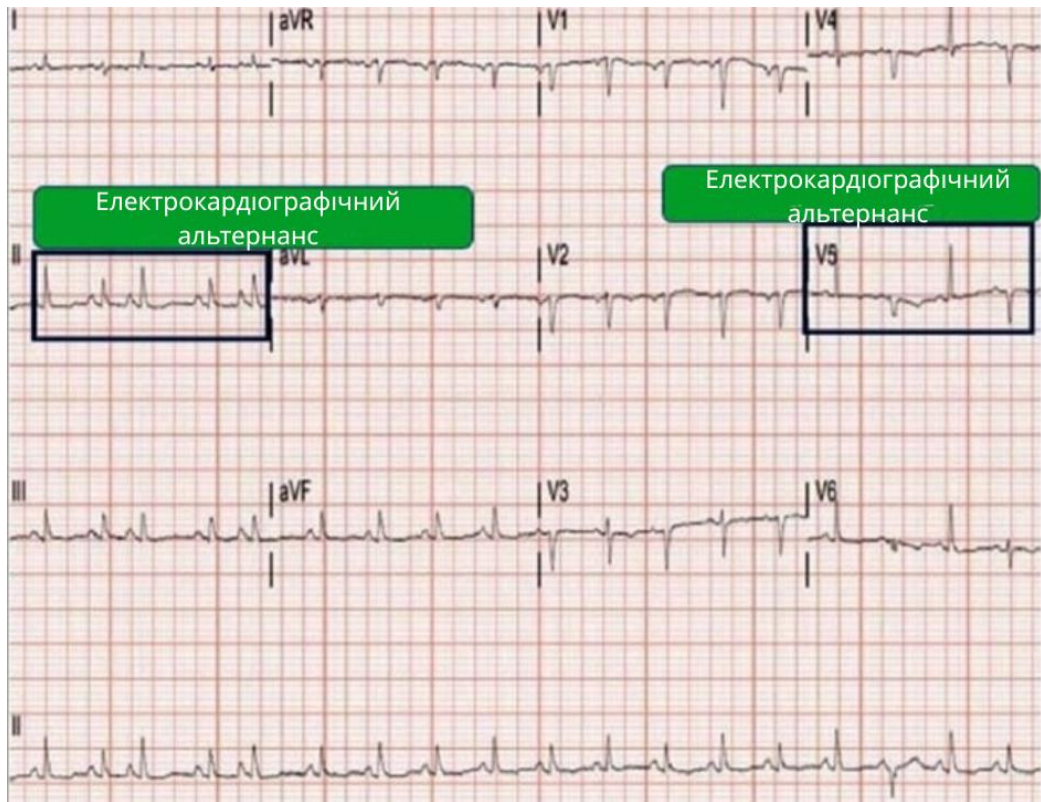


Рисунок 1.4 – ЕКГ з *ECGA* [11]

1.1.4 Розвиток методів електрофізіологічного картування

Електрофізіологічне картування або електрофізіологічне дослідження (ЕФД) є обов'язковим етапом у діагностиці аритмій та плануванні катетерної абляції. Воно полягає у реєстрації локальної електричної активності міокарда з точним визначенням часу активації та зон аномальної провідності. Для цього використовують багаточутливі катетери, електроанатомічні та безконтактні системи картування, які дозволяють створювати тривимірні моделі порожнини серця з накладанням активаційних та вольтажних карт. Такий підхід забезпечує локалізацію критичних структур аритмогенного субстрату, включаючи фокусні зони автоматизму, шляхи додаткової провідності або вузькі перешийки, необхідні для підтримки *re-entry*. Отримані дані дозволяють точно позиціонувати абляційний катетер, мінімізуючи ризик рецидиву аритмії та ураження здорових тканин [12].

1.2 Катетерна радіочастотна абляція

1.2.1 Наукові підходи до радіочастотної абляції

Принцип роботи катетерної РЧА полягає у термічній деструкції тканини міокарда при контакті з джерелом радіочастотного струму в діапазоні частот 350–500 кГц, потужності струму 20–70 Вт, при моніторованій температурі в зоні взаємодії 37–65 °С та тривалості аплікації 30–60 с, що виконується під рентгенологічним контролем. На (рис. 1.5) приведена загальна схема катетерної РЧА, яка складається з генератора радіочастотного струму, кабелів для приєднання електрофізіологічного катетера з електродами для реєстрації внутрішньосерцевої ендोगрами і нанесення деструкції [13].

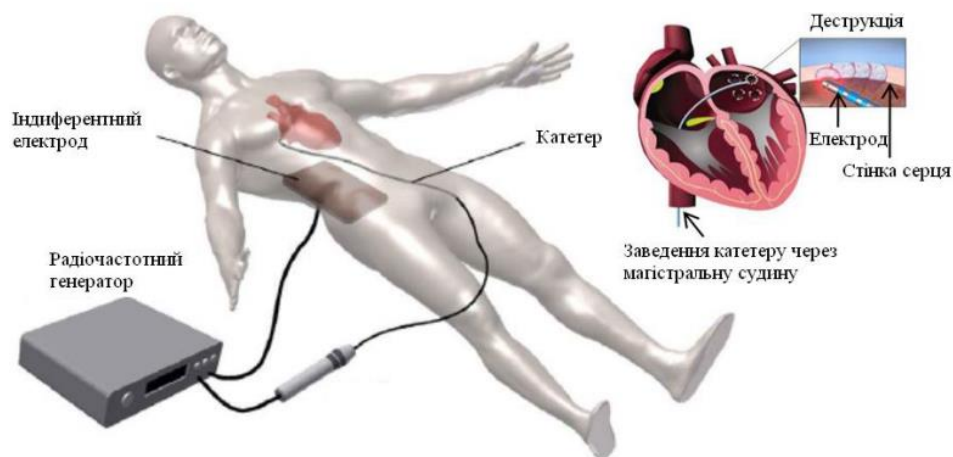


Рисунок 1.5 – Схема катетерної радіочастотної абляції міокарда [13]

Для проведення абляції використовується пара електродів: активний електрод з невеликою площею робочої частини (приблизно 20–80 мм²) та пасивний індиферентний електрод (пластина) з більшою площею (150–300 см²) для замикання електричного кола. Найбільша густина струму зосереджується саме в ділянці активного електрода, що призводить до локального нагрівання тканини і створення точкової абляції, внаслідок чого тканина міокарда втрачає здатність до утворення та проведення патологічного імпульсу. Це забезпечує видалення субстрату аритмії та відновлення правильного ритму серця [13].

1.2.2 Критерії та показання до застосування РЧА

РЧА показана у клінічних випадках, коли необхідно локально знищити патологічну тканину мінімально інвазивним способом, зокрема у лікуванні онкологічних і неонкологічних захворювань.

До онкологічних показань відносять передракові стани і ранні стадії злоякісних новоутворень, наприклад стравохід Барретта з низько- або високодиференційованою дисплазією, ранні форми раку стравоходу та езофагогастрального переходу, поодинокі пухлини печінки діаметром до 3 см (гепатоцелюлярна карцинома), окремі випадки холангіокарциноми, пухлини нирки у пацієнтів високого хірургічного ризику або з обмеженою функцією органу. РЧА застосовують також при олігометастазах у печінці або легенях у пацієнтів, що не підлягають резекції, наприклад при колоректальному раку з поодинокими метастазами. Паліативно метод використовується для зменшення розміру пухлин, контролю симптомів, зменшення болю чи рецидивів при місцево поширених і невиліковних новоутвореннях, у тому числі при метастатичному ураженні кісток, м'якотканинних саркомах, пухлинах центральної нервової системи або для зупинки кровотечі при шлунково-кишкових крововтратах.

Серед неонкологічних показань РЧА застосовують при резистентних тахіаритміях, таких як фібриляція передсердь і шлуночкові аритмії, для лікування обструктивної гіпертрофічної кардіоміопатії у пацієнтів з вираженими симптомами, а також при деяких судинних аномаліях, наприклад коронарних або кардіокутанних норицях. Крім того, РЧА використовується для абляції слизової оболонки при доброякісних кровоточивих ураженнях травного тракту (гастральна антральна судинна ектатазія, променевий проктит, кровоточивий езофагіт), лікування больових синдромів при остеоартропатіях, наприклад при артрозі колінного суглоба або фасеточному болю, а також для видалення доброякісних вузлів щитоподібної залози чи автономно функціонуючих вузлів як малоінвазивна альтернатива хірургії [14].

1.2.3 Етапи та сучасні технології проведення процедури

Алгоритм проведення РЧА ґрунтується на поетапному застосуванні високочастотного струму для локального теплового руйнування патологічної тканини з мінімальною інвазивністю. Спершу проводять передопераційне електрофізіологічне картування для точного виявлення джерела патологічного збудження чи аритмогенного субстрату. Для цього використовують тривимірні електроанатомічні карти, часто поєднані з магнітно-резонансною томографією (МРТ) або комп'ютерною томографією (КТ). Під рентгенологічним або електроанатомічним контролем катетер з робочим електродом проводять через судини до цільової ділянки [15].

Коли катетер розташовано у потрібній точці, активний електрод встановлюють у контакт із тканиною. Генератор високочастотного струму передає енергію із контрольованою потужністю й температурою, що забезпечує локальний нагрів і коагуляційний некроз клітин. Пасивний індиферентний електрод, розташований на шкірі пацієнта, формує замкнуте коло й безпечно відводить струм.

У складних випадках застосовують кілька аплікацій у різних точках для повної лінії блокади або повного руйнування зони. Після завершення процедури проводять повторну оцінку ефективності деструкції й відсутності залишкових зон патологічного проведення. Сучасні навігаційні системи й роботизовані маніпулятори підвищують точність і безпеку РЧА, мінімізуючи ризик пошкодження прилеглих структур та забезпечуючи стабільний клінічний результат [16].

1.3 Аналіз інтраопераційних препаратів у практиці РЧА

У ході підготовки до РЧА особливу увагу приділяють поточній медикаментозній терапії. Пацієнти часто отримують антиаритмічні препарати

або серцеві глікозиди, тому актуальним є контроль електролітного складу, зокрема натрію та калію, а також аналіз подовження інтервалу *QTc*.

У ході самої процедури важливим є вибір анестезіологічної тактики, яка обумовлює застосування відповідного класу лікарських засобів. Можливе використання моніторингової анестезіологічної допомоги із застосуванням малих доз бензодіазепінів і короткодіючих опіоїдів, що мінімізують вплив на провідність та індукованість аритмії. Натомість при тяжкому стані, необхідності тривалого втручання або використання транссептального доступу доцільною є загальна анестезія з контрольованою вентиляцією. У цьому разі використовуються внутрішньовенні, інгалаційні анестетики, а також анальгетики.

Для ініціювання аритмії в електрофізіологічній (ЕФ) лабораторії застосовуються симпатоміметики — ізопротеренол або адреналін, які підвищують автоматизм і провідність міокарда, полегшуючи індукцію тахікардії. Деякі анестетики, зокрема дексмететомідин, навпаки пригнічують вузлову провідність, тому їх застосування є небажаним [17].

З метою контролю коагуляційного статусу та профілактики тромбоемболічних ускладнень, зокрема при доступі через ліві камери серця, застосовують гепарин у болюсній дозі (100 ОД/кг), далі — інфузія з підтримкою активованого часу згортання в межах 300–400 с. Після завершення абляції можливе введення протаміну для нейтралізації антикоагулянтного ефекту залежно від часу останньої дози та клінічної ситуації [18].

1.3.1 Використання АТФ у клінічній електрофізіології

Аденозинтрифосфат (АТФ) — ендогенна речовина, що виконує ключову роль у енергетичному забезпеченні клітин. В кардіологічній практиці АТФ застосовується як швидкодіючий антиаритмічний препарат для купірування надшлуночкових тахікардій, зокрема пароксизмальної атріовентрикулярної

(АВ) вузлової тахікардії. Механізм дії АТФ базується на тимчасовому блокуванні проведення імпульсу через АВ-вузол, що дозволяє припинити патологічний круг рециркуляції збудження і відновити нормальний синусовий ритм [19].

АТФ у практиці РЧА використовується для підтвердження успішності блокади додаткових провідних шляхів. Механізм його дії полягає у тимчасовій і оборотній блокаді АВ-вузла за рахунок активації аденозинових рецепторів (A_1), що призводить до пригнічення кальцієвих і активації калієвих каналів, через рецептори A_1 (рис. 1.6). Цей вплив триває коротко, оскільки АТФ має дуже швидкий період напіввиведення (~30 секунд). Завдяки цьому блокується проведення імпульсів через АВ-вузол, але, як правило, не порушується провідність додаткових шляхів, окрім вузлових типів [20].

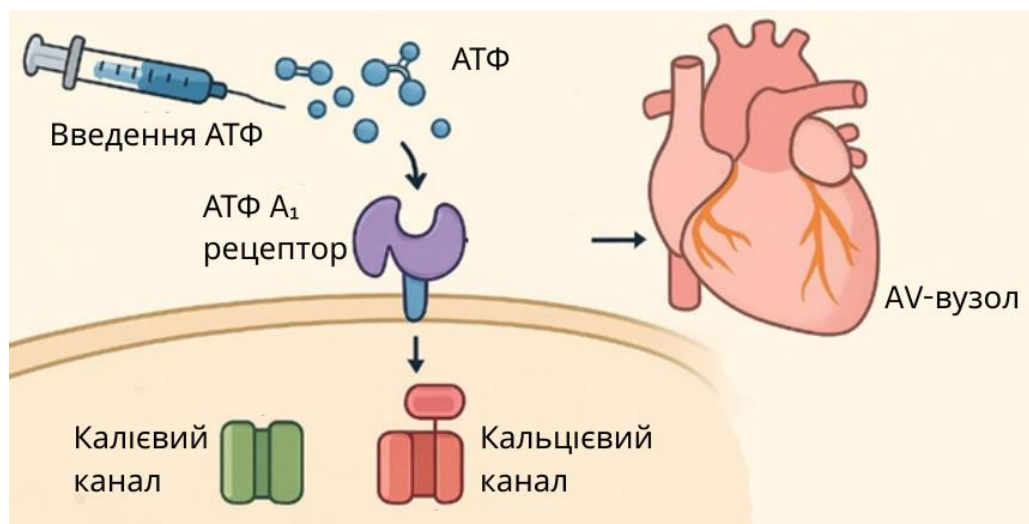


Рисунок 1.6 – Схема механізму дії АТФ на АВ-вузол, активація рецепторів A_1 , вплив на іонні канали [21]

Крім того, у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП), яким проводиться ізоляція легеневих вен (PVI), АТФ або аденозин застосовують для виявлення так званої дормантної (прихованої) провідності — явища, при якому зберігається транзиторна електрична активність між легневими венами та лівим передсердям. Гіперполяризуючий ефект АТФ може відновлювати збудливість в ділянках неповної абляції за рахунок усунення інактивації натрієвих каналів, що дозволяє виявити потенційні зони рецидиву аритмії.

Відповідно до результатів рандомізованих досліджень, дормантну провідність виявляють приблизно у 30–50% пацієнтів після первинної ізоляції. Проте, незважаючи на можливість подальшого припікання виявлених зон, багато досліджень не продемонстрували достовірного зниження частоти рецидивів ФП. Крім того, ефективність виявлення дормантної провідності суттєво залежить від часу введення препарату – оптимальним вважається інтервал 30–60 хв після завершення основної абляції [22].

Після завершення основної абляції і досягнення відсутності провідності через ДП за допомогою програмованого ЕФД, вводиться болюс АТФ через периферичну вену. Доза препарату підбирається залежно від маси тіла пацієнта (20–40 мг) і вводиться під контролем ЕКГ-моніторингу. Введення АТФ викликає тимчасову блокаду АВ вузла, що відображається на ЕКГ відсутністю антероградної провідності через АВ вузол. В разі збереження додаткового шляху під час блокади АВ вузла на ЕКГ відбувається виявлення прихованої або рецидивної провідності, що свідчить про неуспішність абляції.

ЕКГ-ефекти введення АТФ включають транзиторну блокаду АВ вузла із зникненням або появою преекзитації, а також можливе виникнення суправентрикулярних або шлуночкових аритмій, наприклад: пароксизмальної фібриляції передсердь, передчасних скорочень (рис. 1.7). Ці ефекти мають короточасний характер і швидко зникають разом із симптомами (біль у грудях, задишка, брадикардія), що забезпечує безпечність застосування препарату в умовах РЧА [20].



Рисунок 1.7 – Приклад ЕКГ після введення АТФ [23]

1.3.2 Роль β -блокаторів у модуляції серцевої провідності

Під час та після проведення катетерних абляцій, β -блокатори становлять важливу групу засобів, що демонструють помітний вплив як на серцевий ритм, так і на гемодинаміку загалом. Механізм їхньої дії не є уніфікованим і охоплює кілька взаємодоповнюючих фармакодинамічних ефектів, які реалізуються переважно шляхом антагонізму до β_1 -адренергічних рецепторів міокарда.

Основним електрофізіологічним наслідком є зниження частоти спонтанної деполяризації водія ритму, що проявляється клінічно у вигляді зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) та сповільнення провідності у синоатріальному (СА) та АВ вузлах, а саме подовженням *PQ*-інтервалу та можливим розвитком АВ-блокади 1-го ступеня через сповільнення провідності в АВ-вузлі (рис. 1.8). Це створює електрофізіологічні умови, сприятливі для профілактики або обмеження епізодів ФП, особливо у фазу стабілізації ритму після радіочастотної абляції [24].

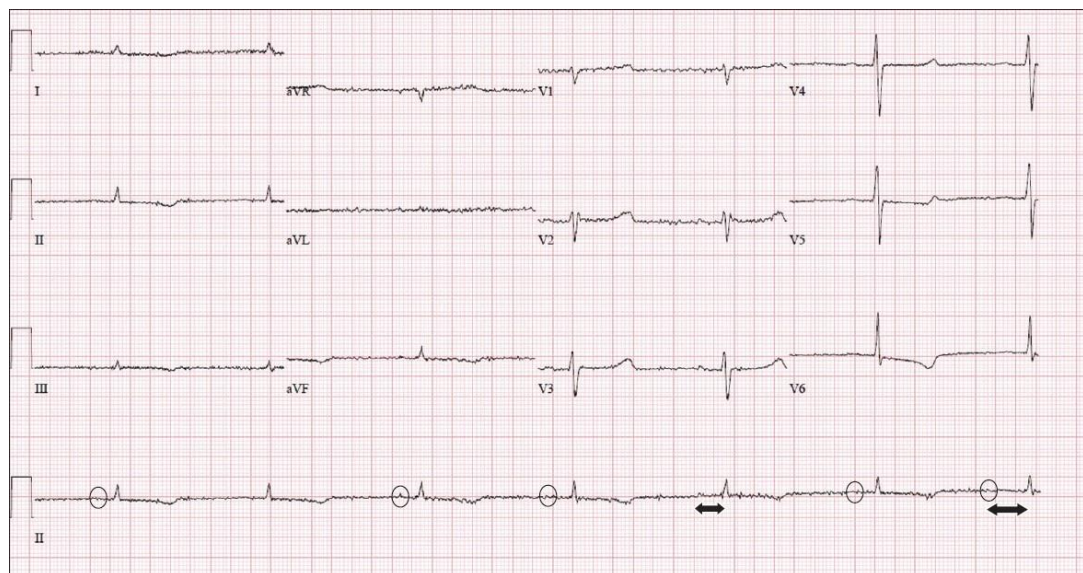


Рисунок 1.8 – Приклад ЕКГ після введення β -блокаторів (кожному комплексу *QRS* передують зубець *P* (коло), а інтервал *PR* (двостороння стрілка) подовжений приблизно до 220 мс.) [25]

Блокада β_1 -рецепторів зменшує активність аденілатциклази, що знижує рівень циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у клітинах синусового вузла. Це, у свою чергу, зменшує активацію двох ключових іонних каналів, які

відповідають за автоматизм та деполяризацію в пейсмерних клітинах: повільного струму натрію I_f та кальцію $I_{Ca, L}$. Зменшення каналу I_f сповільнює фазу 4 спонтанної деполяризації, тобто знижує частоту генерації імпульсів у синусовому вузлі. Пригнічення $I_{Ca, L}$ зменшує швидкість підйому потенціалу дії у фазі 0 у вузлових тканинах, що додатково уповільнює провідність імпульсів, особливо в АВ-вузлі. Разом ці ефекти сприяють антиаритмічній дії β -блокаторів через гальмування симпатично-опосередкованих змін автоматизму і провідності. Крім того, β -блокатори пом'якшують пресорну реакцію на катехоламіни під час стресу, сприяючи стабілізації ритму в передопераційний період. Пригнічення I_f і $I_{Ca, L}$ також подовжує рефрактерний період АВ-вузла, що підвищує поріг збудливості та перешкоджає повторним реентрі-циклам, ключовим у патогенезі ФП (рис. 1.9)[26].

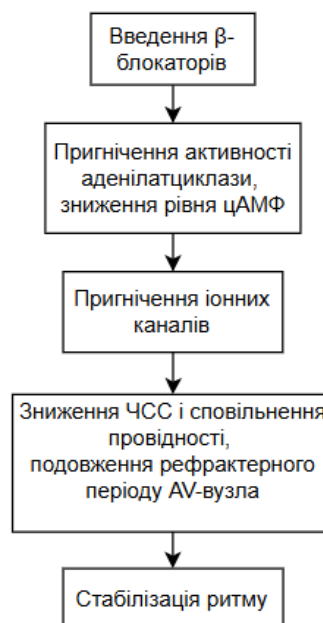


Рисунок 1.9 – Блок-схема механізму дії β -блокаторів

Згідно з сучасними клінічними протоколами, у перші місяці після абляції пацієнтам часто призначають β -блокатори разом з антиаритмічними засобами (амодарон або флекаїнід), якщо вони добре переносяться. У дослідженні, яке охоплювало 114 пацієнтів, частота призначення β -блокаторів після абляції статистично достовірно зростає: з 57% до 77% одразу після

процедури, до 86% через 3 місяці, утримуючись на рівні близько 70% протягом наступних 12 місяців. Це свідчить про їх активне використання в постабляційному веденні пацієнтів із ризиком рецидиву ФП [27].

Крім того, β -блокатори пом'якшують пресорну реакцію на катехоламіни під час фізичних навантажень чи стресових ситуацій, що може бути вигідним для стабілізації серцевого ритму в передопераційній підготовці до РЧА [24].

У пацієнтів з пароксизмальною або персистентною ФП, які мали в анамнезі серцеву недостатність або знижену фракцію викиду, застосування β -блокаторів асоціювалося з більш вираженим зниженням ЧСС після абляції. Хоча у загальній популяції тенденція до зниження частоти серцевих скорочень при використанні β -блокаторів була не статистично значущою, вона все ж спостерігалася. При цьому високі дози β -блокаторів можуть призводити до післяпроцедурної брадикардії, тому у деяких випадках розглядається можливість тимчасового припинення β -блокаторів у перші дні після абляції [28].

1.3.3 Фармакологічний ефект атропіну на серцеву діяльність

Атропін – класичний представник антиму斯卡ринових засобів, який демонструє значну клінічну ефективність у кардіологічній практиці, зокрема в умовах катетерних РЧА, де контроль автономної регуляції серцевого ритму має критичне значення. Основний механізм його дії полягає у конкурентному, зворотному блокуванні постгангліонарних М-холінорецепторів, що веде до гальмування парасимпатичної активності. Це зумовлює зниження вагусного тону та дає змогу симпатичній стимуляції домінувати. Результатом є підвищення частоти серцевих скорочень, покращення атріовентрикулярної провідності та зростання серцевого викиду [29].

На молекулярному рівні, атропін, блокуючи M_2 -рецептори, запобігає активації G_i -білків, які в нормі пригнічують продукцію цАМФ. Як наслідок, рівень цАМФ у клітинах синусового та АВ-вузлів зростає, що сприяє активації

каналів *If* («*funny*» current), які відіграють ключову роль у фазі 4 потенціалу дії — фазі спонтанної деполяризації. Це пришвидшує генерацію імпульсів у водіях ритму серця. Також блокується активація K_{ACh} -каналів (ацетилхолін-активовані калієві канали), що зазвичай спричиняють вихід іонів калію та гіперполяризацію, яка сповільнює ритм. Таким чином, під дією атропіну клітини СА та АВ вузлів стають менш гіперполяризованими і швидше досягають порогу для запуску потенціалу дії, що проявляється як позитивна хронотропія (збільшення ЧСС) та позитивна дромотропія – покращення АВ-провідності (рис. 1.10) [30].

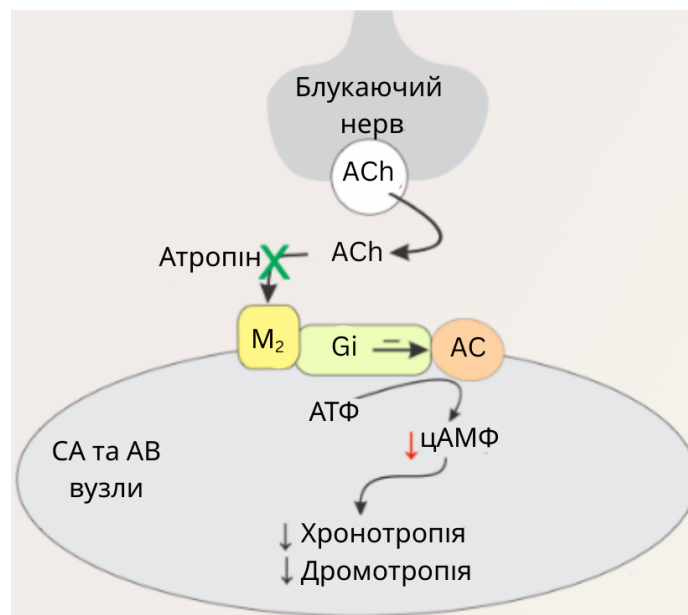


Рисунок 1.10 – Механізм дії атропіну [30]

У контексті електрофізіології серця атропін здатен чинити ваголітичну дію на синусовий вузол і АВ-вузол. На ЕКГ це проявляється у вигляді синусової тахікардії, зменшення тривалості інтервалу *P–R* та зникнення вагус-індукованих пауз (рис. 1.11). Його ефективність особливо висока при синусовій брадикардії або АВ-блокадах, зумовлених підвищеною активністю парасимпатичної нервової системи. У випадках постабляційної брадикардії атропін ефективно коригує ритм, особливо при рефлекторному вагусному впливі, що підтверджується клінічними даними. Водночас препарат є неефективним у пацієнтів після трансплантації серця через відсутність вагальної іннервації [29].

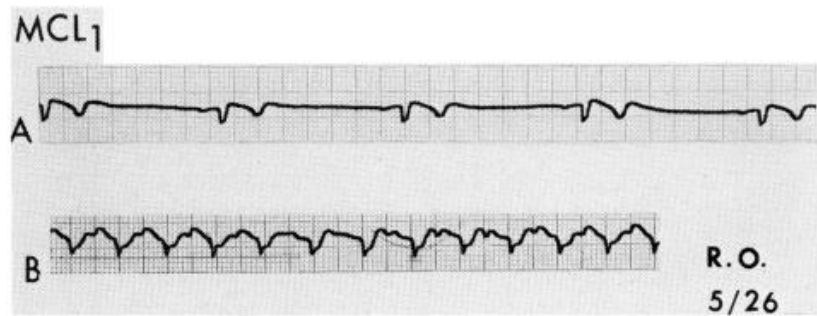


Рисунок 1.11 – Електрокардіографічні записи (з використанням модифікованих V-подібних або *MCL*-відведень) пацієнта з синусовою брадикардією: А) до введення атропіну, синусова брадикардія з частотою серцевих скорочень 42 удари/хв. В) після внутрішньовенного введення 1,0 мкг атропіну розвинулася синусова тахікардія з піковою частотою шлуночкових скорочень 150 ударів/хв, яка підтримувалася протягом 5 хвилин без зміни артеріального тиску або клінічного стану [31]

В умовах виконання кардіонейроабляції (КНА), внутрішньовенне введення атропіну застосовувалося в пацієнтів із персистуючою АВ-блокадою з метою оцінки реакції на ваголітичний вплив, що дозволяло диференціювати функціональну природу блокади. Досягнення певного порогу відповіді на тест з атропіном (наприклад, подовження або укорочення *PR*-інтервалу, зміна синусового ритму) використовувалося як критерій вибору кандидатів на КНА та як процедурна кінцева точка. Зокрема, досягнення *PR*-інтервалу менше 75% від початкового значення або відновлення 1:1 АВ-провідності вважалося клінічним критерієм успішності втручання. Це дозволяло об'єктивно оцінити результат абляції парасимпатичних гангліїв, що іннервують АВ-вузол [32].

Дослідження пацієнтів з гострим інфарктом міокарда показало, що внутрішньовенне введення атропіну значно підвищує ЧСС (з 53 ± 8 до 85 ± 18 уд/хв) та покращує системний артеріальний тиск. У хворих із синусовою брадикардією та гіпотензією атропін демонструє швидке та виражене підвищення артеріального тиску, відновлює перфузію та зменшує клінічні ознаки шоку, ймовірно, шляхом блокади підвищеної вагусної активності. Зокрема, у 87% пацієнтів із шлуночковими аритміями відзначено зменшення або зникнення екстрасистол та прискорених ідіовентрикулярних ритмів після

введення атропіну. Також у 85% пацієнтів із супутніми АВ-блокадами досягнуто покращення АВ-провідності [31].

Після КНА, динаміка ЕКГ-показників оцінювалася зокрема за допомогою тесту з атропіном. Введення атропіну до або після абляції дозволяло зафіксувати відповідь АВ-вузла на ваголітичний стимул. Наприклад, усунення відповіді на атропін після успішної абляції (тобто відсутність подальшого укорочення *PR*-інтервалу чи прискорення ЧСС) вважалося ознакою адекватної парасимпатичної денервації. Це підтверджує не лише діагностичну, але й прогностичну цінність препарату в умовах КНА [32].

На ЕКГ після введення атропіну можуть фіксуватися трансформації синусового ритму у тахікардію, іноді – стійку (>5 хв), що в окремих випадках асоціюється з виникненням шлуночкової тахікардії або фібриляції. Ці серйозні ускладнення були частішими при дозах понад 1 мг або при сумарному введенні понад 2,5 мг протягом 2,5 годин (рис. 1.12). Крім того, атропін ефективно припиняє шлуночкові аритмії з довгими інтервалами зчеплення ($>0,43$ с), але малоефективний щодо передчасних екстрасистолічних збуджень із коротким інтервалом, які можуть провокувати фібриляцію [31].

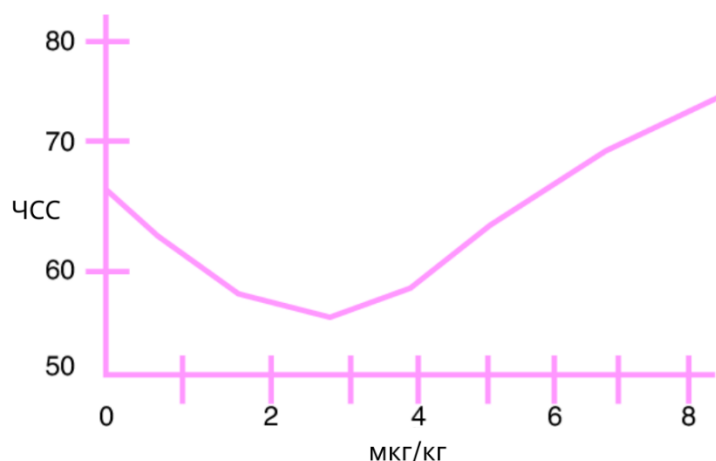


Рисунок 1.12 – Біфазний ефект атропіну, брадикардія при низьких дозах (<0.2 мг) і тахікардія при високих дозах (>1 мг) [33]

Після введення атропіну необхідне динамічне спостереження за частотою серцевих скорочень, ЕКГ-ритмом та станом дихання пацієнта. З урахуванням його фармакодинаміки, терапевтична дія настає протягом

кількох хвилин і супроводжується вираженим тахікардічним ефектом. Надмірна стимуляція може викликати транзиторну шлуночкову аритмію або фібриляцію, особливо при повільному внутрішньовенному введенні малих доз. У пацієнтів із ішемічною хворобою серця або серцевою недостатністю тахікардія може погіршити коронарну перфузію. У разі розвитку побічних реакцій або неадекватної відповіді на введення препарату необхідна корекція дози або відмова від подальшого введення. Також слід враховувати можливість виникнення системної антихолінергічної симптоматики, що вимагає клінічного моніторингу стану свідомості та життєвих функцій [29].

1.3.4 Антитромботична підтримка гепарином

Гепарин реалізує свій антикоагулянтний ефект через активацію антитромбіну III, який інактивує тромбін і фактори X, ключові ферменти коагуляційного каскаду, відповідальні за утворення фібринового згустку (рис. 1.13). Це забезпечує ефективне пригнічення процесу тромбоутворення [34].

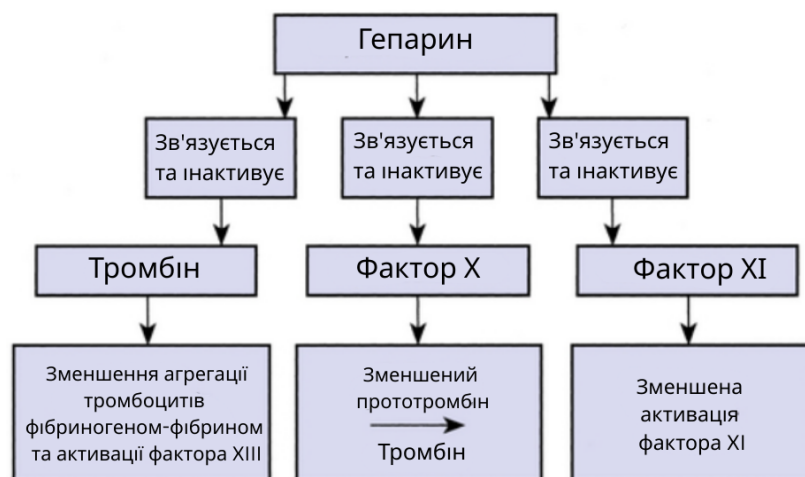


Рисунок 1.13 – Схематичне зображення дії гепарину [35]

У нормальних фізіологічних умовах фактор тромбоцитів 4 (PF4) зберігається в альфа-гранулах тромбоцитів і вивільняється при їх активації. PF4 має позитивний заряд і тому може зв'язуватися з негативно зарядженими молекулами гепарину. У пацієнтів, чутливих до гепарину, комплекси PF4-гепарин можуть стимулювати утворення IgG-антитіл. Ці антитіла фіксуються

до *Fc*-рецепторів на поверхні тромбоцитів, викликаючи їх активацію, агрегацію і подальше вивільнення протромботичних факторів, таких як тромбін та нові порції *PF4*. Такий самопідтримуючий цикл веде до гіперкоагуляційного стану. Тромбоцити, покриті антитілами, також елімінуються макрофагами, що призводить до тромбоцитопенії. Таким чином, хоча гепарин сам по собі є антикоагулянтом, у деяких пацієнтів він може спричиняти парадоксальне підвищення ризику тромбозу внаслідок імунного механізму, що відомий як гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ) [36].

Антикоагулянтна дія гепарину є критично важливою для профілактики венозного тромбозу, особливо в умовах уповільненого кровотоку або венозного застою, які виникають після хірургічних втручань або абляційних процедур. Після РЧА, зокрема у пацієнтів з фібриляцією передсердь, існує високий ризик тромбоемболічних ускладнень через утворення тромбів у ділянках застою крові. Патофізіологія тромбозу в цьому контексті зумовлена поєднанням ендотеліального ушкодження, зниженням швидкості кровотоку та активацією коагуляційного каскаду. Тому антикоагуляція після РЧА є обґрунтованою стратегією для запобігання утворенню внутрішньосерцевих тромбів і системної тромбоемболії [34].

Згідно з клінічними протоколами, при проведенні катетерної абляції антикоагуляція гепарином починається після здійснення транссептального або артеріального доступу — залежно від типу втручання. Гепарин вводиться внутрішньовенно у дозах, які залежать від попередньої антикоагулянтної терапії пацієнта, маси тіла та обраної стратегії моніторингу. Ціллю є досягнення та підтримка активованого часу згортання (АСТ) > 300 секунд — рівня, що вважається безпечним для проведення абляції передсердь або шлуночків. АСТ вимірюється регулярно під час процедури (наприклад, кожні 20–30 хвилин), і у разі зниження його нижче цільового рівня — проводиться повторне введення гепарину.

Після завершення процедури та перед видаленням судинних інтродьюсерів, як правило, вводиться протаміну сульфат — антагоніст

гепарину, що нейтралізує його антикоагулянтний ефект і знижує ризик післяпроцедурної кровотечі. Такий підхід дозволяє досягти контролюваної антикоагуляції під час втручання з мінімізацією ризиків як тромбозу, так і кровотеч [37].

Електрофізіологічним індикатором ефективності гепаринізації у клінічній практиці є ступінь реперфузії міокарда, що оцінюється за ступенем резолуції *ST*-сегмента (*STR*) на ЕКГ. Згідно з останніми клінічними спостереженнями, $STR \geq 50\%$ вказує на покращену перфузію та електричну активність міокарда після введення гепарину, що є важливим маркером ефективної терапії. Це може бути особливо корисним в умовах, коли оцінка коронарного кровотоку (наприклад, за шкалою *TIMI*) є недостатньо інформативною або недоступною. *STR* виступає як непрямий, але клінічно значимий показник покращення мікроциркуляції, що підтверджує користь ранньої гепаринізації [38].

Висновок до розділу 1

У першому розділі було проведено комплексний аналіз електрофізіології серця, механізмів виникнення аритмій та сучасних методів їх інвазивної корекції з акцентом на катетерну РЧА. Розглянуто фундаментальні принципи роботи провідної системи серця, формування електрокардіограми, особливості збудження і проведення імпульсів у здоровій і патологічно зміненій міокардіальній тканині. Це створило необхідну теоретичну основу для подальшої оцінки дії фармакологічних агентів у клінічних умовах РЧА.

Аналіз механізмів аритмогенезу показав, що зміни автоматизму, тригерної активності та ре-ентрі процесів є ключовими електрофізіологічними субстратами більшості тахіаритмій, а їх вираженість може суттєво модулюватися фармакологічними впливами. Розгляд етапів електрофізіологічного картування та діагностики підтвердив, що точна

локалізація аритмогенного субстрату нерозривно пов'язана зі здатністю медикаментів викликати, відновлювати або тимчасово пригнічувати порушення ритму, що активно використовується під час інтраопераційного тестування.

Фармакологічні агенти є невід'ємним інструментом підвищення діагностичної точності та ефективності інтервенційної терапії. У ході дослідження встановлено, що такі препарати, як АТФ, β -блокатори, атропін та гепарин, забезпечують тимчасову й керовану модифікацію електрофізіологічних параметрів міокарда, що дозволяє покращити індуковність аритмій, верифікувати механізми порушень ритму та оцінити повноту та результативність нанесених абляційних уражень. АТФ, зокрема, створює короточасну блокаду АВ-вузла, відкриваючи можливість виявлення прихованих шляхів проведення та перевірки ефективності абляції при надшлуночкових тахікардіях. β -блокатори, впливаючи на симпатичну нервову систему, знижують автоматизм та збудливість міокарда, що є цінним для стабілізації ритму під час фокальних тахікардій. Атропін, усуваючи вагальний вплив, дозволяє оцінити функцію синусового та АВ-вузлів і встановити залежність аритмії від парасимпатичного тону. Гепарин, хоча й не змінює електрофізіологічні властивості, забезпечує безпеку втручання, мінімізуючи ризики тромбоемболічних ускладнень при доступі до лівих камер серця. Узагальнення отриманих даних підтверджує, що ефективність фармакологічного супроводу під час РЧА визначається здатністю препаратів тимчасово впливати на провідність, автоматизм і рефрактерність серцевої тканини, створюючи оптимальні умови для точного електрофізіологічного картування та надійної оцінки результатів абляції.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Анатомічна структура серця та принципи електрофізіологічної сегментації

Електрофізіологічне моделювання серця потребує чіткого розуміння анатомічної організації провідної системи та функціональної ролі її структурних компонентів. У контексті симуляції впливу фармакологічних препаратів і побудови алгоритмів машинного навчання особливе значення має поділ серця на ключові електрофізіологічні сегменти, кожен з яких по-різному реагує на зміни провідності, автоматизму та рефрактерності. Такий підхід дозволяє відтворити реальні механізми генерації та проведення імпульсу, а також забезпечує можливість коректного аналізу дії лікарських засобів на різні ланки серцевої провідної системи.

Основними елементами цієї системи є синоатріальний (СА) вузол, атріовентрикулярний (АВ) вузол, пучок Гіса з його правою та лівою ніжками, а також волокна Пуркінєс [39].

Схематичне зображення анатомічного розташування основних елементів серцевої провідної системи наведено на рисунках 2.1 та 2.2.

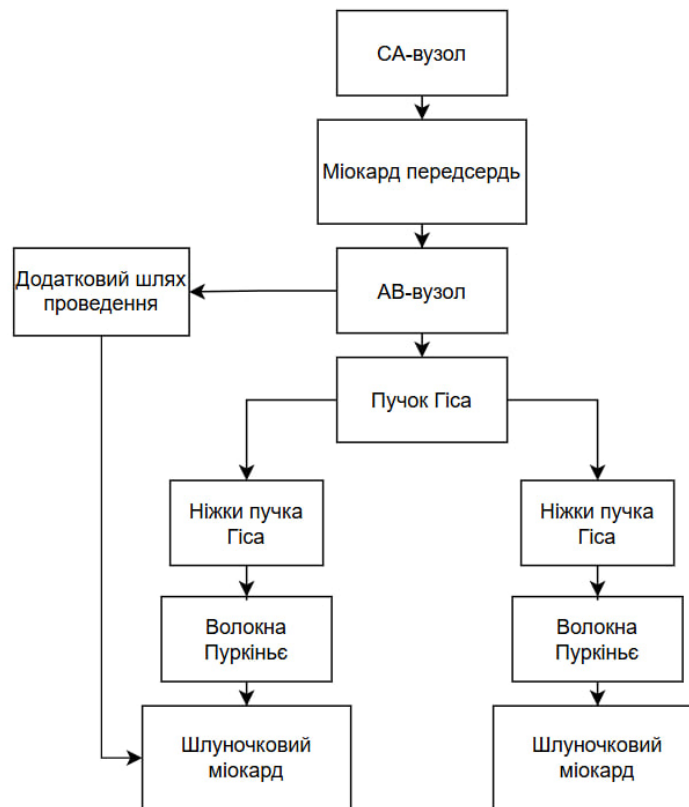


Рисунок 2.1 – Функціональні провідні блоки



Рисунок 2.2 – Електрофізіологічна сегментація серця [40]

Синоатріальний вузол розташований у верхній частині правого передсердя біля впадіння верхньої порожнистої вени. Його клітини володіють властивістю спонтанної деполяризації, що забезпечує автоматизм серця. Частота імпульсації СА-вузла регулюється симпатичними та парасимпатичними впливами, а також локальними змінами перфузії та нейрогуморального середовища. Від СА-вузла збудження поширюється

міжпередсердними шляхами (пучок Бахмана, шляхи Венкебаха та Тьореля) до АВ-вузла. Атріовентрикулярний вузол забезпечує затримку проведення імпульсу між передсерддями та шлуночками, що дає час для наповнення шлуночків. Проведення може відбуватись двома функціонально відмінними шляхами – швидким та повільним, що має важливе значення у формуванні реентрі-аритмій [40].

Від АВ-вузла імпульс переходить у пучок Гіса, який ділиться на праву та ліву ніжки, що далі розгалужуються на волокна Пуркінє. Ці волокна забезпечують швидке та синхронне скорочення шлуночків. У деяких патологічних станах можуть зберігатися додаткові шляхи проведення, що призводить до розвитку синдромів передчасного збудження, зокрема Вольфа–Паркінсона–Вайта (ВПВ) [41].

2.2. Аналіз фармакологічного впливу препаратів на електрофізіологічні структури серця

Електрофізіологічна відповідь серця значною мірою визначається функціональним станом окремих сегментів провідної системи, таких як синусовий вузол, міжпередсердні шляхи, атріовентрикулярний вузол, пучок Гіса, шлуночкові ніжки та волокна Пуркінє. Різні фармакологічні агенти взаємодіють із цими структурами по-різному, модулюючи автоматизм, провідність та рефрактерність, що в підсумку формує характерні зміни електрокардіограми. Саме тому системна класифікація дії препаратів щодо кожної анатомічно-функціональної ланки є ключовим етапом для подальшого моделювання та побудови алгоритмів машинного навчання.

Для кожного досліджуваного лікарського засобу – АТФ (аденозин) (табл. 2.1), β -блокаторів (табл. 2.2) та атропіну (табл. 2.3) – проведено структурований аналіз механізмів їх дії з урахуванням конкретних мішеней впливу в серці.

Таблиця 2.1 – Електрофізіологічні ефекти аденозину на структури серця

Відділ серця	Електрофізіологічний ефект
СА вузол	Зменшення ЧСС, гіперполяризація, пригнічення струмів (I _f)
Передсердя	Вкорочення потенціалу дії, підвищення рефрактерності, може провокувати реентрі-аритмії при надмірній стимуляції
Відділ серця	Електрофізіологічний ефект
АВ вузол	Уповільнення проведення імпульсу, може спричиняти тимчасову АВ-блокаду
Пучок Гіса та провідна система	Сповільнення провідності, подібно до АВ-вузла
Шлуночки	Антиаритмічний, антиадренергічний, зниження внутрішньоклітинного Ca ²⁺ , припинення тахікардії
Судини серця	Вазодилатація коронарних артерій, підвищення кровопостачання міокарда

Таблиця 2.2 – Електрофізіологічні ефекти β -блокаторів на структури серця

Відділ серця	Електрофізіологічний ефект
СА вузол	Зниження ЧСС
Передсердя	Зниження збудливості, зменшення сили скорочень, профілактика тахіаритмій
Відділ серця	Електрофізіологічний ефект
АВ вузол	Уповільнення проведення імпульсу через АВ-вузол, подовження рефрактерного періоду
Пучок Гіса та провідна система	Уповільнюють проходження імпульсу
Шлуночки	Зменшення сили скорочень, пригнічення автоматизму, подовження потенціалу дії
Судини серця	Зниження периферичного опору, зменшення навантаження на серце

Таблиця 2.3 – Електрофізіологічні ефекти атропіну на структури серця

Відділ серця	Електрофізіологічний ефект
СА вузол	Підвищення ЧСС
Передсердя	Підвищення інотропії передсердь
АВ вузол	Покращує проведення, усуває АВ-блокаду
Пучок Гіса та провідна система	Майже не впливає
Шлуночки	Незначне скорочення при високих дозах
Судини серця	Майже не впливає

2.3 Застосування машинного навчання в електрофізіології серця

Машинне навчання (МН) дедалі активніше впроваджується в кардіологію, зокрема в електрофізіологію серця, завдяки здатності аналізувати великі обсяги біомедичних даних. Поверхнева ЕКГ як дешевий та неінвазивний метод є основною мішенню для МН через свій високий потенціал в автоматизованій діагностиці аритмій. Проте в електрофізіології особливо важливо також застосовувати МН для аналізу інтракардіальних електрограм (ЕГМ), які реєструються під час проведення ЕФ-досліджень та РЧА.

МН-моделі, побудовані на основі штучних нейронних мереж, методів опорних векторів (*SVM*), випадкових лісів, або *random forest (RF)* та інших алгоритмів, активно використовуються для виявлення фібриляції передсердь, шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків, а також ідентифікації додаткових провідних шляхів – наприклад, при плануванні катетерної абляції [42].

У галузі електрофізіології серця МН та глибоке навчання, або *deep learning (DL)* мають значний потенціал. Дані з поверхневої ЕКГ, дані з носимих або імплантованих пристроїв, а також з кардіовізуалізації (наприклад, МРТ) можуть бути використані для глибшого розуміння механізмів аритмій, прогнозування ризику їх рецидиву та персоналізованого підходу до лікування. Наприклад, за допомогою МН можливо прогнозувати ризик фібриляції передсердь, починаючи з великої кількості клінічних і електрофізіологічних факторів, і надалі звужувати їх до найбільш інформативних. Це може бути використано для стратифікації пацієнтів перед РЧА.

Глибоке навчання, яке базується на багатошарових нейронних мережах, особливо ефективно при роботі з неструктурованими даними, зокрема зображеннями та текстами. *DL*-моделі вже показали здатність розпізнавати

анатомічні структури серця, зони фіброзу або міокардіального рубця на МРТ, що може бути корисним при визначенні зон для абляції.

ІІІ-системи можуть допомагати як у рутинному аналізі ЕКГ (наприклад, автоматизована розмітка та виявлення типових аритмій), так і в глибокому виявленні прихованих патологічних станів, які не мають специфічного ЕКГ-підпису. Наприклад, моделі здатні виявляти амілоїдоз серця, гіпертрофічну кардіоміопатію, легеневу гіпертензію, а також прогнозувати ризик раптової серцевої смерті. Існують ІІІ-алгоритми, які передбачають наявність латентного синдрому подовженого інтервалу *QT* або знижену фракцію викиду, що має практичне значення в контексті фармакологічного навантаження під час ЕФ-дослідження [43].

2.4 Клінічні дані ЕКГ пацієнтів в момент дії препаратів на електрофізіологію серця

Для валідації розробленої моделі були використані реальні клінічні дані, отримані під час електрофізіологічних досліджень та катетерних втручань у рентген-операційній ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України». Запис електрокардіографічних та внутрішньосерцевих сигналів здійснювався за допомогою системи *LabSystem Pro* (*Boston Scientific*, США), що забезпечує високоточну реєстрацію та синхронізацію поверхневих ЕКГ.

Під час інтраопераційного тестування після виконання радіочастотної абляції проводиться введення АТФ з метою верифікації наявності або відсутності додаткового шляху проведення. АТФ спричиняє короточасну та виражену блокаду АВ-вузла, що дозволяє тимчасово відключити фізіологічний шлях проведення імпульсу. На ЕКГ у цей момент реєструється раптове припинення проведення передсердних імпульсів у шлуночки (короточасна АВ-блокада), що є очікуваною фізіологічною реакцією на введення АТФ. Після настання блокади проводиться стимуляція шлуночків

для оцінки подальшого відновлення ритму. Якщо РЧА виконана ефективно, під час введення АТФ шлуночковий ритм тимчасово підтримується лише стимуляцією, і жодного проведення через додаткові шляхи не спостерігається. У такому випадку після закінчення дії АТФ серце відновлює нормальне проведення без ознак преексітації (рис. 2.3).

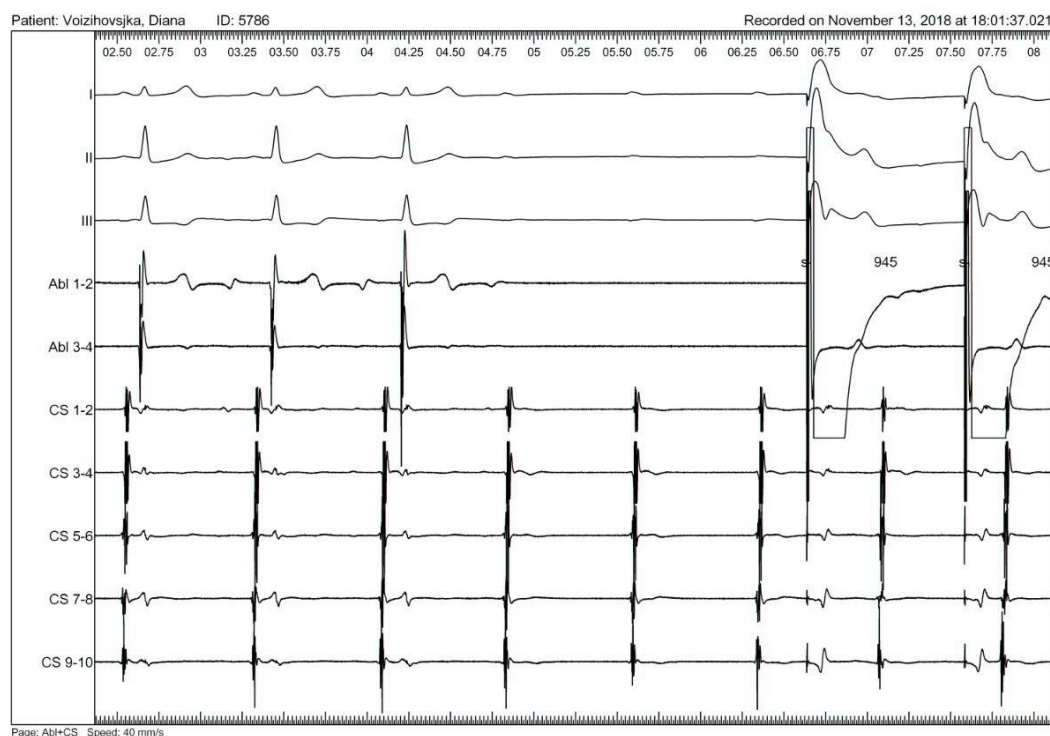


Рисунок 2.3 –ЕКГ пацієнта при введенні АТФ

Для оцінки фармакологічного впливу атропіну було проведено аналіз змін електрофізіологічних параметрів серця до та після його введення. На вихідній ЕКГ до введення препарату спостерігався сповільнений синусовий ритм із відносно коротким інтервалом $P-P$ та помірним збільшенням інтервалу $R-R$, що відображає домінування парасимпатичного тону (рис. 2.4).



Рисунок 2.4 – ЕКГ до введення атропіну (синусова брадикардія)

Після введення атропіну відзначено закономірне прискорення серцевого ритму за рахунок зниження активності блукаючого нерва та підвищення автоматизму синусового вузла. На повторній ЕКГ чітко видно збільшення частоти серцевих скорочень та скорочення інтервалів $R-R$, що свідчить про відновлення фізіологічного домінування симпатичного тону (рис. 2.5).



Рисунок 2.5 – ЕКГ після введення атропіну (підвищення ЧСС, скорочення інтервалу $R-R$)

Порівняння двох ЕКГ демонструє прогностично правильну реакцію серцевої тканини, що підтверджує адекватність моделі та дозволяє використовувати такі дані для подальших симуляцій.

До введення β -блокаторів ЕКГ зазвичай демонструє відносно стабільний синусовий ритм із нормальними або дещо уповільненими інтервалами (рис. 2.6).



Рисунок 2.6 – ЕКГ до введення β -блокаторів

Після введення β -блокаторів відбувається характерне прискорення ритму: ЧСС зростає, інтервал PR скорочується, хвиля P може ставати менш помітною через швидке послідовне накладання комплексів, а загальна електрична активність стає частішою та динамічнішою (рис. 2.7).



Рисунок 2.7 – ЕКГ після введення β -блокаторів

2.5 Моделювання та симуляція в електрофізіології серця

Моделювання та симуляція у сучасній електрофізіології серця забезпечують глибоке розуміння складних процесів, що відбуваються на клітинному та тканинному рівнях. Завдяки застосуванню математичних моделей, пов'язаних із експериментальними даними, а також передових обчислювальних методів, можливе дослідження електричної активності серця з високою точністю і деталізацією [44].

Моделювання та симуляція в електрофізіології серця базуються на теоретичних математичних моделях, які дозволяють відтворювати формування та поширення електричних імпульсів у серці як за нормальних, так і патологічних умов. В основі цих моделей лежать диференціальні рівняння, що описують іонні потоки через мембрани кардіоміоцитів, зокрема через іонні канали натрію, калію та кальцію, а також їх регуляцію за допомогою напруги, часу, частоти активації та концентрації іонів. Для більш реалістичного опису електричної активації серцевої тканини використовуються багатовимірні моделі, які враховують просторову орієнтацію волокон та неоднорідність тканин, включно з впливом міжклітинних зв'язків і анізотропії проведення. Моделі дозволяють аналізувати різні типи хвиль активації, такі як плоскі, кругові та спіральні для вивчення фібриляції, а також механізми реентрі, що є основою багатьох аритмій. З розвитком обчислювальних потужностей з'явилися тривимірні моделі, що імітують анатомічну будову серця, враховуючи морфологію, розміщення волокон, гетерогенність клітинних типів та їх електрофізіологічні властивості. Окрім математичних рівнянь, застосовуються також підходи на основі клітинних автоматів, які дозволяють моделювати ймовірнісні процеси активації та реполяризації, що дає змогу відтворювати складні явища, зокрема фібриляцію та нерегулярне проведення збудження [45].

2.6 Класифікація та аналіз препаратів за допомогою машинного навчання

ШІ і МН дозволяють автоматизувати класифікацію та аналіз лікарських засобів, зокрема за фармакокінетичними та фізико-хімічними властивостями, що має важливе значення для індивідуалізованої терапії в електрофізіології серця. Використовуючи моделі, натреновані на характеристиках *ADMET* (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція – токсичність), а також на особливостях взаємодії препаратів із рецепторами (наприклад, аденозиновими), можливо точніше прогнозувати ефективність дії антиаритмічних засобів. Застосування алгоритмів, таких як *RF*, логістична регресія (*LR*) або *SVM*, забезпечує високу точність класифікації препаратів за їх впливом на організм пацієнта, включаючи швидкість абсорбції, тривалість дії та потенційні побічні ефекти [46].

МН дозволяє класифікувати лікарські засоби за терапевтичними класами з точністю до 95–100% при використанні алгоритмів, зокрема *CatBoost*, *LightGBM*, *XGBoost* і глибоких нейронних мереж. Це дозволяє автоматизувати призначення терапії на основі фізіологічних характеристик пацієнта, таких як артеріальний тиск, рівень холестерину, співвідношення натрію до калію, що критично важливо в кардіології. Пояснювані ШІ-методи, як-от *SHAP* (пояснення адитивного методу Шеплі) або *permutation importance* (важливість перестановки), дозволяють виявляти ключові ознаки, які впливають на вибір препарату, зокрема стать, вік і рівень артеріального тиску – ці параметри безпосередньо впливають на електрофізіологічну відповідь міокарда [47].

Фармакокінетичне моделювання в поєднанні з машинним навчанням дозволяє симулювати вплив ліків на тканини й електрофізіологічну активність серця, що критично важливо при підборі медикаментів у пацієнтів із аритміями. Алгоритми МН дають змогу аналізувати великі масиви даних про взаємодії препаратів з білками, іонними каналами та клітинними структурами,

виявляючи потенційно небезпечні сполуки ще на ранніх етапах. Такий підхід значно підвищує якість і швидкість прийняття рішень у виборі терапії під час катетерних процедур, зокрема РЧА [46].

2.6.1 Класифікація та аналіз АТФ (аденозинтрифосфат) за допомогою машинного навчання

У сфері аналізу АТФ-залежних білків штучний інтелект та машинне навчання, зокрема глибоке навчання, відіграють ключову роль у точному визначенні залишків, що зв'язуються з аденозинтрифосфатом. Застосування згорткових нейронних мереж у поєднанні з попередньо навченими мовними моделями білків, такими як *ProtTrans* або *ESM2*, дозволяє виявляти специфічні послідовності, відповідальні за взаємодію з АТФ, без потреби в дорогих експериментальних методах. Архітектури типу багатовіконного CNN здатні аналізувати різні масштаби послідовностей білків завдяки використанню паралельних фільтрів з різними розмірами вікон. Це дозволяє виявляти як локальні мотиви, так і глобальні закономірності в структурі білка. У результаті формується багатомасштабне представлення, яке забезпечує класифікацію кожного залишку як зв'язуючого або незв'язуючого з АТФ. Такий підхід до аналізу первинної структури білків демонструє високу точність ($AUC = 0.95$) і значно перевершує традиційні моделі машинного навчання. У контексті електрофізіології серця ці методи дозволяють ефективно досліджувати білки, що беруть участь у генерації потенціалів дії, функціонуванні каналів та насоса Na^+/K^+ -АТРази, відкриваючи нові можливості для оцінки дії препаратів на клітинному рівні [48].

2.6.2 Класифікація та аналіз β -блокаторів за допомогою машинного навчання

β -блокатори відіграють важливу роль у фармакологічному супроводі процедур катетерної радіочастотної абляції, зокрема при порушеннях ритму серця. Для глибшого розуміння їхнього впливу на серцеву електрофізіологію застосовуються методи моделювання та симуляції, що дозволяє аналізувати ефекти препаратів у складних клінічних умовах, наближених до реальної дії на міокард. Використовуючи функціональні відповіді трьох експериментальних платформ — *hvCAS*, *hvCTS* та *hvCOC*, створених на основі індукованих плюрипотентних стовбурових клітин людини, реалізується підхід до автоматизованої класифікації механізмів дії лікарських засобів. Алгоритм поєднує *SVM* і *RF*, що забезпечує точність розпізнавання до 86,2 % та F_1 -метрику 85,3 %. Так, β -блокатори, які впливають на адренергічні рецептори, ідентифікуються за характерними змінами електрофізіологічних параметрів, скоротливості та гемодинаміки. Найточніші результати надає платформа *hvCTS*, яка реєструє скорочення серцевих тканин, тоді як *hvCAS* оцінює електричну активність, а *hvCOC* — циркуляторні зміни. Поєднання даних з трьох платформ дає змогу виявляти навіть мінімальні відмінності між механізмами дії препаратів, що особливо важливо при оцінці ефектів фармакологічної підтримки під час РЧА та формуванні персоналізованих протоколів лікування. Застосування такого підходу сприяє ранньому виявленню потенційно небажаних кардіоактивних ефектів і покращенню безпеки терапії [49].

Додатково, для аналізу ефективності β -блокаторів при серцевій недостатності зниженої фракції викиду (*HFrEF*), було застосовано кластеризацію на основі нейронної мережі (варіаційного автокодера) до даних 15659 пацієнтів із дев'яти рандомізованих досліджень. У результаті виявлено специфічні підгрупи пацієнтів у синусовому ритмі та фібриляції передсердь, які демонструють різний ступінь відповіді на терапію β -блокаторами.

Особливо важливо, що одна з кластерів пацієнтів з фібриляцією передсердь мала зниження загальної смертності при застосуванні β -блокаторів, що дозволяє точніше підбирати терапію на основі індивідуальних електрофізіологічних характеристик [50].

2.6.3 Класифікація та аналіз атропіну за допомогою машинного навчання

МН застосовувалося для аналізу впливу атропіну на внутрішньоочний тиск (ВОТ) у дітей із міопією, використовуючи чотири методи: *MARS*, *CART*, *RF* і *XGBoost*, з лінійною регресією як еталоном, при цьому аналізовано 19 факторів, пов'язаних із використанням атропіну, включаючи базовий ВОТ, тривалість набору даних, вік, загальну тривалість і попередню кумулятивну дозу, для прогнозування ендпоінтового ВОТ, де найважливішими предикторами виявилися базовий ВОТ, тривалість набору даних, вік, загальна тривалість і попередня кумулятивна доза, ідентифіковані за допомогою МН, а моделі, побудовані на клінічних даних, допомагають оцінити ризик підвищення ВОТ у дітей, які отримують атропін, забезпечуючи лікарям аналітичні дані для прийняття рішень, при цьому метод 10-кратної крос-валідації та метрики (*MAPE*, *SMAPE*, *RAE*, *RRSE*, *RMSE*) використовуються для оцінки точності прогнозів МН щодо впливу атропіну на ВОТ [51].

2.6.4 Класифікація та аналіз гепарину за допомогою машинного навчання

МН дозволяє оптимізувати дозування нефракціонованого гепарину (НФГ) для прогнозування рівня активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) та управління ризиками тромбозу та кровотечі.

Дослідження показують, що традиційні методи дозування НФГ, засновані на вазі та номограмах, забезпечують терапевтичний рівень АЧТЧ лише у менш ніж 50% пацієнтів, що підкреслює потребу в точніших підходах. МН-моделі, зокрема RF, нейронні мережі, SVM та градієнтний бустинг, використовуються для класифікації АЧТЧ як субтерапевтичного (<60 с), нормотерапевтичного (60-100 с) або супратерапевтичного (>100 с), а також для прогнозування оптимальних доз НФГ у реанімаційних відділеннях. [52]

Висновок до розділу 2

У другому розділі було показано, що сучасні підходи до аналізу електрофізіології серця виходять далеко за межі традиційних методів картування та клінічної інтерпретації. Детальний огляд застосування машинного навчання та симуляційних моделей у кардіоелектрофізіології продемонстрував, що ці технології здатні не лише автоматизувати процеси обробки даних, але й формувати новий рівень розуміння реакції серцевої тканини на фармакологічні агенти. Аналіз літератури вказує, що класичні методи оцінки впливу препаратів часто є трудомісткими, суб'єктивними та обмеженими обсягом доступних клінічних даних. Натомість симуляційні моделі – зокрема бідоменні моделі та моделі на основі спрощених електрофізіологічних систем на кшталт ФіцГ'ю-Нагумо – дозволяють відтворити динаміку збудження та проведення з високою просторовою і часовою точністю, що робить їх цінними для прогнозування ефектів фармакологічної дії.

Крім того, машинне навчання забезпечує інструменти для автоматизованої класифікації та аналізу впливу препаратів, дозволяючи виявляти приховані закономірності, які важко помітити традиційними підходами. Це стосується і таких інтраопераційних агентів, як АТФ, β -блокатори, атропін і гепарин. Для кожного з них моделі машинного навчання здатні виокремлювати характерні патерни реакції серця, оцінювати зміни

часових інтервалів, варіабельність ритму, локальні зміни карт активації та інші ключові маркери електрофізіологічної відповіді. У поєднанні з симуляційними методами такі моделі можуть не лише ідентифікувати ефекти препаратів, але й прогнозувати їхній вплив у штучно створених клінічних ситуаціях, що недоступно під час реальної процедури.

Узагальнення проведеного аналізу свідчить, що створення симуляційно-нейронномережевої моделі є логічно обґрунтованим і необхідним кроком для сучасної електрофізіологічної практики. Така модель здатна поєднати точність математичної симуляції з адаптивністю та предиктивними можливостями нейронних мереж, що відкриває перспективи не лише для покращення інтраопераційного прийняття рішень, але й для розширення навчальних можливостей, стандартизації аналізу та підвищення безпеки катетерних втручань.

РОЗДІЛ 3

МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЮ СЕРЦЯ

3.1 Обґрунтування необхідності створення моделі, яка відображає зміни серцевої активності під дією фармакологічних засобів

Сучасна клінічна електрофізіологія активно використовує фармакологічні препарати для впливу на провідність та ритм серця під час діагностичних і лікувальних процедур. Дія різних лікарських засобів є багатофакторною та залежить від функціонального стану серця, типу аритмії, зони дії та індивідуальної реакції пацієнта.

Ефекти різних препаратів (АТФ, β -блокатори, атропін, гепарин) можуть бути протилежними за напрямом дії та проявлятися лише за певних умов. Це ускладнює прогнозування реакції серцевої системи під час фармакологічного тестування або терапії. Отже, метою симуляційно-нейромережевої моделі є прогнозування зміни електрофізіологічних параметрів серця (передусім частоти серцевих скорочень, наявності блокад або аритмій) залежно від введеного препарату, вихідного стану серця та зони впливу.

Очікуваним результатом моделі є імітування та пояснення впливу медикаментів на різні відділи серця, що може бути використано для освітніх, дослідницьких або попередньо-клінічних цілей.

3.2. Концепція моделі та вибір підходу

Для прогнозування впливу фармакологічних засобів на електрофізіологію серця запропоновано гібридну модель, яка поєднує логічні елементи з елементами машинного навчання. Такий підхід дозволяє врахувати як відомі фізіологічні закономірності, так і узагальнювальні можливості нейронних мереж.

Логіка моделі базується на причинно-наслідковому зв'язку (рис. 3.1).



Рисунок 3.1 – Послідовність входних параметрів і результату симуляції нейронної мережі

Такий зв'язок відображає послідовність формування відповіді серцевої системи на фармакологічне втручання. Лікарський засіб взаємодіє з конкретним функціональним станом серця, що через певний відділ призводить до передбачуваної зміни – зміни частоти серцевих скорочень, появи чи зникнення аритмії, блокади тощо. Наприклад, введення АТФ у стані тахікардії через вплив на АВ-вузол може викликати тимчасову блокаду проведення, тоді як введення атропіну активує симпатичну регуляцію, що підвищує ЧСС.

Гібридний підхід в розробці поєднує *rule-based* компонент, що реалізує експертні знання на основі клінічних даних, із нейромережею, яка узагальнює ці закономірності та прогнозує ефекти для нових комбінацій препаратів, станів і відділів серця.

Модель являє собою *feed-forward* нейронну мережу, що поєднує *rule-based* правила з навчанням під наглядом, приймає як вхід три категоріальні параметри: препарат, стан серця та відділ серця. *Feed-forward* нейронна мережа – це тип штучної нейронної мережі, яка може автономно навчатися на основі входних даних для виконання завдань, таких як класифікація [53].

Прихований шар використовує *ReLU* як функцію активації, що забезпечує нелінійність і стійкість до градієнтного затухання. *ReLU (Rectified Linear Unit)* – це функція активації, яка пропускає позитивні сигнали (наприклад, «активацію» певного ефекту препарату) і блокує негативні, тим самим допомагаючи моделі «вибирати» найбільш значущі реакції серця. Це робить модель стабільною, швидкою у навчанні та придатною для нелінійних залежностей між препаратом, станом і відділом серця [54].

В той час, як вихідний шар застосовує *Sigmoid*, що дозволяє інтерпретувати результат як імовірність виникнення певного ефекту. *Sigmoid*

– функція активації вихідного шару, що перетворює результат у значення від 0 до 1, тобто у ймовірність прояву певного. Це дозволяє інтерпретувати вихід моделі у медично зрозумілій формі – наскільки ймовірно, що певний препарат викличе конкретний фізіологічний ефект [55].

Навчальна вибірка формується вручну на основі відомих фармакофізіологічних правил та експертних прикладів. Такий підхід дозволяє контролювати коректність базових зв'язків і одночасно створити основу для подальшого розширення моделі з використанням додаткових даних.

3.3. Структура моделі

3.3.1 Вихідні дані

Для представлення вхідних характеристик моделі було створено систему кодування, що ґрунтується на словниках, які описують три ключові параметри: лікарський засіб, стан серця та відділ серця (рис. 3.2).



Рисунок 3.2 – Вхідні параметри моделі для прогнозування впливу лікарських засобів на електрофізіологію серця

Перший параметр охоплює лікарські засоби, що використовуються в електрофізіології серця: АТФ, β -блокатори, атропін та гепарин.

Другий параметр характеризує стан серця, зокрема: нормальний ритм, тахікардію, фібриляцію передсердь, брадикардію та інші патологічні порушення ритму.

Третій параметр відображає відділ серця, на який впливає препарат або в якому відбуваються зміни провідності: синусовий вузол, атріовентрикулярний вузол, пучок Гіса та волокна Пуркінє.

Усі ці параметри перетворюються у числовий формат (вектор), що забезпечує можливість їх подальшої обробки в нейронній мережі.

Цільові значення моделі представлені у вигляді вектора фармакофізіологічних реакцій, який описує можливі ефекти лікарських засобів на серцеву діяльність. Серед них: збільшення ЧСС, зменшення ЧСС, блокада атріовентрикулярного проведення, покращення провідності в серцевих шляхах, антитромботичний ефект; індукція або ризик виникнення аритмії, нормалізація ритму та пригнічення автоматизму синусового вузла.

3.3.2 Навчання моделі

Модель навчалась у режимі контрольованого навчання протягом 800 епох із фіксованою швидкістю навчання. У процесі тренування спостерігалось поступове зниження та стабілізація функції втрат, що свідчить про ефективне засвоєння модельною структурою закономірностей між вхідними параметрами та цільовими ефектами. Після завершення навчання нейронна мережа продемонструвала здатність не лише відтворювати задані правила з навчальної вибірки, а й узагальнювати їх, формуючи коректні прогнози для нових, нетипових комбінацій лікарських засобів, станів і відділів серця, що підтверджує її придатність для моделювання фармакофізіологічних процесів у клінічних умовах.

3.4. Інтерпретація результатів та система правил

3.4.1 Перетворення вихідних ймовірностей у клінічні індикатори

Модель формує на виході набір ймовірностей, що відповідають кожному можливому фармакофізіологічному ефекту, зокрема зниженню або підвищенню частоти серцевих скорочень, блокаді атріовентрикулярного вузла, покращенню провідності чи антитромботичній дії. Для інтерпретації результатів використовується пороговий принцип: якщо значення ймовірності перевищує 0,5, ефект вважається активним (рис. 3.3).

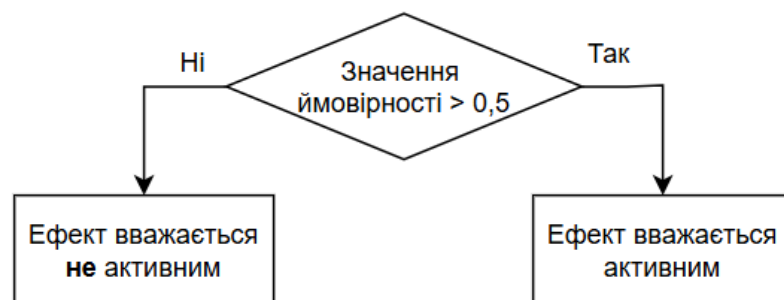


Рисунок 3.3 – Вхідні параметри моделі для прогнозування впливу лікарських засобів на електрофізіологію серця

Таким чином, модель перетворює числові оцінки у клінічно значущі індикатори — наприклад, якщо ймовірність ефекту блокади АВ-вузла становить 0,72, це інтерпретується як наявність порушення атріовентрикулярного проведення, що може проявлятися паузою на електрокардіограмі.

3.4.2 Логіка зміни частоти серцевих скорочень

Параметр зміни ЧСС відображає зміну частоти серцевих скорочень порівняно з базовим станом і обчислюється як різниця між прогнозованим значенням та нормою. Якщо модель активує ефект “підвищення ЧСС”, то

зміна ЧСС > 0 , що означає прискорення серцевого ритму; якщо спрацьовує ефект “зниження ЧСС”, тоді зміна ЧСС < 0 , тобто прогнозується уповільнення серцевої діяльності (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Приклад інтерпретація зміни частоти серцевих скорочень моделью

Δ ЧСС, уд/хв	Інтерпретація	Фізіологічний зміст	Типовий фармакологічний ефект
$> +10$	Значуще підвищення ЧСС	Посилення автоматизму, симпатична активація	Вплив атропіну
$+1...+10$	Легке підвищення ЧСС	Помірне зростання ритму	Адренергічні впливи
$-1...-10$	Легке зниження ЧСС	Зниження автоматизму	Вплив β -блокаторів
< -10	Значне зниження ЧСС	Брадикардія	Надмірний β -блок або ваготонія

Таким чином, зміна ЧСС виступає кількісним показником динаміки серцевої відповіді на фармакологічний вплив і дозволяє інтерпретувати зміну ритму не лише якісно, а й чисельно.

3.4.3 Інтерпретація індикаторів атріовентрикулярної блокади та фібриляції передсердь

Індикатори атріовентрикулярної блокади та фібриляції передсердь відображають імовірність виникнення специфічних порушень провідності та ритму серця, спричинених фармакологічним впливом. Якщо модель активує ознаку атріовентрикулярної блокади, це свідчить про можливе блокування проведення імпульсу між передсердями та шлуночками, що на ЕКГ проявляється паузами або випадінням комплексів QRS (рис. 3.4). У разі активації індикатору фібриляції передсердь модель прогнозує фібриляцію

передсердь, що характеризується нерегулярністю скорочень і зміною морфології хвиль *P*.

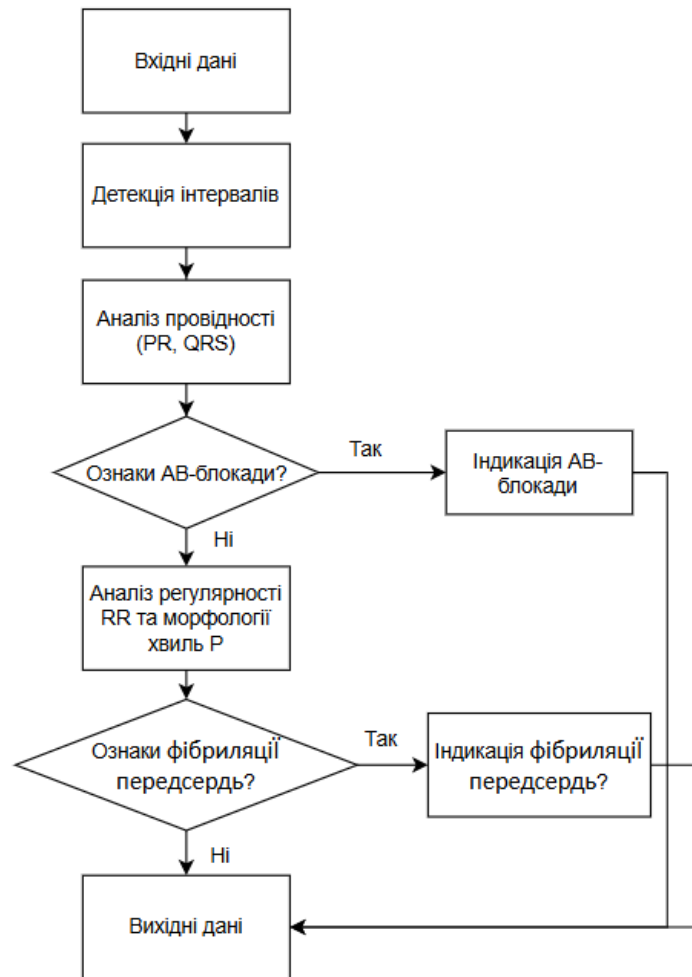


Рисунок 3.4 – Блок-схема алгоритму інтерпретації аритмічних індикаторів моделлю

3.5. Модуль симуляції ЕКГ

Модуль симуляції ЕКГ призначений для візуалізації результатів, отриманих від моделі, у вигляді синтетичного електрокардіографічного сигналу. Він дозволяє інтерпретувати числові прогнози (зміни ЧСС, наявність блоkad або аритмій) у формі зрозумілих клінічних графіків, що імітують роботу серця в різних функціональних станах (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Відповідність вихідних параметрів моделі синтетичним ознакам ЕКГ

Параметр моделі	Відображення на синтетичній ЕКГ
$\Delta\text{ЧСС} = +15$	Скорочені інтервали <i>RR</i>
Атріовентрикулярна блокада	Періодичне випадіння <i>QRS</i>
Фібриляція передсердь	Нерегулярність <i>RR</i> , відсутність хвиль <i>P</i>
$\Delta\text{ЧСС} = -20$	Подовжений <i>RR</i>

Нейронна мережа має поетапну логіку формування синтетичного електрокардіографічного сигналу на основі прогнозів. На першому етапі обчислювальна модель генерує прогноз змін електрофізіологічних параметрів серця, після чого модуль синтезу ЕКГ формує відповідні компоненти сигналу: хвилю *P*, комплекс *QRS* та хвилю *T* (рис. 3.5).

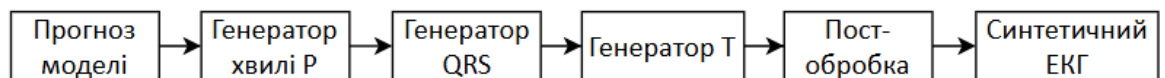


Рисунок 3.5 – Блок-схема модуля симуляції ЕКГ

Кожен із генераторів створює свою частину сигналу з урахуванням передбачених фармакологічних ефектів на автоматизм, провідність і реполяризацію. На фінальному етапі здійснюється пост-обробка та об'єднання всіх компонентів, що дозволяє отримати цілісний синтетичний ЕКГ-сигнал, який відображає прогнозований функціональний стан серцевої діяльності.

3.5.1 Моделювання та візуалізація синтетичного сигналу ЕКГ

Модуль симуляції ЕКГ реалізує побудову спрощеного електрокардіографічного сигналу на основі синусоїдальної хвилі з накладеними *R*-піками, які відображають скорочення шлуночків. У процесі моделювання враховуються основні параметри – частота дискретизації, тривалість сигналу та базова ЧСС, що визначає інтервал між *R*-піками. Система здатна відтворювати як нормальні, так і патологічні стани: атріовентрикулярна блокади моделюється появою пауз між піками, фібриляція

передсердь – додаванням шуму та нерегулярністю інтервалів, тахікардія – збільшенням частоти піків, а брадикардія – їх розрідженням. Розраховані неймережею ймовірності активації ефектів безпосередньо впливають на параметри симуляції: при збільшенні ЧСС зменшується інтервал між піками, при зниженні ЧСС – збільшується, при наявності атріовентрикулярна блокади – з’являється пауза (рис. 3.6 а), а при фібриляції передсердь – додається шум та нерегулярність ритму (рис. 3.6 б).

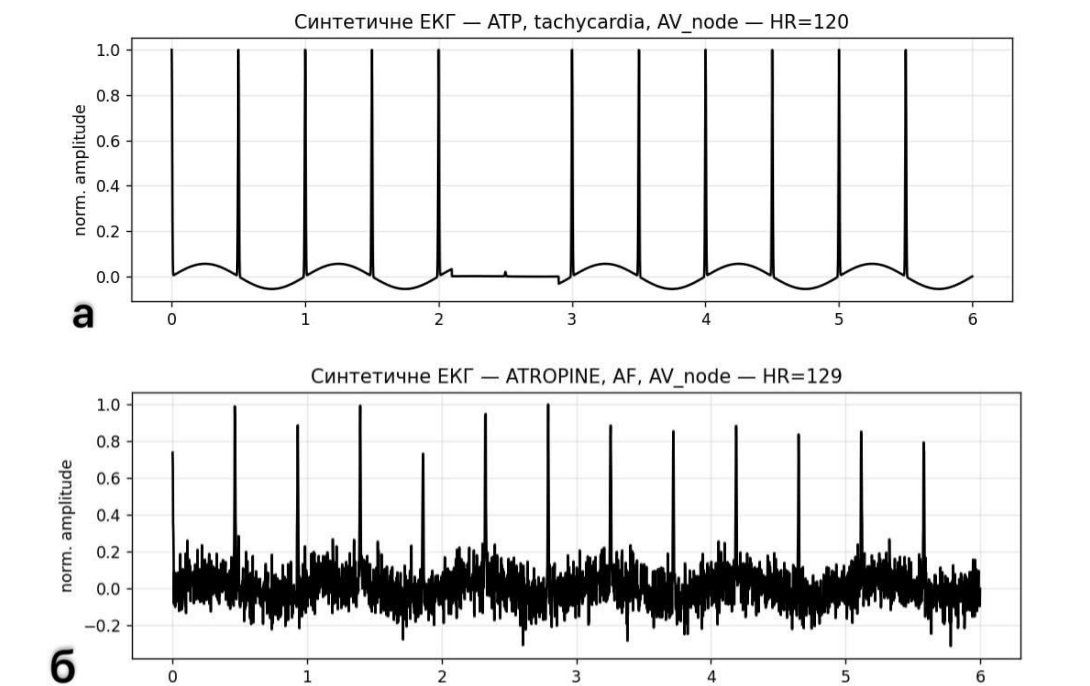


Рисунок 3.6 – Приклад синтетичного сигналу ЕКГ:
а) атріовентрикулярна блокада; б) фібриляція передсердь

3.6. Тестування моделі

Метою тестування є перевірка здатності моделі коректно прогнозувати зміни електрофізіологічних параметрів серця під впливом різних лікарських засобів. Тестування проводилося на прикладах різної складності, що дозволило оцінити стабільність і точність прогнозів у різних умовах (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Результати тестування моделі прогнозування впливу лікарських засобів на електрофізіологію серця

Тестовий приклад	Очікуваний ефект	Отриманий результат	Коментар
Вплив АТФ при нормальному ритмі (дія на АВ-вузол)	Тимчасова блокада АВ-вузла, коротка пауза, незначне зниження ЧСС	Спостерігається пауза між R-піками, ЧСС ≈ 65 уд/хв	Модель відтворює фізіологічний ефект АТФ
Дія β -блокатора при нормальному ритмі (СА-вузол)	Зниження ЧСС, без блокади чи аритмії	Інтервали RR збільшені, ЧСС ≈ 55 – 60 уд/хв	Очікуваний фармакологічний вплив β -блокатора підтверджено
Вплив атропіну при нормальному ритмі (СА -вузол)	Підвищення ЧСС, відсутність аритмії	Інтервали RR скорочені, ЧСС ≈ 90 уд/хв	Модель правильно відтворює стимулювальний ефект атропіну
Застосування β -блокатора при фібриляції передсердь	Зниження ЧСС, приглушення флагу AF	Зменшення частоти піків, стабілізація ритму	Модель узагальнює знання, приглушує аритмічну активність
Вплив β -блокатора при тахікардії (пучок Гіса)	Очікується зниження ЧСС без АВ-блокади	Частота піків знижена, ритм стабільний	Приклад успішної генералізації поза межами тренувального набору

Отримані результати демонструють узгодженість моделі з очікуваними фізіологічними реакціями серця на фармакологічні впливи. У всіх тестових прикладах модель коректно відтворила характерні зміни ЧСС та морфології сигналів, що свідчить про її коректність у симуляції базових електрофізіологічних механізмів. Особливо показовими є випадки з дією АТФ та β -блокаторів, де спостерігалось блокування проведення імпульсу через АВ-вузол та зниження ЧСС відповідно – ефекти, добре відомі з клінічної практики.

Висновки до розділу 3

У цьому розділі було розроблено та обґрунтовано гібридну модель прогнозування змін електрофізіології серця під впливом фармакологічних засобів, яка поєднує причинно-наслідкові правила та методи машинного навчання. Насамперед показано необхідність побудови такої моделі, оскільки

фармакодинамічні ефекти АТФ, β -блокаторів, атропіну та інших препаратів є різноспрямованими, контекстно залежними та можуть проявлятися лише за певних фізіологічних умов. Це унеможлиблює використання суто емпіричних підходів і потребує системи, здатної узагальнювати закономірності та робити формалізований прогноз.

Сформовано концепцію гібридної моделі, де причинно-наслідкові правила відображають відомі механізми дії препаратів, а нейронна мережа використовується для уточнення прогнозів у межах багатофакторних або нечітких ситуацій. Деталізовано структуру моделі: описано вихідні дані, проведено навчання мережі на позначених сценаріях та визначено конфігурацію ключових параметрів.

Здійснено інтерпретацію результатів роботи моделі та сформовано систему правил, яка перетворює вихідні ймовірності нейронної мережі на клінічно значущі маркери – зміну частоти серцевих скорочень, показники АВ-провідності та ризик виникнення фібриляції передсердь. Використання цих індикаторів стало основою для розроблення модуля симуляції ЕКГ. У цьому модулі реалізовано побудову синтетичних хвиль *P*, *QRS* та *T*, що дозволяє візуалізувати прогнозовані електрофізіологічні зміни відповідно до фармакологічного впливу.

Проведено тестування моделі, результати якого підтвердили її здатність надійно відтворювати закономірні фармакодинамічні ефекти та демонструвати реалістичні зміни електрокардіографічного сигналу залежно від заданих умов.

РОЗДІЛ 4

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Одним із важливих аспектів оцінки електричної стабільності міокарда є наявність структурних та провідникових аномалій, які можуть формувати умови для виникнення надшлуночкових тахіаритмій. До таких порушень належить синдром ВПВ, який супроводжується наявністю додаткового провідного шляху та характерними змінами на ЕКГ.

Синдром ВПВ є вродженим порушенням електрофізіології серця, при якому між передсерддями та шлуночками існує додатковий провідний шлях, що порушує природну електричну ізоляцію цих камер. У здоровому серці електричний імпульс виникає в синусовому вузлі, поширюється по передсерддях і досягає АВ-вузла, де затримується, після чого швидко проводиться системою Гіса-Пуркінє до шлуночків, забезпечуючи їх синхронне скорочення. Наявність додаткового шляху при синдромі ВПВ дозволяє імпульсам обійти фізіологічну затримку в АВ-вузлі, створюючи умови для передчасної активації шлуночків та формування потенційно небезпечних тахіаритмій.

На ЕКГ це проявляється характерним комплексом ознак: укороченим інтервалом *PR*, розширеним комплексом *QRS* та наявністю дельта-хвилі – повільного початкового підйому комплексу *QRS*, що відображає ранню деполяризацію частини шлуночків через додатковий шлях. Такі зміни називають феноменом або патерном ВПВ (рис 4.1) [56].

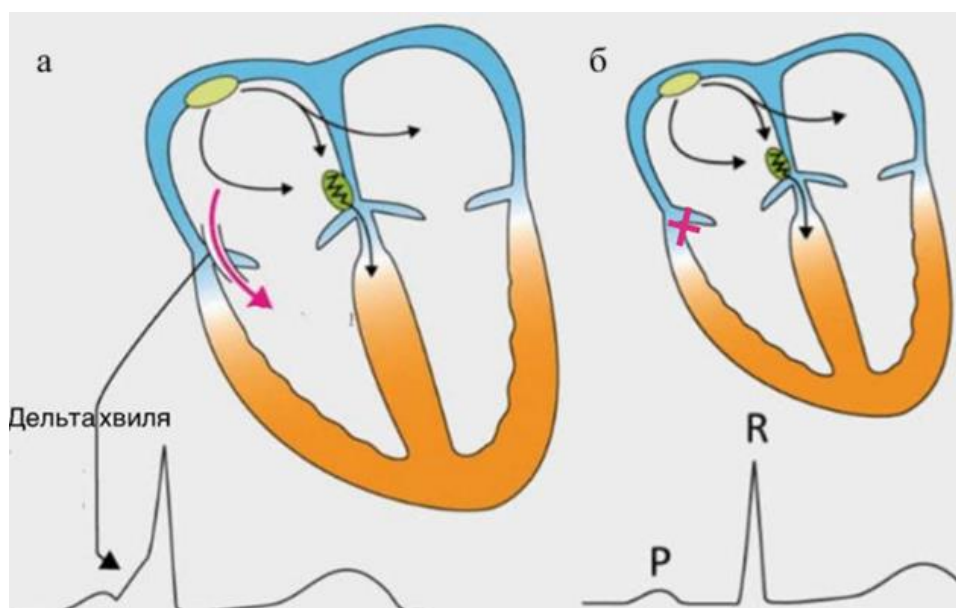


Рисунок 4.1 – а) реалізація механізму синдрому ВПВ проходження дельта хвилі; б) місце проведення РЧА

РЧА є провідним методом лікування синдрому ВПВ, оскільки дозволяє усунути додатковий провідний шлях (рис. 4.2), що є анатомічною основою виникнення тахіаритмій.



Рисунок 4.2 – Зображення моменту успішної абляції додаткового шляху. На ЕКГ - зміна комплексу QRS, зникнення "дельта" хвилі

Завдяки цьому процедура ефективно запобігає рецидивам надшлуночкових тахікардій і знижує ризик небезпечного для життя швидкого проведення при фібриляції передсердь. Довгострокові клінічні спостереження

показують, що успішна абляція асоціюється з суттєвим зменшенням аритмічних подій і прирівнює прогноз пацієнтів до показників загальної популяції (рис. 4.3) [57].



Рисунок 4.3 – Зображення моменту тестування ефективності абляції. При введенні АТФ відбувається блокування проведення через АВ-вузол. А "дельта" хвиля при цьому не проявилася. Запуск серця виконали за рахунок стимуляції шлуночка.

На рисунку 4.4 представлений ефект дії АТФ на АВ-вузол для перевірки ефективності РЧА додаткового шляху проведення. Основний електрофізіологічний ефект дії АТФ викликає тимчасову блокаду проведення через АВ-вузол: (а) – ЕКГ сформоване нейромережою; (б) – ЕКГ отримані в операційній. На рисунку бачимо паузу проведення між зубцями 2 і 3 синтезованої ЕКГ, що відповідає клінічному ефекту, медикаментозного прогнозування ефективності проведеної РЧА. АВ-вузол відповів блокуванням. Якби не було досягнуто повної деструкції додаткового шляху проведення, відбулося б висковзування дельта хвилі на клінічній ЕКГ замість АВ-блокади. Оскільки в цьому випадку додатковий шлях взяв би на себе проведення імпульсу.

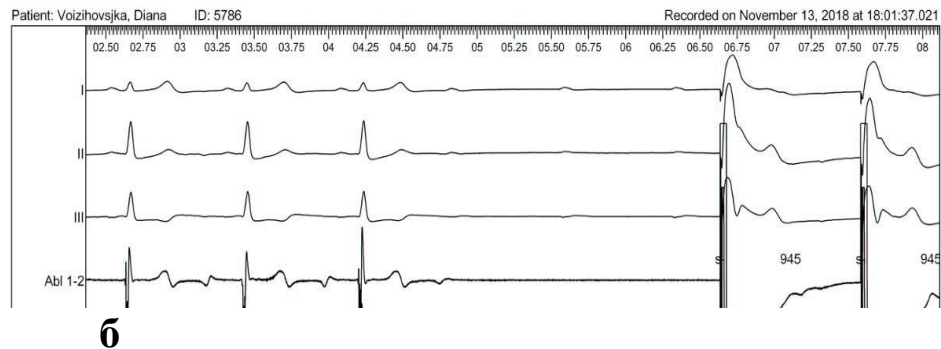
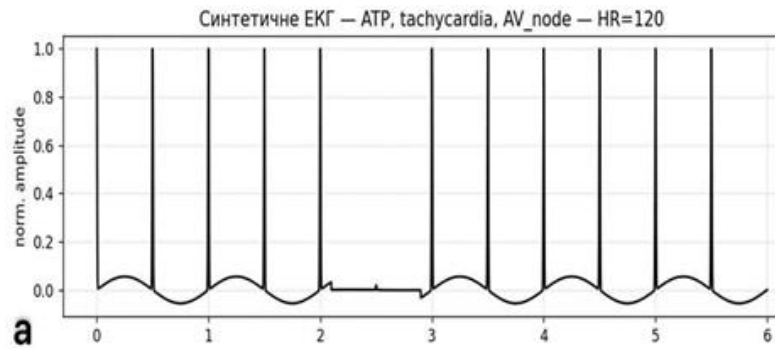


Рисунок 4.4 – Приклад синтетичного сигналу ЕКГ: а) ЕКГ сформоване нейромережею; б) ЕКГ отримані в операційній

4.1 Симуляція дії препаратів

Для перевірки коректності розробленої моделі проведено симуляцію ЕКГ серцевої діяльності до та після введення фармакологічних агентів, що впливають на автономну регуляцію серця. Як тестові препарати обрано атропін та β -блокатор.

До введення атропіну ЕКГ демонструє стабільний синусовий ритм із ЧСС ≈ 70 уд/хв, регулярні інтервали RR та нормальні зубці P , QRS і T (рис. 4.5 (а, б)).

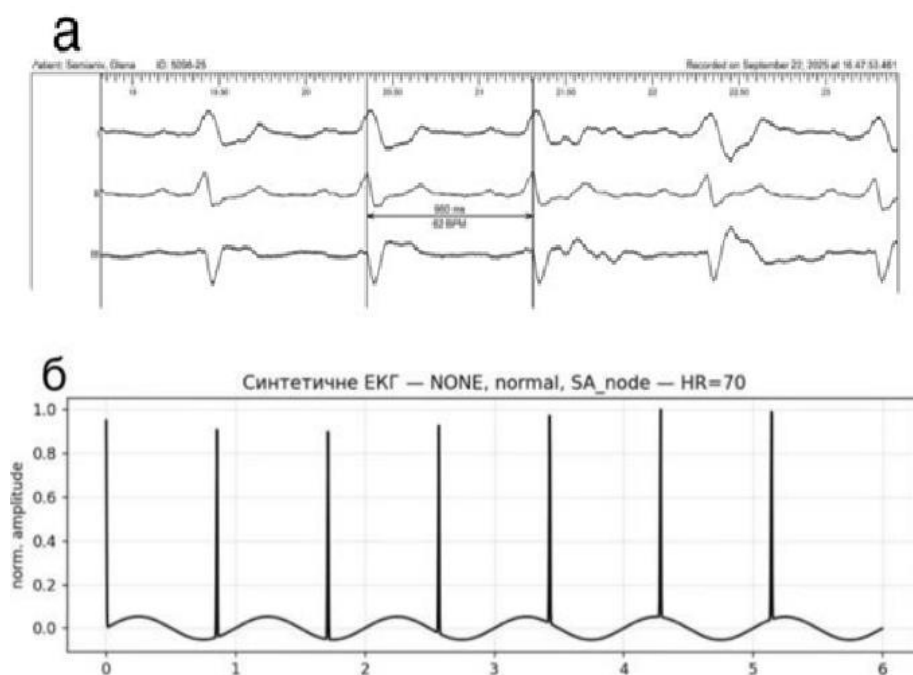


Рисунок 4.5 – Дія атропіну: а) клінічна електрокардіограма пацієнта до введення атропіну; б) симульована електрокардіограма пацієнта до введення атропіну

Після введення атропіну спостерігається скорочення інтервалів RR , що відповідає збільшенню ЧСС до $\approx 85-95$ уд/хв (рис. 4.6 (а, б)). Отримані результати відтворюють фармакофізіологічний ефект атропіну – пригнічення парасимпатичного тону та стимуляцію синусового вузла.

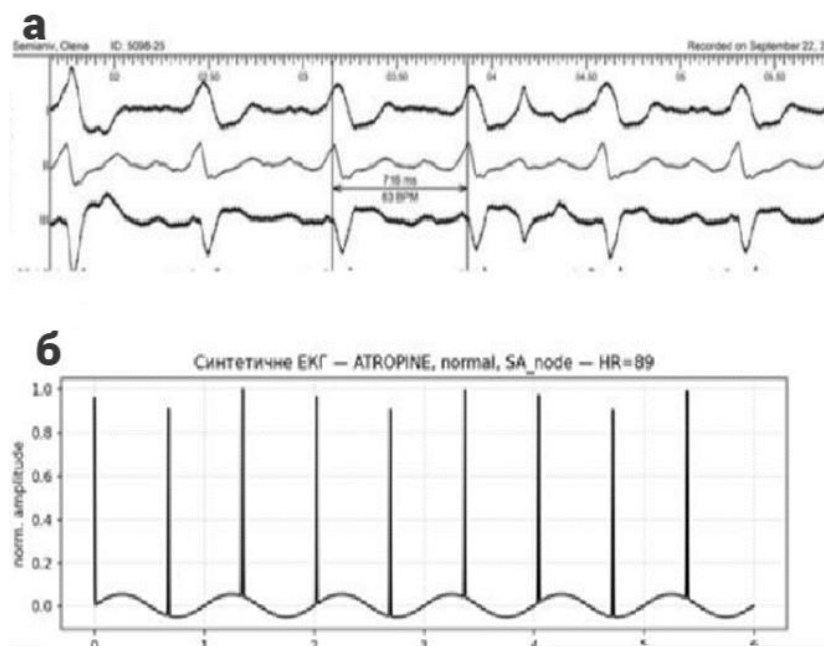


Рисунок 4.6 – Дія атропіну: а) клінічна електрокардіограма після введення атропіну; б) симульована електрокардіограма після введення атропіну

Для перевірки універсальності моделі проведено додаткову симуляцію впливу β -блокаторів. У моделі після введення β -блокатора при початковій ЧСС ≈ 70 уд/хв (рис. 4.7 (а, б)) уповільнення ЧСС (ЧСС ≈ 56 уд/хв) (рис. 4.8 (а, б)), що відповідає клінічним даним. Таким чином, симуляційна модель достовірно відтворює як стимулюючі, так і гальмівні фармакологічні впливи на серцеву діяльність.



Рисунок 4.7 – Дія β -блокатора: а) клінічна електрокардіограма пацієнта до введення β -блокатора; б) симульована електрокардіограма пацієнта до введення β -блокатора

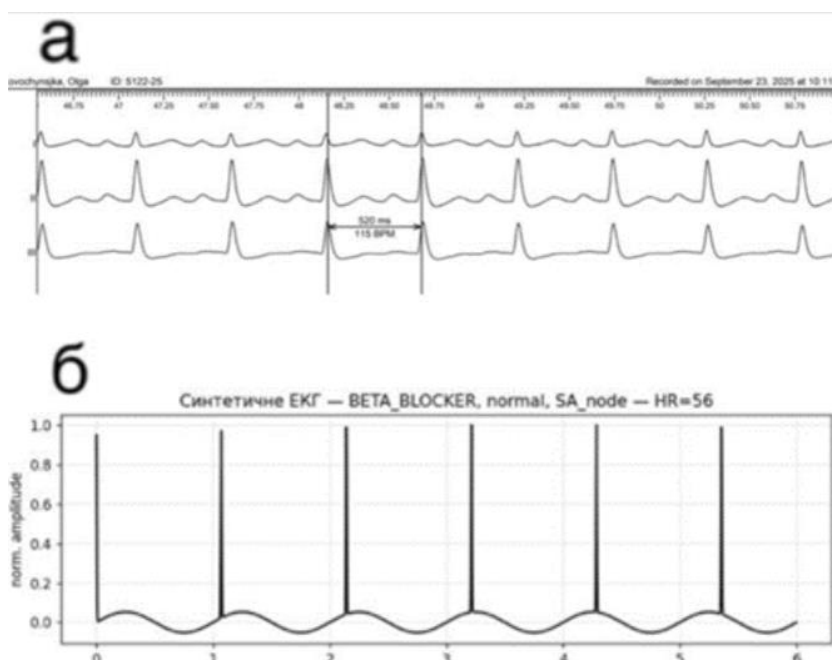


Рисунок 4.8 – Дія β -блокатора: а) клінічна електрокардіограма після введення β -блокатора; б) симульована електрокардіограма після введення β -блокатора

Отримані результати апробації свідчать про адекватність і точність моделі електрофізіологічної відповіді серця. Симульовані дані узгоджуються з реальними клінічними ЕКГ-записами, які надані інститутом Амосова, що підтверджує можливість використання моделі.

Висновок до розділу 4

Проведена апробація дозволила комплексно оцінити коректність та клінічну узгодженість розробленої моделі електрофізіологічної активності серця. Аналіз особливостей електричної провідності при синдромі ВПВ, включаючи характерні прояви передчасної деполяризації шлуночків та їх усунення після радіочастотної абляції, підтвердив здатність моделі відтворювати ключові механізми порушень провідності та структурно зумовлених аритмій. Відповідність моделі реальним змінам комплексу QRS та зникненню дельта-хвилі після успішного усунення додаткового шляху слугує важливим доказом її адекватності з точки зору клінічної електрофізіології.

Крім того, симуляції впливу фармакологічних агентів показали високу чутливість та точність моделі у відтворенні автономних змін ритму. Симульовані ЕКГ достовірно повторили зростання частоти серцевих скорочень після введення атропіну та її зниження під дією β -блокатора, що повністю узгоджується зі встановленими фармакодинамічними механізмами цих препаратів. Порівняння отриманих симуляцій із клінічними ЕКГ-записами пацієнтів інституту ім. М.М. Амосова показало високий ступінь відповідності як у часових інтервалах (*RR*, *PR*, *QRS*), так і в морфології хвиль.

Таким чином, результати апробації підтверджують коректність розробленої моделі та її здатність точно відтворювати як нормальну, так і патологічно змінену електричну активність серця. Узгодженість симульованих даних із клінічними записами свідчить про її потенційну придатність для подальших досліджень, навчальних цілей та підтримки клінічних рішень у галузі електрофізіології.

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБКА СТАРТАП-ПРОЄКТУ

5.1 Концепція стартап-проєкту

Стартап-проєкт ґрунтується на результатах дослідження та програмної розробки, представлених у дипломній роботі, а саме – на створеній нейронній мережі та математичній моделі, здатній симулювати електрофізіологічні процеси серця та прогнозувати вплив фармакологічних агентів на різні відділи серцевої провідної системи. На основі отриманої моделі формується інноваційний цифровий продукт – ШІ-платформа для моделювання ефектів лікарських засобів на серце та візуалізації змін ЕКГ у режимі реального часу.

Концепція стартапу полягає у перетворенні створеного симулятора на комерційне програмне рішення, яке може бути використане у клінічній практиці, освіті та наукових дослідженнях (табл. 5.1). Продукт пропонує унікальну можливість оцінювати, як конкретний препарат (аденозин, β -блокатори, атропін, гепарин) впливає на окремі частини серця – синусовий вузол, атріовентрикулярний вузол, пучок Гіса, шлуночки та передсердя – та прогнозувати відповідні зміни на ЕКГ.

Таблиця 5.1 – Концепція стартап-проєкту

Зміст ідеї	Напрямки застосування	Вигоди для користувача
Розробка програмного рішення, що моделює електрофізіологічні процеси серця з урахуванням індивідуальних анатомічних особливостей пацієнта та дозволяє прогнозувати ефект застосування різних лікарських засобів і точок радіочастотної абляції.	Електрофізіологія серця	Планування РЧА
		Навчання лікарів
		Наукові симуляції та дослідження
		Індивідуалізація лікування
		Можливість моделювання впливу ЛЗ до операції
		Підвищення точності вибору місця абляції

Стартап спрямований на створення повнофункціональної платформи, здатної виконувати такі ключові завдання, як симулювати ЕКГ до і після введення певного препарату, автоматично прогнозувати зміни електрофізіологічних характеристик, моделювати ефекти фармакологічних агентів на кожен структурний компонент серця, візуалізувати результати у зручній формі для лікарів та дослідників та служити інструментом для планування та аналізу процедур радіочастотної абляції.

Комерційна цінність продукту полягає в тому, що жоден із наявних на ринку симуляторів не поєднує у собі ШІ-моделювання фармакологічних впливів, синтетичну ЕКГ, можливість оцінки ефективності РЧА, а також клінічно орієнтовану інтерпретацію отриманих результатів.

5.2. Технологічний аудит ідеї

Для оцінки можливості практичної реалізації запропонованого стартап-проєкту було проведено технологічний аудит відповідно до стандартних підходів аналізу технологічної здійсненності. У межах аудиту визначено ключові компоненти, необхідні для створення цифрової моделі серця, симуляції електрофізіологічних процесів та навчання нейронної мережі на фармакологічних сценаріях. Результати аудиту наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Технологічна ревізія ідеї проєкту

№	Ідея проєкту	Технології реалізації	Наявність технологій	Доступність технологій
1	Створення біофізичної моделі серця	Використання середовищ математичного моделювання (<i>Python</i>), бібліотеки для чисельного розв'язання (<i>NumPy</i>)	Наявна	Доступна

Продовження таблиці 5.2

2	Симуляція електрофізіології серця та впливу лікарських засобів	Інструменти моделювання електрофізіологічних процесів, імплементація параметричних моделей іонних струмів	Наявна	Доступна
3	Формування синтетичних ЕКГ-сигналів	Алгоритми генерації ЕКГ, моделі розповсюдження хвилі деполяризації, формування одноканальних та багатоканальних сигналів	Наявна	Доступна
4	Побудова датасету впливу препаратів на ритм, провідність та рефрактерність	Розробка таблиць фармакологічних ефектів, інтеграція параметрів у модель	Наявна	Доступна
5	Створення нейронної мережі для прогнозування електрофізіологічної відповіді	<i>TensorFlow/PyTorch</i> , GPU-прискорення, методи <i>supervised learning</i>	Наявна	Доступна
6	Візуалізація результатів симуляцій	<i>Python (Matplotlib)</i> , інструменти для відтворення ЕКГ та карт активації	Наявна	Доступна
7	Інтеграція моделі та ІІІ у прототип програмного комплексу	<i>Python</i> , локальний інтерфейс, модульна архітектура	Наявна	Доступна

Згідно з проведеним аудитом, усі технологічні компоненти, необхідні для реалізації проєкту, є наявними та повністю доступними для впровадження у межах стартапу. Використання відкритих математичних платформ, сучасних фреймворків машинного навчання та доступних інструментів візуалізації

забезпечує технічну реалістичність створення системи симуляції електрофізіологічних ефектів лікарських засобів.

Технологічна архітектура обраного підходу дозволяє масштабувати модель серця для різних рівнів деталізації, додавати нові фармакологічні агенти без суттєвих змін архітектури, використовувати систему як освітній, дослідницький або клінічний асистивний інструмент та інтегрувати ІІІ-модуль у майбутнє програмне забезпечення для медичних симуляцій.

5.3. Вартість розробки та впровадження

Розрахунок вартості ґрунтується на передумові використання середньої команди розробників (5–6 спеціалістів), хмарних сервісів для тренування моделей та подальшого масштабування програмного забезпечення. Усі витрати наведено в доларах США (USD).

5.3.1. Вартість програмної розробки

Розробка системи моделювання електрофізіологічних ефектів лікарських засобів та нейромережових прогнозів включає три ключові компоненти: *backend*, *frontend* та ІІІ-модуль (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Вартість програмної розробки

Компонент	Обсяг робіт	Орієнтовна вартість
<i>Backend</i> -розробка	API, база даних, серверна логіка, інтерфейс для завантаження ЕКГ/параметрів моделі	18000 \$
<i>Frontend</i> -розробка	Веб-інтерфейс користувача, візуалізація ЕКГ та моделей серця	12000 \$
ІІІ-модуль	Предобробка даних, тренування моделі, симуляції ЕР-процесів, модуль інференсу	25000 \$
Тестування + валідація	QA, налагодження, рефакторинг	6000 \$
Загальна вартість програмної розробки:		61000 \$

5.3.2. Вартість масштабування

Для коректної роботи нейромережових моделей необхідні обчислювальні ресурси, а також інфраструктура для тривалого зберігання клінічних і симуляційних даних (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Масштабування системи

Стаття витрат	Орієнтовна сума
GPU-сервери для навчання моделей (оренда 3 міс.)	4500 \$
Хмарна інфраструктура (AWS/GCP)	2000 \$ / рік
Сховище даних + резервні копії	1200 \$ / рік
Обслуговування / DevOps	3000 \$
Загальні початкові витрати масштабування:	10700 \$

5.3.3. Маркетинг та реклама

Просування стартапу передбачає цифровий маркетинг, участь у профільних конференціях та створення веб-платформи для презентації прототипу (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Маркетинг та реклама

Стаття	Вартість
Розробка сайту	1000 \$
Цифрове просування (Google/Meta) — 3 міс.	2500 \$
Участь у медичних конференціях (2 події)	3000 \$
Друк промоматеріалів	400 \$
Загальні витрати:	6900 \$

5.3.4. Операційні витрати

Операційні витрати включають юридичне оформлення, хостинг, домен, бухгалтерію та технічну підтримку (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Орієнтовні операційні витрати

Стаття	Вартість
Реєстрація компанії, юридичний супровід	1200 \$
Технічна підтримка (1 інженер, <i>part-time</i>)	6000 \$
Бухгалтерія	1000 \$

Продовження таблиці 5.6

Хостинг платформ	600 \$
Загальні витрати:	8800 \$

5.3.5. Резервний фонд

З урахуванням ризиків розробки (затримки, додаткові серверні витрати, оновлення моделі), резервний фонд складає $\approx 10\%$ загальних витрат, тобто 8000\$.

5.3.6. Загальна вартість впровадження

Загальна вартість впровадження складає 95400\$ (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Загальна вартість стартап-проекту

Стаття	Сума
Програмна розробка	61000 \$
Масштабування	10700 \$
Маркетинг	6900 \$
Операційні витрати	8800 \$
Резервний фонд	8000 \$
Загальна вартість впровадження:	95400 \$

5.3.7. Прогнозований дохід стартапу

Модель монетизації стартапу передбачає комбінований підхід, що охоплює *B2B*-сегмент, *B2C*-платформу та комерційний *API* для фармакологічних компаній. Така диверсифікація дозволяє мінімізувати ризики та забезпечити стабільний грошовий потік вже на ранніх етапах розвитку.

B2B-сегментація – це стратегічний, динамічний процес поділу бізнес-клієнтів на однорідні групи за спільними характеристиками з метою розробки диференційованих маркетингових стратегій. Її значення полягає у підвищенні ефективності маркетингу та продажів, оптимізації використання ресурсів та

формуванні конкурентних переваг шляхом кращого розуміння клієнтів і вибору найбільш перспективних цільових сегментів [58].

У таблиці 5.8 наведені основні споживачі *B2B* сегменту.

Таблиця 5.8 – Основні споживачі *B2B* сегменту

Основні клієнти у <i>B2B</i> напрямку
Лікарні та електрофізіологічні центри
Університети та медичні факультети (підготовка студентів, інтернів)
Приватні медичні компанії
Фармакологічні компанії, що потребують моделювання впливу препаратів на електрофізіологію

Середня ринкова вартість річної *B2B*-ліцензії на використання ІІІ-платформи становить 4000–15000 \$ залежно від функціоналу, кількості користувачів та інтеграцій. Очікуваний дохід на старті (5 установ) $\approx$ 40000–60 000 \$ / рік.

B2C-платформа – це дво- або багатостороння цифрова система, що з'єднує бізнеси та споживачів, забезпечує взаємодію між ними, знижує транзакційні витрати та формує потужні мережеві ефекти [59].

У таблиці 5.9 наведені основні споживачі *B2C* сегменту.

Таблиця 5.9 – Основні споживачі *B2C* сегменту

Цільова аудиторія <i>B2C</i> -платформ
Студенти медичних університетів
Лікарі, інтерни
ЕР-спеціалістів, які потребують практичного моделювання перед клінічною роботою

Передбачається дві моделі підписки: 10 \$ / місяць, або 90 \$ / рік (зі знижкою). За консервативного сценарію залучення 1000 активних користувачів, річний дохід становитиме: $\approx$ 90000 \$ / рік.

Окремим напрямом є комерційний *API*, який дозволяє моделювати вплив фармакологічних засобів на електрофізіологічну відповідь серця (зміни ЕКГ, вплив на проведення імпульсу, ризик аритмій тощо).

API – це формальний інтерфейс або “контракт” між різними частинами програмного забезпечення, який дозволяє одній програмі використовувати

функції, дані або сервіси іншої без необхідності знати внутрішню реалізацію [60].

Вартість одного контракту на доступ до *API* коливається у межах 1000–5000 \$, залежно від обсягу запитів та складності моделювання. Прогнозований обсяг контрактів: 2–3 на рік $\approx$ 5000–15000 \$ / рік.

Сумарний дохід з усіх трьох каналів монетизації на ранній стадії становить: $\approx$ 135000 – 165000 \$ / рік. Такий фінансовий прогноз може свідчити про високу комерційну привабливість проєкту, можливість швидко досягти точки беззбитковості та сформувати стабільний ринок користувачів у медичній та освітній сферах.

Висновок до розділу 5

У п'ятому розділі було сформовано комплексне бачення стартап-проєкту, заснованого на науково-прикладних результатах магістерської роботи. Сформована концепція підтвердила актуальність і комерційну перспективність технології моделювання електрофізіологічних процесів серця з використанням штучного інтелекту, оскільки вона поєднує академічні напрацювання з реальними потребами ринку медичних технологій. Проведений технологічний аудит дозволив оцінити ступінь готовності розробки, визначити ключові технічні компоненти, потенційні бар'єри та критичні точки масштабування продукту. Аналіз фінансових параметрів охопив повну структуру витрат – від програмної розробки та інфраструктури до маркетингу, операційної діяльності та резервних фондів, що дало змогу сформувати обґрунтовану модель бюджету.

Розрахована загальна вартість впровадження та прогнозована прибутковість демонструють економічну життєздатність проєкту, а також можливості його розвитку у сегментах клінічної електрофізіології, медичного моделювання та телемедичних сервісів. Таким чином, розроблений стартап-проєкт підтверджує здатність наукової ідеї трансформуватися у

конкурентоспроможний інноваційний продукт, що має потенціал позитивно вплинути на якість діагностики та лікування серцево-судинних патологій і зайняти свою нішу на сучасному медичному ринку.

ВИСНОВКИ

Було сформовано цілісну теоретичну основу, що охоплює будову та електрофізіологію серця, механізми виникнення аритмій і принципи їх інвазивного лікування методом катетерної РЧА. Проаналізовано ключові процеси — автоматизм, тригерну активність і ре-ентрі — та показано, як вони змінюються під впливом фармакологічних агентів і визначають тактику електрофізіологічного картування. Окрему увагу приділено ролі медикаментів як інструментів інтраопераційної діагностики: АТФ, β -блокатори, атропін і гепарин дозволяють керовано змінювати провідність, автоматизм або безпекові параметри втручання, що підвищує точність локалізації аритмогенних зон і достовірність оцінки ефективності абляції. Узагальнення отриманих даних підтверджує, що грамотне застосування фармакологічної модифікації є невід’ємною складовою успішної РЧА, оскільки забезпечує оптимальні умови для діагностики й контролю результатів втручання.

Узагальнено, що сучасний аналіз електрофізіології серця значно розширюється завдяки застосуванню симуляційних моделей і методів машинного навчання, які доповнюють і підсилюють традиційні клінічні підходи. Математичні моделі, такі як бідоменні та моделі типу ФіцГ’ю-Нагумо, дають змогу з високою точністю відтворювати поширення збудження, прогнозувати реакцію серцевої тканини на фармакологічні агенти та виявляти закономірності, недоступні при стандартному картуванні. Інструменти машинного навчання, у свою чергу, забезпечують автоматизовану оцінку дії препаратів – таких як АТФ, β -блокатори, атропін і гепарин – дозволяючи аналізувати зміни провідності, часових інтервалів і локальної електричної активності. Разом ці технології формують підґрунтя для створення симуляційно-нейронномережевої моделі, здатної підвищити точність інтраопераційного аналізу, стандартизувати оцінку дії медикаментів і підвищити безпеку та ефективність катетерних втручань, що робить її логічним і перспективним напрямом сучасної електрофізіології.

Було обґрунтовано та реалізовано гібридну модель прогнозування електрофізіологічних змін серця під дією фармакологічних препаратів, яка поєднує причинно-наслідкові правила з можливостями машинного навчання. Показано, що складна й контекстно залежна дія таких засобів, як АТФ, β -блокатори чи атропін, потребує моделі, здатної узагальнювати відомі механізми та коригувати прогноз у багатофакторних ситуаціях. Розроблена структура моделі включає формалізовані правила, навчання нейронної мережі на симульованих і позначених сценаріях та систему індикаторів, що переводить результати в клінічно значущі параметри – частоту серцевих скорочень, характеристики АВ-провідності та ризик аритмій, а також у синтетичний ЕКГ-сигнал. Проведене тестування підтвердило здатність моделі достовірно відтворювати типові фармакодинамічні ефекти та демонструвати прогнозовані зміни ЕКГ, що засвідчує її придатність для подальшого застосування в симуляційних та інтервенційних задачах електрофізіології.

Проведена апробація показала, що розроблена модель електрофізіологічної активності серця здатна коректно та клінічно достовірно відтворювати як нормальні, так і патологічні механізми провідності, зокрема при синдромі ВПВ, точно передаючи характерні ознаки передчасної деполяризації та їхнє усунення після РЧА. Висока відповідність симульованих ЕКГ-змін (дельта-хвилі, комплекс *QRS*, інтервал *PR*) реальним даним пацієнтів підтверджує адекватність моделі щодо визначення структурних та функціональних порушень. Додатково моделювання дії фармакологічних засобів продемонструвало її чутливість до автономних змін ритму: модель достовірно відтворила підвищення ЧСС під дією атропіну та її зниження після β -блокатора, що узгоджується з їх відомими механізмами дії. Порівняння симуляцій із клінічними ЕКГ продемонструвало високу узгодженість як у часових інтервалах, так і у морфології хвиль, що свідчить про надійність моделі та її потенційну цінність для подальших наукових досліджень, навчальних сценаріїв і використання як додаткового інструмента підтримки клінічних рішень в електрофізіології.

Було узагальнено розробку стартап-проєкту, створеного на основі результатів магістерської роботи, з акцентом на використанні штучного інтелекту для моделювання електрофізіології серця. Представлена концепція підтвердила високу клінічну й комерційну цінність технології, а технологічний аудит визначив ступінь її готовності, ключові технічні вузли та потенційні ризики масштабування. Фінансовий аналіз охопив витрати на програмну розробку, інфраструктуру, маркетинг, операційну діяльність і резервні потреби, що дозволило сформувати реалістичну модель бюджету й економічної ефективності. Розрахунки показали життєздатність та перспективність проєкту, який може бути інтегрований у сфери клінічної електрофізіології та медичного моделювання, демонструючи здатність перетворити наукову розробку на конкурентний інноваційний продукт, релевантний сучасному медичному ринку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Prognostic Role of Electrocardiographic Alternans in Ischemic Heart Disease [Electronic resource] / Ilaria Marcantoni [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2025. – Vol. 14, no. 8. – P. 2620. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/jcm14082620>
2. Т. В. Фролова. Анатомо-фізіологічні особливості, методика дослідження і семіотика захворювань серцево-судинної системи у дітей: метод. вказ. для студентів 3-го курсу мед. фак-тів / Т. В. Фролова, І. Р. Сіняєва, Н. Ф. Стенкова та ін. – Харків : ХНМУ, 2020. – 41 с.
3. Coraboeuf E. Ionic basis of electrical activity in cardiac tissues [Electronic resource] / E. Coraboeuf // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 1978. – Vol. 234, no. 2. – P. H101–H116. – Mode of access: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1978.234.2.h101>
4. Савчак Я.О.ЕКГ-діагностика: від Ейнтховена до сучасного серцевого моніторингу [Електронний ресурс] /Савчак Я.О., Дзюба Д.О., Лоскутов О.А. // EMERGENCY MEDICINE. – 2018. – № 2.89. – С. 121–124. – Режим доступу: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.89.2018.126615>
5. Xingyu Wei. Physiology, Cardiac Repolarization Dispersion and Reserve / Xingyu Wei, Sandesh Yohannan, J. Richards. – [S. l. : s. n.], 2020.
6. Ткач С.М.П. В. Основи внутрішньої медицини. Том 2. : навч. посіб. / Передер В.Г Ткач С.М. – 2-ге вид. – Вінниця : Нова Кн., 2009. – 784 с.
7. Ashley E. A. Cardiology explained / Euan A. Ashley. – London : Remedica, 2004. – 243 p.
8. Pereira H. Electrocardiographic imaging for cardiac arrhythmias and resynchronization therapy [Electronic resource] / Helder Pereira, Steven Niederer, Christopher A. Rinaldi // EP Europace. – 2020. – Vol. 22, no. 10. – P. 1447–1462. – Mode of access: <https://doi.org/10.1093/europace/eaab165>

9. Newman T. Arrhythmia: Types, causes, symptoms, and treatment [Electronic resource] / Tim Newman // Medical and health information | MedicalNewsToday. – Mode of access: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/8887>
10. Antzelevitch C. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia [Electronic resource] / Charles Antzelevitch, Alexander Burashnikov // Cardiac Electrophysiology Clinics. – 2011. – Vol. 3, no. 1. – P. 23–45. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2010.10.012>
11. A Rare Case of Deceleration Induced Longitudinal Tear in Superior Vena Cava–Right Atrium Junction Presenting as Cardiac Tamponade [Electronic resource] / Satyapriya Mohanty [et al.] // Indian Journal of Clinical Cardiology. – 2023. – P. 263246362311637. – Mode of access: <https://doi.org/10.1177/26324636231163762>
12. Friedman P. A. Novel mapping techniques for cardiac electrophysiology [Electronic resource] / P. A. Friedman // Heart. – 2002. – Vol. 87, no. 6. – P. 575–582. – Mode of access: <https://doi.org/10.1136/heart.87.6.575>
13. Сичик М. М. Катетерна радіочастотна абляція аритмогенних зон серця підвищеної ефективності та безпечності : Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук / Сичик Марина Михаліївна. – Київ, 2017. – 225 с.
14. Radiofrequency ablation: mechanisms and clinical applications [Electronic resource] / Jianhua Wu [et al.] // MedComm. – 2024. – Vol. 5, no. 10. – Mode of access: <https://doi.org/10.1002/mco2.746>
15. Wray JK, Dixon B, Przkora R. Radiofrequency Ablation. [Updated 2023 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan, – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482387/>
16. Liu J. Field Network—A New Method to Detect Directional Object [Electronic resource] / Jin Liu, Yongjian Gao // Sensors. – 2020. – Vol. 20, no. 15. – P. 4262. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/s20154262>
17. Anesthetic Management in Radiofrequency Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia [Electronic resource] / Yi Deng [et al.] // Texas Heart Institute

- Journal. – 2016. – Vol. 43, no. 6. – P. 496–502. – Mode of access: <https://doi.org/10.14503/thij-15-5688>
18. Antiarrhythmic drug therapy after catheter ablation for atrial fibrillation—Insights from the German Ablation Registry [Electronic resource] / Ruben Schleberger [et al.] // Pharmacology Research & Perspectives. – 2021. – Vol. 9, no. 6. – Mode of access: <https://doi.org/10.1002/prp2.880>
 19. Скибчик В. А. Електрокардіографічна діагностика і лікування в невідкладній кардіології / В. А. Скибчик, Я. В. Скибчик. – Львів : Магнолія, 2023. – 164 с.
 20. Administration of Adenosine Triphosphate Provides Additional Value Over Programmed Electrophysiologic Study in Confirmation of Successful Ablation of Atrioventricular Accessory Pathways [Electronic resource] / Wei Wei [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – Mode of access: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.716400>
 21. Mechanism of Action of Adenosine [Electronic resource] // Pharmacy Freak. – Mode of access: https://pharmacyfreak.com/mechanism-of-action-of-adenosine/#google_vignette
 22. Adenosine-guided radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized control trials [Electronic resource] / Konstantinos P. Letsas [et al.] // Journal of Arrhythmia. – 2017. – Vol. 33, no. 4. – P. 247–255. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.02.002>
 23. Chakrabarti S. Accidental ingestion of dosulepin presenting as atrial flutter in a child [Electronic resource] / Santabhanu Chakrabarti, James Fraser, Beverly Tsai-Goodman // European Journal of Pediatrics. – 2009. – Vol. 169, no. 1. – P. 113–115. – Mode of access: <https://doi.org/10.1007/s00431-009-0980-6>
 24. Frishman W. H. β -Adrenergic Blockers [[Electronic resource] / William H. Frishman, Elijah Saunders // The Journal of Clinical Hypertension. – 2011. – T. 13, № 9. – P. 649–653. – Mode of access: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00515.x>

25. Electrocardiographic findings of the effects of beta-blockers [Electronic resource] / AH Djohan [et al.] // Singapore Medical Journal. – 2021. – Vol. 62, no. 10. – P. 520–525. – Mode of access: <https://doi.org/10.11622/smedj.2021201>
26. Katritsis G. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation – Techniques and Technology [Electronic resource] / George Katritsis, Hugh Calkins // Arrhythmia & Electrophysiology Review. – 2012. – Vol. 1. – P. 29. – Mode of access: <https://doi.org/10.15420/aer.2012.1.29>
27. Perception of Atrial Fibrillation Before and After Radiofrequency Catheter Ablation [Electronic resource] / Gerhard Hindricks [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, no. 3. – P. 307–313. – Mode of access: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.518837>
28. Heart Rate Decrease After Atrial Fibrillation Catheter Ablation Predicts Decompensated Heart Failure After the Procedure [Electronic resource] / Yasuhiro Matsuda [et al.] // Circulation Reports. – 2022. – Mode of access: <https://doi.org/10.1253/circrep.cr-22-0078>
29. Atropine - PubMed [Electronic resource] // PubMed. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262018/>
30. CV Pharmacology | Atropine (Muscarinic Receptor Antagonist) [Electronic resource] // CV Pharmacology | Welcome to Cardiovascular Pharmacology Concepts. – Mode of access: <https://cvpharmacology.com/antiarrhy/atropine#:~:text=Atropine%20is%20a%20muscarinic%20receptor,bradycardia%20and%20AV%20nodal%20block.>
31. Scheinman M. M. Use of atropine in patients with acute myocardial infarction and sinus bradycardia. [Electronic resource] / M. M. Scheinman, D. Thorburn, J. A. Abbott // Circulation. – 1975. – Vol. 52, no. 4. – P. 627–633. – Mode of access: <https://doi.org/10.1161/01.cir.52.4.627>
32. Cardioneuroablation for Treatment of Atrioventricular Block [Electronic resource] / Tolga Aksu [et al.] // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2021. – Mode of access: <https://doi.org/10.1161/circep.121.010018>

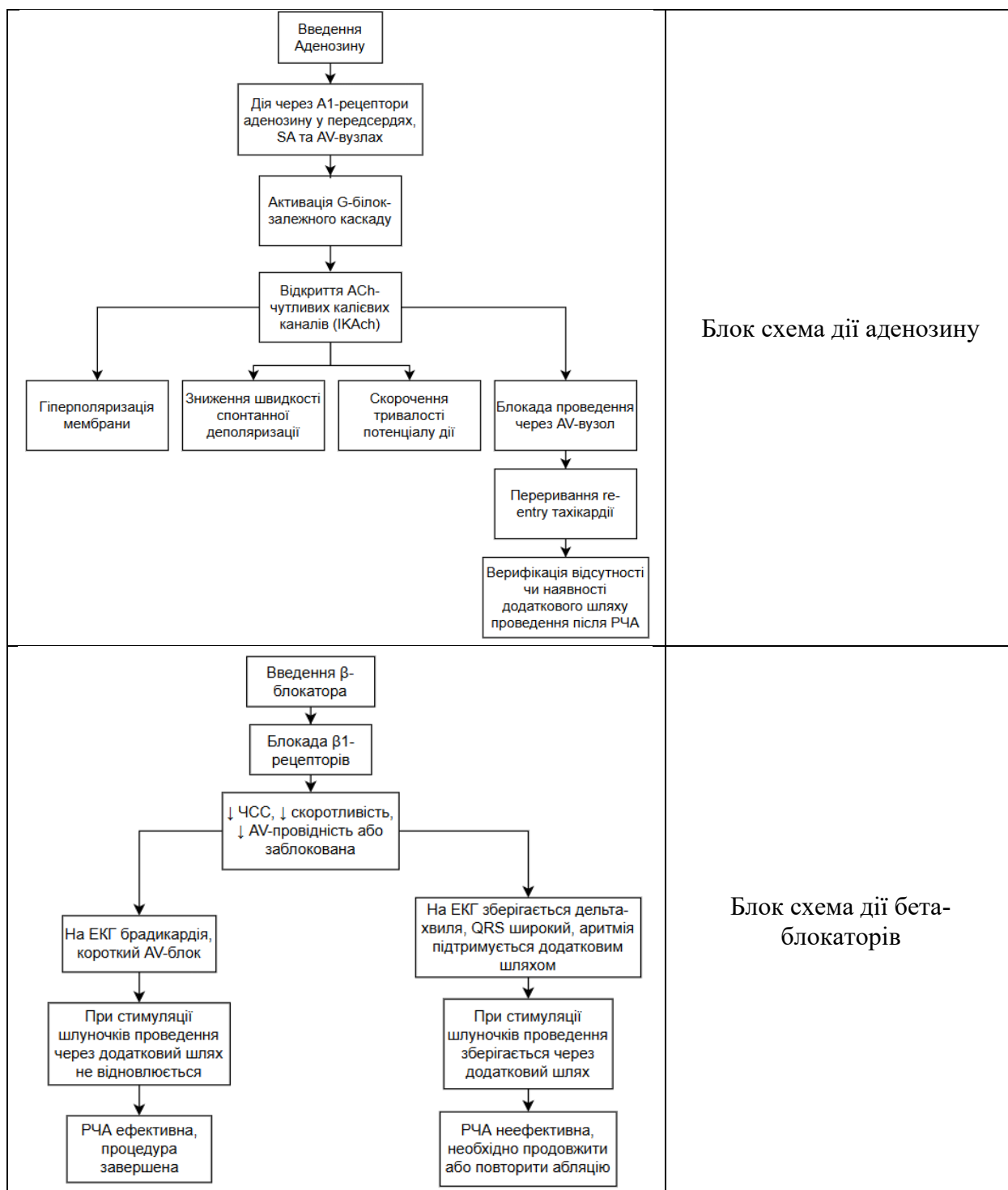
33. Cismaru, G. (2019). What to Do When Clinical Arrhythmia Is Uninducible?: Stepwise Approach. In: Cismaru, G. (eds) Arrhythmia Induction in the EP Lab. Springer, Cham. Mode of access: https://doi.org/10.1007/978-3-319-92729-9_22
34. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin [Electronic resource] / Jack Hirsh [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103, no. 24. – P. 2994–3018. – Mode of access: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.24.2994>
35. Anticoagulation and heparin administration [Electronic resource] // Nurse Key. – Mode of access: <https://nursekey.com/anticoagulation-and-heparin-administration/>.
36. Heparin-Induced Thrombocytopenia - PubMed [Electronic resource] // PubMed. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493955/>
37. Coagulation and heparin requirements during ablation in patients under oral anticoagulant drugs [Electronic resource] / Philippe Maury [et al.] // Journal of Arrhythmia. – 2020. – Vol. 36, no. 4. – P. 644–651. – Mode of access: <https://doi.org/10.1002/joa3.12357>
38. Effect of Early Heparin Anticoagulation on Blood Flow and Cardiac Function in Patients with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention [Electronic resource] / Xiaohua Huang [et al.] // The Heart Surgery Forum. – 2024. – Vol. 27, no. 6. – P. E597–E604. – Mode of access: <https://doi.org/10.59958/hsf.7269>
39. Lee C, Xu S, Samad T, Goodyer WR, Raissadati A, Heinrich P, Wu SM. Chapter Five - The cardiac conduction system: History, development, and disease. Curr Top Dev Biol. 2024;(156):157-200.
40. Conduction System Tutorial [Electronic resource] // Visible Heart® Laboratories | Medical School. – Mode of access: <https://www.vhlab.umn.edu/atlas/conduction-system-tutorial/overview-of-cardiac-conduction.shtml>.
41. Padala S. K. Anatomy of the cardiac conduction system [Electronic resource] / Santosh K. Padala, José-Angel Cabrera, Kenneth A. Ellenbogen // Pacing and

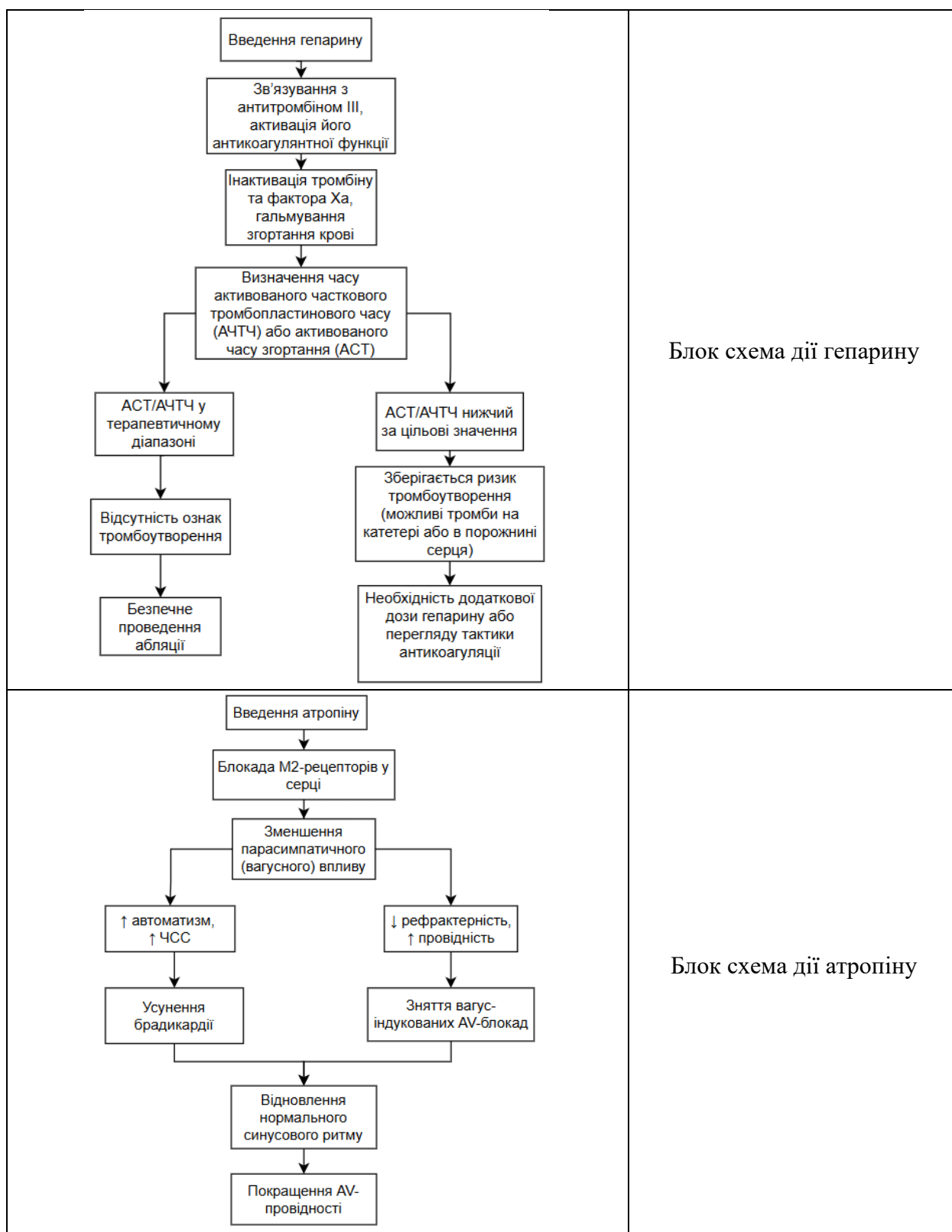
- Clinical Electrophysiology. – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.1111/pace.14107>
42. Muthalaly R. G. Applications of Machine Learning in Cardiac Electrophysiology [Electronic resource] / Rahul G. Muthalaly, Robert M. Evans // Arrhythmia & Electrophysiology Review. – 2020. – Vol. 9, no. 2. – P. 71–77. – Mode of access: <https://doi.org/10.15420/aer.2019.19>
43. Emerging Role of Artificial Intelligence in Cardiac Electrophysiology [Electronic resource] / Rajesh Kabra [et al.] // Cardiovascular Digital Health Journal. – 2022. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.cvdhj.2022.09.001>
44. Modeling, simulation and signal processing in cardiac electrophysiology [Electronic resource] // Agence nationale de la recherche. – Mode of access: <https://anr.fr/Project-ANR-13-LAB1-0007>
45. Chorro Gascó F. J. Mathematical Modeling and Simulations to Study Cardiac Arrhythmias [Electronic resource] / Francisco J. Chorro Gascó // Revista Española de Cardiología (English Edition). – 2005. – Vol. 58, no. 1. – P. 6–9. – Mode of access: [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(06\)60227-2](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(06)60227-2)
46. Chen C. Research on Drug Classification Using Machine Learning Model [Electronic resource] / Changlin Chen // Highlights in Science, Engineering and Technology. – 2024. – Vol. 81. – P. 350–355. – Mode of access: <https://doi.org/10.54097/nfpj0845>
47. Mridha, K., Bappon, S.D., Sabuj, S.M., Sarker, T., Ghosh, A. (2024). Explainable Machine Learning for Drug Classification. In: Shaw, R.N., Siano, P., Makhilef, S., Ghosh, A., Shimi, S.L. (eds) Innovations in Electrical and Electronic Engineering. ICEEE 2023. Lecture Notes in Electrical Engineering, vol 1115. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-8661-3_48
48. ATP_mCNN: Predicting ATP binding sites through pretrained language models and multi-window neural networks [Electronic resource] / Van-The Le [et al.] // Computers in Biology and Medicine. – 2025. – Vol. 185. – P. 109541. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.109541>

49. Enhanced Drug Classification Using Machine Learning with Multiplexed Cardiac Contractility Assays [Electronic resource] / Reza Aghavali [et al.] // Pharmacological Research. – 2024. – P. 107459. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107459>
50. Tison G. H. Using machine learning to uncover heterogeneity of beta blocker response in heart failure [Electronic resource] / Geoffrey H. Tison // Cell Reports Medicine. – 2022. – Vol. 3, no. 1. – P. 100504. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100504>
51. Evaluating the Effect of Topical Atropine Use for Myopia Control on Intraocular Pressure by Using Machine Learning [Electronic resource] / Tzu-En Wu [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 10, no. 1. – P. 111. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/jcm10010111>
52. Systematic review of machine learning models for personalised dosing of heparin [Electronic resource] / Nazanin Falconer [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2021. – Mode of access: <https://doi.org/10.1111/bcp.14852>
53. Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: An overview [Electronic resource] / Jürgen Schmidhuber // Neural Networks. – 2015. – Vol. 61. – P. 85–117. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2014.09.003>
54. Krizhevsky A. ImageNet classification with deep convolutional neural networks [Electronic resource] / Alex Krizhevsky, Ilya Sutskever, Geoffrey E. Hinton // Communications of the ACM. – 2017. – Vol. 60, no. 6. – P. 84–90. – Mode of access: <https://doi.org/10.1145/3065386>
55. Goodfellow I. Deep Learning / Ian Goodfellow, Yoshua Bengio, Aaron Courville. – 802 p.
56. Benham M. D. Wolff-Parkinson-White Syndrome [Electronic resource] / Michael D. Benham // National Institutes of Health (NIH). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554437/>.
57. Ong L. T. Prophylactic Ablation in Asymptomatic Patients with Wolff-Parkinson-White Syndrome [Electronic resource] / Leong Tung Ong // Journal of

- Kermanshah University of Medical Sciences. – 2020. – Vol. 24, no. 4. – Mode of access: <https://doi.org/10.5812/jkums.107589>
- 58.Mora Cortez R. B2B market segmentation – An analysis of current practices and their implications [Electronic resource] / Roberto Mora Cortez, Ann Højbjerg Clarke, Per Vagn Freytag // Journal of Business Research. – 2025. – Vol. 189. – P. 115144. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2024.115144>
- 59.Feike M. Nuanced but important: A literature-based comparison between B2B and B2C platforms [Electronic resource] / Maximilian Feike, Jürgen Rösch // Decision Analytics Journal. – 2023. – P. 100383. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.dajour.2023.100383>
- 60.Nadim I. F. A BRIEF INTRODUCTION TO APPLICATION PROGRAMMING INTERFACE (API) [Electronic resource] / Iqbal Farhan Nadim // Zenodo. – Mode of access: <https://zenodo.org/records/10198423>

ДОДАТОК А





ДОДАТОК Б

Код програми:

```
import torch
import torch.nn as nn
import torch.optim as optim
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

drugs = {"atp": 0, "beta_blocker": 1, "atropine": 2, "heparin": 3, "none": 0}
heart_states = {"normal": 0, "AF": 1, "AVNRT": 2, "tachycardia": 3}
heart_parts = {"SA_node": 0, "AV_node": 1, "His_bundle": 2, "Purkinje": 3}

effects = {
    "decrease_HR": 0,
    "increase_HR": 1,
    "block_AV": 2,
    "antiarrhythmic": 3,
    "antithrombotic": 4,
    "neutral": 5
}

effects_descriptions = {
    "decrease_HR": "↓ЧСС (негативний хронотропний ефект)",
    "increase_HR": "↑ЧСС (позитивний хронотропний ефект)",
    "block_AV": "Блок проведення через AV-вузол",
    "antiarrhythmic": "Антиаритмічний ефект",
    "antithrombotic": "Антитромботичний ефект (профілактика тромбів)",
    "neutral": "Відсутність значимого впливу"
}

training_data = [
    (drugs["atp"], heart_states["AF"], heart_parts["Purkinje"], [0,0,1,1,0,0]),
    (drugs["atp"], heart_states["normal"], heart_parts["AV_node"], [0,0,1,0,0,0]),
    (drugs["atp"], heart_states["normal"], heart_parts["His_bundle"], [0,0,1,1,0,0]),
```

```
(drugs["beta_blocker"], heart_states["AF"], heart_parts["AV_node"], [1,0,0,1,0,0]),
(drugs["beta_blocker"], heart_states["normal"], heart_parts["SA_node"], [1,0,0,0,0,0]),
(drugs["beta_blocker"], heart_states["normal"], heart_parts["AV_node"], [1,0,0,0,0,0]),
(drugs["beta_blocker"], heart_states["normal"], heart_parts["His_bundle"],
[1,0,0,1,0,0]),
```

```
(drugs["atropine"], heart_states["AF"], heart_parts["SA_node"], [0,1,0,0,0,0]),
(drugs["atropine"], heart_states["AF"], heart_parts["AV_node"], [0,1,0,0,0,0]),
(drugs["atropine"], heart_states["normal"], heart_parts["SA_node"], [0,1,0,0,0,0]),
(drugs["atropine"], heart_states["normal"], heart_parts["AV_node"], [0,1,0,0,0,0]),
(drugs["atropine"], heart_states["normal"], heart_parts["His_bundle"], [0,1,0,0,0,0]),
```

```
(drugs["heparin"], heart_states["AF"], heart_parts["Purkinje"], [0,0,0,0,1,0]),
(drugs["heparin"], heart_states["normal"], heart_parts["AV_node"], [0,0,0,0,1,0]),
(drugs["heparin"], heart_states["normal"], heart_parts["His_bundle"], [0,0,0,0,1,0]),
```

```
(drugs["none"], heart_states["normal"], heart_parts["SA_node"], [0,0,0,0,0,1]),
```

```
]

```

```
X = torch.tensor([[d, s, p] for d, s, p, e in training_data], dtype=torch.float32)
```

```
y = torch.tensor([e for _, _, _, e in training_data], dtype=torch.float32)
```

```
class HeartModel(nn.Module):
```

```
    def __init__(self):
```

```
        super(HeartModel, self).__init__()
```

```
        self.fc1 = nn.Linear(3, 32)
```

```
        self.fc2 = nn.Linear(32, 32)
```

```
        self.out = nn.Linear(32, len(effects))
```

```
        self.act = nn.ReLU()
```

```
        self.sig = nn.Sigmoid()
```

```
    def forward(self, x):
```

```
        x = self.act(self.fc1(x))
```

```
        x = self.act(self.fc2(x))
```

```
return self.sig(self.out(x))
```

```
model = HeartModel()
```

```
criterion = nn.BCELoss()
```

```
optimizer = optim.Adam(model.parameters(), lr=0.01)
```

```
def train(model, X, y, epochs=800, verbose=False):
```

```
    model.train()
```

```
    for epoch in range(epochs):
```

```
        optimizer.zero_grad()
```

```
        outputs = model(X)
```

```
        loss = criterion(outputs, y)
```

```
        loss.backward()
```

```
        optimizer.step()
```

```
        if verbose and (epoch % 100 == 0):
```

```
            print(f"Epoch {epoch:4d} loss={loss.item():.4f}")
```

```
    return model
```

```
model = train(model, X, y, epochs=800, verbose=True)
```

```
def simulate_ecg(hr=60, duration_s=6, av_block=False, af=False, sampling_hz=500):
```

```
    t = np.linspace(0, duration_s, int(duration_s*sampling_hz))
```

```
    base = 0.05 * np.sin(2*np.pi*1.0*t)
```

```
    rr_interval = 60.0/hr
```

```
    r_times = np.arange(0, duration_s, rr_interval)
```

```
    ecg = base.copy()
```

```
    for rt in r_times:
```

```
        idx = int(rt*sampling_hz)
```

```
        if 0 <= idx < len(ecg):
```

```
            width_samples = int(0.02*sampling_hz)
```

```
            gauss = np.exp(-((np.arange(-width_samples, width_samples)/
(0.005*sampling_hz))**2))
```

```
            start = max(0, idx-width_samples)
```

```

        end = min(len(ecg), idx+width_samples)
        g_start = width_samples - (idx-start)
        g_end = width_samples + (end - idx)
        ecg[start:end] += 0.9 * gauss[g_start:g_end]
    if av_block:
        pause_start = int(0.35 * len(ecg))
        pause_len = int(0.8 * sampling_hz)
        ecg[pause_start:pause_start+pause_len] *= 0.02
    if af:
        noise = np.random.normal(0, 0.08, size=ecg.shape)
        ecg += noise
    ecg = ecg / np.max(np.abs(ecg) + 1e-9)
    return t, ecg

def predict_readable(drug_name, state_name, part_name, plot_ecg=False):
    if drug_name not in drugs:
        raise ValueError("Unknown drug")
    if state_name not in heart_states:
        raise ValueError("Unknown heart state")
    if part_name not in heart_parts:
        raise ValueError("Unknown heart part")

    inp = torch.tensor([[drugs[drug_name], heart_states[state_name],
heart_parts[part_name]]], dtype=torch.float32)
    model.eval()
    with torch.no_grad():
        out = model(inp).numpy()[0]

    active_effects = []
    for name, idx in effects.items():
        if out[idx] > 0.5:
            active_effects.append((name, out[idx]))

    header = f"Препарат: {drug_name.upper()}\nСтан: {state_name}\nВідділ:
{part_name}\n"

```

```

if active_effects:
    body = "Ймовірні ефекти (імовірності):\n"
    for name, prob in active_effects:
        body += f" • {effects_descriptions[name]:<35} (p={prob:.2f})\n"
    else:
        body = "Жодних виражених ефектів не передбачено (усі p < 0.5)\n"

base_hr = 75
if state_name == "tachycardia":
    base_hr = 120
elif state_name == "AF":
    base_hr = 110
elif state_name == "AVNRT":
    base_hr = 140
elif state_name == "normal":
    base_hr = 70

delta_hr = 0
av_block_flag = False
af_flag = (state_name == "AF")

for name, prob in active_effects:
    if name == "decrease_HR":
        delta_hr -= int(15 * prob)
    if name == "increase_HR":
        delta_hr += int(20 * prob)
    if name == "block_AV":
        av_block_flag = True
    if name == "antithrombotic":
        pass
    if name == "antiarrhythmic":
        if af_flag:
            af_flag = False if prob > 0.6 else True

sim_hr = max(30, base_hr + delta_hr)

```

```

summary = header + body
summary += f"\nМодельна ЧСС (симульована): {sim_hr} уд/хв\n"
summary += f"AV-block flag (симуляція): {av_block_flag}\n"
summary += f"AF flag (симуляція): {af_flag}\n"

t, ecg = simulate_ecg(hr=sim_hr, duration_s=6, av_block=av_block_flag, af=af_flag)
if plot_ecg:
    plt.figure(figsize=(10,3))
    plt.plot(t, ecg, color='k')
    plt.title(f"Синтетичне ЕКГ — {drug_name.upper()}, {state_name}, {part_name} —
HR={sim_hr}")
    plt.xlabel("s"); plt.ylabel("norm. amplitude")
    plt.grid(alpha=0.3)
    plt.show()
return summary, (t, ecg)

raw, human = predict_readable("beta_blocker", "normal", "AV_node", plot_ecg=True)
print(raw)
print(human)

```