



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012133279/08, 05.04.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.04.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.04.2010 US 61/321,555

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2014 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 27.10.2016 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: BOISSEL J-P et al, "New insights on the relation between untreated and treated outcomes for a given therapy effect model is not necessarily linear", Journal of Clinical Epidemiology, vol. 61, no. 3, 28.11.2007. US20040115647 A1, 17.06.2004. Cucherat M. et al, "A mathematical model for the determination of the optimum value of the treatment (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 07.11.2012

(86) Заявка РСТ:
EP 2011/001759 (05.04.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/124385 (13.10.2011)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
ПАТЕНТИКА

(72) Автор(ы):

БУАССЕЛ Жан-Пьер (FR)

(73) Патентообладатель(и):

НОВАДИСКАВЕРИ (FR),

НОВАКЕЭ (FR)

(54) КОМПЬЮТЕРНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

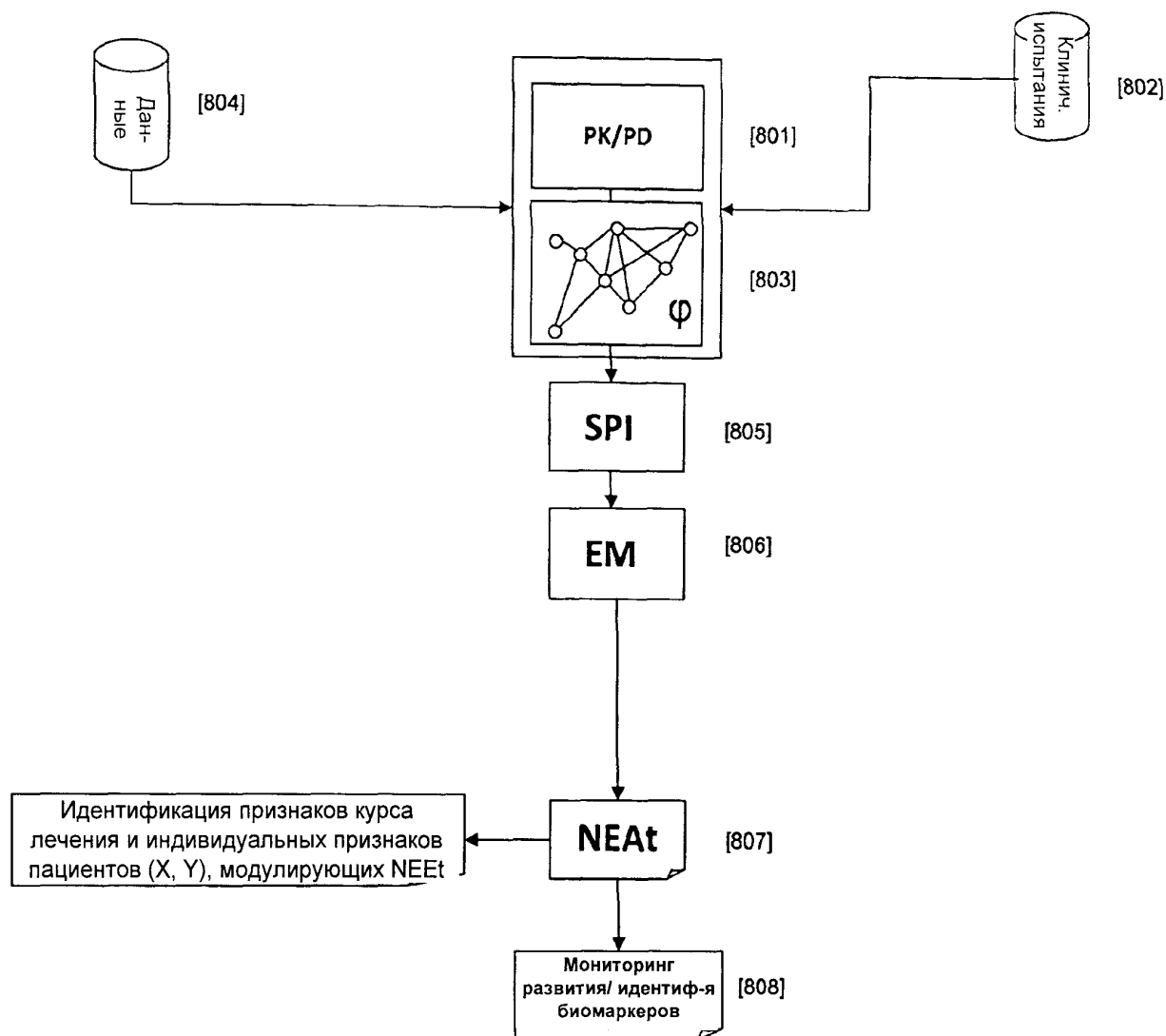
(57) Реферат:

Изобретение относится к прогнозированию курса лечения для индивидуума. Техническим результатом является повышение эффективности курса лечения. Способ включает: определение эффекта посредством обрабатывающей системы для обработки результата от курса лечения (Rc-Rt) или скорости получения результата лечения (Rt), представляющей собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (Rc-Rt), в качестве функции: риска при отсутствии курса

лечения (Rc), зависящей от первой переменной (Y) и второй переменной (X), вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (Rc), первая переменная (Y) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, включенных в риск при отсутствии курса лечения (Rc), вторая и первая переменные (X) и (Y) представляют собой переменную или переменные, полученные

на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа, получение дескрипторов пациентов, описывающих индивидуума, каждый

индивидуум соответствует риску (R_c) и второй переменной (X), выдачу показателя эффекта от курса лечения. 8 н. и 53 з.п. ф-лы, 21 ил., 3 табл.



Фиг. 8

(56) (продолжение):

threshold for a continuous risk factor", European Journal of Epidemiology, Vol. 14, no. 1, 01.01.1998. RU2322675 C1, 20.04.2008.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

G06F 17/00 (2006.01)*G06F 19/12* (2011.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012133279/08, 05.04.2011**(24) Effective date for property rights:
05.04.2011

Priority:

(30) Convention priority:
07.04.2010 US 61/321,555(43) Application published: **20.05.2014** Bull. № 14(45) Date of publication: **27.10.2016** Bull. № 30(85) Commencement of national phase: **07.11.2012**(86) PCT application:
EP 2011/001759 (05.04.2011)(87) PCT publication:
WO 2011/124385 (13.10.2011)

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, VOKH-1125,
PATENTIKA**

(72) Inventor(s):

BUASSEL ZHan-Per (FR)

(73) Proprietor(s):

NOVADISKAVERI (FR),**NOVAKEE (FR)**(54) **COMPUTER SYSTEM FOR PREDICTING RESULTS OF TREATMENT**

(57) Abstract:

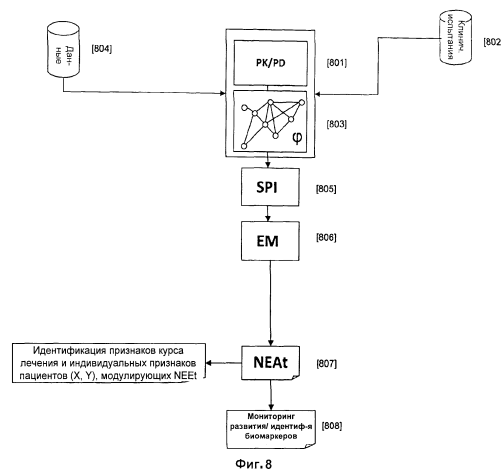
FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to prediction of a therapeutic course for an individual. Method involves determining effect by means of processing systems for processing result from therapeutic course (Rc-Rt) or speed of obtaining result of treatment (Rt), which is a function, describing effect of therapeutic course (Rc-Rt), as a function: risk in absence of therapeutic course (Rc) depending on first variable (Y) and second variable (X), the second variable (X) is a vector of an individual characteristics other than the ones included in the risk in absence of the therapeutic course (Rc), the first variable (Y) is a vector of an individual characteristics included in the risk in absence of the therapeutic course (Rc), second and first variables (X) and (Y) are variable or variables, obtained on basis of parameters of environment, phenotype or genotype, obtaining descriptors of patients describing an individual, each individual corresponds to risk (Rc) and second variable

(X), output value of therapeutic course effect.

EFFECT: technical result is higher efficiency of therapeutic course.

61 cl, 21 dwg, 3 tbl



КОМПЬЮТЕРНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Область техники

Настоящее изобретение относится к компьютерным системам организации здравоохранения, в частности к системе и способу прогнозирования терапевтической ценности лечения для пользователя. Система в частности подходит для помощи пользователю в принятии решений, основанных на эффективности лечения. Система может быть выполнена с возможностью отображения индивидуальных данных о лечении пациенту и/или его лечащему врачу или отображения данных о ценности текущего или гипотетического лечения, например, плателъщику за услуги здравоохранения или разработчику лекарственных средств.

Уровень техники

Разработано несколько компьютерных систем для каталогизации и отображения стоимости лечения, применяемых в клинической практике, однако было предпринято лишь несколько попыток разработать системы, способные прогнозировать результаты лечения.

Одним из примеров прогнозирования результатов лечения является система Archimedes Inc., патент WO 2009/158585 (Archimedes Inc.). Данная система использует сложную биологическую модель человека, включая моделирование естественных органов и функций организма. Затем система получает входные данные о характеристиках пациента и их результатах, накладывает данные на биологическую модель человека и выводит для каждого моделируемого индивидуума, функцию полезного результата. Модель позволяет пользователю вырабатывать и изучать более крупные группы моделируемых индивидуумов, имитирующие группы людей, на основе которых выведены вводимые в систему характеристики (например, группа клиентов организации медицинского обеспечения). Однако, подобная система, очевидно, не позволяет выполнять моделирование лечения групп людей, при условии, что средство еще не используется *in vivo*. Кроме того, система требует наличия сложной биологической модели, параметры которой сложно проверить, и, поскольку каждый моделируемый индивидуум смоделирован отдельно, требует весьма большого числа математических функций. Другая система описана в патенте США №2005/0131663, и имеет общие аспекты с подходом системы Archimedes, заключающиеся в использовании виртуальных индивидуумов, каждый из которых представлен сложной биологической моделью, а также в попытках системы сопоставить существующих пациентов с наиболее близким образцом из группы виртуальных индивидуумов. Кроме того, система представляет собой крайне сложную и зависящую от точности биологической модели систему.

Существует необходимость в усовершенствованных системах прогнозирования результатов лечения новых пациентов или новых групп людей, а также использования потенциальных лекарственных средств перед использованием *in vivo*.

Сущность изобретения

Обрабатывающая система для обработки результата, согласно настоящему изобретению, обычно содержит процессор, выполняющий способы прогнозирования результатов лечения, например, система обычно содержит набор входных данных, процессор, связанный с входными данными, и при необходимости дисплей, коммуникационное устройство или устройство хранения данных, связанные с процессором.

Набор входных данных вырабатывает набор данных, характеризующих курс лечения,

обозначенный в качестве T . Курс лечения может быть гипотетическим (например, модуляция биологической цели, гипотетическое химическое строение) или фактическим. Курс лечения связан с функцией, описывающей, для группы индивидуумов, эффект от лечения, обычно в отношении возникновения медицинского явления в ходе лечения, в виде функции риска (например, возникновения медицинского явления) без прохождения курса лечения. При необходимости, курс лечения может быть связан с одной или несколькими переменными (X). Переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик (Y), включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), причем переменные (X) и (Y) могут быть переменными, выведенными на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа. Переменную (X) следует называть первой переменной или переменными, а переменную (Y) следует называть второй переменной или переменными.

Процессор вычисляет эффект от лечения для виртуальной группы людей или определенного пациента, используя функцию, описывающую эффект от лечения в виде функции риска (R_c) и переменной (X) при отсутствии лечения. Процессор может вычислять любой один или несколько показателей эффекта от лечения у группы людей или индивидуума, а показатели затем могут быть выведены. При необходимости эффект от лечения отображен в буквенно-цифровой или графической форме, сохранен или отправлен, например, в базу данных или на другой процессор.

Необязательный дисплей содержит отображение, на которое может быть выведен любой один или несколько показателей эффекта от лечения у группы людей или индивидуума, включая буквенно-цифровое или графическое отображение.

Путем связывания каждого курса лечения (T) с уравнением, описывающим его эффект для группы людей, вкуче с переменными, описывающими вариабельность для различных пациентов, можно оценить набор курсов лечения (T) для моделированной группы людей, отличающейся по количеству индивидуумов или по характеристикам (например, переменным (X) и/или (Y)) группы людей, в которой была выведена функция. Данная методология не требует наличия отдельной функции для описания сложного биологического процесса в организме каждого индивидуума, что было необходимо в известных системах, вместо этого используя функцию эффекта, которую можно применять для оценки курса лечения в группе индивидуумов, имеющих различные индивидуальные характеристики. Следовательно, одна функция эффекта может быть применена ко всей группе индивидуумов, и кроме того, одна функция эффекта может быть использована для каждого курса лечения или способа воздействия курса лечения (например, курса лечения с заданной дозой, режимом получения и т.д.) с обеспечением упрощения системы и устранения возможных источников ошибок.

Изобретение применимо, например, для оценки того, подходит ли курс лечения для конкретной группы людей, или для сравнения курса лечения с другим курсом лечения, включая, помимо прочего, оценку рентабельности курса лечения для конкретной группы людей. Кроме того, изобретение может быть использовано в персонализированной медицине; пользователь может вводить дескрипторы пациента (переменную или переменные), и вышеуказанная функция эффекта и переменная или переменные могут использоваться для вычисления и отображения пользователю эффекта, который пациент может получить в результате курса лечения. Кроме того, при использовании подобной функции, при необходимости с переменной или переменными, можно оценить экспериментальный курс лечения (T) для моделированной группы людей без какого-либо предварительного клинического тестирования при условии, что приведены по меньшей мере функция эффекта в виде функции риска и переменная (X). Последняя

особенно полезна для разработки лекарственных средств *in silico*, например, для оценки биологических целей. Кроме того, изобретение применимо для идентификации и/или оценки биомаркеров или комбинаций биомаркеров, например, биомаркеров заболевания или биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффект от лечения (например, биомаркера, позволяющего прогнозировать эффект от лечения (R_c - R_t)).

Кроме того, изобретение позволяет получать выходные данные, т.е. легко оценивать и описывает эффект от лечения для группы людей или индивидуума. Выходные данные могут быть представлены таким образом, что они позволяют пользователю легко визуально определить базовую методологию посредством графического представления выходных данных (например, эффект от лечения демонстрируется пациенту), или же могут быть представлены количественно (например, при сравнении курсов лечения, необходимом для оценки финансовых показателей лечения или для разработки лекарственных средств).

В одном из примеров реализации, обеспечен компьютерный способ, включающий вычисление эффекта посредством обрабатывающей системы для обработки результата, от курса лечения (R_c - R_t) или нормированного показателя результата лечения (R_t) по меньшей мере одного индивидуума, включающее оценку эффекта от курса лечения (T), связанного с функцией, описывающей, для группы людей, эффект от курса лечения (R_c - R_t) соответствующего функции риска при отсутствии курса лечения (R_c), причем предпочтительно, представляющей собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (R_c - R_t) в качестве функции:

i) риска при отсутствии курса (R_c), зависящего от первой переменной (Y), и ii) второй переменной (X), причем вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), первая переменная (Y) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а вторая и первая переменные (X) и (Y) представляют собой переменную или переменные, полученные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа;

получение дескрипторов пациентов, описывающих по меньшей мере одного индивидуума, причем каждый индивидуум соответствует риску (R_c) и второй переменной (X); и

при необходимости выдачу показателя эффекта от курса лечения (R_c - R_t) или нормированного показателя результата лечения (R_t) для индивидуума или индивидуумов.

В одном из примеров реализации любого из способов изобретения, включая использование в сфере персонализированной медицины, способы идентификации биомаркеров или способы оценки, разработки лекарственных средств, взаимозаменяемости и способы мониторинга развития, способ может включать оценку эффекта от курса лечения для каждого из множества курсов лечения (T), причем каждый курс лечения (T) соответствует функции (например, отдельной функции, предпочтительно, одной функции для каждого курса лечения), описывающей, эффект от курса лечения для группы людей в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c) и второй переменной (X). После вычисления эффекта от нескольких курсов лечения, система может затем быть использована для сравнения курсов лечения (например, для составления сравнительной оценки курсов лечения, для определения подходящих курсов лечения) или в целом для вывода или отображения нескольких курсов лечения (например, в качестве вариантов возможного лечения; для сравнительного использования). Подобные способы, включающие в себя несколько

курсов лечения, особенно полезны для врачей и персонала, занимающихся открытием и разработкой лекарственных средств, а также оценкой финансовых показателей лечения.

В одном из примеров реализации способов изобретения, индивидуум или индивидуумы представляют собой существующего человека-пациента или пациентов. В одном из примеров реализации способов изобретения, один или несколько индивидуумов представляют собой моделируемого индивидуума или моделируемую группу индивидуумов.

В одном из примеров реализации способов изобретения, этап получения дескрипторов пациентов включает формирование моделируемого индивидуума или моделируемой группы индивидуумов.

В одном из примеров реализации способов изобретения, один или несколько индивидуумов представляют собой по меньшей мере одного из существующих людей-пациентов. В одном из примеров реализации способов изобретения, индивидуумы представляют собой моделируемую группу индивидуумов. При необходимости моделируемая группа индивидуумов представляет собой виртуальную реалистичную группу. Предпочтительно, способ включает вычисление эффекта от курса лечения для каждого индивидуума в группе. Предпочтительно, выходные данные, согласно способу, содержат данные об эффекте от курса лечения для группы индивидуумов.

В одном из примеров реализации способов изобретения, эффект от курса лечения вычисляют с использованием данных, введенных пользователем, формируют обрабатывающей системой для обработки результата, или принимают от источника данных. В одном из примеров реализации, источник данных представляет собой систему медицинских записей. В одном из примеров реализации, данные содержат данные о клиническом использовании курса лечения. В одном из примеров реализации, данные содержат выходные данные физиопатологической модели курса лечения. Кроме того, при необходимости способ включает выведение на основе данных функции, описывающей, для группы людей, эффект от курса лечения в качестве функции риска при отсутствии курса лечения. В одном из примеров реализации, данные включают функцию, описывающую, для группы людей, эффект от курса лечения в качестве функции риска при отсутствии курса лечения и других дескрипторов пациентов.

Кроме того, в одном из примеров реализации способов изобретения, способ включает отображение показателя эффекта от курса лечения ($R_c - R_t$) для индивидуума или индивидуумов. В одном из примеров реализации, отображение выполнено в графической форме.

Кроме того, в одном из примеров реализации способов изобретения, способ включает оценку того, подходит ли курс лечения пациенту. Кроме того, в одном из примеров реализации способов изобретения, способ включает оценку переменных по их воздействию на эффект от курса лечения для индивидуума или индивидуумов, например, сравнение переменных или их воздействия на эффект от курса лечения, или определение эффекта переменных на эффект от курса лечения. Переменную, воздействующую на эффект от курса лечения, при необходимости определяют в качестве биомаркера, например, биомаркера, позволяющего прогнозировать эффект курса лечения (Т). Кроме того, в одном из примеров реализации способов изобретения, способ включает оценку пригодности курса лечения для интересующей группы людей. Кроме того, в одном из примеров реализации способов изобретения, способ включает сравнение переменных по их воздействию на эффект от курса лечения для индивидуума или индивидуумов; при необходимости переменная представляет собой определяемый биологический или

клеточный компонент, причем компонент, воздействующий на эффект от курса лечения для индивидуума или индивидуумов (Т), определен в качестве биомаркера, например, биомаркера, позволяющего прогнозировать эффект курса лечения (Т). Кроме того, в одном из примеров реализации способов изобретения, способ включает этап

5 мониторинга разработки, например, лекарственного средства. Подобные этапы оценки или сравнения могут быть выполнены компьютерной системой или пользователем.

В одном из примеров реализации любого из способов изобретения, индивидуум или индивидуумы представляют собой одного или нескольких существующих людей-пациентов. В одном из примеров реализации любого из способов изобретения, один

10 или несколько индивидуумов представляют собой моделируемого индивидуума или моделируемую группу индивидуумов.

Согласно одному из вариантов любого из раскрытых вариантов выполнения, вводимые данные содержат данные о курсе лечения, протестированном в рамках клинической или неклинической оценки (например, исследований *in vitro*, биохимических

15 исследований, испытаний на животных *in vivo*).

Изобретение раскрывает способы, пригодные для применения в персонализированной медицине. В одном из примеров реализации, изобретение содержит вычисление эффекта от курса лечения (Rc-Rt) для пациента системой обработки результата, включающее:

вычисление эффекта для пациента от множества курсов лечения (Т), каждый из

20 которых соответствует функции, описывающей, эффект от курса лечения (Rc-Rt) для группы людей в качестве функции риска при отсутствии лечения (Rc), причем предпочтительно, представляющей собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (Rc-Rt) в качестве функции риска при отсутствии лечения (Rc), зависящей от первой переменной (Y) и второй переменной (X), причем вторая переменная (X)

25 представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии лечения (Rc), а вторая и первая переменные (X) и (Y) представляют собой переменные, полученные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа;

получение дескрипторов пациентов для второй и первой переменных (X) и (Y) для

30 пациента; и

выдачу показателя эффекта от курса лечения (Rc-Rt) для курса или курсов лечения (Т) пациента.

В одном из примеров реализации, этап получения дескрипторов пациентов включает получение данных, введенных пользователем, например, посредством устройства ввода

35 или интерфейса ввода.

При необходимости выдача показателя эффекта от курса лечения включает отображение пригодности курса лечения для пациента. При необходимости выведение включает отображение одного, например, из нескольких курсов лечения, или нескольких курсов лечения, подходящих для пациента, причем при необходимости курсы лечения

40 могут быть упорядочены в соответствии с прогнозируемым эффектом для пациента. Кроме того, при необходимости выдача может включать отображение в графическом виде прогнозируемого эффекта от курса лечения для группы индивидуумов (например, виртуальной реалистичной группы), а также сравнительные показатели эффекта для пациента и эффекта для группы; при необходимости графический вид представляет

45 собой график рассеяния, имеющий ось Rt и ось Rc; при необходимости графический вид представляет собой график рассеяния, имеющий ось Rc-Rt и ось Rc.

Согласно одному из вариантов любого из раскрытых вариантов выполнения, введенные данные содержат данные о моделированном курсе лечения. Согласно одному

из вариантов любого из раскрытых вариантов выполнения, вводимые данные содержат данные о курсе лечения, протестированном в рамках клинической или неклинической оценки (например, исследований *in vitro*, биохимических исследований, испытаний на животных *in vivo*).

5 Согласно одному из вариантов любого из раскрытых примеров реализации, эффект от курса лечения вычисляется на основе данных, введенных, выработанных или полученных в результате клинического применения курса лечения T и (ii) путем получения из данных функции, описывающей эффект от курса лечения для группы людей в качестве функции риска при отсутствии лечения T.

10 Согласно одному из вариантов любого из раскрытых примеров реализации, эффект от курса лечения вычисляется с использованием данных, полученных от физиопатологической модели и модели курса лечения T, например, формальной терапевтической модели. Дескрипторы пациентов и/или функция, описывающая для группы людей эффект от курса лечения в качестве функции риска при отсутствии курса
15 лечения T, могут быть получены на основе этих данных. Эффект от курса лечения вычисляется с использованием данных, введенных пользователем, выработанных системой обработки результата, или полученных от источника данных.

Кроме того, изобретение раскрывает конкретные процессы, пригодные для обнаружения и оценки биомаркеров; обеспечен способ, включающий:

20 (a) выполнение компьютерного способа, включающего:

получение, посредством системы для обработки результата, эффекта от курса лечения (Rc-Rt) индивидуума или группы индивидуумов, причем вычисление включает вычисление эффекта от курса лечения (T), связанного с функцией, описывающей эффект от курса лечения (Rc-Rt) для группы людей в качестве функции риска при отсутствии
25 курса лечения (Rc), причем предпочтительно, функция представляет собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (Rc-Rt) в качестве функции:

i) риска при отсутствии лечения (Rc), зависящего от первой переменной (Y), и
ii) второй переменной (X), причем вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при
30 отсутствии курса лечения (Rc), а первая переменная (Y) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, включенных в риск при отсутствии лечения (Rc), а вторая и первая переменные (X) и (Y) могут быть переменными, выведенными на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа;

получение дескрипторов пациентов, описывающих одного или нескольких
35 индивидуумов, причем каждому индивидууму присвоен риск (Rc) и вторая переменная (X); и

при необходимости выдачу показателя эффекта от курса лечения (Rc-Rt) для индивидуума или индивидуумов; и

40 (b) оценку переменных в отношении их воздействия на эффект от курса лечения (Rc-Rt) для индивидуума или группы индивидуумов.

Предпочтительно, группу индивидуумов, обладающую различными дескрипторами пациентов, получают или создают, причем по существу представлена вся совокупность дескрипторов пациентов и/или их значений, а этап оценки переменных в отношении их эффекта на эффект от курса лечения (Rc-Rt) включает определение параметров
45 (например, дескрипторы пациентов и/или их значения), связанных с увеличенным эффектом от курса лечения.

При необходимости переменную, влияющую на эффект от курса лечения для группы людей, определяют в качестве биомаркера. Согласно одному из вариантов, этап (b)

оценки переменных выполняет пользователь. Согласно одному из вариантов, этап (b) выполняет компьютер (например, система обработки результата), и кроме того, способ включает выведение одного или нескольких показателей биомаркера и, при необходимости, дополнительное выведение показателя эффекта от курса лечения (Rc-Rt), связанного с биомаркером.

Согласно одному из вариантов, этап получения дескрипторов пациентов, описывающих одного или нескольких индивидуумов, включает получение по меньшей мере одного из дескрипторов пациентов от физиопатологической модели.

Предпочтительно, полученные от физиопатологической модели дескрипторы пациентов представлены компонентом взаимосвязи между компонентами физиопатологической модели. В одном из примеров реализации, один или несколько дескрипторов пациентов для второй переменной (X) получены от физиопатологической модели. В одном из примеров реализации, один или несколько дескрипторов пациентов, предпочтительно все дескрипторы пациентов, для второй переменной (X) и риска (Rc) получены от физиопатологической модели.

В одном из примеров реализации переменная, влияющая на эффект от курса лечения, представляет собой вторую переменную X, биомаркер определен в качестве биомаркера, указывающего на эффект от курса лечения (T). В одном из примеров реализации, переменная, влияющая на эффект от курса лечения, представляет собой вторую переменную Y, биомаркер определен в качестве биомаркера, указывающего на заболевание при отсутствии (или независимо от) курса лечения (T). Например, биомаркер может указывать на стадию заболевания, прогрессирование, степень тяжести, и т.д.

Кроме того, при необходимости способ включает выполнение исследования *in vitro* для оценки биомаркера пациента, например, существующего человека. Например, биомаркером может быть наличие или уровень содержания, конкретного клеточного или биологического компонента (например, наличие генетического полиморфизма или аллели; уровень содержания белка в ткани), а исследование *in vitro* выполнено для обнаружения подобного компонента (например, в биологической пробе, взятой у пациента).

Кроме того, изобретение раскрывает конкретные процессы, осуществимые в сфере обнаружения биологических целей и медицинских открытий в целом, например, разработки лекарственных средств. В одном из подобных примеров реализации, курс лечения (T) представляет собой моделируемый курс лечения или разрабатываемый курс лечения. В одном из примеров реализации, обеспечен компьютерный способ, включающий:

вычисление эффекта от курса лечения (Rc-Rt) системой обработки результата для моделируемой группы индивидуумов, причем вычисление включает вычисление эффекта от курса лечения (T), связанного с (i) изменением компонента или взаимосвязи между компонентами физиопатологической модели, и (ii) функцией, описывающей, для группы людей, эффект от курса лечения (Rc-Rt) в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (Rc), причем предпочтительно, функция представляет собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (R-Rt) в качестве функции риска при отсутствии лечения (Rc), зависящей от первой переменной (Y) и второй переменной (X), причем вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (Rc), а переменные (X) и (Y) могут быть переменными, выведенными на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа;

получение дескрипторов пациентов для моделируемой группы индивидуумов, причем

каждому индивидууму в группе присвоен риск (R_c) и вторая переменная (X); и получение показателя эффекта от курса лечения (R_c-R_t) в моделируемой группе.

В одном из примеров реализации, этап получения дескрипторов пациентов включает формирование моделируемого индивидуума или моделируемой группы индивидуумов.

5 При необходимости моделируемая группа индивидуумов представляет собой виртуальную реалистичную группу.

Кроме того, в одном из примеров реализации, способ включает получение данных, определяющих компонент или взаимосвязь между компонентами физиопатологической модели, изменение которой призвано установить курс лечения (T). Данные могут быть
10 получены, например, от пользователя посредством устройства ввода.

В одном из примеров реализации, функцию, описывающую, эффект от курса лечения (R_c-R_t) для группы людей в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c), получен путем (a) выполнения физиопатологической модели, содержащей изменение компонента или взаимосвязи между компонентами физиопатологической модели,
15 устанавливающее курс лечения (T), причем физиопатологическая модель содержит вероятность совершения интересующего события; и (b) выведения функции из вероятности совершения интересующего события.

В одном из примеров реализации, функцию, описывающую для группы людей эффект от курса лечения (R_c-R_t) в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c),
20 получают путем (a) выполнения формальной терапевтической модели, моделирующей курс лечения (T), связанный с одним или несколькими дескрипторами лечения, причем формальная терапевтическая модель содержит вероятность совершения интересующего события; и (b) получения функции из вероятности совершения интересующего события.

Кроме того, в одном из примеров реализации, включено получение клинических
25 данных и использование данных для модифицирования формальной терапевтической модели и при необходимости повторение этапов (a) и (b) с использованием модифицированной формальной терапевтической модели.

В любом из раскрытых вариантов выполнения, способ может включать проведение нескольких курсов лечения T , причем каждому курсу лечения T из нескольких курсов
30 лечения присвоена функция эффекта. Таким образом, способы могут включать, при необходимости, (i) входные данные, выработку или получение и при необходимости хранение, данных о курсе лечения (например, на основе клинического применения, физиопатологической модели) для каждого нескольких курсов лечения T , и (ii) выведение из данных функции, описывающей для группы людей эффект от курса лечения в качестве
35 функции риска при отсутствии курса лечения.

В любом из раскрытых вариантов выполнения, эффект от лечения (R_c-R_t) можно выразить в качестве эффекта от лечения (R_t), эффекта от лечения, выведенного из нормированного показателя результата лечения (R_t).

В другом из примеров реализации, изобретение обеспечивает память для хранения
40 данных с обеспечением доступа посредством прикладной программы, исполняемой в обрабатывающей системе для обработки результата, содержащую структуру данных, сохраненную в памяти и содержащую данные, используемые прикладной программой, при этом структура данных выполнена с возможностью содержания множества объектов данных, каждый из которых соответствует одному из множества курсов лечения, и
45 причем каждому курсу лечения (T) присвоена (например, посредством связи) функция, описывающая для группы людей эффект от курса лечения в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c), причем предпочтительно, функция представляет собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (R_c-R_t) в качестве функции

риска при отсутствии курса лечения (R_c), зависящей от первой переменной (Y) и второй переменной (X), причем вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а первая переменная (Y) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а вторая и первая переменные (X) и (Y) могут быть переменными, выведенными на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа.

В другом из примеров реализации, изобретение обеспечивает память для хранения данных с обеспечением доступа посредством прикладной программы, исполняемой в обрабатывающей системе для обработки результата, содержащую структуру данных, сохраненную в памяти и содержащую данные, используемые прикладной программой, при этом структура данных выполнена с возможностью содержания множества объектов данных, каждый из которых соответствует одному из множества курсов лечения, и причем каждому курсу лечения (T) присвоен эффект от курса лечения (R_c-R_t) для конкретной группы индивидуумов, причем эффект от курса лечения (R_c-R_t) вычислен с использованием функции, описывающей, для группы людей, эффект от курса лечения в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c), причем предпочтительно, функция представляет собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (R_c-R_t) в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c), зависящей от первой переменной (Y) и второй переменной (X), причем вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а первая переменная (Y) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а переменные (X) и (Y) могут быть переменными, выведенными на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа. При необходимости каждый курс лечения (T) дополнительно связан с конкретной группой индивидуумов.

В одном из примеров реализации, подобные структуры данных могут быть использованы для представления пользователю данных о курсе лечения. Согласно одному из вариантов, изобретение обеспечивает компьютерный способ, включающий получение запроса (например, от пользователя посредством устройства ввода или интерфейса ввода), определение одного или нескольких курсов лечения (T), удовлетворяющих запрос, обращение к памяти для хранения данных настоящего изобретения, и вывод показателя эффекта (R_c-R_t) от курса или курсов лечения (T), например, для индивидуума или группы индивидуумов. Запрос может представлять собой любые данные, которые система согласно настоящему изобретению может использовать для определения одного или нескольких курсов лечения; запрос может содержать, например, выбор или описание одного или нескольких курсов лечения (T), выбор или описание группы курсов лечения (T), собранной в соответствии с любой необходимой характеристикой (например, параметром лечения, видом молекулы, и т.д.), выбор или описание заболевания или необходимого медицинского результата.

При обеспечении вводимых данных в любом раскрытом примере реализации, или любых отдельных этапах любого из примеров реализации, этап обеспечения вводимых данных может включать любой подходящий способ, включая, например, получение вводимых данных, ввод вводимых данных посредством устройства ввода или интерфейса ввода, хранение и/или извлечение вводимых данных из памяти для хранения данных. Аналогично вывод данных может включать любой подходящий способ, включая, например, хранение, передачу, отображение и т.д.

Кроме того, изобретение обеспечивает устройство для прогнозирования эффекта

по меньшей мере от одного из курсов лечения, содержащее компьютер для выполнения компьютерных команд, причем компьютер содержит компьютерные команды для выполнения любых способов, раскрытых в настоящем описании.

Кроме того, изобретение обеспечивает машиночитаемый носитель, сохраняющий компьютерную программу для прогнозирования эффекта по меньшей мере от одного из курсов лечения, причем компьютерная программа содержит команды для выполнения любых способов, раскрытых в настоящем описании.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 показана таблица, показывающая многофункциональную систему согласно настоящему изобретению.

На фиг. 2 показана таблица, показывающая различные процессы изобретения, которые могут быть выполнены многофункциональной системой.

На фиг. 3 показана физиопатологическая модель острого инсульта, выводящая вероятность совершения интересующего события.

На фиг. 4 показана физиопатологическая модель острого инсульта, выводящая вероятность совершения интересующего события; модель может быть встроена в более полную модель острого инсульта, содержащую другие процессы, такие как апоптоз.

На фиг. 5 показана фармакологическая модель, включенная в формальную терапевтическую модель. Входные данные представляют собой курс лечения с дозой D, приводящий к доставке в организм количества CuD в момент времени t. Модель РК преобразовывает средство на уровне крови (C(t)) на нескольких последовательных этапах. В свою очередь, уровень крови меняется в ходе изменения физиологического параметра IO(t). При условии, что IO(t) поддерживает эффект курса лечения на течение заболевания, он обозначен в качестве г. Данная переменная влияет на течение заболевания, представленное в физиопатологической модели. IO(t) или сходный параметр, на который влияет лечение, представляет собой вход в модель побочного эффекта. IO(t) представляет собой биомаркер эффективности лечения.

На фиг. 6 показана поэтапная формальная терапевтическая модель, содержащая фармакологическую модель с выходом в физиопатологическую модель. Каждый этап смоделирован посредством одного или нескольких уравнений, основанных на нашем понимании фармакологии и физиологии.

На фиг. 7 показан процесс выполнения исследования взаимозаменяемости или исследования оценки биомаркеров.

На фиг. 8 показан процесс выполнения исследования взаимозаменяемости или исследования оценки биомаркеров.

На фиг. 8b показан процесс выполнения исследования взаимозаменяемости и/или исследования биомаркеров для нескольких групп людей.

На фиг. 9 показан процесс оценки биологических целей.

На фиг. 10 показаны результаты, полученные от физиопатологической модели острого инсульта; изменение в модели представляет собой блокирование натриевых каналов, а выходные данные модели представляют собой эффект, оказываемый на эдему (выраженный в качестве значения γADC_w) в течение времени, выраженного в минутах.

На фиг. 11 показаны результаты, полученные от физиопатологической модели острого инсульта, где течение ишемии модулировано путем изменения натриевого канала (NaP).

На фиг. 12 показан эффект блокировки натриевых каналов у человека и грызунов, обеспечивающий возможное объяснение работы лекарственных средств, эффективных

для грызунов, но не для человека.

На фиг. 13 показан способ мониторинга разработки лекарственного средства.

На фиг. 14 показаны результаты прогнозирования приступов стенокардии после курса лечения гипотетическим кардиотоническим средством с использованием формальной терапевтической модели; линиями обозначен прогноз в качестве функции дозы, а столбцы указывают на результаты клинических испытаний, представляющих собой источники данных о средстве.

На фиг. 15 показан график, отображающий эффект от курса лечения, определенный моделью эффекта для кардиотонического средства, в результате исследования на реалистичной виртуальной группе людей.

На фиг. 16, 17 и 18 показаны способы прогнозирования эффекта от курса лечения для пациента.

На фиг. 19 показан примерный вариант отображения изобретения; график рассеяния с осью Rt и осью Rc, отображающий эффект от курса лечения средством ивбрадин, причем интересующее событие представляет собой разрыв бляшки.

На фиг. 20 показаны аппаратные варианты выполнения.

Подробное описание изобретения

Определения

Под термином "лечение" в настоящем описании следует понимать любое вмешательство (например, хирургическое, назначение лекарственного средства, и т.д.), потенциально способному изменить течение заболевания путем изменения функции живой системы для лечения, полного излечения или предотвращения болезни, включая облегчение или ослабление одного или нескольких симптомов, уменьшения степени тяжести заболевания, стабилизацию (т.е. отсутствие усиления) заболевания, предотвращение распространения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния, и обнаружимую или необнаружимую ремиссию (частичную или полную).

Под термином "исследование взаимозаменяемости" в настоящем описании следует понимать оценку взаимозаменяемости эффективности и/или переносимости курса лечения. Взаимозаменяемость означает операцию, в ходе которой проводят экстраполяцию прогноза эффективности и/или переносимости курса лечения для второй группы или индивидуума на основе данных, полученных от первой группы или групп, или индивидуума или индивидуумов, отличных от второй группы или индивидуума.

Под термином "биологическая цель" в настоящем описании следует понимать биологический компонент, изменение которого способно изменить функцию интересующей биологической системы. Неограничивающие примеры биологических целей включают такие молекулы, как ДНК, РНК, белки, гликопротеины, липопротеины, сахара, жирные кислоты, ферменты; гормоны и реакционноспособные молекулы (например, H⁺, супероксиды, АТФ, и лимонную кислоту); ионы; гликопротеины; макромолекулы и молекулярные комплексы; клетки и части клеток, такие как субклеточные органеллы (например, митохондрии, ядра, аппараты Гольджи, лизосомы, эндоплазматические сети, и рибосомы) и комбинации вышеуказанных элементов.

Под термином "оценка цели" в настоящем описании следует понимать оценку последствий изменения биологической цели на основе выходных данных физиопатологической модели.

Под термином "изменение", применяемым в настоящем описании в отношении физиопатологической модели, следует понимать модификацию параметра или компонента модели биологической системы, призванную отражать реальные изменения

окружающей среды и/или выполняемую терапию. Примеры изменения включают наличие существующего или гипотетического лекарственного средства, модулирующего (например, активирующего или ингибирующего) функцию клеточного или биологического компонента (например, биологической цели), режимы курса лечения, 5 обычное течение времени (например, старение), воздействие токсинов среды, увеличенная нагрузка, и т.п.

Под термином "пациент" в настоящем описании следует понимать реально существующего или моделируемого индивидуума, предпочтительно, человека. Термин "моделируемый индивидуум представляет собой отображение реально существующего 10 индивидуума в системах, коде, установках и способах настоящего изобретения.

Под термином "дескриптор курса лечения" в настоящем описании следует понимать любые данные, описывающие параметр курса лечения. Примеры включают дозу средства, частоту приема средства, лекарственную форму, средства в комбинационной терапии, дозы комбинационной терапии, частоту приема средства, продолжительность 15 приема средства, продукты обмена веществ, период полувыведения средства, влияние средства на почечный метаболизм, метаболические пути и ферменты, режим питания пациента, режим физической нагрузки пациента, любые рекомендованные (например, органами здравоохранения) значения, отличные от используемых значений, и т.д. Кроме того, некоторые дескрипторы курса лечения могут быть индивидуальными признаками 20 пациента в случаях их зависимости от индивидуума, например, период полувыведения средства. В других случаях, дескрипторы курса лечения могут быть лишь дескрипторами курса лечения, например, доза приема средства.

Под термином "дескриптор пациента" в настоящем описании следует понимать любые данные, описывающие некоторую характеристику пациента. Примеры включают 25 переменную или переменные (Y), соотнесенные с вероятностью совершения интересующего результата (события) (называемого "фактором риска"), которые включены в риск при отсутствии курса лечения (Rc), а также переменную или переменные (X), соотнесенные с интенсивностью эффекта, которые не включены в Rc. Пример дескриптора пациента представляет собой биомаркер. Под термином "клеточный 30 компонент" следует понимать биологическую клетку или ее части. Неограничивающие примеры клеточных компонентов включают такие молекулы, как ДНК, РНК, белки, липопротеины, сахара, жирные кислоты, ферменты; гормоны и реакционноспособные молекулы (например, H₂O₂, супероксиды, АТФ, и лимонную кислоту); ионы; гликопротеины; макромолекулы и молекулярные комплексы; клетки и части клеток, 35 такие как субклеточные органеллы (например, митохондрии, ядра, аппараты Гольджи, лизосомы, эндоплазматические сети, и рибосомы); а также комбинации вышеуказанных элементов.

Под термином "биологический компонент" следует понимать часть биологической системы. Биологическая система может содержать, например, отдельную клетку, набор 40 клеток *in vivo* или *in vitro*, такой как культура клеток, орган, ткань, многоклеточный организм, такой как отдельный человек-пациент, подгруппу клеток многоклеточного организма, или группу многоклеточных организмов, такую как группа людей-пациентов или человеческое население в целом. Кроме того, биологическая система может 45 содержать, например, систему из множества тканей, такую как нервная система, иммунная система, или сердечно-сосудистая система. Биологические компоненты, представляющие собой часть биологической системы, могут включать, например, внеклеточный компонент, клеточный компонент, межклеточный компонент, или комбинацию компонентов. Примеры биологических компонентов включают ДНК;

РНК; белки, липопротеины, сахара, жирные кислоты, энзимы; гормоны, небольшие органические молекулы, макромолекулы и молекулярные комплексы, клетки; органы; ткани; части клеток, тканей или органов; субклеточные органеллы, такие как митохондрии, ядра, аппараты Гольджи, лизосомы, эндоплазматические сети, и

5 рибосомы; реакционноспособные молекулы, такие как H^+ ; супероксиды; АТФ; лимонная кислота; белок альбумин; ионы; а также комбинации вышеуказанных элементов.

Под термином "функция", применяемым в настоящем описании к биологическому компоненту, следует понимать взаимодействие биологического компонента с одним или несколькими дополнительными биологическими компонентами. Каждый

10 биологический компонент биологической системы способен к взаимодействию с одним или несколькими дополнительными биологическими компонентами биологической системы в соответствии с некоторым биологическим механизмом. Биологический механизм, в соответствии с которым биологические компоненты взаимодействуют друг с другом, может быть известным или неизвестным. Биологический механизм может

15 задействовать, например, сети синтеза, регуляторные сети, гомеостатические сети, или сети управления биологической системы. Например, взаимодействие одного биологического компонента с другим может включать, например, преобразование, например, синтез или разложение, одного биологического компонента в другой, прямое физическое взаимодействие биологических компонентов, косвенное взаимодействие

20 биологических компонентов, опосредованное промежуточными биологическими событиями, или какой-либо другой механизм, или любую интегрированную сеть (генетическая сеть или сети, сеть или сети мРНК, генная регуляторная сеть или сети, белковая сеть или сети). В некоторых случаях, взаимодействие одного биологического компонента с другим может включать, например, регуляторную модуляцию одного

25 биологического компонента другим, такую как ингибирование или стимулирование продуктивности, уровня содержания, или активности одного биологического компонента другим.

Под термином "биологический процесс" следует понимать взаимодействие или ряд взаимодействий между биологическими компонентами биологической системы. В

30 некоторых случаях, биологический процесс может обозначать ряд биологических компонентов, взятых из некоторого варианта биологической системы вместе с сетью взаимодействий между биологическими компонентами. Биологические процессы могут включать, например, биохимические или молекулярные пути и взаимосвязанные биологические компоненты (генетическая сеть или сети, сеть или сети мРНК, генная

35 регуляторная сеть или сети, белковая сеть или сети). Кроме того, биологические процессы могут включать, например, пути, возникающие внутри или в контакте со средой клетки, органа, ткани, или многоклеточного организма. Примеры биологических процессов включают биохимические пути, в которых молекулы расщепляются для обеспечения клеток энергией, биохимические пути, в которых молекулы формируются для

40 обеспечения клеточной структуры или для хранения энергии, биохимические пути, в которых синтезируются, активируются или разрушаются белки или нуклеиновые кислоты, и биологические пути, в которых синтезируются или разрушаются предшественники белков или нуклеиновых кислот. Биологические компоненты таких биохимических путей включают, например, энзимы, синтетические промежуточные

45 вещества, предшественники субстрата, и промежуточные биологические виды.

Под термином "лекарственное средство" следует понимать соединение любой степени сложности, способное влиять на биологическое состояние посредством известных или неизвестных биологических механизмов, и используемое или не используемое в

терапевтических целях. В некоторых случаях, лекарственное средство оказывает воздействие путем взаимодействия с биологическим компонентом, который можно называть терапевтической целью средства. Лекарственное средство, стимулирующее функцию терапевтической цели, можно называть "активирующим средством" или "агонистом", а средство, ингибирующее функцию терапевтической цели, можно называть "ингибирующим средством" или "антагонистом". Воздействие средства может быть следствием, например, опосредованных действием средства изменений скорости транскрипции или распада одного или нескольких видов РНК, опосредованных действием средства изменений скорости или степени обработки одного или нескольких полипептидов во время трансляции или после нее, опосредованных действием средства изменений скорости или степени разрушения одного или нескольких белков, опосредованного действием средства ингибирования или стимулирования действия или деятельности одного или нескольких белков, и т.д. Примеры лекарственных средств включают обычные белковые, аминокислотные или синтетические химические вещества (например, небольшие молекулы), представляющие интерес с точки зрения исследования, а также с терапевтической или профилактической точек зрения; естественные факторы, такие как эндокринные, паракринные, или аутокринные факторы, или факторы, взаимодействующие с клеточными рецепторами любого типа; внутриклеточные факторы, такие как элементы внутриклеточных сигнальных путей; факторы, выделенные из других естественных источников, такие как химические вещества, полученные из растений. Кроме того, лекарственные средства могут включать, например, агенты, используемые в генной терапии, такие как ДНК и РНК. Кроме того, средства могут представлять собой антитела, вирусы, бактерии и биологически активные вещества, вырабатываемые бактериями и вирусами (например, токсины и антигенные агенты, используемые в качестве вакцин). В некоторых областях применения, лекарственные средства могут включать композицию, содержащую ряд лекарственных средств, или композицию, содержащую ряд средств и ряд вспомогательных веществ. Под термином "медицинский продукт" следует понимать любую систему, средство или соединение, способное воздействовать на организм, или способное влиять на биологическое состояние в качестве лекарственного средства; медицинский продукт может иметь любой способ действия, включая химический, биохимический или физический (например, в виде рентгеновских или позитронных лучей) способы. Медицинский продукт, аналогично лекарственному средству, представляет собой лечение.

Под термином "биологическое состояние" следует понимать состояние биологической системы. В некоторых случаях, биологическое состояние означает состояние, связанное с совершением ряда биологических процессов биологической системы. Каждый биологический процесс биологической системы способен к взаимодействию с одним или несколькими дополнительными биологическими процессами биологической системы в соответствии с некоторым биологическим механизмом. При взаимном изменении биологических процессов, обычно также изменяется и биологическое состояние. Биологическое состояние обычно зависит от различных биологических механизмов, в соответствии с которыми биологические процессы взаимодействуют друг с другом. Биологическое состояние может включать, например, состояние концентрации вещества, питательного вещества, или концентрации гормона в ткани, плазме, интерстициальной жидкости, или спинномозговой жидкости, например, любого биомаркера. Например, биологическое состояние при эдеме связано с током воды в нейроны и/или коэффициентом очевидной диффузии воды (биомаркер $rADC_w$); биологические состояния при гипогликемии и гипoinsулинемии охарактеризованы состояниями низкого

содержания сахара в крови и низкого содержания инсулина в крови соответственно. Состояния могут быть вызваны экспериментальным путем или могут изначально присутствовать в конкретной биологической системе. В качестве другого примера, биологическое состояние нейрона может включать, например, состояние покоя нейрона, состояние, в котором нейрон выдает потенциал действия, состояние, в котором нейрон выпускает нейромедиатор, или комбинацию состояний. В еще одном примере, биологические состояния ряда питательных веществ плазмы могут включать состояние, когда человек просыпается после ночного голодания, состояние непосредственно после приема пищи, и состояние между приемами пищи. В еще одном примере, биологическое состояние страдающего от ревматизма сустава может включать значительную деградацию хряща и гиперплазию клеток воспаления.

Биологическое состояние может включать "состояние заболевания", представляющее собой аномальное или опасное состояние биологической системы. Состояние заболевания обычно связано с аномальным или опасным эффектом заболевания в биологической системе. В некоторых случаях, состояние заболевания представляет собой состояние, связанное с возникновением ряда биологических процессов в биологической системе, причем ряд биологических процессов имеет влияние на возникновение аномального или опасного эффекта заболевания в биологической системе. Состояние заболевания может возникать, например, в клетке, органе, ткани, многоклеточном организме, или группе многоклеточных организмов. Примеры состояний заболевания включают состояния, связанные с астмой, диабетом, ожирением, инфекционным заболеванием (например, вирусной или бактериальной инфекцией), злокачественной опухолью, инсультом, сердечнососудистым заболеванием (например, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, заболеванием сердечных клапанов, аритмией, сердечной недостаточностью, гипертонией, ортостатической гипотензией, острой сердечной слабостью, эндокардитом, заболеваниями аорты и ветвей аорты, расстройствами периферической сосудистой системы, и врожденными пороками сердца), и воспалительными или аутоиммунными расстройствами (например, ревматоидным артритом, рассеянным склерозом).

Под термином "биомаркер" следует понимать любую обнаружимую характеристику (например, физические характеристики) или молекулу, другие химические частицы (например, ионы), или частицу, представляющую собой показатель или прогностический параметр биологического состояния (например, состояния заболевания) или подверженности заболеванию или возникновению конкретного биологического состояния, или представляющую собой показатель или прогностический параметр эффективности или безопасности лечения. Примеры биомаркеров включают белки (например, антигены или антитела), углеводороды, клетки, вирусы, нуклеиновые кислоты (например, нуклеотид, расположенный на полиморфном сайте), и небольшие органические молекулы, или в целом любой биологический или клеточный компонент. Биомаркер может представлять собой комплекс биомаркеров. Примеры биомаркеров включают дескриптор пациента (например, переменные X и/или Y), который может быть обнаружен или измерен, или сигнал, полученный от дескриптора пациента, который может быть обнаружен или измерен *in vivo* или *in vitro*. Кроме того, примеры биомаркеров включают любые параметры заболевания, измеримые *in vitro* или *in vivo*, или сигналы, полученные от параметров заболевания, измеримые *in vitro* или *in vivo*; подобные биомаркеры обычно указывают на состояние заболевания или прогрессирование заболевания.

Под термином "респондер" следует понимать пациента, ощущающего эффект от

курса лечения выше заданного порога (включая состояние между двумя порогами). Пороги могут быть заданы в соответствии с любыми подходящими способами или критериями.

Под термином "модель эффекта" в настоящем описании следует понимать математическую функцию, описывающую, для группы индивидуумов, эффект от курса лечения в качестве функции риска при отсутствии курса лечения, и одну или несколько других характеристик индивидуума (например, дескрипторы пациента). Модель эффекта может, например, принимать форму функции, описывающей эффект от курса лечения ($R_c - R_t$) или вероятность результата при лечении (R_t) в качестве функции (i) риска при отсутствии курса лечения (R_c), зависящей от переменной (Y) и (ii) переменной (X), причем переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а переменные (X) и (Y) могут быть переменными, выведенными на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа.

Под термином "формальная терапевтическая модель" в настоящем описании следует понимать модель, содержащую фармакологическую модель, выполненную в рабочей связи с физиопатологической моделью, содержащей интересующее событие в качестве выходных данных и при необходимости с моделью побочного эффекта (например, токсикологической), содержащей побочные эффекты и токсикологические эффекты в качестве выходных данных.

Под термином "механистическая модель" в настоящем описании следует понимать вычислительную модель, например, модель, содержащую ряд дифференциальных уравнений, описывающих характеристики или поведение системы, например, биологической системы. Механистические модели могут представлять собой причинно-следственные модели, которые обычно связывают по меньшей мере две причинно-связанные переменные в математической взаимосвязи, отражающей основополагающие механизмы, например, биологические механизмы, воздействующие на переменные.

Под термином "физиопатологическая модель" в настоящем описании следует понимать модель, содержащую один или несколько процессов (например, биологических процессов) для отображения динамики здорового гомеостаза и отклонений от гомеостаза, например, для отображения заболевания, отображения биологического состояния, состояния заболевания.

1.0 Общий обзор - Компоненты и этапы

В данном разделе описаны компоненты и этапы выполнения примерной системы согласно настоящему изобретению. Согласно описанию, приведенному в разделе 2.0 (Функциональное описание), система или способ, согласно настоящему изобретению, не обязаны включать все компоненты и этапы, описанные в данном разделе 1.0. В зависимости от конкретной области применения, могут быть использованы различные компоненты, формирующие систему, позволяющую решать конкретную задачу. Примеры различных подобных систем, в которых использована только часть компонентов, описаны в разделе 2.0.

На фиг. 1 показаны общий вид системы и методология, пригодные для выполнения всех раскрытых в настоящем описании процессов, включая способы обнаружения целей, открытия лекарственных средств, мониторинга развития, исследований взаимозаменяемости, обнаружения биомаркеров, и персонализированной медицины. Компоненты расположены внутри пунктирного контура, задающего основную многофункциональную систему; система содержит физиопатологическую модель (сеть, блок 101), фармакологическую модель (PK/PD, блок 102), моделируемую группу

индивидуумов (SPI, блок 103), модель эффекта (ЕМ, блок 104), и вычисление эффекта для группы индивидуумов (NEс, NEA, NEAt, и BAtr в блоках 105-108 соответственно). Необходимо понимать, что не все компоненты необходимы, выбор компонентов зависит от выполняемого процесса. Вне основной системы показаны необязательные элементы:

5 базы данных (информационная база данных (блок 109), база данных развития (блок 110), клиническая база данных (блок 111) и база данных дескрипторов пациентов (блок 112), последующие процессы (выбор цели (блок 113), выбор лиганда (блок 114), мониторинг развития (блок 115), исследование взаимозаменяемости (блок 116) и персонализированная медицина (блок 117). Нужно понимать, что необязательные

10 элементы могут быть размещены внутри главной системы по отдельности или все вместе, однако это необязательно. Обзор различных процессов изобретения показан на фиг. 2.

Способ, согласно настоящему изобретению, по меньшей мере включает (а) обеспечение курса лечения, связанного с моделью эффекта, (b) обеспечение входных

15 данных для индивидуума или группы индивидуумов, (с) вычисление эффекта от курса лечения, и (d) выведение показателя эффекта от курса лечения.

Согласно одному из вариантов, система и способ включают:

(а) обеспечение одного или нескольких реальных или моделируемых курсов лечения (Т), причем каждому курсу лечения (Т) присвоена функция модели эффекта, например,

20 путем получения функции вместе с дескриптором курса лечения, или в качестве входных данных, или на этапе выведения функции из введенных данных о курсе лечения, причем предпочтительно, функция описывает эффект от курса лечения (Rc-Rt) или нормированный показатель результата лечения (Rt) в качестве функции риска при

отсутствии курса лечения (Rc), зависящей от переменной (Y) и переменной (X), причем

25 переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (Rc), а переменные (X) и (Y) могут быть переменными, выведенными на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа;

(b) обеспечение дескрипторов пациента для одного или нескольких индивидуумов

30 (например, существующего пациента или моделируемой группы индивидуумов), причем каждому индивидууму присвоен риск (Rc) и переменная (X);

(с) вычисление эффекта от курса лечения (в качестве функции Rc-Rt) для одного или нескольких курсов лечения Т индивидуума или индивидуумов; и

(d) выведение, предпочтительно, отображение пользователю, показателя эффекта

35 от курса лечения (в качестве функции Rc-Rt) для индивидуума или индивидуумов.

Подобная система может быть использована без дополнительных элементов, например, раскрытая в настоящем описании система, используемая в некоторых областях персонализированной медицины. В примерах реализации в области персонализированной медицины, система получает данные о пациенте, вычисляет

40 эффект от курса лечения, и выводит показатель эффекта от курса лечения. Согласно некоторым способам идентификации или оценки биомаркеров, дескрипторы пациентов оценивают в отношении их влияния на эффект от курса лечения, причем дескрипторы, влияющие на эффект от курса лечения, определены в качестве биомаркеров (например, биомаркеров эффективности лечения). Система и способ могут включать

45 дополнительные элементы или этапы, в зависимости от предполагаемой области применения. При использовании системы в процессах оценки целей (например, при скрининге средств или при оценке биологических целей), в области мониторинга развития, в исследованиях взаимозаменяемости и в некоторых областях применения

персонализированной медицины, система содержит входные данные для моделируемой группы индивидуумов, в которой каждому индивидууму присвоен риск (R_c) и переменная (X).

При использовании системы в процессах оценки целей, в области мониторинга развития, в исследованиях взаимозаменяемости и в некоторых областях применения персонализированной медицины, система содержит физиопатологическую модель. Кроме того, при использовании в области скрининга средств в процессах оценки целей, в области мониторинга развития, в исследованиях взаимозаменяемости и в некоторых областях применения персонализированной медицины, система содержит формальную терапевтическую модель. При использовании системы в рамках способов идентификации или оценки биомаркеров, система может содержать физиопатологическую модель, а также, при необходимости, моделируемую группу индивидуумов, построенную с распределением всех параметров модели или переменных.

В одном из примеров реализации, модель эффекта, связанная с курсом лечения, может быть введена, выработана или получена и, при необходимости, может быть сохранена в способах и системе (например, посредством обращения к базе данных курсов лечения, связанной с моделями эффекта). В другом из примеров реализации, модель эффекта, связанная с курсом лечения, выведена посредством способа системы на этапе, включающем (i) ввод, выработку или получение, а также, при необходимости, хранение данных о курсе лечения T , и (ii) выведение из данных модели эффекта для курса лечения.

Ниже описаны отдельные элементы системы и способов.

1.1 Входные данные курса лечения и функция эффекта

Курс лечения (T) может представлять собой любой подходящий курс лечения. Курс лечения может быть реальным или моделируемым курсом лечения. Пример моделируемого курса лечения представляет собой изменение одного или нескольких биологических компонентов (например, изменение биологического процесса, изменение, например, ингибирование или стимулирование, биологической цели) или биологических систем. Реальный курс лечения обычно включает курс лечения (например, способ лечения, лекарственное средство), для которого доступны данные о клиническом и/или неклиническом использовании.

В способе и системе, согласно изобретению, каждому курсу лечения присвоена функция эффекта ("функция эффекта" также называемая в настоящем описании "моделью эффекта"), описывающая, для группы людей, эффект от лечения в качестве функции риска при отсутствии курса лечения и характеристик пациента (X). Модель эффекта показана на фиг. 2 в блоках 104a-104d. Подходящая модель эффекта представляет собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (R_c - R_t) в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c), зависящей от одной или нескольких переменных (Y) и одной или нескольких переменных (X), причем переменная или переменные (X) представляют собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а переменные (X) и (Y) могут быть переменными, выведенными на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа. Входные данные способа и системы, согласно настоящему изобретению, могут содержать, для одного курса лечения, дескрипторы курса лечения, включающие данные о лечении и/или модели эффекта для курса лечения. Необходимо понимать, что модель эффекта может быть выведена посредством способа и системы, согласно настоящему изобретению, на основе введенных данных о курсе лечения. Следовательно, входные данные для курса лечения могут включать, помимо обычно используемого

дескриптора курса лечения, данные о курсе лечения (например, результаты клинического применения, и т.д.) без связанной с ним модели эффекта, в результате чего затем осуществляют формирование модели эффекта посредством способа или системы, согласно настоящему изобретению, и выполняют ее присвоение курсу лечения. Способы

5 выведения модели эффекта из различных видов данных подробно описаны ниже. В другом из примеров реализации, входные данные курса лечения могут включать модель эффекта, предварительно выведенную из данных о курсе лечения; в данном из примеров реализации примеров реализации, необязательно использовать способ и систему, согласно настоящему изобретению, для последующего выведения модели эффекта для

10 курса лечения.

Данные, имеющие отношение к курсу лечения, могут включать данные и/или дескрипторы курса лечения. Информация, такая как данные, может включать любые экспериментальные результаты, такие как данные, полученные в результате исследований *in vitro* (например, функциональные исследования, данные микроматриц,

15 и т.д.) или *in vivo*, включая, помимо прочего, эффект лечения на функцию биологического или клеточного компонента или биологической системы, его терапевтическую цель, фармакологические данные, и т.д. Кроме того, данные могут включать любые данные о клиническом применении, включая, помимо прочего, клинические испытания или использование в клинической практике, например, в случаях с доступными на рынке

20 курсами лечения. Таким образом, способы могут при необходимости включать, в любом из примеров реализации, этап получения экспериментальных результатов для курса лечения и, при необходимости, хранения результатов. Затем осуществляется интеграция экспериментальных данных в способы и систему, согласно настоящему изобретению, в качестве входных данных. Данные о курсе лечения можно во множестве случаев

25 получить из научных публикаций, в том числе, с использованием средств поиска, таких как MedLine, Chemical Abstracts, Biosis Previews, и т.д., позволяющих выполнять поиск по большому числу научных журналов или рефератов, таких как Science, Nature, Proceedings of the National Academy of Sciences, и т.д., а также с использованием любых поисковых систем, считывающих и анализирующих публикации для получения из них

30 данных. Кроме того, источники данных включают любые общедоступные базы данных, закрытые базы данных, и патентованные данные, такие как конфиденциальные данные, разработанные в конкретной лаборатории и ограниченные в распространении. Данные для курса лечения могут в другом варианте (или дополнительно) включать выходные данные физиопатологической модели или формальной терапевтической модели. Таким

35 образом, способы могут дополнительно включать, в любом из примеров реализации, этап моделирования курса лечения физиопатологической модели или формальной терапевтической модели (т.е. запуск модели) и, при необходимости, хранение результатов.

При включении данных о клиническом применении из физиопатологической модели

40 или формальной терапевтической модели, данные обычно включают дескрипторы одного или нескольких пациентов, прошедших курс лечения, а также результат (например, медицинский результат, случаи возникновения интересующего события) лечения индивидуума или индивидуумов. При использовании данных о клиническом применении, пациенты предпочтительно представляют собой реальных пациентов. При

45 условии, что данные являются выходными данными физиопатологической модели или формальной терапевтической модели, пациенты представляют собой моделируемых пациентов, предпочтительно, в качестве модели заболевания.

Моделируемый курс лечения обычно включает курс лечения, для которого доступны

только (или в основном) данные, полученные в результате моделирования, и не включены, например, экспериментальные данные или данные клинических тестов. Моделируемый курс лечения может быть представлен в виде изменения интересующей биологической цели; изменение может отображать терапевтическую цель моделируемого курса лечения или косвенный эффект, полученный в результате моделируемого курса лечения. Этап изменения биологических целей описан в главе "Физиопатологическая модель". Физиопатологическая модель предоставляет данные о курсе лечения, которые можно использовать для выведения модели эффекта для курса лечения.

Дескрипторы пациентов предпочтительно включают: (а) переменную или переменные (Y), соотнесенные с вероятностью совершения интересующего результата (события) (называемого "фактором риска"), которые включены в риск при отсутствии курса лечения (Rc), и/или (b) переменную или переменные (X), соотнесенные с интенсивностью эффекта, которые не включены в Rc.

Переменная или переменные (X), соотнесенные с интенсивностью эффекта, могут, при необходимости, взаимодействовать с признаками лечения (например, масса тела модулирует объем распределения лекарственного средства. Примеры переменной или переменных (X), соотнесенных с интенсивностью эффекта, включают индекс массы тела, деятельность энзимов, артериальное давление, один или несколько генных аллелей, любой уровень содержания биологического компонента в состоянии покоя и/или после стимулирования (например, в результате приема пищи, введения лекарственного средства, или деятельности другого модулятора, и т.д.), или любой поведенческий компонент или компонент среды. Примеры переменной или переменных (Y), соотнесенных с вероятностью совершения интересующего результата, включают уровень холестерина в крови, артериальное давление, возраст, пол, поведенческие компоненты и компоненты среды, например, курение или историю курения, физическую нагрузку, и т.д.

В одном из примеров реализации, дескриптор пациента представляет собой биомаркер. В данном из примеров реализации из примеров реализации, биомаркер может представлять собой дескриптор пациента (например, X и/или Y), который может быть обнаружен или измерен, или сигнал, полученный от дескриптора пациента, который может быть обнаружен или измерен *in vivo* или *in vitro*. Такие биомаркеры могут быть прогностическими параметрами степени эффекта в результате проведения курса лечения при их выведении из X и Y, или прогностическими параметрами заболевания (например, состояния заболевания, прогрессирования, степени тяжести, и т.д.) при их выведении только из Y. В одном примере, дескриптор пациента представляет собой биомаркер, распознанный в соответствии со способом, раскрытым в разделе 1.1.1 (Распознавание новых биомаркеров заболевания).

Необходимо понимать, что способы и системы, согласно настоящему изобретению, могут быть использованы для моделирования любых медицинских продуктов и в целом любого курса лечения. Примеры лекарственных средств, используемых в курсах лечения включают, например, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, 5-аминосалицилаты, антагонисты рецепторов 5HT₃, адамантановые противовирусные средства, кортикостероиды надпочечников, ингибиторы кортикостероидов надпочечников, адренергические бронходилататоры, агенты, используемые при приступах гипертонии, средства для лечения легочной гипертензии, антагонисты рецепторов альдостерона, алкилирующие агенты, антагонисты альфа-адренорецепторов, ингибиторы альфа-глюкозидазы, нетрадиционные лекарственные средства, амебоциды, аминокликозиды, аминопенициллины, аминосалицилаты, аналоги амилина, комбинированные

лечения алкогольной зависимости, эхинокандины, ингибиторы рецепторов
 эпидермального фактора роста, антагонисты эстрогеновых рецепторов, эстрогены,
 отхаркивающие средства, ингибиторы фактора Ха, антиконвульсанты-производные
 жирных кислот, производные фибровой кислоты, цефалоспорины первого поколения,
 5 цефалоспорины четвертого поколения, средства от функциональных расстройств
 кишечника, солюбилизирующие желчные камни агенты, аналоги гамма-аминомасляной
 кислоты, ингибиторы обратного захвата гамма-аминомасляной кислоты, ингибиторы
 трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты, желудочно-кишечные средства,
 10 анестетики общего действия, агенты мочеполового тракта, стимуляторы ЖКТ,
 глюкокортикоиды, агенты, увеличивающие уровень глюкозы, гликопептидные
 антибиотики, гликопротеиновые ингибиторы тромбоцитов, глицилциклины,
 гонадотропин-высвобождающие гормоны, антагонисты гонадотропин-
 высвобождающих гормонов, гонадотропины, антиаритмические средства групп I, II,
 III, IV или V, блокаторы рецепторов гормона роста, гормоны роста, агенты ликвидации
 15 хеликобактер пилори, антагонисты H₂, мобилизаторы гематопозитических стволовых
 клеток, антагонисты гепарина, гепарины, ингибиторы рецептора эпидермального
 фактора роста человека, растительные средства, ингибиторы гистондеацетилазы,
 гормонозаместительную терапию, гормоны, противоопухолевые средства-гормоны,
 гидантоиновые антиконвульсанты, запрещенные средства, иммуноглобулины,
 20 иммунологические агенты, иммунодепрессанты, средства от импотенции, биопрепараты
 для *in vivo* диагностики, миметики инкретина, ингаляционные противомикробные
 средства, ингаляционные кортикостероиды, инотропные агенты, инсулин,
 инсулиноподобный фактор роста, ингибитор переноса цепи интегразой, интерфероны,
 вводимые внутривенно питательные вещества, йодированные контрастные вещества,
 25 ионные йодированные контрастные вещества, продукты железа, кетолиды, слабительные
 средства, лепростатические средства, лейкотриеновые модификаторы, производные
 линкомицина, липогликопептиды, местные инъекционные анестетики, петлевые
 диуретики, легочные сурфактанты, лимфатические красители, лизосомальные ферменты,
 производные макролидов, макролиды, контрастные вещества для магнитно-резонансной
 30 томографии, стабилизаторы тучных клеток, медицинские газы, меглитиниды,
 метаболические агенты, метилксантины, минералокортикоиды, минералы и электролиты,
 различные агенты, различные анальгетические вещества, различные антибиотики,
 различные антиконвульсанты, различные антидепрессанты, различные
 противодиабетические средства, различные противорвотные средства, различные
 35 противогрибковые средства, различные антигиперлипидемические средства, различные
 противомаларийные средства, различные противоопухолевые средства, различные
 средства против болезни Паркинсона, различные нейролептические средства, различные
 противотуберкулезные средства, различные противовирусные средства, различные
 анксиолитики, успокаивающие и снотворные средства, различные биопрепараты,
 40 различные ингибиторы резорбции костей, различные сердечно-сосудистые средства,
 различные агенты центральной нервной системы, различные модификаторы
 свертываемости крови, различные диуретики, различные агенты мочеполового тракта,
 различные желудочно-кишечные средства, различные гормоны, различные
 метаболические агенты, различные офтальмологические агенты, различные ушные
 45 агенты, различные респираторные агенты, различные половые гормоны, различные
 местнодействующие средства, различные неклассифицированные средства, различные
 вагинальные средства, ингибиторы митоза, ингибиторы моноаминоксидазы,
 моноклональные антитела, средства для ротовой полости и горла, ингибиторы мишени

рапамицина в клетках, ингибиторы киназы мишени рапамицина в клетках,
 муколитические средства, ингибиторы мультикиназы, миорелаксанты, средства,
 расширяющее зрачок, наркотические анальгетические комбинации, наркотические
 анальгетики, назальные антибактериальные средства, назальные противогистаминные
 5 и противозастойные средства, назальные смазывающие и промывающие средства,
 назальные средства, назальные стероиды, естественные пенициллины, ингибиторы
 нейраминидазы, нервно-мышечные блокаторы, цефалоспорины нового поколения,
 производные никотиновой кислоты, нитраты, ненуклеозидные ингибиторы обратной
 10 транскриптазы (ННИОТ), некардиоселективные бета-блокаторы, неиодированные
 контрастные вещества, неионные иодированные контрастные вещества, не производные
 сульфонилмочевины, нестероидные противовоспалительные агенты, ингибиторы
 обратного захвата норэпинефрина, ингибиторы обратного захвата норэпинефрина-
 допамина, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нутрицевтические
 15 средства, питательные вещества, офтальмологические анестетики, офтальмологические
 противомикробные средства, офтальмологические противовоспалительные агенты,
 офтальмологические противогистаминные и противозастойные средства,
 офтальмологические диагностические средства, офтальмологические
 противоглаукомные средства, офтальмологические смазывающие и промывающие
 20 средства, офтальмологические средства, офтальмологические стероиды,
 офтальмологические стероиды с противомикробными средствами,
 офтальмологические хирургические агенты, пероральные пищевые добавки,
 пероральные анестетики, пероральные противомикробные средства, ушные средства,
 ушные стероиды, ушные стероиды с противомикробными средствами,
 оксазолидиндионовые антиконвульсанты, паратиреоидный гормон и его аналоги,
 25 устойчивые к пенициллиназе пенициллины, пенициллины, антагонисты периферических
 опиоидных рецепторов, периферические вазодилататоры, средства против ожирения
 периферического действия, противорвотные фенотиазины, фенотиазиновые
 нейрорегуляторы, фенилпиперазиновые антидепрессанты, плазмозамениватели,
 ингибиторы агрегации тромбоцитов, стимуляторы тромбоцитов, полиены,
 30 калийсберегающие диуретики, пробиотики, модуляторы рецепторов прогестерона,
 прогестины, ингибиторы пролактина, антагонисты простагландина D2, ингибиторы
 протеазы, ингибиторы протонного насоса, псоралены, психотерапевтические средства,
 психотерапевтические комбинации, пуриновые нуклеозиды, пирролидиновые
 антиконвульсанты, хинолоны, радиоcontrastные агенты, радиологические
 35 вспомогательные средства, радиологические агенты, радиологические конъюгирующие
 агенты, радиофармацевтические средства, ингибиторы лиганда рецептора активатора
 фактора транскрипции каппа, рекомбинантные человеческие эритропоэтины,
 ингибиторы ренина, респираторные агенты, респираторные ингаляционные продукты,
 производные рифамицина, салицилаты, склерозирующие агенты, цефалоспорины
 40 второго поколения, избирательные модуляторы рецепторов эстрогена, избирательные
 ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина-
 норэпинефрина, серотонинергические нервно-кишечные модуляторы, комбинации
 половых гормонов, половые гормоны, комбинации релаксантов скелетных мышц,
 релаксанты скелетных мышц, средства для отказа от курения, соматостатин и аналоги
 45 соматостатина, спермициды, статины, стерильные растворы для промывания,
 производные стрептомицетов, сукцинимидные антиконвульсанты, сульфонамиды,
 производные сульфонилмочевины, синтетические стимуляторы овуляции,
 четырехциклические антидепрессанты, тетрациклины, терапевтические

радиофармацевтические средства, тиазидные диуретики, тиазолидиндионы, тиоксантены, цефалоспорины третьего поколения, ингибиторы тромбина, тромболитические средства, средства щитовидной железы, токолитические средства, местнодействующие средства против сыпи, местнодействующие средства, местнодействующие анестетики,

5 местнодействующие противомикробные средства, местнодействующие антибиотики, местнодействующие противогрибковые средства, местнодействующие противогистаминные средства, местнодействующие антипсориазные средства, местнодействующие противовирусные средства, местнодействующие вяжущие средства, местнодействующие средства обработки ран, местнодействующие депигментирующие
10 средства, местнодействующие смягчающие средства, местнодействующие кератолитические средства, местнодействующие стероиды, местнодействующие стероиды с противомикробными средствами, анатоксины, триазиновые антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, трехфункциональные моноклональные антитела, ингибиторы фактора некроза опухолей, ингибиторы тирозинкиназы, ультразвуковые
15 контрастные средства, комбинации для верхних дыхательных путей, мочевинные антиконвульсанты, урологические противомикробные средства, урологические спазмолитические средства, модификаторы уровня pH мочи, утеротонические средства, вакцины, комбинации вакцин, вагинальные противомикробные средства, вагинальные средства, вазодилататоры, антагонисты вазопрессина, сосудосуживающие факторы,
20 ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и рецептора фактора роста эндотелия сосудов, вирусные вакцины, средства, улучшающие скольжение суставных поверхностей, комбинации витаминов и минералов, и витамины.

1.1.1 Распознавание новых биомаркеров заболевания (X, Y) В некоторых примерах реализации, обеспечен необязательный этап распознавания биомаркеров для их
25 последующего использования в системах и способах, раскрытых в настоящем описании. В других примерах реализации, способы распознавания биомаркеров могут быть использованы отдельно от систем и способов, раскрытых в настоящем описании. Биомаркеры могут быть прогностическими параметрами заболевания (например, состояния заболевания, его прогрессирования, степени тяжести, и т.д.), при их выведении
30 из переменных X, Y. Несмотря на то, что многие подобные биомаркеры, а также их корреляция с заболеванием, и тем самым, риск при отсутствии курса лечения (Rc) могут быть известны из уровня техники, распознавание новых биомаркеров, для которых не выведено корреляции с интересующим состоянием заболевания, может быть полезным.

Согласно одному из вариантов, обеспечен способ распознавания подобных
35 биомаркеров, которые затем могут быть использованы в качестве переменных X в способах изобретения. Таким образом, биомаркеры и способы их распознавания особенно хорошо приспособлены для

использования в более широких способах изобретения, в которых использованы дескрипторы пациентов (в частности, дескрипторы X).

40 В данном способе использована физиопатологическая модель, описанная в разделе 1.2, для оценки корреляции между компонентами физиопатологической модели и состоянием заболевания. Физиопатологическая модель содержит компоненты и/или взаимосвязи между компонентами, причем компоненты или взаимосвязи отражают дескрипторы пациентов (в частности, дескрипторы X, а также дескрипторы Y), и тем
45 самым, дескрипторы представляют собой потенциальные биомаркеры. Выполнение физиопатологической модели происходит для обнаружения комбинаций различных компонентов в векторе (Y), для получения факторов риска и других дескрипторов X, или для обнаружения комбинации различных значений нескольких компонентов в

векторах (Y , X) для получения факторов риска и других связанных с заболеванием компонентов X . Выполнение физиопатологической модели позволяет вычислить риск (вероятность возникновения) интересующего события для каждой комбинации значений компонентов, и вырабатывать ряд выходных данных на основе вычисления.

- 5 Интересующее событие может представлять собой любой подходящий параметр, такой как показатель состояния заболевания, его прогрессирования, степени тяжести, и т.д. Затем, результаты можно оценить с использованием статистических способов для распознавания биомаркеров, коррелирующих с интересующим состоянием заболевания. В этом случае, биомаркеры будут представлять собой компоненты физиопатологической
- 10 модели; предпочтительно, биомаркеры также будут соответствовать дескрипторам пациентов, которые можно обнаружить или измерить *in vivo* или *in vitro*.

- Таким образом, согласно одному из вариантов, изобретение обеспечивает способ распознавания биомаркера заболевания, включающий: (а) выполнение физиопатологической модели, содержащей один или несколько компонентов или
- 15 взаимосвязей между компонентами физиопатологической модели, причем компоненты или взаимосвязи между компонентами представляют собой потенциальные биомаркеры, и причем физиопатологическая модель вырабатывает подобие интересующего события для каждого потенциального биомаркера или комбинации биомаркеров (или значений, присвоенных каждому потенциальному биомаркеру); и (b) распознавание биомаркера
- 20 или комбинации биомаркеров, коррелированных с увеличенной или уменьшенной вероятностью возникновения интересующего события, причем коррелированный биомаркер или комбинация биомаркеров определены в качестве биомаркера заболевания (например, состояния заболевания, его прогрессирования или степени тяжести). Кроме того, при необходимости способ включает вычисление эффекта от курса лечения
- 25 системой обработки результата, причем биомаркер включен в вектор характеристик индивидуумов, включенный в риск при отсутствии курса лечения (R_c) (переменная (Y)).

1.1.2 Функция эффекта

- Данные о курсе лечения (например, данные или дескрипторы курса лечения) могут быть введены вместе с моделью эффекта для конкретного курса лечения или без нее.
- 30 В одном из примеров реализации, входные данные включают модель эффекта; в этом случае данные о курсе лечения, дополняющие модель эффекта, могут быть минимальными, например, минимально необходимыми данными в дополнение к модели эффекта может быть дескриптор курса лечения. В другом из примеров реализации, вводят данные о курсе лечения, а модель эффекта получают путем выведения модели
- 35 эффекта на основе данных о каждом курсе лечения. В последнем из примеров реализации, данные о курсе лечения обычно включают клинические данные выведенные из физиопатологической модели или формальной терапевтической модели. Данные о курсе лечения могут быть предоставлены любым подходящим способом, например, путем ввода посредством устройства ввода, или путем получения входных данных из
- 40 базы данных. При необходимости система, согласно настоящему изобретению, содержит базу данных, содержащую один или несколько курсов лечения и данные о каждом курсе лечения, причем данные включают модель эффекта и/или данные, имеющие отношение к терапевтической цели лечения, экспериментальным результатам *in vitro* и *in vivo*, или результатам клинического применения. Предпочтительно, данные включают переменные
- 45 (например, X , Y); например, результаты клинического применения включены, для пациентов, прошедших курс лечения T , результат (например, возникновение интересующего события) и дескрипторы пациентов (X) и (Y), описывающие характеристики пациентов, причем дескрипторы пациентов (X) и (Y) представляют

собой переменные, выведенные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа.

Модель эффекта выражает эффект от курса лечения в виде фактов возникновения интересующего события. Ожидаемый эффект лечения обычно представляет собой
 5 уменьшение риска возникновения неблагоприятного или нежелательного интересующего события или событий (например, летального исхода и/или заболеваемости, подверженности факторам, или любого параметра, указывающего на них), которые, например, могут быть вызваны заболеванием. В случае со стенокардией, например, может быть желательно снизить вероятность возникновения боли в груди. В данном
 10 примере использована модель эффекта, в которой R_c представляет собой частоту клинического события (боли в груди) у индивидуумов при непрохождении ими курса лечения T . У тех же самых индивидуумов, проходящих курс лечения, частота выражена в качестве R_t за идентичный промежуток времени. Отношение двух показателей частоты зависит от курса лечения, заболевания, и терапевтической цели, другими словами,
 15 интересующее "событие" (обычно, клинический критерий) выбрано из соображений эффективности, например, боль в груди, скоропостижная смерть, и инфаркт миокарда в случае с сердечно-сосудистым заболеванием.

Интересующее событие может представлять собой любое необходимое обнаружимое событие, включая, помимо прочего, любые обнаружимые в клинических условиях
 20 феномены, любой измеримый показатель (например, биомаркер), или основополагающий биологический механизм, вызывающий обнаружимый в клинических условиях процесс. Событие может быть просто возникновением или отсутствием возникновения клинического события (например, инсульта, смерти, и т.д.) или достижением любого количественного или качественного порога (например, роста
 25 опухоли, прогрессирования или ремиссии, объема опухоли, образования новой опухоли, уровня содержания биомаркера или биологического компонента, при необходимости, в ткани или в кровотоке, уровня $gADC_w$, экспрессии генов, уровня гормонов, результатов по шкале оценки качества жизни, и т.д.).

Форма взаимоотношения между R_t и R_c выражена следующим уравнением:

$$30 \quad R_t = f(R_c, T, x),$$

где T указывает на зависимость от курса лечения, а X представляет собой вектор характеристик индивидуумов, коррелирующих с R_t , за исключением характеристик, имеющих отношение к R_c . X может представлять собой переменные, выведенные на
 35 основе показателей фенотипа или генотипа. Некоторые из переменных могут быть изменены под действием окружающей среды индивидуумов. Из отношения выводим:

$R_c R_t = g(R_c, T, X)$. Данная функция отражает абсолютный эффект, то есть, ожидаемую
 40 выгоду от T для пациента (R_c, X).

Способы, используемые для выведения, для курса лечения T , модели эффекта на основе данных о курсе лечения, зависят от полученных данных о курсе лечения. В
 40 целом, модель эффекта может быть выведена путем применения одного или нескольких регрессионных методов для обработки доступных данных, включая, помимо прочего, общие линейные и нелинейные регрессии, логистическую и пуассоновскую регрессию, контролируемые алгоритмы машинного осмысления (например, нейронные сети, машины опорных векторов) и другие методы (моделирование поверхности отклика,
 45 многомерные адаптивные регрессионные сплайны).

1. Выведение модели эффекта на основе клинических данных

В одном из примеров реализации, примерами которому служат некоторые способы исследования взаимозаменяемости или способы персонализированной медицины, курсу

лечения присвоены данные, полученные в результате клинического применения курса лечения. В данном примере реализации, эффект от курса лечения для прошедших его индивидуумов (например, в отношении возникновения интересующего события) можно сравнивать с показателями для индивидуумов, не прошедших курс лечения; доступны
 5 данные клинических испытаний (например, дескрипторы пациентов и медицинский результат для каждого индивидуума), а приемы регрессии использованы для приблизительной оценки модели эффекта курса лечения, т.е. функции $R_c - R_t = f(R_c, X)$, описывающей эффект для каждого индивидуума в группе.

2. Выведение модели эффекта на основе физиопатологической модели

10 В одном из примеров реализации, пример которого представляет собой способ оценки цели, эффект от курса лечения смоделирован посредством физиопатологической модели. В этом случае, данные о курсе лечения включают данные о вероятности возникновения интересующего события. Примеры включают изменение биологической цели в физиопатологической модели, где изменение отражает курс лечения, который вызвал
 15 бы подобное изменение. В данном из примеров реализации, в котором необходима оценка биологической цели, эффекты неизменной физиопатологической модели (например, в отношении возникновения интересующего события), представляющие первое биологическое состояние (например, состояние заболевания) можно сравнить с эффектами измененной физиопатологической модели, содержащей изменение,
 20 предпочтительно, в каждом случае для реальной или виртуальной группы индивидуумов, с учетом переменной или переменных. Затем к двумерному набору данных для риска при отсутствии курса лечения (R_c) и эффекта от курса лечения (R_t) могут быть применены приемы регрессии для приблизительной оценки модели эффекта курса лечения, т.е. функции $R_c - R_t = f(R_c, X)$, описывающей эффект для каждого индивидуума.
 25 В упрощенном случае, модель эффекта можно получить путем математического решения ряда уравнений, описывающих физиопатологическую модель. Полученный в результате эффект, таким образом, описывает прогнозированный эффект в результате изменения биологической цели, что позволяет оценить физиологическую роль и терапевтический потенциал биологической цели.

3. Выведение модели эффекта на основе формальной терапевтической модели

30 В другом примере реализации, пример которого представляет собой способ мониторинга развития, вводят данные для курса лечения, для которого доступны или смоделированы фармакологические данные. В данном примере реализации, вводят фармакологические данные и моделируют курс лечения в формальной терапевтической
 35 модели, содержащей фармакологическую модель, патофизиологическую модель, и переменную или переменные. Результат физиопатологической модели (например, в отношении возникновения интересующего события) при отсутствии лечения можно сравнивать с эффектами физиопатологической модели, измененными в результате прохождения курса лечения; затем к двумерному набору данных для риска при
 40 отсутствии курса лечения (R_c) и эффекта от курса лечения (R_t) могут быть применены приемы регрессии для приблизительной оценки модели эффекта курса лечения, т.е. функции $R_c - R_t = f(R_c, X)$, описывающей эффект для каждого индивидуума в группе.

Нужно понимать, что при необходимости на любом этапе использования способа или системы, содержащих формальную терапевтическую модель, может быть выполнен
 45 этап обеспечения клинических данных и использования данных для модификации формальной терапевтической модели. Этап выполняет функцию подтверждения и увеличения точности формальной терапевтической модели путем сравнения результатов, что позволяет извлечь преимущество из результатов формальной терапевтической

модели, полученных из клинических данных. Этап может включать сравнение модели эффекта, вычисленной на основе формальной терапевтической модели, с моделью эффекта, выведенной на основе клинических данных. Сравнение учитывает формулы и имеющиеся переменные. Любое несоответствие может быть изучено. Модель эффекта, вычисленная на основе формальной терапевтической модели, обычно представляет собой более реалистичную модель, чем модель эффекта, вычисленная на основе клинических данных. Упор при сравнении сделан на переменные, включенные в модель эффекта, выведенную из клинических данных, но не присутствующие в модели эффекта, выведенной из формальной терапевтической модели, или наоборот. Переменные затем внесены в модель, в которой они не присутствовали, и включены или сохранены в формальной терапевтической модели при достижении ими увеличенной точности показателя эффекта для индивидуума или группы, и/или в случае представления переменными значительной биологической важности.

1.2 Физиопатологическая модель

В некоторых примерах реализации, таких как способы оценки целей, мониторинга развития, исследования взаимозаменяемости и персонализированной медицины, использована физиопатологическая модель.

Физиопатологическая модель предпочтительно содержит все или соответствующим образом выбранную часть доступных знаний о биологическом механизме, вызывающем заболевание, и модель содержит обнаружимый в клинических условиях результат в качестве выходных данных. Физиопатологическая модель может представлять собой модель, содержащую ряд логических форм с различными математическими, логическими, числовыми и/или компьютерными средствами, представляющими логические формы, используемые для описания динамического поведения состояния заболевания, или без средств. Физиопатологическая модель предпочтительно представляет собой модель заболевания. Процессы, представленные в физиопатологической модели, могут включать любые обнаружимые в клинических условиях феномены или основополагающий биологический механизм, вызывающий обнаружимый в клинических условиях процесс, вне зависимости от возможности легко измерить сам биологический механизм в клинических условиях. Неограничивающие примеры процессов включают любой биологический процесс; связывание средства с рецептором (например, константу связывания); катализ конкретной химической реакции, например, ферментативной реакции (включая, например, скорость подобной реакции); синтез или распад клеточного компонента, такого как молекула или молекулярный комплекс (включая, например, скорость подобного синтеза или распада); модификацию клеточного компонента, такую как фосфорилирование или гликозилирование белка (включая, например, скорость подобного фосфорилирования или гликозилирования); пролиферацию, активацию, перемещение или миграцию, или гибель клеток; ток любой молекулы (например, ионов, воды, любой реакционноспособной молекулы, белков, и т.д.) и т.п.

Блоки 101a-101d по фиг. 2 показывают физиопатологическую модель, отображающую биологическую систему, включая сеть качественных и/или количественных взаимодействий, связывающих биологические и клеточные компоненты, описывающие биологический процесс, ткань, органы и/или компоненты организма.

Физиопатологическая модель связана с индивидуальными параметрами и/или переменными, а также с факторами риска. Факторы риска (Y) суммированы в R_c, риске интересующего результата (например, частоты нежелательного события, связанного со здоровьем пациента). Помимо Y, индивидуальные параметры/переменные представлены величиной X, где X представляет собой вектор межиндивидуальной

вариабельности. Таким образом, X отражает характеристики индивидуумов, отличные от характеристик, включенных в R_c, причем X, аналогично Y, может представлять собой переменные, выведенные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа.

5 Физиопатологическая модель обычно содержит механистическую модель. Физиопатологическая модель может в другом варианте (или дополнительно) содержать эмпирическую модель и/или феноменологическую модель. Примеры физиопатологических моделей включают модели, описывающие биологические процессы, а также феноменологические модели, описывающие взаимодействия между
10 биологическими системами, не описывая при этом основополагающие биологические процессы.

Необходимо понимать, что физиопатологическая модель может (однако не обязана) моделировать весь организм человека или систему, включающую несколько органов, и может моделировать по меньшей мере один физиологический процесс, такой как этап
15 или несколько этапов, включенных в процесс заболевания. В зависимости от области применения, физиологическая модель может, например, моделировать одну или несколько групп клеток, тканей, один или несколько органов, и т.д., при условии, что моделирование позволяет прогнозировать риск возникновения события.

Биологические процессы, представленные в физиопатологической модели, могут
20 включать, например, сигнальные и управляющие пути. Биологические компоненты подобных путей включают, например, первичные или промежуточные сигнальные молекулы, а также белки, участвующие в сигнальных или управляющих каскадах, обычно характерных для путей. В случае сигнальных путей, связывание сигнальной молекулы с рецептором может напрямую влиять на число промежуточных сигнальных
25 молекул, а также может косвенно влиять на степень фосфорилирования (или иной модификации) белков пути. Связывание сигнальных молекул может влиять на деятельность белков клетки путем, например, воздействия на транскрипционное поведение клетки. Белки клетки зачастую представляют собой важные эффекторы клеточных событий, запускаемых посредством сигнала. Управляющие пути, такие как
30 пути, регулирующие время и управляющие возникновением клеточных циклов, имеют общие черты с сигнальными путями. На управляющих путях, многочисленные и зачастую текущие клеточные события скоординированы по времени, зачастую с управлением обратной связи, для достижения результата, такого как, например, деление клетки с хромосомным расщеплением. Координация по времени представляет собой
35 следствие работы управляющих путей, которые зачастую опосредованы взаимным воздействием белков на степень модификации или активации (например, фосфорилирования) друг друга. Другие управляющие пути могут включать пути, направленные на поддержание оптимального уровня клеточных метаболитов в условиях изменчивой среды.

40 Физиопатологическая модель может представлять собой математическую модель, отображающую ряд биологических процессов физиологической системы, используя набор математических зависимостей. Например, модель может отображать первый биологический процесс посредством первой математической зависимости, и отображать второй биологический процесс посредством второй математической зависимости.
45 Математическая зависимость обычно включает одну или несколько переменных, поведение (например, временная эволюция) которых может быть смоделировано моделью. Точнее, математические зависимости модели могут задавать взаимодействия между переменными, причем переменные могут отображать уровень содержания или

деятельность различных биологических компонентов физиологической системы, а также уровень содержания или деятельность комбинаций или совокупных выражений различных биологических компонентов. Модель обычно содержит набор параметров, влияющих на поведение включенных в модель переменных. Например, параметры

5 отображают изначальные значения переменных, периоды полупревращения переменных, постоянные скорости, коэффициенты преобразования, и степени. Переменные обычно имеют диапазон значений вследствие вариабельности экспериментальных систем. Конкретные значения выбраны для сообщения компоненту и системе поведения, соответствующего известным ограничениям. Таким образом, поведение переменной

10 в модели со временем меняется. Компьютерная модель содержит ряд параметров в математических зависимостях. В одном из примеров реализации из примеров реализации, параметры использованы для отображения собственных характеристик (например, генетических факторов), а также внешних характеристик (например, факторов среды) биологической системы. Математические зависимости, используемые в модели, могут

15 включать, например, обычные дифференциальные уравнения, дифференциальные уравнения в частных производных, стохастические дифференциальные уравнения, дифференциально-алгебраические уравнения, разностные уравнения, клеточные автоматы, связанные отображения, уравнения булевых схем, непрерывные логических схемы, или комбинацию зависимостей.

20 Выполнение физиопатологической модели позволяет вычислить риск (вероятность возникновения) интересующего события и выработать ряд выходных данных на основе вычисления. Физиопатологическая модель предпочтительно присваивает риску переменные (X) и (Y), описывающие параметры модели, представляющие собой дескрипторы пациентов, причем при необходимости одна или несколько переменных

25 представляют собой биомаркеры, используемые в физиопатологической модели, причем переменные (X) и (Y) представляют собой переменные, выведенные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа. Выводимые данные затем могут быть использованы, например, для вывода модели эффекта для какого-либо изменения биологической цели.

30 В некоторых примерах реализации, таких как способы оценки биологической цели, может быть выполнен этап выбора интересующей биологической цели, согласно указанию над блоком 101b по фиг. 2. Этап может включать ввод, например, получение, ввод посредством устройства ввода, или иное указание одного или нескольких изменений биологической сети, причем изменение или изменения представлены в качестве

35 потенциального курса лечения T. Таким образом, указаны подлежащие оценке изменения, а затем вычислен терапевтический эффект от изменения биологической цели.

Предпочтительная физиопатологическая модель основана на дискурсивной модели, подробно описанной ниже.

40 1. Построение моделей: дискурсивные модели

Согласно одному из вариантов, использована дискурсивная модель. Дискурсивная модель представляет собой этап, выполняемый до построения вычислительной модели, которая, например, представляет собой модель, содержащую ряд дифференциальных уравнений. Преимущество такой модели состоит в ее пригодности для интеграции

45 различных уровней взаимодействий, включая биологические процессы на уровне биологических компонентов и процессы на уровне ткани и/или органа. Вследствие интеграции процессов на уровне ткани и органа, физиопатологическую модель можно использовать для прогнозирования риска возникновения интересующего клинического

события. Таким образом, дискурсивные физиопатологические модели могут учитывать процесс заболевания, т.е. они интегрируют более высокие уровни, включая физиологию. Заболевания действуют на нескольких уровнях организации сложного феномена, от генов до группы людей. Временные масштабы варьируются от наносекунд до нескольких десятилетий, в первом случае отмеряя химические взаимодействия, а во втором простираясь до клинических событий. В случае с хроническими заболеваниями, такими как рак или атеросклероз, последовательность событий на молекулярном, клеточном уровне, уровне ткани, и уровне целевого органа, длится десятилетиями до ее завершения смертью или инфарктом миокарда. Ввиду стремительно растущих объемов новых научных данных, модели должны быть выполнены достаточно гибкими для включения в них любых важных новых знаний.

Обычно моделирование заболеваний выполнено по трем осям: ось феномена или подсистем, ось времени, и ось интеграции. Первый этап построения дискурсивной физиопатологической модели представляет собой определение объекта моделирования и метода формирования точной формулы задачи или задач, что в свою очередь необходимо для обеспечения верного выбора, возникающего в ходе процесса построения. Дальнейшие шаги различны в зависимости от области исследования. Однако, обычно построение модели включает основные этапы, показанные в таблице 1, однако этапы необязательно выполнять в показанном порядке.

Таблица 1

Этап	Описание
1	Установление задачи
2	Формирование и организация многопрофильной группы
3	Установление связей с группами экспертов в области исследований <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
4	Выбор средства или средств управления знаниями
5	Сбор данных
6	Формирование дискурсивной модели
7	Формирование подсистем дискурсивной модели
8	Выбор между феноменологическим и механистическим подходами (возможно использование обоих подходов)
9	Нахождение математических решений
10	Моделирование подсистем дискурсивной модели (субмоделирование)
11	Организация вычислительных аппаратов
12	Написание числовых решений
13	Интегрирование субмоделей
14	Изучение корректности модели
15	Упрощение модели
16	Подтверждение верности модели
17	Использование модели: эксперименты " <i>in silico</i> "

Обычно i) моделирование биологических процессов может быть выполнено частями, с четко определенными входными данными и выходными данными для каждой части или субмодели, а также биомаркерами, которые можно использовать для подтверждения верности общей модели; ii) каждая часть может быть решена численно на отдельном от других уровне сложности; iii) в любой момент в ходе процесса моделирования, субмодель можно заменить более детализированной субмоделью (принцип "подставления").

Физиопатология системы требует сбора и анализа всех доступных свидетельств и данных до отбора данных, важных для данной модели. Неопределенность данных и основательность свидетельств взвешена и записана. Построение модели в физиопатологии основано на "базисе знаний", включающем элементы свидетельств,

считаемых достаточно обоснованными и важными для построения модели. Виды свидетельств, включаемых в модель, могут варьироваться от результатов экспериментов *in vitro* в области общей биологии, включая структурную биологию, до эпидемиологии, отобранных в случайном порядке клинических испытаний и клинических исследований, а также данных отображения. Экспериментальные данные получены из научной литературы, вкупе с условиями экспериментов, типами клеток и видами организмов; затем происходит сравнение данных, и исключение неверных данных. Вследствие многообразия экспериментальных условий и условий наблюдения, значения отдельного параметра могут варьироваться в некоторых пределах, а записи хранят в соответствии с вариабельностью и основательностью свидетельств. Данные обычно хранят в базах данных, включающих количественные, качественные и структурные данные вкупе с балльной оценкой, описывающей основательность свидетельств.

2. Разделение дискурсивной модели на субмодели

Дискурсивная модель обычно представляет собой текст и/или диаграмму, сводящую все компоненты заболевания и их взаимодействия, считаемые достаточно важными, и тем самым, объективными для процесса моделирования. Текст и/или диаграмма представляет собой основу для последующих этапов, показанных в таблице 1. Компоненты и их связи будут отображены в итоговой математической модели. Она представлена в виде текста, и суммирована в виде диаграммы и нескольких наборов правил. Дискурсивная модель доступна в виде нескольких вмещенных форм: на молекулярном уровне, на клеточном уровне, и т.д.

На этапах математического моделирования, обычно происходит интеграция значительного объема разнородных знаний и данных. Решение состоит в разделении дискурсивной модели путем определения независимых подсистем. Подсистемы охарактеризованы тем, что их можно изучать и моделировать независимо, в виде субмоделей, при этом не нарушая общей динамики системы. Например, при моделировании острого инсульта, апоптоз описан в качестве самостоятельного целостного процесса. Независимость подсистемы может быть описана посредством набора примерных правил: i) основополагающее биологический феномен имеет признанный специфический функциональный статус; ii) наличествуют четко выраженные сигналы, связывающие подсистему с другими подсистемами (входные данные/выходные данные подсистемы); iii) подсистема содержит по меньшей мере биомаркер, измеримый *in vitro* или *in vivo* (для подтверждения результатов моделирования). Например, апоптоз можно рассматривать в качестве подсистемы с относительно простыми входными/выходными сигналами, например, концентрацией кальция и запасом энергии в качестве входных данных, и потреблением энергии и, в конечном счете, гибелью клетки в качестве выходных данных.

3. Хронология и уровни организации

Подсистемы обладают еще двумя важными характеристиками: хронологическим компонентом и организационным уровнем. Молекулярный уровень представляет собой низший уровень, а уровень группы индивидуумов представляет собой высший уровень. Будучи важнейшими элементами дискурсивной модели в целом, подсистемы могут быть организованы в двух направлениях - по временной и организационной осям. Обе оси представляют собой признаки последовательности событий, т.е. хронологии и причинно-следственной связи. В качестве примера, недавно были предложены многоуровневые математические модели роста злокачественной опухоли или сосудистого события. Б. Рибба и др., (2006) *J Theor Biol.* 243:532-541 и М.А. Дронн и др., (2007) *Brain Res*; 1138: 231-42, включенные в настоящую заявку путем ссылки.

В настоящем описании приведен пример острого инсульта (см., например, фиг. 3 и 4). В данной модели, клетки сначала погибают вследствие некроза, вызванного клеточной эдемой, представляющей собой результат аномального ионного обмена, вызванного энергетическим голоданием. Затем клетки области полутени могут погибать вследствие завершённого процесса апоптоза. Однако апоптоз наступает позднее и может длиться несколько дней. Приведенные примеры показывают, что подсистемы могут быть связаны друг с другом причинно-следственными связями, и могут обладать различной хронологией. Все чаще исследователи признают, что механические свойства клеток и тканей представляют собой регулирующие факторы множества биологических процессов, от генной транскрипции до перестройки ткани. Эластичность клетки представляет собой ключевой параметр передачи механического сигнала, а жесткость внеклеточного матрикса регулирует адгезию и миграцию клеток. Известно, что механические силы среды влияют на множество функций клеток, таких как рост клетки, пролиферация, синтез белков, и экспрессия генов. Таким образом, математическое моделирование на уровне ткани предпочтительно позволит интегрировать различные подсистемы на разных уровнях организации, учитывающие, например, пролиферацию клеток или синтез белков при генном выражении. В некоторых примерах реализации, моделирование позволяет интегрировать, например, пролиферацию клетки, регулирующую на молекулярном и генетическом уровнях, а также макроскопические изменения при сжатии и деформации ткани.

4. Оценка параметров

Модель обычно представляет собой ряд уравнений и/или ряд правил, охарактеризованных алгебраическими или логическими функциями и параметрами. Выбор функций зависит от связей или взаимодействий между компонентами системы или элементами. Значения параметров определяют пространственное и временное поведение модели. Выбор и оценка параметров обычно происходят в соответствии с любым из трех различных способов или комбинаций способов: i) значения параметров получены из литературы, т.е. экспериментальные данные, из которых они были выведены, недоступны; ii) параметры откорректированы из набора экспериментальных данных посредством статистического метода (например, максимальной вероятности), что позволяет подобрать модель в соответствии с данными, и/или iii) значения параметров выбраны таким образом, что модель соответствует общим биохимическим, физиологическим или физико-химическим законам или ожидаемому поведению.

Процесс можно начать с экспериментального ряда значений параметров для каждого параметра в модели, после чего переходят к "целесообразному" ряду. Экспериментальный или опытный ряд взят напрямую из литературы. Он включает значения, полученные в сходных условиях проведения эксперимента, наиболее приближенных к условиям, для которых выполнена модель. Параметры можно считать "целесообразными" при демонстрации моделью физиологически важных ответов на стимулы, верного состояния покоя, и при сохранении значений параметров в вероятных диапазонах. Значения не обязаны быть "реальными" значениями, и могут быть присвоены в вероятном диапазоне в соответствии с качественными динамическими свойствами и свойствами покоя модели. Свойства получены на основе заранее установленных правил, включенных в дискурсивную модель, и взятых из базиса знаний. Следовательно, базис знаний содержит не только экспериментальные данные, однако также и качественное описание общего поведения.

Целесообразный ряд можно оценить с помощью вероятностных методов, или с помощью детерминированных методов. Вероятностные методы состоят в случайном

выборе ряда параметров и проверке возможности формирования верного макроскопического поведения, т.е. соответствия набору правил, представляющему качественные знания. При использовании детерминированных методов, сначала

5 выполнено формирование "расстояния", представляющего собой разность между вычисленным результатом и необходимым результатом, а затем предприняты попытки минимизировать расстояние. В отношении примера модели ионных каналов, показанной на фиг. 3, следует отметить, что имеются следующие основания для правил: i) имеется стабильный потенциал равновесия покоя; ii) короткий (1 мс) достаточно сильный пропускаемый ток приводит к возникновению потенциала действия. Два вышеуказанных
10 правила могут быть переведены в математические формулировки, и их достоверность может быть подтверждена посредством автоматической процедуры. При соответствии протестированного ряда правилам, происходит его сохранение. На завершающем этапе выполнения модели, протестировано несколько тысяч рядов параметров, из которых выбрано несколько десятков подходящих рядов, которые затем можно исследовать
15 более подробно путем добавления в правила более жестких критериев, например: i) потенциал действия выполнен для краткосрочного внешнего стимула; при более низком значении, потенциала действия возникать не должно, а при более высоком значении, происходит деполяризация клетки; ii) в случае с долгосрочными внешними стимулами, выполнено несколько потенциалов действия, или происходит многократный запуск.
20 Управление параметрами с неизвестными значениями происходит идентичным образом, т.е. их значения "заставляют" модель соответствовать правилам, описывающим поведение интересующих биологических систем.

5. Виды моделей

Для выполнения изобретения могут быть пригодны различные виды моделей.

25 Феноменологическую модель упростили до отображения огибающей кривой интересующего феномена. Например, апоптоз при остром инсульте, приведенный в модели по фиг. 3, может быть моделирован посредством любого математического уравнения, со временем растущего до максимума, затем выровненного, и в итоге уменьшенного до уровня исходной линии по истечении нескольких дней. Главным
30 преимуществом феноменологических моделей является их простота. С другой стороны, механистические модели направлены на включение и учет максимально возможного количества деталей системы. В раскрытых в настоящем описании примерах реализации настоящего изобретения, таких как оценка биологических целей, предпочтительно использование механистических моделей. Выбор между двумя альтернативными
35 моделями обычно зависит от следующих факторов: i) задача процесса моделирования; ii) наличие данных о системе; iii) выбранная стратегия. Вследствие принципа подставления, можно использовать феноменологическую модель для одной подсистемы, в то время как моделирование других подсистем выполнено механистически. При появлении впоследствии необходимости в детализации подсистемы, феноменологическая
40 субмодель заменена механистической субмоделью, обладающей идентичными входными и выходными данными.

1.3 Формальная терапевтическая модель

В некоторых примерах реализации изобретения, таких как некоторые способы оценки целей, мониторинга развития, исследования взаимозаменяемости и персонализированной
45 медицины, использована формальная терапевтическая модель.

Формальная терапевтическая модель содержит физиопатологическую модель и фармакологическую модель. Формальную терапевтическую модель можно выполнить путем соединения фармакокинетической модели (РК), фармакодинамической модели

(PD), и физиопатологической модели. При выполнении способов мониторинга развития (блок 106 с по фиг. 2), присвоенные данные РК и PD выступают в роли входных данных формальной терапевтической модели, и могут быть получены экспериментальным путем, используя курс лечения, развитие которого подвержено мониторингу (например, блок 111 по фиг. 2).

При выполнении способов оценки взаимозаменяемости клинических результатов (блок 106d по фиг. 2), данные РК и PD, обеспеченные в качестве входных данных формальной терапевтической модели, могут быть получены из научной или медицинской литературы, например, на основе данных, полученных в ходе более ранних исследований с использованием курса лечения, и сохраненных в базе данных (блок 111 по фиг. 2).

Пример фармакологической модели, показанный в блоках 102a и 102b по фиг. 2, содержит поэтапное вычисление, описывающее эффект лекарственного средства на физиопатологическую систему (например, на физиопатологическую модель), и выполнено посредством одного или нескольких уравнений, основанных на общих научных знаниях в областях фармакологии и физиологии. Фармакологическая модель может содержать первую фармакокинетическую субмодель, вычисляющую уровень содержания средства в соответствующей ткани (C_t), и вторую фармакодинамическую субмодель, использующую C_t в качестве входных данных и описывающую эффект средства на один или несколько компонентов (например, биологических целей) физиопатологической модели. Кроме того, при необходимости фармакодинамическая субмодель может учитывать дополнительные факторы, способные изменить эффект средства на механизм заболевания и/или образование побочных эффектов; кроме того, при необходимости модель может учитывать один или несколько биомаркеров (IO), указывающих на изменение биологической системы или систем, вызванное средством.

Последняя функция или функции, описывающие эффект средства на механизм заболевания и/или образование побочных эффектов, обозначена в качестве z . Выполнение формальной терапевтической модели позволяет вычислить вероятность возникновения интересующего события и выработать ряд выходных данных на основе вычисления. Выводимые данные затем могут быть использованы, например, для выведения модели эффекта для какого-либо изменения биологической цели.

В примерных субмоделях РК и PD формальной терапевтической модели, показанной на фиг. 5, деятельность средства или любого вида лечения в организме может быть разделена на четыре подсистемы, каждая из которых может быть смоделирована отдельно. Уникальный ввод системы (входные данные) представлен назначением средства с количеством средства в дозе, интервалами приема средства, и суммарным количеством средства. Выходные данные представлены ожидаемым клиническим эффектом и побочным эффектом или эффектами. В каждой из подсистем выполнен один или несколько маркеров активности средства, которые могут быть использованы для определения: уровня содержания средства в соответствующей жидкости ($C(t)$) и промежуточного маркера (биомаркера) (IO(t) по фиг. 5). IO может быть выведен из биологического сигнала, способствующего эффекту средства на механизм заболевания и/или в механизме побочных эффектов. Однако, в реальной медицинской практике IO чаще коррелируют с клиническим результатом. Тем не менее, в процессе моделирования, показанном на фиг. 5, предположено, что IO описывает эффект средства на механизм заболевания, то есть, он представляет собой сигнал, способствующий способу действия средства. В подобном случае (и согласно приведенному далее описанию), IO(t) обозначен в качестве z . Каждая подсистема может быть смоделирована с использованием феноменологического подхода или механистического подхода. Раздельное

моделирование представляет собой пример последнего для фармакокинетической подсистемы (РК).

Таким образом, формальная терапевтическая модель связывает назначение средства "in silico" в необходимых дозах с конечным продуктом (эффектом на клинический результат), позволяя интегрировать в единую общую модель и вычислять количество средства, концентрацию средства в биологических жидкостях (чаще всего, в крови), а также биомаркер или биомаркеры фармакологической активности и клинический эффект после назначения средства.

Таким образом, каждая формальная терапевтическая модель может представлять собой каскад субмоделей, отнесенных к каждому этапу процесса, отслеживающий потенциальную активность средства до наступления промежуточного или итогового (например, клинического) обнаружимого эффекта (фиг. 6). Последовательность этапов и их содержание могут соответствовать схеме Венгта-Педерсена (П. Венгт-Педерсен и Н.Б. Моды (1992) J Pharm Sci; 81:925-34). В свою очередь, каждый этап может быть разбит на подэтапы. Каждый этап i , или подэтап ij , задан входными данными, выходными данными, математической субмоделью, связывающей входные данные с выходными данными, масштабными коэффициентами θ_i , а также единственным полиморфизмом, выраженным в качестве X_i . При условии, что этап состоит из подэтапов, число значений X равно числу подэтапов; они обозначены в качестве X_{ij} , где j означает подэтап. Выходные данные этапа $i-1$ представляют собой входные данные этапа i . Таким образом, в рамках данной упрощенной иллюстрации, процесс в интервалах этапов (например, между этапами) линеен, однако на самих этапах он нелинеен. При необходимости можно использовать более реалистичную модель, содержащую процессы обратной связи между двумя или более последовательными этапами, в результате чего общий процесс более не линеен. В качестве примера возможной структуры этапов, подробно разобран этап распределения средства (этап $i-2$). Входные данные от предыдущего этапа (абсорбции) представлен количеством средства, достигающим циркуляции системы, A . Выходные данные представлены средним уровнем содержания средства в крови между двумя приемами средства, C_{avg} . Соответствующая числовая субмодель представлена классическим

фармакокинетическим уравнением:
$$C_{avg} = \frac{A}{T \cdot (1 - e^{-\theta_{22} X_2^{-1}}) \cdot \theta_{21}}$$

где T - промежуток времени между приемами средства, а θ_{21} и θ_{22} - два параметра модели, последний из которых обозначает максимальное значение. Переменная пациента обозначена в качестве X_2 , и обозначает его возраст. В результате последнего этапа получено модифицированное значение z .

1.4 Моделируемая группа индивидуумов

В некоторых примерах реализации изобретения, таких как некоторые способы оценки целей, мониторинга развития, исследования взаимозаменяемости и персонализированной медицины, использована моделируемая группа индивидуумов.

Моделируемая группа индивидуумов, показанная в блоках 103a-103d на фиг. 2, представляет собой виртуальную группу, например, группу или набор виртуальных индивидуумов. Моделируемая группа индивидуумов может отображать или не отображать характеристики группы существующих субъектов, такой как интересующая клиническая группа. Таким образом, моделируемую группу индивидуумов можно называть виртуальной реалистичной группой, причем группа сформирована для

отображения реалистичного шаблона интересующей группы. Подобный шаблон может отображать, например, группу людей в конкретном географическом регионе или стране, обеспеченных медицинским страхованием, представляющих собой кандидатов на прохождение некоторого курса лечения, находящихся в конкретной возрастной группе, страдающих или подверженных конкретному заболеванию, и/или обладающих заданными физиологическими особенностями и/или анамнезом, и т.д.

Таким образом, виртуальная реалистичная группа обычно обладает статистическими свойствами или видами поведения (например, средними, срединными, вариабельными, динамическими, и т.д.), приблизительно соответствующими статистическим свойствам или видам поведения существующих субъектов. Каждому индивидууму в группе присвоены дескрипторы пациента, включающие индивидуальный параметр или параметры и/или переменную или переменные (X) и один или несколько факторов риска (Y), суммированных в R_c , риске возникновения события или результата (например, частоты возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента), причем параметр или параметры / переменная или переменные (X) представляют собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в R_c , а X и Y могут быть переменными, выведенными на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа. Переменные могут включать, например, возраст, пол, расу, любые измеримые или обнаружимые переменные, биомаркеры, данные об анамнезе, симптомы, степень тяжести заболевания, пройденные или текущие курсы лечения, и т.д. Примеры переменных сердечно-сосудистого заболевания включают значения обычных факторов риска, таких как систолическое (SBP) и диастолическое кровяное давление (DBP), общее содержание холестерина (TC) и содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C), диабет (DM), курение, вес, рост и содержание креатинина сыворотки крови. Дескрипторы пациентов в виртуальных группах также можно получать из переменных и параметров модели, и признаки могут представлять лишь косвенную биологическую важность или реальность. Все дескрипторы пациентов в виртуальной группе представляют собой потенциальные биомаркеры.

Виртуальная реалистичная группа может быть сформирована посредством данных, полученных из репрезентативных исследований, и статистических данных из источников демографических данных, с использованием нижеприведенной общей методологии, использованной для формирования нижеприведенной группы для исследования сердечнососудистого заболевания. Было использовано фиксированное количество виртуальных субъектов для воспроизведения структуры возраста и пола жителей Франции в возрастной группе, например, от 35 до 64 лет, на основе данных, полученных от Национального института статистики и экономических исследований Франции (INSEE). Каждый субъект в виртуальной группе был представлен переменной, обладающей индивидуальными мерами связанными признаками, такими как возраст, пол, и другие обычные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: систолическое (SBP) и диастолическое кровяное давление (DBP), общее содержание холестерина (TC) и содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C), диабет (DM), курение, вес, рост и содержание креатинина сыворотки крови. Входными данными для моделирований служили данные, суммированные в виде средних значений, стандартных отклонений и квантилей, классифицированные по возрастным группам и полу, вкуче с ковариационной матрицей для каждой классифицированной группы. Собранные данные относились к исходным характеристикам индивидуумов, не проходящих противодиабетических курсов лечения, курсов уменьшения холестерина, или

противогипертонических курсов лечения. Характеристики не независимы; например, хорошо известно, что показатели кровяного давления связаны с показателями диабета и общего уровня холестерина в одной и той же возрастной группе. После изучения нормальности первичных переменных и выполнения математических операций для их преобразования в нормальное распределение при необходимости, ковариаты были подогнаны под многомерное нормальное распределение (MND). Основанные на MND алгоритмы были использованы для выработки показателей SBP, DBP, TC, HDL-C, содержания глюкозы в крови, содержания креатинина сыворотки крови, веса и роста. Для присвоения случайного возраста каждому виртуальному субъекту в необходимом промежутке времени было использовано равномерное распределение.

Кроме того, в случаях невозможности получения переменных из данных исследований отображаемой группы индивидуумов, переменные можно приблизительно вывести из научных данных (например, научных публикаций). Например, в настоящем примере, гипертрофия левого желудочка, представляющая собой полезный фактор риска сердечнососудистых заболеваний в уравнениях риска, задана R-зубцами ЭКГ, связанными с аномалиями реполяризации. Вместо получения значения из исследований целевой группы (в данном случае, населения Франции), данные взяли из базы данных INDANA. Вероятность того, что субъект страдает от гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), определяемой по ЭКГ-критериям (ECG-LVH), была выражена в виде функции SBP, пола и возраста посредством логистической регрессии, а полученное уравнение использовали для приблизительного вычисления индивидуальной вероятности наличия ГЛЖ у моделируемых субъектов. Субъекты, имеющие случайные уровни содержания глюкозы в крови 1,26 г/л или выше, считались диабетиками. Поскольку курение не обеспечивает значительных корреляций с другими ковариатами, кроме возраста и пола, его моделировали посредством биномиального распределения, где вероятность того, что пациент является курильщиком, была представлена значением вероятности курения у исходных субъектов класса. Затем, переменные, ГЛЖ, диабет и курение были разделены пополам. Для обеспечения биологического правдоподобия значений ковариатов, были исключены моделированные индивидуумы с крайними значениями ковариатов, выходящими за пределы реального распределения.

Кроме того, моделируемые группы индивидуумов могут быть построены таким образом, что они включают абсолютно ложных индивидуумов или частично ложных индивидуумов. В подобном случае, дескрипторы пациентов X и Y заданы переменными и параметрами модели, распределение и ковариантность которых сформированы с использованием всех доступных знаний о вариабельности компонентов модели. В случае с абсолютно ложными индивидуумами, виртуальный индивидуум охарактеризован или не охарактеризован переменными, не отмеченными или не измеримыми у существующих индивидуумов. В случае с частично ложными индивидуумами, каждый индивидуум охарактеризован комбинацией ложных и измеренных переменных, некоторые из которых могут быть биомаркерами, распределение которых получено на основе существующих индивидуумов. Ложные переменные из ряда переменных и параметров в физиопатологической модели также могут быть потенциальными биомаркерами.

После построения виртуальной реалистичной группы можно протестировать состоятельность моделируемых индивидуумов на уровне группы индивидуумов. Например, в предыдущем примере прогнозируемую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний сравнили с заявленным статистическим показателем во Франции. Десятилетний прогноз риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания (CVD) был

вычислен для каждого моделируемого индивидуума. Десятилетний прогноз смертности был вычислен в качестве среднего риска в каждой группе по возрасту и полу по 100000 человек. Метод таблицы продолжительности жизни был использован для экстраполяции новейших доступных данных о смертности из национальных источников статистики для получения предполагаемого десятилетнего уровня смертности во Франции.

1.5 Deskрипторы пациентов для существующих индивидуумов В примерах реализации изобретения, относящихся к персонализированной медицине, вводят дескриптор или дескрипторы пациентов для существующих индивидуумов, согласно указанию в блоке 109 на фиг. 2. Дескриптор или дескрипторы пациентов могут включать любые индивидуальные параметры и/или переменные, описывающие индивидуума.

Индивидуальные параметры и/или переменные обычно включают один или несколько факторов риска (Y), а сами параметры/переменные представлены величиной X, причем X и Y могут быть переменными, выведенными на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа. Переменные могут включать, например, возраст, пол, расу, любые измеримые или обнаружимые переменные (например, биомаркеры), данные об анамнезе, симптомы, степень тяжести заболевания, пройденные или текущие курсы лечения, и т.д. Примеры переменных сердечно-сосудистого заболевания включают значения обычных факторов риска, таких как систолическое (SBP) и диастолическое кровяное давление (DBP), общее содержание холестерина (TC) и содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C), диабет (DM), курение, вес, рост и содержание креатинина сыворотки крови.

1.6 Необязательные компоненты хранения данных

Система, согласно настоящему изобретению, может при необходимости содержать любое количество компонентов хранения данных. Несмотря на то, что входные данные могут быть получены от устройства хранения данных и/или внешней (относительно системы) базы данных, или получены посредством устройства связи от любого другого подходящего источника, или введены посредством устройства ввода, необходимо понимать, что устройство хранения данных и/или базы данных, содержащие вводимые данные, могут также представлять собой часть системы, согласно настоящему изобретению. Устройство хранения данных и/или базы данных могут содержать, например, информационную базу данных, содержащую данные о научных экспериментах или публикации, базу данных развития, содержащую данные о научных экспериментах, касающихся средства (например, данные PK или PD), клинические базы данных, содержащие данные о клиническом применении курса лечения, и/или базу данных дескрипторов пациентов, содержащую данные о пациенте (например, переменные (X, Y) и любые другие данные). В одном из примеров реализации из примеров реализации, система содержит устройство хранения данных и/или базу данных, содержащую несколько курсов лечения (T), причем каждому курсу лечения (T) присвоена модель эффекта.

1.7 Вычисление эффекта от курса лечения

В зависимости от области применения изобретения, могут быть использованы различные способы для вычисления эффекта от курса лечения с использованием вышеуказанных входных данных лечения, входных данных индивидуума или группы индивидуумов, и модели эффекта. Вычисление эффекта от курса лечения в виде функции риска и X при отсутствии курса лечения включает использование модели эффекта для индивидуума или моделируемой группы индивидуумов. В зависимости от конкретной области применения, вычисление эффекта от курса лечения может включать (однако не требует) суммирование количества событий. Например, эффект от курса лечения

может быть выведен путем указания вероятности (R_t) возникновения или отсутствия возникновения интересующего события для индивидуума или каждого индивидуума в группе. В другом примере, например, при отображении эффекта от курса лечения пользователю в рамках способа персонализированной медицины, отображение может 5 включать графическое отображение, такое как график, на одной оси которого выражен R_t , а на другой оси - R_c . В других примерах реализации, количество событий, предотвращенных вследствие курса лечения, суммировано и отображено в числовом виде; подобные числовые показатели могут быть полезны для сравнения, например, для сравнения эффекта от изменения различных биологических целей, или для сравнения 10 эффекта от различных режимов курса лечения средством.

1. Вычисление BA_{tp}

В примерах реализации, связанных с персонализированной медициной, способ включает этап вычисления ожидаемого эффекта от лечения (BA_{tp}) для отдельно взятого пациента, показанный в блоке 105e на фиг. 2, путем использования модели эффекта 15 для введенных данных о пациенте. Из модели эффекта выводят функцию R_c - R_t , отражающую ожидаемый эффект для отдельно взятого пациента в результате прохождения курса лечения T , а $R_c=f(Y)$ и $R_t=g(R_c, X)$, Y и X представляют собой дескрипторы пациента, влияющие на любой из двух процессов или оба процесса - риск события, связанного с заболеванием, и интенсивность эффективности курса лечения. 20 Таким образом, R_c - $R_t=h(Y, X)$. Функция модели эффекта выведена из клинических данных (блок 110 на фиг. 2) или известна в результате использования формальной терапевтической модели курса лечения T для группы индивидуумов, к которой относится пациент, или для его виртуальной реалистичной группы (PVR) согласно указанию пунктиром над блоком 104d на фиг.2. Значения дескрипторов пациентов Y и X вводят 25 в функцию, что в свою очередь дает $BA_{tp}=R_c$ - R_t .

2. Вычисление NE_c

В некоторых примерах реализации изобретения, таких как некоторые способы оценки цели или мониторинга курса лечения, в котором использована неизменная физиопатологическая модель, способ может включать этап вычисления количества 30 контрольных интересующих событий в моделированной группе индивидуумов, не проходящих курс лечения, а количество событий называют контрольным количеством событий (NE_c). Блок 105a на фиг. 2 показывает NE_c . Этап вычисления NE_c использовано на основе неизменной физиопатологической модели. Соответствующее количество событий получено путем суммирования, для всей виртуальной группы, вероятности 35 возникновения события, и вычислено путем использования физиопатологической модели для каждого индивидуума в группе.

NE_c вычислено путем использования физиопатологической модели для каждого индивидуума в моделируемой группе индивидуумов для вычисления индивидуального риска возникновения нежелательного события (R_c), связанного со здоровьем, и 40 последующего суммирования значений для всех индивидуумов в группе, и кроме того, при необходимости включения и исходной группы, для получения количества событий, вызванных интересующим заболеванием, в группе индивидуумов. Доверительный интервал для NE_c получен путем выполнения выборки другой виртуальной группы, выполненной с учетом распределения дескрипторов пациентов. Для вычисления 45 доверительных интервалов NE_c можно сходным образом использовать и любой другой метод, учитывающий вариабельность модели и вариабельность параметров.

3. Вычисление NE_A

В некоторых примерах реализации изобретения, таких как некоторые способы оценки

цели, способ может включать этап вычисления количества событий, предотвращенных вследствие изменения биологической цели или целей, или другого интересующего компонента физиопатологической модели (NEA). Блок 105b на фиг. 2 показывает NEA.

NEA на фиг. 2 вычислено путем использования модели эффекта, связанной с изменением цели или комбинации целей, которая может быть выведена из физиопатологической модели, согласно вышеприведенному описанию, для моделируемой группы индивидуумов или другой группы индивидуумов подходящего характера, суммирования значений для всех индивидуумов в группе и при необходимости включения и исходной группы, для получения прогнозируемого числа предотвращенных событий с учетом изменения биологической цели или целей. То есть, данный этап позволяет производить вычисление числа событий, предотвращенных вследствие измененного интересующего процесса заболевания (вызванного изменением биологической цели) в группе. Доверительный интервал для NEA получен путем выполнения выборки другой виртуальной группы, выполненной с учетом распределения дескрипторов пациентов. Для вычисления доверительных интервалов NEA можно сходным образом использовать и любой другой метод, учитывающий вариабельность модели и вариабельность параметров.

4. Вычисление NEAt

В некоторых примерах реализации изобретения, таких как некоторые способы мониторинга развития или исследований взаимозаменяемости, способ может включать этап вычисления количества событий, предотвращенных вследствие интересующего курса лечения (NEAt). Блоки 105c и 105d на фиг. 2 показывают NEAt.

NEAt вычислено путем использования модели эффекта, связанной с курсом лечения (например, разрабатываемым средством), для моделируемой группы индивидуумов и суммирования значений для всех индивидуумов в группе для получения ожидаемого числа предотвращенных вследствие курса лечения событий. В некоторых примерах реализации, таких как некоторые способы мониторинга развития или исследования взаимозаменяемости, модель эффекта выводят из формальной терапевтической модели, согласно вышеприведенному описанию. В других примерах реализации, таких как исследования взаимозаменяемости, в которых для курса лечения доступны клинические данные, модель эффекта выведена или обновлена на основе клинических данных, согласно вышеприведенному описанию. Эффект от курса лечения в качестве функции риска при отсутствии курса лечения для группы людей или индивидуума затем можно вывести любым подходящим образом и в любом подходящем виде, включая, помимо прочего, вывод или передачу на устройство хранения данных, процессор или дисплей. Доверительный интервал для NEAt получен путем выполнения выборки другой виртуальной группы, выполненной с учетом распределения дескрипторов пациентов. Для вычисления доверительных интервалов NEAt можно сходным образом использовать и любой другой метод, учитывающий вариабельность модели и вариабельность параметров.

1.8 Процессы использования прогнозов эффекта от курса лечения Эффект от курса лечения, выраженный в качестве функции риска при отсутствии курса лечения и переменные (X), вычисленные, согласно приведенному в предыдущем разделе описанию, могут быть использованы в различных необязательных дополнительных способах. Эффект от курса лечения, вычисленный, согласно приведенному в предыдущем разделе описанию, может быть выведен и использован в дополнительных способах пользователем, например, путем передачи данных эффекта от курса лечения другой системе для выполнения дополнительного способа. В других примерах реализации,

любые из дополнительных способов могут представлять собой часть системы, и могут быть выполнены в виде дополнительных этапов способов, согласно настоящему изобретению.

1. Способы оценки целей

5 Блок 106a на фиг. 2 показывает способы оценки цели. Способы оценки цели могут включать выбор биологической цели или комбинации целей (или другого компонента физиопатологической модели), изменение которых приводит к получению эффекта, причем обычно количество событий после изменения значительно ниже, чем количество событий без изменения. В одном примере, оценено несколько биологических целей; в
10 таком примере реализации эффект вычислен для нескольких биологических целей, а биологическая цель выбрана из множества целей при получении эффекта в результате ее изменения, превышающего эффект от изменения другой биологической цели из множества целей.

В одном из примеров реализации, способы оценки цели могут включать сравнение
15 количества событий при изменении биологической цели или комбинации целей (или другого интересующего компонента физиопатологической модели) с количеством событий при использовании известного (доступного на рынке) курса лечения. Кроме того, при необходимости способ включает выбор биологической цели, изменение которой обеспечивает эффект, превышающий эффект от известного курса лечения.

20 В одном из примеров реализации из примеров реализации, способ может включать выбор биологической цели или комбинации биологических целей, или других компонентов, позволяющих максимально увеличить число предотвращенных событий или иным образом обеспечивающих эффект (в виде дополнительных предотвращенных событий), при необходимости по сравнению с известным курсом лечения или целью
25 средства.

Кроме того, способы могут включать этап выбора средства, показанный в блоке 106b на фиг. 2. На этом этапе оценено средство, например, имитирующее или вызывающее, напрямую или косвенно, изменение биологической цели или комбинации
30 целей (или другого компонента физиопатологической модели). Средства могут быть известны науке (например, из научной литературы), или известны из экспериментальных данных или компьютерных способов открытия или разработки средств. При необходимости средство представляет собой лиганд вышеуказанной биологической цели или целей. Этап включает выбор средства, потенциально способного изменить биологическую цель или комбинацию целей. Кроме того, способ может включать ввод
35 фармакологических данных о выбранном средстве в формальную терапевтическую модель; при необходимости способ включает мониторинг разработки средства в рамках способа мониторинга развития, согласно настоящему изобретению.

2. Способы мониторинга развития

Блок 106c на фиг. 2 показывает способы мониторинга развития. Мониторинг развития
40 может быть использован на любом или на каждом этапе процесса разработки курса лечения путем ввода результатов, получаемых в ходе разработки курса лечения, в формальную терапевтическую модель, вследствие чего возможно оценить прогноз эффекта от курса лечения Т. Преимуществом способов является то, что прогнозирование эффекта, согласно изобретению, можно повторять по мере получения результатов и
45 их интеграции в модель, вследствие чего прогноз эффекта обновлен. Способы пригодны для оптимизации принятия решений о возможном продолжении разработки посредством обновления количества предотвращенных событий, учитывая суммарные свидетельства об эффекте курса лечения Т. Согласно другому из вариантов, данные, полученные

посредством способов (например, воздействие дескрипторов пациентов (например, биомаркеров), параметров заболевания или дескрипторов курса лечения на эффект от курса лечения) могут быть использованы для разработки новых видов экспериментов, позволяющих изучить эффект курса лечения с обеспечением уменьшения уровня

5 неопределенности, обусловленного доверительным интервалом, отнесенным к числу предотвращенных событий.

3. Способы изучения взаимозаменяемости

В блоке 106d на фиг. 2 представлены способы изучения взаимозаменяемости и способы оценки биомаркеров. Исследование взаимозаменяемости результатов

10 клинических тестов курса лечения Т, например, до коммерческого выпуска или тестирования курса лечения Т, включает оценку признаков группы индивидуумов (дескрипторов пациентов, например, переменных Y и X) для определения и/или идентификации дескрипторов, способных изменить модель эффекта и/или число предотвращенных событий. Оценка обычно также учитывает степень изменения модели

15 эффекта и/или числа предотвращенных событий вследствие данного дескриптора, или комбинации дескрипторов. Кроме того, способы можно использовать для оценки эффекта от курса лечения Т для группы индивидуумов, отличной по своим характеристикам или числу индивидуумов от первой группы, для которой данные о курсе лечения Т использованы в качестве входных данных.

4. Способы оценки биомаркеров

В блоке 106d на фиг. 2 также представлены способы идентификации и оценки биомаркеров. Идентификация или оценка биомаркеров для курса лечения Т включает оценку дескрипторов группы индивидуумов (дескрипторов пациентов, например, переменных Y и X) для определения и/или идентификации дескрипторов, определяющих

25 значение или R_c , и/или дескрипторов, способных, для курса лечения Т, изменить модель эффекта и/или число предотвращенных событий. Оценка обычно также учитывает степень изменения модели эффекта и/или числа предотвращенных событий вследствие данного дескриптора, или комбинации дескрипторов. Таким образом, способы могут быть использованы для оценки воздействия или для идентификации биомаркеров,

30 влияющих на эффект от курса лечения Т для группы индивидуумов, или для группы, отличной по своим характеристикам или числу индивидуумов от первой группы, для которой данные о курсе лечения Т использованы в качестве входных данных. Кроме того, способы могут быть использованы для оценки влияния или для идентификации биомаркеров, позволяющих прогнозировать заболевание (например, состояние

35 заболевания, прогрессирование заболевания, и т.д.).

5. Способы персонализированной медицины

В блоке 106e на фиг. 2 показаны способы персонализированной медицины, основанные на вычислении BA_{tr} , прогнозируемые эффект от курса лечения (Т), для индивидуума. Предпочтительно, значение BA_{tr} предоставлено вместе с его

40 доверительным интервалом. Персонализированная медицина включает прогнозирование эффекта от одного или, предпочтительно, нескольких доступных курсов лечения на основании признаков курса лечения (например, дозы, режима приема, галеновой формулы, и т.д.) и дескрипторов пациентов, т.е. переменных X и факторов риска Y. Предпочтительно, способы позволяют указать, какой один или несколько курсов

45 лечения подходят пациенту. Преимущество состоит в том, что способы включают ранжировку курсов лечения согласно прогнозируемому эффекту, при необходимости также в качестве функции их стоимости и/или риска тяжелых нежелательных эффектов; при необходимости эффект вычислен путем интеграции значений X пациента и значений

факторов риска в формальную терапевтическую модель; при необходимости может быть вычислен порог значимости эффекта путем ограничения значений затрат всей группы индивидуумов с использованием модели эффекта, полученной из формальной терапевтической модели, и реалистичной виртуальной группы.

5 В одном из примеров реализации, способ персонализированной медицины включает прогнозирование эффекта от нескольких доступных курсов лечения на основе дескрипторов пациентов, т.е. переменных X и факторов риска, и выбор подходящего для пациента курса лечения в соответствии с прогнозируемым эффектом в виде функции стоимости (например, для выбранной приемлемой стоимости) и сходного риска тяжелых
10 нежелательных эффектов. Эффект вычислен путем интеграции значений X пациента и значений факторов риска в модели эффекта; порог значимости эффекта может быть вычислен путем ограничения значений затрат всей группы индивидуумов с использованием модели эффекта, вычисленной на основании данных клинических тестов, или полученной из формальной терапевтической модели, и реалистичной
15 виртуальной группы.

В одном из примеров реализации, способ персонализированной медицины включает прогнозирование эффекта от нескольких доступных курсов лечения на основе дескрипторов пациентов, т.е. переменных X и факторов риска, и выбор подходящего для пациента курса лечения в соответствии с прогнозируемым эффектом, при
20 необходимости учитывая риск тяжелых нежелательных эффектов, эффект вычислен путем интеграции значений X пациента и значений факторов риска в модели эффекта.

2.0 Вывод и отображение данных

2.1 Примеры подходов к выводу данных

Эффект от курса лечения в качестве функции риска при отсутствии курса лечения и
25 переменную X , вычисленную в разделе, озаглавленном "Вычисление эффекта от курса лечения", затем можно вывести любым подходящим образом и в любом подходящем виде, включая, помимо прочего, вывод на другую компьютерную систему или на дисплей.

Различным требованиям вывода могут соответствовать различные виды выводов
30 и отображения данных. Например, платательщик за услуги здравоохранения может запросить вывод, включающий затраты при отсутствии лечения пациента и/или средства, сберегаемые при лечении пациента. Платательщик за услуги здравоохранения может запросить выходные данные, сравнивающие эффект от различных курсов лечения с отображением пороговых значений S , представляющих собой ограничения для лечения
35 пациентов, такие как бюджет для одного курса лечения или заболевания. Платательщик за услуги здравоохранения или разработчик фармацевтических средств может запросить выходные данные, включающие и/или оценивающие эффект от курса лечения для интересующей моделируемой группы индивидуумов, или сравнивающие интересующие группы индивидуумов. Исследователь или разработчик фармацевтических средств,
40 оценивающий биологические цели на предмет последующего их использования в качестве целей средства, может запросить выходные данные, включающие ранжированный или неранжированный список изменений вкупе с NEA для каждого изменения, или биологической или терапевтической цели.

В одном примере, может быть выведен ранжированный или неранжированный
45 список курсов лечения вкупе с числом предотвращенных событий для каждого курса лечения в группе индивидуумов, а также при необходимости доверительный интервал. Согласно второму подходу, может быть использован способ ранжировки. Например, курсы лечения могут быть ранжированы в соответствии с NEA, или стоимостью каждого

предотвращенного события, или размером целевой группы индивидуумов (т.е. числом индивидуумов, превышающим порог заданного бюджета). При использовании в способах разработки целей или средств, выходные данные могут включать ранжированный список биологических целей в соответствии, например, с их NEA.

5 Получатель выходных данных, например, лечащий врач, персонал лаборатории, исследователь, разработчик лекарственных средств, или плательщик за услуги здравоохранения, может задавать способ ранжировки. Затем получателю предоставляется возможность задать пороговую точку списка, определяющую, кто из индивидуумов в моделируемой группе индивидуумов получает или не получает
10 возможность пройти курс лечения.

Выходные данные могут быть любого подходящего вида. Обычно, буквенно-цифровые выходные данные позволяют предоставить пользователю, например, число предотвращенных событий и/или значение стоимости на основании числа предотвращенных событий, или указание необходимости прохождения пациентом
15 курса лечения. Один пример показан в таблице 2, где представлено сравнение курсов лечения гиперлипидемии для реалистичной группы населения Франции, и отображены NSE, стоимость единицы, относительный риск, порог риска, и т.д., для нескольких средств-статинов. Таким образом, порог риска S задает группу индивидуумов, прошедших каждый курс лечения в группе индивидуумов.

20 В одном варианте, в качестве входных данных использованы дескрипторы пациентов, описывающие каждого из нескольких индивидуумов по параметрам возраста, пола, расы, биомаркеров, принимаемых средств, и анамнеза индивидуумов. Для каждого пациента использована методология, позволяющая вычислить результаты (например, уменьшение вероятности инфаркта миокарда), разность затрат в результате лечения,
25 стоимость курса лечения (например, средства, анализов и посещений врача), и стоимость отсутствия лечения (инфаркты миокарда, инсульты, и т.д.). Для указания лечения индивидуумов с наиболее значительным улучшением результатов на каждую затраченную денежную единицу, может быть использована ранжировка. В одном из примеров реализации, курс лечения проходят индивидуумы с наиболее значительным
30 улучшением результатов на каждый затраченный доллар. Примеры медицинских вмешательств включают, помимо прочего, кровяное давление, контроль за содержанием глюкозы в крови, курение, потерю веса, анализ крови, и ведение пациентов (например, в случае острой сердечной недостаточности).

Примеры других подходов включают отображение и/или ранжировку по переменной
35 X, например, выраженному биомаркеру или дескриптору пациента, или по дескриптору курса лечения, влияющему на число предотвращенных событий.

При необходимости можно выполнить моделирование индивидуума, соответствующего среднему (несуществующему) пациенту, путем усреднения любыми способами дескрипторов пациентов из виртуальной реалистичной группы или
40 интересующей группы индивидуумов, что позволяет показать дескрипторы пациентов, связанные с величиной эффекта, в случае, прохождения курса лечения всеми индивидуумами в группе.

При необходимости пользователь может выполнять моделирование нескольких курсов лечения T для пациента, и отображать в графическом виде эффект, который
45 пациент получит от каждого из курсов лечения, в сравнении с результатом, который будет получен при непрохождении пациентом никакого курса лечения средством (или другого курса лечения). Отображение позволяет показать эффект, который будет достигнут при прохождении пациентом каждого курса лечения.

2.2 Примере графического отображения

В одном из примеров реализации, эффект от терапии для интересующей группы людей может быть представлен в виде графических выходных данных. Пользователь может выполнять моделирование курса лечения T для моделируемой группы индивидуумов, что позволяет отобразить эффект, которого можно достичь для данной группы индивидуумов при использовании методологии. При необходимости в группе индивидуумов могут быть отображены и идентифицированы один или несколько отдельных пациентов, что позволяет показать эффект, который получит пациент по сравнению со всей группой индивидуумов.

В одном примере, эффект от курса лечения для группы людей или для отдельного пациента выведен в виде графика рассеяния с осью R_t и осью R_c , согласно фиг. 19, для эффекта от курса лечения средством ивбрадин. Подобное графическое отображение результатов особенно эффективно вследствие наличия двух осей, показывающих количественный эффект курса лечения. Кроме того, графическое отображение может быть использовано в персонализированной медицине, указывая лечащему врачу и/или пациенту на место пациента в группе индивидуумов, например, на нахождение пациента в группе с более высоким значением эффекта от курса лечения, или нахождение показателей пациента ниже порога S .

3.0 Обзор функций

3.1 Исследование взаимозаменяемости 1

Изобретение может быть использовано для исследования взаимозаменяемости клинических результатов (например, клинических испытаний или обычной клинической практики) курса лечения T для другой группы пациентов, например, до коммерческого выпуска курса лечения T для группы индивидуумов.

На фиг. 7 показан подобный способ оценки взаимозаменяемости, согласно настоящему изобретению. В этом из примеров реализации, взаимозаменяемость клинических результатов оценена для всей группы индивидуумов. Сформирована модель эффекта, описывающая эффект от курса лечения (R_c - R_t) при использовании курса лечения (T) в качестве функции риска R_c (например, риска возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) и переменной (X). Затем вычисляют эффект от курса лечения в качестве функции риска для моделируемой группы индивидуумов, получая число предотвращенных событий ($NEAt$) для группы индивидуумов.

Эффект от курса лечения для моделируемой группы индивидуумов затем может быть выведен и, например, отображен. Данные могут быть использованы для оценки влияния дескрипторов группы (дескрипторов пациентов и переменных X) на модель эффекта и/или число предотвращенных событий. Например, пользователь может изменить дескрипторы моделируемой группы, произвести пересчет $NEAt$, и оценить возможность влияния изменения на значение $NEAt$. В одном из примеров реализации, система может быть выполнена с возможностью вычисления и/или отображения $NEAt$ для нескольких моделируемых групп индивидуумов, вследствие чего пользователь может определить наиболее подходящую моделируемую группу индивидуумов, или определение может быть вычислено системой и отображено.

Другое преимущество данной конфигурации представляет собой тот факт, что вследствие подставления эффекта от курса лечения в интересующую группу индивидуумов (например, группу, входящую в национальную систему здравоохранения, или группу, обеспеченную плательщиком за услуги здравоохранения), пользователь может учитывать общий объем ресурсов (например, финансовых ресурсов или запасов

медицинского продукта), доступных для обеспечения лечения группы индивидуумов, или, зачастую, конкретного заболевания в группе, или для конкретного курса лечения в конкретной группе. Кроме того, пользователь может учитывать, например, риск тяжелых побочных эффектов. При разделении ресурсов по группе индивидуумов, пользователь может оценить порог, по превышении которого курс лечения теряет дополнительный эффект. Таким образом, пользователь может задавать пороговый уровень эффекта (вычисленный с использованием параметров индивидуумов, переменных X, и факторов риска), по превышении которого курс лечения более неэффективен, например, по сравнению с альтернативным курсом действий, таким как отсутствие лечения или другой курс лечения.

В блоке 701 показан этап обеспечения или выработки моделируемой группы индивидуумов. Моделируемая группа индивидуумов использована в связи с функцией, выработанной в блоке 704, и необходимо понимать, что блок 701 может быть выполнен до или после блока 704. Каждому индивидууму в группе присвоены индивидуальные дескрипторы (X) и фактор или факторы риска Y. Дескрипторы (X) и фактор или факторы риска Y могут быть введены любым способом для отображения группы индивидуумов, в которой произведена оценка курса лечения. Обычно, индивидуальные параметры (X) и фактор или факторы риска Y получены из данных, доступных в результате предшествующих исследований 702 (например, полученных из научной и медицинской литературы, данные которые могут быть получены из баз данных, и т.д.), и описывающих характеристики интересующей группы индивидуумов, а данные включены в модель эффекта 704.

В блоке 704, клинические результаты получены из базы данных клинических результатов 703 и сохранены, а затем выработана функция, описывающая риск интересующего результата (например, частоту возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) в качестве функции индивидуальных параметров (X) и переменных, и факторов риска (Y), для индивидуумов в группе. Функция выработана с использованием клинических результатов, полученных из 703, путем сравнения индивидуумов, проходивших или не проходивших курс лечения, и последующего выведения функции, описывающей число случаев возникновения события в качестве функции Rc и X. Полученная функция формирует приблизительную модель эффекта потенциального курса лечения, причем функция выражает эффект в качестве $Rc-Rt=f(Rc, X)$ для каждого индивидуума в группе.

В блоке 705, число случаев предотвращенных событий в моделируемой группе, показанной в блоке 701, и прошедшей курс лечения средством (NEAt), суммировано путем использования для моделируемой группы индивидуумов 701 функции, выработанной в блоке 704, и описывающей риск интересующего результата при прохождении индивидуумом курса лечения в качестве функции индивидуальных параметров (X), переменных и факторов риска (Y), и суммирования числа событий. Результат выражен в качестве числа случаев возникновения событий в моделируемой группе (NEAt), и вычислен по формуле $NEAt=\sum Rci-Rti$.

Показатель эффекта от курса лечения средством отображен. Отображение показателя пользователю может включать отображение NEAt. Пример формата отображения показан в таблице 2.

В блоке 706 показаны необязательные дополнительные варианты использования данных для оценки влияния дескрипторов группы (дескрипторов пациентов и переменных X и Y) на модель эффекта и/или число предотвращенных событий. Например, пользователь может изменить признаки моделируемой группы, произвести

пересчет NEAt, и оценить возможность влияния изменения на значение NEAt.

В одном из примеров реализации, система может быть выполнена с возможностью вычисления и/или отображения NEAt для нескольких моделируемых групп индивидуумов, например, вследствие чего пользователь может определить наиболее подходящую моделируемую группу индивидуумов, или определение может быть вычислено системой и отображено.

Прогнозирование числа случаев (летального исхода), предотвращенных статинами во Франции

Упрощенный пример исследования взаимозаменяемости был выполнен, согласно приведенному далее описанию. Была спрогнозирована эффективность различных статинов при предотвращении летальных исходов в группе моделируемых индивидуумов с использованием модели эффекта, выведенной из клинических данных, полученных для пациентов из США, Азии, Соединенного Королевства, и других стран. В модель было включено небольшое количество жителей Франции. Цель исследования заключалась в более точном определении целевой группы для лечения статинами во Франции и в сравнении эффективности различных статинов.

Был проведен анализ 91 обнаруженного в научной литературе клинического испытания, связанного с различными статинами. Для каждого статина методом регрессии была выработана функция на основе модели эффекта, описывающая эффект от курса лечения (Rt) средством в качестве функции факторов риска Y, суммированных риском Rc (например, риском летального исхода).

Затем посредством модели эффекта была вычислен эффект от курса лечения средством для моделируемой группы интересующих индивидуумов. Моделируемая группа индивидуумов была построена с использованием параметров, соответствующих населению Франции. Виртуальная реалистичная группа населения Франции включает эпидемиологию известных заболеваний во Франции, а также корреляции между переменными, для обеспечения реалистичного отражения населения Франции по мере получения новых эпидемиологических данных. Число предотвращенных событий (NEA) для группы было вычислено по формуле:

$$NEE = \int_s^1 g(Rc, x) f(Rc) dRc$$

где f(Rc) - распределение риска по населению Франции (в данном случае, по моделируемой группе, его представляющей), а s - порог, по превышении которого обеспечено наличие достаточных ресурсов (страхового бюджета для всех средств-статинов) для лечения индивидуумов.

Эффективность различных статинов может быть ранжирована на основе стоимости каждого статина и путем применения внешнего ограничения, в данном случае, финансовых ресурсов, выделяемых или теоретически выделяемых на предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний, в результате чего можно определить целевую группу индивидуумов, соответствующую каждому статину.

Результаты приведены ниже в таблице 2. Использованный для исследования промежуток времени составлял 1 год. Бюджет здравоохранения, выделенный на статины, составлял 100 миллионов евро в год. RR - относительный риск, суммирующий модель эффекта для статинов, которая, в данном случае, представляла собой линейную мультипликативную модель. Порог s задан посредством итерационного вычисления таким образом, что общая стоимость лечения соответствует бюджету здравоохранения. Кроме того, показана стоимость каждого предотвращенного события (летального

исхода). Следовательно, эффективность статинов может быть оценена с учетом NEA и сберегаемых средств для каждого предотвращенного события.

Таблица 2

Средство	Стоимость единицы, €	RR	Порог риска "s"	NEA	Стоимость каждого предотвращенного события, €	Размер целевой группы
статин К	3 55.04	0.88	0.00505	262 +/- 12	382 245	282 076
статин Y	4 84.37	0.88	0.00568	214 +/- 12	465 036	205 458
статин G	159.07	0.72	0.00378	753 +/- 5	111 720	528 855
статин М	357.03	0.98	0.00506	33 +/- 21	3 034 993	280 522

3.2 Оценка биомаркеров 1

Изобретение может быть использовано для идентификации и/или оценки биомаркеров, например, биомаркеров заболевания, например, биомаркеров, указывающих на состояние заболевания, прогрессирование заболевания, и т.д., и/или биомаркеров курса лечения, например, биомаркеров, указывающих на эффект от курса лечения (Т).

Система и способ оценки или идентификации биомаркеров, в одном из примеров реализации, следует общей конфигурации, показанной на фиг. 7, и раскрытой в настоящем описании в контексте способа оценки взаимозаменяемости.

Обычно, биомаркеры определены путем оценки влияния дескрипторов группы (дескрипторов пациентов и переменных) на модель эффекта и/или число предотвращенных событий. Переменные, модифицирующие модель эффекта и/или число предотвращенных событий, могут быть обозначены в качестве биомаркеров, таких как биомаркеры заболевания или биомаркеры эффекта от курса лечения.

Например, система и способ обычно включают:

(а) обеспечение одного или нескольких реальных или моделируемых курсов лечения (Т), причем каждому курсу лечения (Т) присвоена функция модели эффекта, например, путем получения функции вместе с дескриптором курса лечения, или в качестве входных данных, или на этапе выведения функции из введенных данных о курсе лечения, причем предпочтительно, функция описывает эффект от курса лечения (Rc-Rt) в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (Rc), зависящей от переменной (Y) и переменной (X), причем переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (Rc), а переменные (X) и (Y) могут быть переменными, выведенными на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа;

(b) обеспечение дескрипторов пациента для одного или нескольких индивидуумов (например, моделируемой группы индивидуумов), причем каждому индивидууму присвоен риск (Rc) и переменная (X); и

(с) вычисление эффекта от курса лечения (Rc-Rt) для одного или нескольких курсов лечения Т индивидуума или индивидуумов;

Затем система может выводить (например, отображать пользователю), показатель эффекта от курса лечения (Rc-Rt) для индивидуума или индивидуумов. Затем пользователь может оценить переменные в отношении их влияния на эффект от курса лечения (Rc-Rt) для одного или нескольких индивидуумов. Переменная, связанная с показателем эффекта от курса лечения, может быть обозначена в качестве биомаркера.

В другом варианте, компьютерная система может быть выполнена с возможностью

непосредственной оценки биомаркеров. В данной конфигурации, система может оценить переменные в отношении их влияния на эффект от курса лечения (Rc-Rt) для одного или нескольких индивидуумов, и выводить дескриптор, соответствующий одной или нескольким переменным, при необходимости вкупе с показателем их влияния на эффект от курса лечения, или в соответствии с любым заданным критерием (например, минимальным эффектом, эффектом в отношении порога эффекта от курса лечения). Переменная, связанная с показателем эффекта от курса лечения, может быть обозначена в качестве биомаркера.

Предпочтительно, оценка переменных в отношении их влияния на эффект от курса лечения (Rc-Rt) включает формирование группы индивидуумов, обладающих различными индивидуальными признаками пациентов, причем по существу представлена вся совокупность дескрипторов пациентов и/или их значений, и определение того, какие параметры связаны с увеличенным эффектом от курса лечения.

В одном из примеров реализации, в котором переменная, влияющая на эффект от курса лечения, представляет собой вторую переменную X, биомаркер определен в качестве биомаркера, указывающего на наличие эффекта от курса лечения (T).

В одном из примеров реализации, в котором переменная, влияющая на эффект от курса лечения, представляет собой вторую переменную Y, биомаркер определен в качестве биомаркера, указывающего на заболевание при отсутствии (или независимо от) курса лечения (T). Например, биомаркер может указывать на стадию заболевания, прогрессирование, степень тяжести, и т.д.

Кроме того, при необходимости способ включает выполнение исследования для обнаружения биомаркера в биологической пробе пациента, например, существующего человека. Этап обнаружения может быть использован для получения данных о значениях, полученных для биомаркера, и интегрируемых в систему и способы, согласно настоящему изобретению, в качестве дескрипторов пациентов. Согласно другому из вариантов, этап обнаружения может быть использован для оценки пациентов, проходящих курс лечения (T). Например, биомаркером может быть наличие или уровень содержания конкретного клеточного или биологического компонента (например, наличие генетического полиморфизма или аллели; уровень содержания белка в ткани), а исследование *in vitro*, выполненное для обнаружения подобного биологического компонента, проводят на основании биологической пробы, взятой у существующего пациента.

Согласно фиг. 7, сформирована модель эффекта, описывающая эффект от курса лечения (Rc-Rt) при использовании курса лечения (T) в качестве функции риска Rc (например, риска возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) и переменной (X). Затем вычислен эффект от курса лечения в качестве функции риска для моделируемой группы индивидуумов, получая число предотвращенных событий (NEAt) для группы индивидуумов. Эффект от курса лечения для моделируемой группы индивидуумов затем может быть выведен и, например, отображен. Данные могут быть использованы для оценки переменных посредством оценки влияния дескрипторов группы (дескрипторов пациентов и переменных X) на модель эффекта и/или число предотвращенных событий. Преимущество состоит в возможности изменения пользователем дескрипторов группы индивидуумов моделируемой (или реальной) группы (или выбора лишь некоторых групп или индивидуумов из группы, обладающих конкретными дескрипторами), выполнения пересчета NEAt, и оценки возможности влияния изменения на NEAt. Например, дескрипторы группы, включенные в переменную X и приводящие к увеличению NEAt для группы индивидуумов, могут

быть определены в качестве биомаркеров, связанных с положительным эффектом курса лечения (Т). Дескрипторы, коррелирующие с влиянием на NEAt, могут быть обозначены в качестве биомаркеров. При связи биомаркера с переменными Y, биомаркеры могут быть обозначены в качестве биомаркера, представляющего собой прогностический параметр заболевания (например, состояния заболевания, прогрессирования, степени тяжести, и т.д.). При связи биомаркера с переменными X, биомаркеры могут быть обозначены в качестве биомаркера, представляющего собой прогностический параметр эффекта от курса лечения (Т) (например, указывающие на состояние заболевания после лечения, прогрессирование заболевания при проведении курса лечения, степень тяжести или облегчение симптомов, или на любой другой параметр заболевания при проведении курса лечения). Однако, поскольку Rc-Rt и число предотвращенных событий NEAt коррелирован с Rc, биомаркеры из Y также способны прогнозировать возможность возникновения эффекта от курса лечения у пациентов.

Преимущество состоит в возможности обозначения биомаркера, связанного с переменными X, в качестве биомаркера, указывающего на то, что пациент испытывает эффект от курса лечения (Т). При необходимости способы включают определение или обеспечение порогового значения эффекта от курса лечения (Rc-Rt) и оценку переменных в отношении их влияния на порог эффекта от курса лечения (Rc-Rt) для группы индивидуумов. При связи биомаркера с переменными X, биомаркеры могут быть обозначены в качестве биомаркера, позволяющего прогнозировать эффект от курса лечения (Т). При связи биомаркера с переменными Y, биомаркеры могут быть обозначены в качестве биомаркера, позволяющего прогнозировать эффект от курса лечения (Т) и состояние заболевания.

В одном из примеров реализации, система может быть выполнена с возможностью вычисления и/или отображения эффекта от курса лечения или NEAt для моделируемых групп индивидуумов, вследствие чего пользователь может определить признаки, оказывающие значительный эффект на эффект от лечения, или определение может быть вычислено системой и отображено. В одном из примеров реализации, подобным дескрипторам (т.е. биомаркерам) присваивают дескриптор (например, название гена или белка, и т.п.), и дескрипты выводят, предпочтительно, отображают.

В блоке 701 показан этап обеспечения или выработки моделируемой группы индивидуумов. Моделируемая группа индивидуумов использована в связи с функцией, выработанной в блоке 704, и необходимо понимать, что блок 701 может быть выполнен до или после блока 704. Каждому индивидууму в группе присвоены дескрипторы (X) и фактор или факторы риска Y. Дескрипторы (X) и фактор или факторы риска Y могут быть введены любым способом для отображения группы индивидуумов, в которой выполнена оценка курса лечения. Обычно, индивидуальные параметры (X) и фактор или факторы риска Y получены из данных, доступных в результате предшествующих исследований 702 (например, полученных из научной и медицинской литературы, данные которой могут быть получены из баз данных, и т.д.), и описывающих характеристики интересующей группы индивидуумов, а данные включены в модель эффекта 704.

В блоке 704, клинические результаты получены из базы данных клинических результатов 703 и сохранены, а затем выработана функция, описывающая риск интересующего результата (например, частоту возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) в качестве функции индивидуальных параметров (X) и переменных, и факторов риска (Y), для индивидуумов в группе. Функция выработана с использованием клинических результатов, полученных из 703а, путем сравнения индивидуумов, проходивших или не проходивших курс лечения, и

последующего выведения функции, описывающей число случаев возникновения события в качестве функции R_c и X . Полученная функция формирует приблизительную модель эффекта потенциального курса лечения, причем функция выражает эффект в качестве $R_c - R_t = f(R_c, X)$ для каждого индивидуума в группе.

- 5 В блоке 705, число случаев предотвращенных событий в моделируемой группе, показанной в блоке 701, и прошедшей курс лечения средством (NEAt), суммированы путем использования для моделируемой группы индивидуумов 701 функции, выработанной в блоке 704, и описывающей риск интересующего результата при прохождении индивидуумом курса лечения в качестве функции индивидуальных параметров (X), переменных и факторов риска (Y), и суммирования числа событий. 10 Результат выражен в виде числа случаев возникновения событий в моделируемой группе (NEAt), и вычислен по формуле $NEAt = \sum(R_{ci} - R_{ti})$.

- В блоке 706 показана оценка влияния признаков группы (дескрипторов пациентов и переменных X и Y) на модель эффекта и/или число предотвращенных событий. 15 Например, пользователь может изменить дескрипторы моделируемой группы, произвести пересчет NEAt, и оценить возможность влияния изменения на значение NEAt. В одном из примеров реализации, система, согласно настоящему изобретению, автоматически изменяет признаки группы индивидуумов, пересчитывает эффект от курса лечения, и выводит, предпочтительно, отображает, идентификатор дескрипторов, 20 изменение которого влияет на эффект от курса лечения. Таким образом, дескрипторы пациентов, влияющие на NEAt, могут быть определены в качестве биомаркеров. Измерение биомаркера может быть полезным при выборе целевой группы индивидуумов для прохождения курса лечения (T), например, в случае проведения клинического испытания.

- 25 3.3 Использование физиопатологических моделей при исследовании взаимозаменяемости и оценке биомаркеров

- Кроме того, изобретение может быть использовано для исследования взаимозаменяемости клинических результатов (например, клинических испытаний или 30 обычной клинической практики) курса лечения T для другой группы пациентов, например, до коммерческого выпуска курса лечения T для одной группы индивидуумов (фиг. 8) или для нескольких групп (фиг. 8bis). Кроме того, способ может быть использован для моделирования клинического испытания. Способ подходит для прогнозирования эффекта от курса лечения T для целевой группы индивидуумов, например, для определения наличия эффекта от курса лечения по сравнению с 35 отсутствием лечения или другими курсами лечения, для определения рентабельности курса лечения, и т.д. Кроме того, способ может быть использован для идентификации переменных (дескрипторов) пациентов, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров, согласно приведенному в части (b) описанию.

(a) Взаимозаменяемость и моделирование испытаний

- 40 На фиг. 8 показан первый способ оценки взаимозаменяемости, согласно настоящему изобретению. В данном варианте оценки взаимозаменяемости результатов клинических испытаний для нескольких групп индивидуумов, результаты испытаний, проведенных в ходе доклинической и клинической разработки интересующего курса лечения, и физиопатологическая модель использованы в качестве входных данных для 45 моделирования *in vivo* фармакологических особенностей средства и воздействия средства на физиопатологическую модель (формальную терапевтическую модель), в результате которого получена функция, описывающая эффект средства в качестве конечного показателя (например, число случаев возникновения события). Нужно понимать, что

в некоторых примерах реализации, в качестве единственного источника входных данных могут быть использованы отдельно или результаты клинических испытаний, или физиопатологическая модель, или оба компонента могут выполнять функцию источников входных данных. Функция описывает эффект от курса лечения средством в качестве функции риска R_c (например, риска возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) и переменной (X). Затем вычислен эффект от курса лечения средством в качестве функции дескрипторов пациентов из виртуальной группы индивидуумов, получая число предотвращенных событий (NEAt) для группы индивидуумов. Выходные данные моделирования обеспечивают дескрипторы лечения и дескрипторы пациентов, модулирующие NEAt.

Затем может быть отображен эффект от курса лечения. Данные могут быть использованы для оценки влияния дескрипторов группы (дескрипторов пациентов и переменных X) на модель эффекта и/или число предотвращенных событий. Например, пользователь может изменить дескрипторы моделируемой группы, произвести пересчет NEAt, и оценить возможность влияния изменения на значение NEAt.

В одном из примеров реализации, система может быть выполнена с возможностью вычисления и/или отображения NEAt для нескольких моделируемых групп индивидуумов, вследствие чего пользователь может определить наиболее подходящую моделируемую группу индивидуумов, или определение может быть вычислено системой и отображено (см. фиг. 8bis).

Входные данные от доступных данных о средстве, включая экспозицию средства в моделях животных и человека 802, например, экспериментальные данные о потенциальном средстве, средстве, протестированном в рамках клинического испытания, или доступном на рынке курсе лечения, получены, сохранены и отправлены в фармакологическую модель 801. Входные данные обычно включают данные, описывающие назначение средства с указанием количества средства в дозе, интервалов приема средства, и суммарного количества средства, а также фармакокинетические и фармакодинамические данные о средстве, полученные в результате клинического применения.

Фармакологическая модель 801 включает пошаговое вычисление, описывающее эффект средства на физиопатологическую систему (например, на физиопатологическую модель), согласно фиг. 5. Последняя функция или функции, описывающие эффект средства на механизм заболевания и/или образование побочных эффектов, обозначены в качестве z , и введены в блок 803.

Блок 803 отражает этап обеспечения или формирования физиопатологической модели, получившей данные от источника научных данных, и обычно формируемой с использованием результатов экспериментов, таких как результаты, полученные из научных публикаций, сохраненных в базе данных (блок 804). Выходные данные фармакологической модели обработаны в физиопатологической модели, что приводит к формированию формальной терапевтической модели. Физиопатологическая модель обычно описывает механизм заболевания. Физиопатологическая модель связана с индивидуальными параметрами и/или переменными, а также с факторами риска, и обеспечивает их. Факторы риска суммированы в R_c , риске интересующего результата (например, частоты нежелательного события, связанного со здоровьем пациента).

Индивидуальные параметры/переменные представлены величинами Y и X , где Y и X представляют собой векторы межиндивидуальной вариабельности. Таким образом, X представляет собой характеристики индивидуумов, отличные от включенных в R_c , и X может представлять собой переменную или переменные, выведенные на основе

показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа, а Y представляет собой характеристики индивидуумов, включенные в R_c , и, сходным образом, Y может представлять собой переменную или переменные, выведенные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа. Формальная терапевтическая модель

5 вычисляет вероятность возникновения интересующего события у индивидуума или индивидуумов, обладающих различными факторами R_c и X , причем моделируемый индивидуум проходит курс лечения средством.

В блоке 805 показан этап обеспечения или выработки моделируемой группы индивидуумов. Моделируемая группа индивидуумов использована в связи с функцией,

10 выработанной в блоке 806; следовательно, нужно понимать, что блок 805 может быть выполнен до блока 806 или после него. Каждому индивидууму в группе присвоены индивидуальные параметры (X) и фактор или факторы риска R_c . Параметры (X) и фактор или факторы риска R_c получены из физиопатологической модели 803.

Блок 806 отображает этап выработки функции, описывающей риск интересующего

15 результата (например, частоту возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) в качестве функции индивидуальных параметров (X) и переменных, и факторов риска (Y), для индивидуумов в группе. Функция выработана на основе выходов физиопатологической модели 803 и сравнения эффектов физиопатологической модели без назначения средства с эффектами измененной

20 физиопатологической модели, в которой средство использовано для формирования приблизительной модели эффекта потенциального курса лечения, причем функция выражает эффект в качестве $R_c - R_t = f(R_c, X)$ для каждого индивидуума в группе.

В блоке 807, число случаев предотвращенных событий в моделируемой группе, показанной в блоке 805, и прошедшей курс лечения средством ($NEAt$), получено путем

25 использования для моделируемой группы индивидуумов 805 функции, выработанной в блоке 806, и описывающей риск интересующего результата при прохождении индивидуумом курса лечения в качестве функции индивидуальных параметров (X), переменных и факторов риска (Y), и суммирования. Результат выражен в качестве числа случаев возникновения событий в моделируемой группе индивидуумов ($NEAt$).

30 $NEAt$ можно вычислить по формуле $NEAt = \sum(R_{ci} - R_{ti})$. В блоке 808, выведен или отображен показатель эффекта от курса лечения средством, например, отображен $NEAt$.

Данные могут быть использованы для оценки влияния признаков группы (дескрипторов пациентов, включая переменные X) на модель эффекта и/или число

35 предотвращенных событий. Например, пользователь может изменить признаки моделируемой группы, произвести пересчет $NEAt$, и оценить возможность влияния изменения на значение $NEAt$. Таким образом, индивидуальные признаки пациентов, влияющие на $NEAt$, можно определить в качестве биомаркеров, измерение которых помогает при выборе целевой группы индивидуумов.

40 (b) Биомаркеры

На фиг. 8 также показан общий процесс, который можно использовать в способах идентификации и оценки биомаркеров. Аналогично части (a), результаты испытаний, проведенных в ходе доклинической и/или клинической разработки интересующего

45 курса лечения, и физиопатологическая модель использованы в качестве входных данных для моделирования *in vivo* фармакологических особенностей средства и воздействия средства на физиопатологическую модель (формальную терапевтическую модель), в результате которого получена функция, описывающая эффект средства в качестве конечного показателя. Функция описывает эффект от курса лечения средством в качестве

функции риска R_c (например, риска возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) и переменной (X). Физиопатологическая модель содержит компоненты и/или взаимосвязи между компонентами, причем компоненты или взаимосвязи отражают дескрипторы пациентов (в частности, дескрипторы, используемые в качестве переменных X и Y), и тем самым, дескрипторы представляют собой потенциальные биомаркеры. Поскольку дескрипторы предоставлены физиопатологической моделью, моделируемая группа индивидуумов получена из физиопатологической модели. Индивидуумы в группе могут иметь различные дескрипторы пациентов, и по существу представлены все комбинации дескрипторов (например, с различными значениями для конкретного дескриптора). Затем вычислен эффект от курса лечения средством в качестве функции дескрипторов пациентов из виртуальной группы индивидуумов, получая эффект от курса лечения для каждого индивидуума и/или число предотвращенных событий (NEAt) для группы индивидуумов. Система или пользователь может затем определить параметры, связанные с увеличенным эффектом от курса лечения для индивидуума или группы индивидуумов (включая подгруппу).

Способ может быть выполнен, по существу, согласно указанию в блоках 801-804, и согласно приведенному в части (а) описанию. В блоке 805, моделируемая группа индивидуумов предоставлена или получена из физиопатологической модели.

Физиопатологическая модель (блок 803) использована для моделируемой группы индивидуумов, причем параметры физиопатологической модели обозначены в качестве переменных X и Y . Индивидуумы в группе могут иметь различные дескрипторы пациентов, и по существу представлены все комбинации дескрипторов (например, с различными значениями для конкретного дескриптора). Блок 806 выполнен по существу аналогично части (а).

В блоке 807, значение R_c обеспечивает результат для каждого индивидуума в моделируемой группе, показанной в блоке 805, полученный путем использования для моделируемой группы индивидуумов 805 функции, выработанной в блоке 806, и описывающей риск интересующего результата, при прохождении индивидуумом курса лечения, в качестве функции индивидуальных параметров (X), переменных и факторов риска (Y). Индивидуальные признаки, влияющие на R_c , могут быть ранжированы и определены в качестве биомаркеров. Затем биомаркеры можно использовать в любом способе, в котором биомаркеры полезны для проведения исследований, открытий медицинских продуктов, разработки, (например, измерение биомаркеров может помочь в выборе целевой группы индивидуумов), или в прогностической медицине в целом.

3.4 Способы оценки целей

На фиг. 9 показан способ оценки биологических целей, согласно настоящему изобретению. Данный способ также пригоден для виртуального скрининга средств, поскольку каждое изменение цели или любой комбинации целей может быть воздействием средства, а для каждого средства, кроме того, модель может при необходимости содержать параметры и модели PK и PD. В данном из примеров реализации изобретения, использованы входные данные от физиопатологической модели. Способ скрининга средств включает выполнение двух основных процессов моделирования. На первом этапе, физиопатологическая модель обеспечивает данные о риске R_c (например, о риске возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) в моделируемой биологической системе (например, в моделируемом индивидууме, ткани, и т.д.) и данные о переменной (Y), модулирующей R_c , а затем определено число событий (например, число нежелательных событий, связанных со

здоровьем пациента) в моделируемой группе индивидуумов. На втором этапе, физиопатологическая модель обеспечивает данные об эффекте в качестве функции риска и переменной (X), при модулировании биологической цели (например, биологического компонента) или феноменологического компонента модели заболевания в моделируемой биологической системе. Затем вычислен эффект в качестве функции риска и переменной (X) для виртуальной группы индивидуумов в результате изменения биологической цели, получая число событий для группы индивидуумов. Вычисление эффекта от изменения биологической цели можно повторять для любого количества биологических целей в физиопатологической модели. Эффект можно выразить, например, в виде числа событий, связанных со здоровьем пациента, предотвращенных в результате модуляции биологической цели, в результате чего цели можно сравнивать в отношении их способности уменьшать число событий с обеспечением идентификации целей, обладающих наибольшим потенциалом медицинского эффекта.

В блоке 901, входные данные получены из физиопатологической модели, в данном случае, моделируемой биологической системы, получившей данные, или сформированной с использованием результатов экспериментов, таких как результаты, полученные из научных публикаций, сохраненных в базе данных (блок 902). Моделируемая биологическая система связана с дескрипторами пациентов (Y), факторами риска, описывающими риск получения интересующего результата (например, частоты возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) и, возможно, с некоторыми или со всеми дескрипторами (X).

На первом этапе, физиопатологическая модель использована для установления базового риска в моделируемой группе, без изменения биологической цели в оцениваемой физиопатологической сети. Следовательно, физиопатологическая модель обычно выполнена с возможностью предоставления входных данных, характерных для истинной группы, проходящей курс лечения. Например, входные данные могут быть характерны для индивидуумов, не проходящих никакого терапевтического лечения. В другом из примеров реализации, входные данные могут быть характерны для индивидуумов, проходящих обычное терапевтическое лечение, которое предполагается дополнить гипотетическим курсом лечения, модулирующим оцениваемую биологическую цель.

В блоке 903, входные данные получены от моделируемой группы индивидуумов. Входные данные обеспечивают моделируемую группу индивидуумов, в которой каждому индивидууму присвоены индивидуальные параметры (X) и фактор или факторы риска (Y).

Затем, в блоке 904, вычислено число случаев получения интересующего результата, связанного со здоровьем пациента (например, частоты возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) для моделируемой группы индивидуумов блока 903. Число случаев представляет собой контрольное значение, которое будет использовано для сравнения с числом случаев, возникающих при прохождении гипотетического курса лечения. Вычисление числа случаев включает ввод индивидуальных параметров (X), переменных и факторов риска (Y) для группы индивидуумов, использование функции, обеспеченной физиопатологической моделью и описывающей риск интересующего результата, и вычисление количества случаев, называемой числом событий. Число событий, также называемое контрольным числом событий (NE_c) может быть вычислено по формуле: $NE_c = \sum R_{ci}$.

При необходимости для оценки точности вычислений, NE_c можно сравнивать с данными, полученными от существующих индивидуумов. Оценка обычно выполнена в группе индивидуумов, используемой для подтверждения, для которой известны

индивидуальные параметры (X), переменные, и факторы риска (Y). Используемая для подтверждения группа и моделируемая группа обычно как можно более близки по своим характеристикам, что может быть выполнено или путем выбора данных из используемой для подтверждения группы, соответствующих данным моделируемой группы, или путем формирования моделируемой группы, сходной с используемой для подтверждения группой. При необходимости выполнен этап корректировки параметров или структуры физиопатологической модели для увеличения точности модели при прогнозировании случаев, связанных со здоровьем пациента.

Оценка эффекта от изменения одной или нескольких биологических целей начата с моделирования изменения одной или нескольких целей в физиопатологической модели. В блоке 905 обеспечены входные данные от физиопатологической модели, отображающие одно или несколько изменений биологической сети, причем изменение или изменения представлены в виде потенциального курса лечения T. Может быть выполнено число курсов лечения T, соответствующее числу изменяемых целей или комбинаций изменений цели.

Физиопатологическая модель может обеспечивать входные данные для всех или подгруппы биологических целей, представленных в физиопатологической модели, в результате чего вычислен эффект от изменения всех целей, или пользователь может затем выбрать цели для их оценки. В другом варианте, пользователь на данном этапе может указать, посредством устройства ввода, свой выбор одной или нескольких целей в физиопатологической модели, для которых нужно произвести оценку.

Для каждой цели, физиопатологическая модель обеспечивает данные, которые можно использовать для вычисления эффекта в качестве функции риска и переменной (X) для группы индивидуумов при изменении цели. В целом, для каждого изменения цели, физиопатологическая модель присваивает индивидуальные параметры (X), переменные и факторы риска (Y), описывающие риск получения интересующего результата (например, частоты возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента).

В блоке 906, входные данные получены от моделируемой группы индивидуумов. Входные данные включают моделируемую группу индивидуумов, в которой каждому индивидууму присвоены индивидуальные параметры (X) и фактор или факторы риска Rc.

В блоке 907, вычислен эффект от изменения каждой цели для моделируемой группы индивидуумов с использованием модели эффекта. На этом этапе, функция, связанная с каждой целью, и описывающая эффект от изменения цели в качестве функции фактора или факторов риска (Y), вкуче с вектором характеристик индивидуумов, отличных от включенных в Rc (переменная X), использована для вычисления, для каждой цели, числа случаев получения интересующего результата (например, частоты возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) для моделируемой группы индивидуумов блока 906. Индивидуальные параметры (X), переменные, и факторы риска (Y) для моделируемой группы вводят в функцию, обеспеченную для каждой цели. Выходные данные представляют собой риск возникновения события, связанный с изменением каждой цели. Сумма всех событий, называемая числом событий, вычислена по формуле $NE_{target} = \sum R_{target}$.

Число случаев возникновения связанного со здоровьем пациента события, связанное с изменением цели или комбинации целей, оценивают и сравнивают с числом случаев при неизменной цели, обозначаемым в качестве NEc с обеспечением получения данных о возможной ценности цели для процесса разработки курсов лечения, модулирующих

ее. Оценка обычно выполнена посредством вычисления, обеспечивающего оценку цели, или путем вывода или отображения пользователю эффекта от курса лечения для моделированной группы индивидуумов (NEA). Функция представляет собой модель эффекта, связанную с изменением цели.

5 На любом подходящем этапе может быть выполнен вывод эффекта в качестве функции риска и переменной (X). Вывод может включать выведение (например, выведение и отображение на дисплее) числа случаев возникновения связанного со здоровьем пациента события в условиях изменения цели, вследствие чего пользователь может оценить цель на основе числа случаев возникновения связанного со здоровьем

10 пациента события. В одном примере, выведен NE_{target} ; в одном примере, выведены $NE_{Atarget}$ и NE_c ; в одном примере, выведено число предотвращенных событий (NEA) при изменении биологической цели. NEA обеспечивает число предотвращенных событий в условиях изменения цели, сравниваемое с NE_c по формуле $NE_{Atarget} = \Sigma(R_c - R_{target})$ (блок 908 на фиг. 9).

15 При оценке интереса в потенциале цели в качестве терапевтической цели для облегчения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента, при заболевании, изменение цели, связанной с числом случаев возникновения события, связанного со здоровьем пациента, меньшим, чем значение NE_c , указывает на тот факт, что изменение цели может иметь эффект на здоровье пациента, и что цель обладает

20 ценностью в качестве цели для терапевтического вмешательства. В одном из примеров реализации, может быть отображено число предотвращенных событий (NEA) для цели.

При необходимости цели могут быть выбраны или ранжированы по одному или нескольким критериям, например, по числу случаев возникновения события, связанного со здоровьем пациента, предотвращенных в результате изменения цели. Кроме того, в

25 одном примере, способ может включать вычисление, отображение и/или выбор цели и/или комбинации целей, позволяющие максимально увеличить число предотвращенных событий.

При необходимости эффект от изменения цели можно сравнивать с эффектом от существующего курса лечения, модулирующего ту же или другую цель. В одном примере,

30 $NE_{Atarget}$ сравнено с числом событий, предотвращенных вследствие известных, доступных на рынке курсов лечения. Число событий, предотвращенных вследствие известных и/или доступных на рынке курсов лечения может быть получено, согласно данному описанию, путем выработки модели эффекта, например, на основании

35 клинических данных, использования модели эффекта для моделируемой группы индивидуумов, и вычисления числа предотвращенных событий.

Оценка целей при инсульте

Упрощенный пример исследования оценки целей был выполнен согласно приведенному далее описанию. Более 300 различных средств, активность которых была отмечена при острых цереброваскулярных приступах в моделях животных, затем

40 оказались или не действующими, или даже оказывающими негативный или токсичный эффект при клинических испытаниях на человеке. Данная модель использована для оценки различных биологических целей для прогнозирования вероятности эффекта изменения целей на уменьшение риска инсульта, а также для сравнения прогнозируемых эффектов для грызунов и для человека.

45 Была создана физиопатологическая модель основных ранних физиопатологических механизмов острого цереброваскулярного приступа, содержащая феноменологические и механистические модели, а также феноменологические модели на основе общих научных знаний. Модель представляет собой двоичную модель и основана на ряде

обычных дифференциальных уравнений. Были построены две версии модели (для мозга грызуна и мозга человека), отличающиеся пропорциями белого вещества и клеток глии. Входные данные физиопатологической модели включают ток крови (степень ишемии) и характеристики мозга, отличающие мозг крысы и мозг человека. Выходные данные модели представляли собой соотношение внешних коэффициентов диффузии воды (rADCw), пропорциональное содержанию мертвых клеток, клеток пенумбры или живых клеток (нейронов и астроцитов), и ионную концентрацию АТФ. Модель была создана с использованием таких законов физики, как закон сохранения энергии, электрический ток, а также с использованием широкого ряда научной литературы, касающейся механизмов и последствий ишемии головного мозга. Основная методология заключалась в формировании субмоделей и варьируемых уровней интеграции в зависимости от субмодели, причем уровень интеграции определен на основании текущих целей, и потому мог быть изменен в ходе процесса.

Инсульт представляет собой динамический процесс, в ходе которого физиопатологические явления происходят на пересекающихся по времени этапах, причем каждый из этапов имеет собственные временные рамки, способные варьировать от микросекунд до нескольких недель. В момент 0 происходит остановка тока крови, нарушающая подачу кислорода и питательных веществ к клеткам мозга и задающая начало процесса ишемии. Общая модель инсульта была выполнена с учетом основных механизмов инсульта. Приведенные ниже полученные результаты относятся к острой фазе (первые 3-6 часов). В течение периода, преобладают ионные феномены, а клетки по существу гибнут из-за некроза вследствие отека, вызванной остановкой или замедлением ионных обменов, за которыми следует ток воды в клетки. Общая модель показана на фиг. 3. В данную модель интегрирована субмодель ионных феноменов, показанная на фиг. 4. Ранние процессы определяют значительную часть анатомических повреждений, наблюдаемых при томографии головного мозга человека, а также скоростистый или подострый летальный исход. Обычно, к гибели клеток и повреждению тканей приводит отек, которую можно обнаружить посредством биомаркера rADCw, или внешнего коэффициента диффузии воды, который можно наблюдать посредством магнитно-резонансной томографии. Таким образом, субмодель ионных феноменов содержит различные ионные каналы и описывает ионный обмен в клетках, выводя в качестве выходных данных отек, выраженную посредством rADCw.

Ниже приведены примерные математические формулы для вычисления ионной субмодели.

Изменчивость числа ионов в отделении (например, в клетке или клетках, или в субклеточной конструкции или конструкциях) равна сумме тока ионов через мембрану отделения и диффузии ионов между подразделениями отделения:

$$\frac{\partial}{\partial t}(f_i \cdot C_{s,i}) = -\frac{s_i \cdot n_i}{z_s \cdot F \cdot v} \cdot \sum_k I_{s,i,k} - \frac{\alpha_{s,i}}{v} \cdot \Delta C_{s,i}$$

($N_{s,i}$: число ионов s в отделении i ; n_i : число клеток i в каждом подразделении; $J_{s,i,k}$: ток ионов s через мембраны отделения i ; $\alpha_{s,i}$: коэффициент диффузии ионов s в отделении i между подразделениями; $C_{s,i}$: концентрация ионов s в отделении i)

Диффузия вычислена посредством лапласовского уравнения:

$$\Delta C_{s,i}(t, x, y) = \frac{\partial^2 C_{s,i}(t, x, y)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_{s,i}(t, x, y)}{\partial y^2} = \sum_k J_{s,i,k} = \frac{s_i}{z_s \cdot F} \cdot \sum_k I_{s,i,k}$$

(s_i : поверхность мембраны отделения i ; $I_{s,i,k}$: токи ионов s через мембрану клетки i ; с транспортером k у поверхностного блока; z_s : валентность иона s ; F : константа Фарадея)

Изменчивость числа ионов во внеклеточном пространстве получена путем суммирования токов ионов через нейронную и глиальную мембраны. Уравнение получено на основе закона сохранения материи для каждого вида ионов.

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(\left(1 - \sum_i f_i \right) \cdot C_{s,e} \right) = \frac{1}{z_s \cdot F \cdot v} \cdot \sum_i \left(s_i \cdot n_i \cdot \sum_k I_{s,i,k} \right)$$

Калиевый канал задержанного выпрямления (KDR):

$$I_{KDR} = 10^{-3} g_{KDR} \cdot m^2 \cdot h \cdot (V_m - E_K) \text{ и } meq = \frac{\alpha(V_m - 20)}{\alpha(V_m - 20) + \beta(V_m - 20)} \text{ и}$$

$$heq = \frac{1}{1 + e^{(V_m + 25)/4}}$$

$$\alpha(V_m) = \frac{0.0047 \cdot (V_m + 12)}{1 - e^{-(V_m + 12)/12}} \text{ и } \beta(V_m) = e^{-(V_m + 147)/30}$$

Калиевые каналы высокой проводимости напряжения и кальцийзависимые калиевые каналы (BK):

$$I_{BK} = 10^{-3} g_{BK} \cdot m \cdot (V_m - E_K) \text{ и}$$

$$meq = \frac{250 \cdot [Ca^{2+}]_i \cdot e^{V_m/24}}{250 \cdot [Ca^{2+}]_i \cdot e^{V_m/24} + 0.1 e^{-V_m/24}}$$

Постоянный натриевый канал (NaP):

$$I_{NaP} = 10^{-3} g_{NaP} \cdot m \cdot (V_m - E_{Na})$$

$$meq = \frac{\alpha m}{\alpha m + \beta m} \text{ с } \alpha m = \frac{200}{1 + e^{-(V_m - 18)/16}} \text{ и } \beta m = \frac{25}{1 + e^{(V_m + 58)/8}}$$

Высокопороговый кальций-активируемый канал (CaHVA):

$$I_{CaHVA} = 6 \cdot 10^{-4} F \varphi \cdot g_{CaHVA} \cdot m \cdot h \cdot \frac{[Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_e \cdot e^{(-2\varphi)}}{1 - e^{(-2\varphi)}} \text{ с } \varphi = \frac{F V_m}{RT}$$

$$meq = \frac{\alpha m}{\alpha m + \beta m} \text{ с } \alpha m = \frac{8.5}{1 + e^{-(V_m - 8)/12.5}} \text{ и } \beta m = \frac{35}{1 + e^{(V_m + 74)/14.5}} \text{ и}$$

$$heq = \frac{\alpha h}{\alpha h + \beta h} \text{ с } \alpha h = \frac{0.0015}{1 + e^{(V_m + 29)/8}} \text{ и } \beta h = \frac{0.0055}{1 + e^{-(V_m + 23)/8}}$$

Калиевый канал задержанного входные данные тока (Kir):

$$I_{Kir} = 10^{-3} g_{Kir} \cdot m \cdot \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_e + 13} \right) \cdot (V_m - E_K) \text{ и } meq = \frac{1}{2 + e^{(1.62 \cdot (F/(RT)) \cdot (V_m - E_K))}}$$

Входными данными для субмодели, показанной на фиг. 4, является АТФ, и выполнено моделирование пяти токов, отображающих работу ионных каналов, насосов или калиевых ионообменников. Выходные данные позволяют рассматривать различные переменные модели по отдельности. Одну или несколько биологических целей (т.е. ионных каналов, насосов или калиевых ионообменников) можно изменить путем уменьшения их активности.

На фиг. 11 показан пример, в котором в модели заблокированы натриевые каналы (NaP); на чертеже показано влияние на эдему (выраженное в качестве значения $rADCw$, обычно представляющего собой биомаркер гибели мозговой клетки вследствие эдемы) с течением времени в минутах. Следует отметить, что блокировка натриевых каналов оказывает лишь небольшое влияние на эдему, и таким образом, на гибель клеток. На фиг. 12 показан эффект блокировки натриевого канала у человека и грызунов, обеспечивающий возможное объяснение работы лекарственных средств, эффективных для грызунов, но не для человека; а чертеже показаны три части, состоящие соответственно из здоровых клеток (сплошная линия), клеток пенумбры (штриховая линия), и нарушенных или мертвых клеток (пунктирная линия) в течение 40 минут после введения блокатора NaP грызунам (левая панель) и человеку (правая панель). Головной мозг грызунов и человека отличается различными характеристиками, включая пропорции содержания астроцитов и белого вещества; у грызунов восстановление клеток пенумбры составило примерно 95%, а у человека - только 20%.

Данная субмодель может быть интегрирована в более обширную физиопатологическую модель, содержащую дополняющие субмодели (фиг. 3) и гибель клеток или другой результат, или может быть использована отдельно, при принятии эдемы в качестве интересующего события. Модель была выполнена с использованием различных параметров для переменных (например, в данном случае, кровотока (степени ишемии) и характеристик мозга, отличных у крыс и человека) вкпе с изменением одного или нескольких ионных каналов, например, деактивацией канала, и выбором интересующего события, а затем на основе данных была сформирована функция модели эффекта для прогнозирования возникновения интересующего события (например, эдемы или гибели клетки). Была выработана моделируемая группа индивидуумов, имеющих различные параметры переменных кровотока и характеристик мозга, т.е. для выработки группы, включающей человека и крыс; NEс определено путем выполнения модели для моделируемой группы индивидуумов и суммирования случаев возникновения интересующего события (например, достижения порога $rADCw$ или нарушенной части или порога объема, или конкретной площади нарушенной части, или наступления клинического события, такого как летальный исход или необратимый дефект). Крысы приведены исключительно в сравнительных целях. Затем вычислен эффект от изменения каждой цели ионного канала или комбинации целей для моделируемой группы индивидуумов с использованием модели эффекта, а также вычислена сумма случаев возникновения интересующего события (NEA). NEс и NEA сравнены для каждого изменения ионного канала (т.е. вычисления NEA); при условии, что NEA значительно ниже NEс для индивидуумов, имеющих характеристики мозга человека, можно спрогнозировать, что средство, блокирующее один или несколько ионных каналов может иметь полезный эффект при лечении человека.

3.5 Мониторинг развития

Мониторинг развития может включать любой процесс, в котором получены фармакологические данные об интересующем курсе лечения (например, средстве), и пользователь желает спрогнозировать эффект от курса лечения.

На фиг. 13 показан первый способ мониторинга разработки средства, согласно настоящему изобретению. В данном из примеров реализации, в изобретении использованы входные данные от физиопатологической модели и входные данные процесса разработки средства, например, результаты экспериментов для потенциального средства, средства, протестированного в рамках клинических исследований, доступного на рынке курса лечения (т.е. формальной терапевтической модели, обновляемой при

получении всех доступных данных о курсе лечения). Способ на первом этапе включает выполнение моделирования *in vivo* фармакологических свойств средства и эффекта средства на физиопатологическую модель для получения функции, описывающей эффект средства в качестве конечного показателя (например, число случаев возникновения события). В результате моделирования получена функция, описывающая эффект от курса лечения (R_c - R_t) с использованием средства в качестве функции риска R_c (например, риска возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) и переменной (X). Затем вычислен эффект от курса лечения средством в качестве функции риска (например, переменной Y) и переменной (X) для виртуальной группы индивидуумов, получая число событий для группы индивидуумов. Число событий можно сравнивать с числом событий, которое наблюдалось бы в моделируемой группе индивидуумов без использования курса лечения средством (NE_c), и вычислено число предотвращенных в результате прохождения курса лечения средством событий (NE_{At}). Эффект от модулирования биологической цели отображен любым подходящим способом, например, NE_{At} отображено в буквенно-цифровой или графической форме. Кроме того, пользователь может получить дополнительные данные для разработки экспериментов; для этого, способ может включать этап идентификации или ранжировки переменных (X) или (Y), вызывающих неопределенность или вариабельность NEA . Таблица или графическое отображение параллельных диапазонов неопределенности всех параметров в формальной терапевтической модели с соответствующими диапазонами неопределенности NE_{At} , полученными в результате моделирования, позволяет идентифицировать параметр или ряд параметров, неопределенность которых приводит к наивысшему соотношению неопределенности в прогнозе NE_{At} . В другом варианте отображения, вместо простого диапазона, показаны предыдущие распределения параметров формальной терапевтической модели и соответствующее предыдущее распределение NE_{Et} . Предыдущие распределения в действительности представляют собой конечные распределения после проведения экспериментов, выполняемых в конце предыдущего этапа разработки средства. На текущем этапе, будущие эксперименты могут быть спланированы для оптимизации уменьшения неопределенности прогноза NE_{At} .

Входные данные о разработке средства (блок 1302), например, экспериментальные данные о потенциальном средстве, средстве, протестированном в рамках клинического испытания, или доступном на рынке курсе лечения, направлены в фармакологическую модель (блок 1301). Входные данные обычно включают дескрипторы курса лечения, такие как количество средства в дозе, интервалы приема средства, и суммарное количество средства. При необходимости любые доступные фармакологические или фармакокинетические данные можно ввести дополнительно.

Фармакологическая модель (1301) содержит пошаговое вычисление, описывающее эффект средства на физиопатологическую систему (например, на физиопатологическую модель), согласно фиг. 5. Последняя функция или функции, описывающие эффект от средства на механизм заболевания и/или образование побочных эффектов, обозначены в качестве z , и введены в блок (1303), физиопатологическую модель, которая получила результаты экспериментов (1304), например, из научных публикаций, хранимых в базе данных, или была выполнена с использованием результатов. Входные данные от фармакологической модели обработаны в физиопатологической модели, и таким образом получен сигнал, выводящий вероятность возникновения события (например, происходит событие или нет) в качестве функции параметров (X) и факторов риска (Y).

В блоках 1305, входные данные получены от моделируемой группы индивидуумов.

Входные данные включают моделируемую группу индивидуумов, в которой каждому индивидууму присвоены индивидуальные параметры (X) и фактор или факторы риска (Y). Параметры (X) и фактор или факторы риска получены из физиопатологической модели (1303), или могут быть указаны пользователем на основании известных данных.

5 В блоке 1306, на основании выходов модели блока 1303, выработана модель эффекта.

В блоке 1307, выходные данные из физиопатологической модели блока 1303 использованы для вычисления базового риска для моделируемой группы без применения средства, выраженного в виде числа возникновений событий в моделируемой группе (NEc). Следовательно, физиопатологическая модель обычно выполнена с возможностью
10 предоставления входных данных, характерных для истинной группы, проходящей курс лечения. Например, входные данные могут быть характерны для индивидуумов, не проходящих никакого терапевтического лечения. В другом из примеров реализации, входные данные могут быть характерны для индивидуумов, проходящих обычное терапевтическое лечение, которое предполагается дополнить курсом лечения T.

15 В блоке 1308, функция, полученная в блоке 1306, использована для вычисления Rt для каждого индивидуума в моделируемой группе, а Rt суммировано и выражено в виде числа возникновений событий в моделируемой группе (NEt). Число предотвращенных событий при использовании курса лечения NEAt вычислено путем использования функции модели эффекта для суммирования числа возникновений
20 событий с использованием функции или функций из блока 1306, описывающих риск интересующего результата (например, частоты возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) в качестве функции индивидуальных параметров (X), переменных и факторов риска (Y), используемых для входных данных из моделируемой группы индивидуумов 1305, или путем сравнения (NEAt) и (NEc).

25 В блоке 1309, отображен показатель эффекта от курса лечения средством. Отображение показателя пользователю может включать отображение NEAt на дисплее.

Отображаемые данные могут затем быть использованы пользователем для сбора данных, например, при выполнении экспериментов, или для планирования экспериментов, призванных снизить уровень неопределенности числа возникновений
30 событий при прохождении курса лечения средством.

Прогнозирование эффективности средства при стенокардии

Способы

Упрощенный пример исследования мониторинга развития был выполнен согласно приведенному далее описанию. Была спрогнозирована эффективность гипотетического
35 кардиотонического средства, уменьшающего частоту сердцебиения для предотвращения приступов стенокардии, для группы моделируемых индивидуумов с использованием физиопатологической модели стенокардии. Стенокардия представляет собой боль в груди вследствие ишемии сердечной мышцы, обычно вызванной блокадой или спазмом коронарных артерий. Целью данного примера было обеспечение помощи разработчику
40 средства в выборе между дозировками средства "раз в сутки" и "два раза в сутки", прогнозирование взаимосвязи "доза-эффект" средства при данной патологии, и обеспечение модели эффекта средства в качестве функции риска возникновения приступа стенокардии.

Модель PK-PD была комбинирована с феноменологической моделью стенокардии
45 для обеспечения вероятности возникновения приступа стенокардии в качестве выходного параметра в момент времени t в интервале времени в 24 часа. Вкратце, модель PK-PD была построена с использованием общих научных и медицинских знаний о средстве модели, например, полученных из научных публикаций, включая биологическую цель

средства, в данном случае, калиевый канал. Модели PK и PD были выверены на основе клинических данных использования средства модели на человеке, с двумя отделениями и эффектом отделения для средства-предшественника и его основного метаболита.

Входными данными являлись одна или несколько доз средства, в каждом случае в фармакокинетическом равновесии. Поскольку средство обладает брадикардическим эффектом, выходным параметром модели PK-PD была выбрана частота сердцебиения (интервал RR). Затем частота сердцебиения служила входным параметром для феноменологической модели.

Феноменологическая модель была основана на дискурсивной модели, выполненной с использованием ряда функциональных уравнений на основе опубликованной модели сердечной гемодинамики, известной как модель Каппеля и Пеера, и показанной ниже в таблице 3. Резерв коронарного кровотока (CR) был вычислен для каждого момента времени t , и было проведено сравнение со значением порога стенокардии для каждого случая. Выходными данными являлось возникновение приступа стенокардии в момент времени t в интервале времени в 24 часа.

Таблица 3

Описание	Формула
Систолическое давление (<i>SBP</i>) было задано в качестве функции частоты сердцебиения (<i>HR</i>)	$(HR) : SBP(t) = 101.1 + 0.74 \cdot HR(t)$
Сократительная способность (<i>S</i>) левого желудочка также задана в качестве функции частоты сердцебиения	$S(t) = \lambda(S) \cdot HR(t)$
Продолжительность диастолы в секундах (<i>DD</i>) была выражена в качестве функции частоты сердцебиения посредством эмпирической формулы.	$DD(t) = (60/HR(t))^{0.5} \cdot [(60/HR(t))^{0.5} - k]$
Объем желудочка в мл (<i>DV</i>)	$DV(t) = (Vr - C \cdot PV) \exp(DD(t)/C \cdot R) - C \cdot PV,$ где <i>Vr</i> = остаточный объем желудочка; <i>C</i> = податливость расслабленного желудочка; <i>R</i> = общее сопротивление, вызванное вязкостью; <i>PV</i> = венозное давление
Согласно закону Старлинга, объем выбрасываемой крови (<i>SV</i>) при каждой систоле пропорционален конечному диастолическому объему и обратно пропорционален систолическому давлению.	$SV(t) = S(t) \cdot (DV(t)/SBP(t))$
Непульсирующий ток (<i>Q</i>), созданный желудочком, задан в качестве продукта частоты сердцебиения и объема выбрасываемой крови.	$Q(t) = HR(t) \cdot SV(t)$
Коронарный ток (<i>QCOR</i>) представляет	$QCOR(t) = a \cdot Q(t)$

собой долю Q	
5 Формулой представлено перфузионное давление (PP) во всем стенозе коронарных сосудов	$PP(t) = (1.8 * QCOR(t) / 60 * d^4) + 6.1 * (QCOR(t)^2 / 3600 * d^4),$ где : d , диаметр просвета стеноза в мм (дескриптор пациента)
10 Формулой представлен резерв коронарного кровотока (CR)	$CR(t) = 1 - (PP(t) / (SBP(t) - PV))$

Моделируемая группа индивидуумов была выполнена с использованием данных о 1706 субъектах, для которых в базе данных были доступны измерения продолжительной частоты сердцебиения (интервал RR) и артериального давления в течение 24 часов

 15 обычного дня. Таким образом, частота сердцебиения варьировалась в соответствии с суточным ритмом, физической нагрузкой и т.д. Существующие субъекты были преобразованы в моделируемых индивидуумов путем присвоения каждому индивидууму вектора, включающего новые переменные, отражающие фармакокинетические, фармакодинамические и физиопатологические характеристики. Например, переменные

 20 включали два объема распределения, степень стеноза коронарных сосудов (d) и порог стенокардии (AT). Значения, полученные из вновь собранных распределений из данных научной литературы, были случайным образом присвоены 1706 моделируемым индивидуумам.

Модель эффекта для средства была выработана формальной терапевтической

 25 моделью, интегрировавшей физиопатологическую модель приступа стенокардии с фармакологической моделью средства модели. Формальная терапевтическая модель использовалась для каждого индивидуума в моделируемой группе. Затем модель эффекта была вычислена путем применения приемов регрессии к данным клинических испытаний,

 30 полученным путем моделирования сотен клинических испытаний для каждой исследуемой дозы средства. В рамках каждого испытания, одну группу пациентов лечили одной дозой средства, а другой группе давали плацебо. Группа, из которой случайным образом были выбраны моделируемые пациенты, была основана на данных существующих субъектов.

35 Податливость была принята как максимальная, однако может быть подвержена искусственному варьированию аналогично любому индивидуальному признаку пациента. Полученные результаты моделируемых клинических испытаний были сохранены и проанализированы с использованием обычных статистических методов.

Результаты

40 Взаимоотношение "доза-эффект" для числа приступов стенокардии в течение 24 часов. Результаты приведены на фиг. 14. При моделировании клинических испытаний в моделируемой группе индивидуумов с различными дозами средства в соответствии с двумя режимами (одна или две дозы в сутки), было спрогнозировано взаимоотношение "доза-эффект" (DER), показанное линиями (с доверительными интервалами), а

 результаты опубликованных клинических испытаний Фазы II, из которых были

 45 получены клинические данные для гипотетического средства, показаны в виде столбцов.

Модель эффекта трех доз, испытанная in silico. Отображенные результаты приведены на фиг. 15. На основе каждой дозы была получена модель эффекта, отображающая средние значения испытаний, (выстроенные) по группам частоты для субъектов,

испытанных по меньшей мере один приступ стенокардии в течение 24 часов. Аналогично предыдущему случаю, доверительные интервалы зависят от числа моделирований. Три протестированные дозы имеют различные модели эффектов. Результаты показывают, что эффект для подверженного приступам стенокардии индивидуума достигает

5 максимального значения (для пациентов из группы, имеющей 60% шанс испытать приступ стенокардии в течение 24 часов), а затем уменьшается до уровня по сути несуществующей для тяжело больных (с высокой вероятностью приступа) пациентов.

3.6 Персонализированная медицина 1

Кроме того, изобретение может быть использовано в персонализированной медицине.

10 Изобретение обеспечивает способ прогнозирования и/или вывода данных о вероятности эффекта курса лечения на пациента. Отображение предпочтительно выполнено в графической форме, и выработано функцией модели эффекта, отображающей эффект от курса лечения для группы индивидуумов (например, согласно обеспечению функцией $R_c - R_t = f(R_c, X)$), и указывающей место пациента в группе индивидуумов на основании

15 его факторов R_c и X . Подобный способ отображения представляет собой форматом, который может быть использован для передачи данных о степени эффекта, ожидаемой для данного пациента, пользователю, например, страховой компании, или пациенту.

На фиг. 16 показан способ прогнозирования эффекта от курса лечения для пациента.

В блоке 1601, клинические результаты для интересующего курса лечения получены

20 и сохранены в базе данных клинических результатов (1602), а затем на основе клинических результатов выработана функция, описывающая, для проходящих и не проходящих лечение индивидуумов, риск интересующего результата (например, частоту возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) в качестве функции индивидуальных параметров (X) и факторов риска (Y). Функция формирует

25 приблизительную модель эффекта курса лечения, и может быть выражена в качестве функции, выражающей эффект в качестве $R_c - R_t = f(R_c, X)$ для каждого индивидуума.

В блоке 1603, данные о пациенте 1604 получены, например, из базы данных пациентов или с устройства ввода, и сохранены. Данные о пациенте включают дескрипторы индивидуальных параметров (X) пациентов, переменные, и факторы риска (Y). Среди

30 переменных X и Y расположены биомаркеры, позволяющие прогнозировать эффективность курса лечения.

Затем выводят показатель эффекта от курса лечения для пациента, предпочтительно, он отображен на дисплее, например, для обеспечения возможности визуального

определения вероятности эффекта от курса лечения для пациента и/или степень эффекта

35 пользователем. В одном примере, дисплей содержит графический дисплей, на котором отображена величина эффекта вкупе с другими данными, помогающими пользователю принять решение. Отображение пациента может быть обнаружено и идентифицировано в виде точки в группе проходящих курс лечения индивидуумов.

В одном из примеров реализации, процесс выполнен для нескольких курсов лечения.

40 Кроме того, способ может включать выбор и/или отображение курса лечения с наибольшим прогнозируемым эффектом для пациента или ранжировку и/или отображение ранжировки курсов лечения в соответствии с прогнозируемым эффектом для пациента.

Кроме того, прогнозируемый эффект может включать стоимость и сходный риск

45 тяжелых нежелательных побочных эффектов; эффект вычислен путем интеграции значений X пациента и значений факторов риска в модели эффекта. Пациентов, для которых прогнозируемый эффект превышает порог (или расположен между двумя порогами), можно считать пациентами, испытывающими эффект от курса лечения.

3.7 Персонализированная медицина 2

В другой конфигурации для персонализированной медицины, изобретение обеспечивает способ прогнозирования и/или отображения пользователю эффекта от курса лечения для пациента, предпочтительно, существующего индивидуума, причем курс лечения перенесен на интересующую виртуальную реалистичную группу, например, группу, к которой относится пациент, и причем вычислен эффект для интересующего пациента и отображен показатель эффекта. Эффект от курса лечения для пациента вычислен путем интеграции значений X пациента и значений факторов риска в модели эффекта. При необходимости может быть вычислен порог для значимого эффекта путем ограничения общих расходов для группы и определения, для каких индивидуумов обнаружена наибольшая разница между расходами на лечение и эффектом от курса лечения, причем эффект от курса лечения вычислен с использованием модели эффекта, основанной на данных клинических испытаний, и перенесен на моделируемую группу индивидуумов. При необходимости способ включает этап определения и/или отображения данных о вероятности нахождения пациента выше или ниже порога, количественного определения в рамках эффекта, или сравнения с этим эффектом, прогнозируемым для других индивидуумов в группе, к которой относится пациент.

Преимущество данной конфигурации заключается в том, что она позволяет прогнозировать эффект для пациента при получении клинических результатов для курса лечения в группе, отличной от группы, к которой относится пациент, например, в группе из другого географического региона или страны, другого этнического происхождения, с иными генетическими отличиями, или в меньшей по численности группе, в результате чего данные о некоторых значениях R_c , факторов риска Y и/или X недоступны.

Другое преимущество данной конфигурации заключается в том, что вследствие подставления эффекта от курса лечения в интересующую группу индивидуумов (например, группу, входящую в национальную систему здравоохранения, или группу, обеспеченную плательщиком за услуги здравоохранения), пользователь может учитывать общий объем ресурсов (например, финансовых ресурсов), доступных для обеспечения лечения группы индивидуумов, или, зачастую, конкретного заболевания в группе, или для конкретного курса лечения в конкретной группе. Кроме того, пользователь может учитывать, например, риск тяжелых побочных эффектов. При разделении ресурсов по группе индивидуумов, пользователь может оценить порог, по превышении которого курс лечения теряет дополнительный эффект. Таким образом, пользователь может задавать пороговый уровень эффекта (вычисленный с использованием параметров индивидуумов, переменных X , и факторов риска) по превышении которого курс лечения более не имеет эффекта, например, по сравнению с альтернативным курсом действий, таким как отсутствие лечения или другой курс лечения. Данная конфигурация для персонализированной медицины позволяет вводить данные об интересующем пациенте и вычисляет эффект для интересующего пациента; при превышении эффектом порогового значения, указано, что пациенту подходит конкретный курс лечения.

Отображение при необходимости выполнено в графической форме, и выработано функцией модели эффекта, отображающей эффект от курса лечения для группы индивидуумов, и указывающей место пациента в группе индивидуумов на основании его факторов R_c и X . Подобный способ отображения представляет собой формат, который может быть использован для передачи данных о степени эффекта, ожидаемого для данного пациента, пользователю, например, страховой компании, или пациенту.

Обеспечены другие варианты отображения, фокусированные на пациенте, без размещения пациента в группе индивидуумов.

На фиг. 17 показан способ прогнозирования эффекта от курса лечения для пациента. В блоке 1701 показан этап обеспечения или выработки моделируемой группы индивидуумов. Моделируемая группа индивидуумов использована в связи с функцией, выработанной в блоке 1703; следовательно, нужно понимать, что блок 1701 может быть выполнен после блока 1703. Каждому индивидууму в группе присвоены индивидуальные параметры (X) и фактор или факторы риска Rc. Параметры (X) и фактор или факторы риска Rc для группы индивидуумов могут быть получены из любого подходящего источника, например, из известных данных об интересующей группе индивидуумов 1702, которые могут быть сохранены в базе данных, или могут быть получены от внешнего источника, или могут быть введены посредством устройства ввода. Среди переменных X и Y расположены биомаркеры, позволяющие прогнозировать эффективность курса лечения. Внешнее ограничение, такое как объем доступных ресурсов, присвоенное заболеванию в плане медицинского страхования, позволяет вычислять пороговое значение эффекта для индивидуумов в интересующей группе.

В блоке 1703, клинические результаты для интересующего курса лечения получены и сохранены в базе данных клинических результатов (1704), а затем на основе клинических результатов выработана модель эффекта, описывающая, для проходящих лечение индивидуумов, риск интересующего результата (например, частоту возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента) в качестве функции индивидуальных параметров (X), переменных и факторов риска (Y). Функция формирует приблизительную модель эффекта курса лечения, и может быть выражена в качестве функции, выражающей эффект в качестве $R_c - R_t = f(R_c, X)$ для каждого индивидуума.

В блоке 1705 получены дескрипторы пациентов, включающие индивидуальные параметры (X) и/или переменные и факторы риска (Y), а в блоке 1706 вычислен ожидаемый эффект от курса лечения для пациента (BA_{tr}) путем использования функции, выработанной в блоке 1702, для индивидуальных параметров пациентов (X), переменных и факторов риска (Y). Показатель эффекта от курса лечения средством затем можно вывести или отобразить.

Затем выведен показатель эффекта от курса лечения для пациента, предпочтительно, он отображен на дисплее, например, для обеспечения возможности оценки вероятности получения пациентом эффекта от курса лечения и/или степени эффекта пользователем. В одном примере, дисплей содержит графическое отображение (например, в виде графика рассеяния, включающего R_c и R_t), а положение пациента в группе проходящих курс лечения индивидуумов обнаружено и идентифицировано в виде точки. Пороговое значение может быть отображено вместе со значениями эффекта и R_c для индивидуума.

В одном из примеров реализации, процесс выполнен для нескольких курсов лечения. В блоке 1707, эффект от курса лечения, вычисленный в блоке 1706, может быть использован в персонализированной медицине. Кроме того, способ может включать этапы выбора и/или отображения курса лечения с наибольшим прогнозируемым эффектом для пациента, или ранжировки и/или отображения ранжировки курсов лечения в соответствии с прогнозируемым эффектом для пациента.

В одном из примеров реализации, персонализация медицины включает выбор курса лечения, выбранного в качестве подходящего для пациента при прогнозировании эффекта от курса лечения для пациента, например, эффект от курса лечения находится

выше порогового значения эффекта, или выбор из нескольких курсов лечения, эффект от которых вычислен в блоке 1706 с наилучшим прогнозируемым показателем эффекта. Кроме того, при включении таких факторов, как стоимость курса лечения и риск тяжелых нежелательных побочных эффектов, выбор может быть выполнен на основе порогового значения, полученного путем включения факторов стоимости курса лечения и риска тяжелых нежелательных побочных эффектов. Пациенты, для которых прогнозируемый эффект превышает порог (или расположен между двумя порогами), представляют собой пациентов, испытывающих эффект от курса лечения.

3.8 Персонализированная медицина 3

В другой конфигурации для персонализированной медицины, изобретение обеспечивает способ прогнозирования и/или отображения пользователю эффекта от курса лечения для пациента, для которого доступны клинические результаты курса лечения и фармакологические данные.

В данном из примеров реализации, способ включает выполнение моделирования *in vivo* фармакологических свойств эффекта курса лечения на физиопатологическую модель, т.е. в формальной терапевтической модели, для получения функции, описывающей эффект модифицированного курса лечения в качестве конечного показателя (например, число случаев возникновения события). Результаты формальной терапевтической модели (FTM) приводят к точечной оценке модели эффекта для данного пациента, т.е. прогнозируемого эффекта. При необходимости модель эффекта может быть обновлена с предоставлением данных клинических испытаний курса лечения. В результате применения FTM получена функция, описывающая эффект от курса лечения (R_c - R_t) в качестве функции риска R_c (например, риска возникновения нежелательного события, связанного со здоровьем пациента), переменной (X), и дескрипторов курса лечения. На втором этапе получены клинические результаты отсылочного курса лечения и выработана функция, описывающая эффект отсылочного курса лечения в качестве конечного показателя. Функция для курса лечения использована в моделируемой группе индивидуумов для определения эффекта в качестве функции риска R_c , переменных X , и дескрипторов курса лечения. Затем получены данные о пациенте и интегрированы в физиопатологическую модель, определен эффект для пациента от каждого курса лечения и при необходимости показатель эффекта отображен.

На фиг. 18 показан способ прогнозирования эффекта от курса лечения для пациента.

Входные данные о разработке курса лечения (1802), например, экспериментальные данные о потенциальном средстве, средстве, протестированном в рамках клинического испытания, или доступном на рынке курсе лечения, направлены в фармакологическую модель (1801). Входные данные обычно включают данные, описывающие назначение средства, такие как количество средства в дозе, интервалы приема средства, и суммарное количество средства. При необходимости любые доступные фармакологические или фармакокинетические данные можно ввести дополнительно.

Фармакологическая модель (1801) содержит пошаговое вычисление, описывающее эффект средства на физиопатологическую систему, согласно фиг. 5. Последняя функция или функции, описывающие эффект средства на механизм заболевания и/или образование побочных эффектов, обозначены в качестве z , и введены в блок (1803), физиопатологическую модель, которая получила научные данные (1804), например, из научных публикаций, хранимых в базе данных, или была выполнена с использованием данных.

Входные данные от фармакологической модели обработаны в физиопатологической модели, и выведена вероятность возникновения события в качестве функции параметров

(X) и/или переменных, и факторов риска (Y).

В блоке (1805) показан этап обеспечения или выработки моделируемой группы индивидуумов. Моделируемая группа индивидуумов использована в соответствии с функцией, выработанной в блоке (1806); следовательно, нужно понимать, что блок 1805 выполнен до или после блока 1806. Каждому индивидууму в группе присвоены индивидуальные параметры (X) и фактор или факторы риска Rc. Параметры (X) и фактор или факторы риска Rc могут быть введены любым способом для отображения группы индивидуумов, в которой произведена оценка курса лечения. Обычно, индивидуальные параметры (X) и фактор или факторы риска Y получены из данных, доступных из научных данных (1804) (например, полученных из научной и медицинской литературы, данные которой могут быть получены из баз данных, результатов экспериментов, и т.д.), и описывающих характеристики интересующей группы индивидуумов. Среди переменных X и Y расположены биомаркеры, позволяющие прогнозировать эффективность курса лечения.

В блоке 1806, клинические результаты получены, например, из базы данных клинических результатов 1807, а затем выработана функция, описывающая риск интересующего результата в качестве функции индивидуальных параметров (X) и переменных, и факторов риска (Y), для индивидуумов в группе. На основе сравнения эффектов физиопатологической модели с эффектами формальной терапевтической модели (т.е. с курсом лечения) 1801 и 1803 выработана модель эффекта, из которой выведена функция эффекта $R_c - R_t = f(R_c, X)$ для каждого индивидуума. При необходимости функция может быть изменена, исходя из модели эффекта, выведенной на основе клинических испытаний и других данных клинического применения курса лечения. В этом случае, конечная функция, скорректированная в соответствии с эмпирической моделью эффекта, использована для прогнозирования эффекта для пациента.

В блоке 1809 получены данные о пациенте (1808), включающие индивидуальные параметры (X) и/или переменные, факторы риска (Y), и дескрипторы курса лечения. Ожидаемый эффект от курса лечения для пациента (BAtp) вычислен путем применения функции, выработанной в блоке 1806, к индивидуальным параметрам пациентов (X), переменным и факторам риска (Y). Показатель эффекта от курса лечения средством затем можно вывести или отобразить. Дескрипторы курса лечения, такие как доза и интервал между приемами средства, могут быть изменены для получения ряда дескрипторов курса лечения, позволяющего максимально повысить эффект и снизить риск нежелательных эффектов.

Затем выведен показатель эффекта от курса лечения для пациента, предпочтительно, он отображен на дисплее, например, для обеспечения возможности визуального определения вероятности получения пациентом эффекта от курса лечения и/или степени эффекта пользователем. В одном примере, дисплей содержит графическое отображение, на котором отображен BAtp, а положение пациента в группе проходящих курс лечения индивидуумов обнаружено и идентифицировано в виде точки для различных курсов лечения и дескрипторов курса лечения. Курсы лечения могут представлять собой комбинации различных лекарственных средств.

В блоке 810, эффект от курса лечения, вычисленный в блоке 1809, может быть использован в персонализированной медицине. В одном из примеров реализации, персонализация медицины включает выбор курса лечения, подходящего для пациента при прогнозировании эффекта от курса лечения для пациента, например, эффект от курса лечения находится выше порогового значения эффекта, или выбор из нескольких курсов лечения, эффект от которых вычислен в блоке 1809 с наилучшим прогнозируемым

показателем эффекта. Кроме того, при включении таких факторов, как стоимость курса лечения и риск тяжелых нежелательных побочных эффектов, выбор может быть выполнен на основе порогового значения, полученного путем включения факторов стоимости курса лечения и риска тяжелых нежелательных побочных эффектов.

- 5 Пациенты, для которых прогнозируемый эффект превышает порог (или расположен между двумя порогами), представляют собой пациентов, испытывающих эффект от курса лечения.

4.0 Механизмы выполнения изобретения - Обзор аппаратного обеспечения

- Варианты изобретения могут быть описаны в общем контексте исполняемых
10 компьютером команд, таких как программные модули, исполняемые компьютером. В целом, программные модули содержат обычные операции, объекты, компоненты, структуры данных, и т.д., выполняющие конкретные задачи или выполняющие конкретные виды абстрактных данных. Подобные программные модули могут быть выполнены с аппаратными компонентами, программными компонентами, или
15 комбинацией компонентов. Кроме того, специалисту будет очевидно, что изобретение может быть выполнено с использованием целого ряда конфигураций компьютерных систем, включая системы микропроцессоров, основанные на микропроцессорах или программируемые потребительские электронные устройства, миникомпьютеры, главные вычислительные машины, и т.п. Для использования с настоящим изобретением подходит
20 любое количество компьютерных систем и компьютерных сетей, включая, помимо прочего, смартфоны или другие портативные устройства.

- Ниже описаны конкретные аппаратные устройства, языки программирования, компоненты, процессы, протоколы, и множество деталей, включая операционные среды и т.п., для обеспечения полного понимания настоящего изобретения. В других случаях,
25 структуры, устройства и процессы представлены в виде блок-схем, а не в подробностях, во избежание затруднения понимания настоящего изобретения. Тем не менее, специалисту будет очевидно, что настоящее изобретение может быть выполнено и без учета конкретных деталей. Компьютерные системы, серверы, рабочие станции, и другие аппараты могут быть соединены друг с другом посредством коммуникационных средств,
30 включая, например, сеть или сети.

- Как будет очевидно специалисту, варианты выполнения настоящего изобретения могут быть выполнены, помимо прочего, в виде: способа, системы, или компьютерной программы. Соответственно, варианты выполнения могут иметь форму аппаратного
варианта выполнения, программного варианта выполнения, или варианта выполнения,
35 в котором использованы программное и аппаратное обеспечение. В одном из примеров реализации, настоящее изобретение имеет форму компьютерной программы, содержащей исполнимые компьютером команды, выполненные на одном или нескольких машиночитаемых носителях. Способы, структуры данных, интерфейсы, и другие вышеописанные варианты изобретения могут быть выполнены в подобной
40 компьютерной программе.

- Машиночитаемые носители содержат энергозависимые и энергонезависимые носители, съемные и несъемные носители, а также рассмотрены носители, считываемые базой данных, переключателем, и различными другими сетевыми устройствами. В качестве неограничивающего примера, машиночитаемые носители содержат носители,
45 выполненные любым способом и с использованием любой технологии хранения данных. Примеры хранимых данных включают исполнимые компьютером указания, структуры данных, программные модули, и другие варианты хранения данных. Примеры носителей включают, помимо прочего, носители доставки данных, ОЗУ, ПЗУ, ЭСППЗУ, флэш-

память и другие технологии хранения данных, CD-ROM, DVD, голографические носители и другую оптическую дисковую память, магнитные кассеты, магнитную пленку, магнитную дисковую память, и другие устройства магнитной памяти. Технологии позволяют хранить данные моментально, временно или постоянно. В одном из примеров реализации, использованы постоянные носители.

Изобретение может быть выполнено в среде распределенного вычисления, в которой задачи выполнены удаленными обрабатывающими устройствами, связанными друг с другом посредством коммуникационной сети связи или другого средства связи. В среде распределенного вычисления, программные модули могут быть расположены на местных и на удаленных компьютерных носителях, включая запоминающие устройства. Исполнимые компьютером указания образуют интерфейс, позволяющий компьютеру реагировать в зависимости от источника ввода. Указания взаимодействуют с другими фрагментами кода для запуска целого ряда задач в ответ на полученные данные вкпе с источником полученных данных.

Настоящее изобретение может быть выполнено в сетевой среде, такой как сеть связи. Подобные сети широко используются для обеспечения связи между различными видами сетевых элементов, таких как маршрутизаторы, серверы, шлюзы, и т.д. Кроме того, изобретение может быть выполнено в многосетевой среде, содержащей различные связанные между собой открытые и/или закрытые сети.

Связь между элементами сети может быть беспроводной или проводной. Как будет очевидно специалисту, сети связи могут иметь несколько различных форм, и могут использовать несколько различных протоколов связи.

Варианты настоящего изобретения могут быть представлены в виде системы обработки результата. Компоненты системы обработки результата могут быть расположены на одном компьютере или могут быть распределены по сети, известной из уровня техники. Например, в системах, использующих физиопатологическую модель или формальную терапевтическую модель, модели могут быть выполнены в виде отдельных связанных подсистем или модулей, например, они могут быть выполнены независимо и/или могут быть расположены на другом компьютере, отличном от компьютера, вычисляющего эффект от курса лечения. Сходным образом, формирование моделируемой группы индивидуумов может быть выполнено в виде отдельной связанной подсистемы. В одном из примеров реализации, компоненты системы обработки результата распределены по считываемым компьютером носителям.

В одном из примеров реализации, пользователь может обращаться к системе обработки результата посредством клиентского устройства. В одном из примеров реализации, некоторые функции системы обработки результата могут быть сохранены и/или исполнены на устройстве. Подобные устройства могут иметь любые различные формы. В качестве примера, клиентское устройство может представлять собой стационарный компьютер или ноутбук, карманный компьютер (КПК), MP3-плеер, коммуникационное устройство, такое как телефон, пейджер, или устройство для обмена текстовыми сообщениями, или любую комбинацию или других устройств.

В одном из примеров реализации, клиентское устройство может связываться с системой обработки результата посредством сети. Согласно вышеприведенному описанию, клиентское устройство может связываться с сетью посредством различных способов получения доступа, беспроводных и проводных. Кроме того, клиентское устройство может содержать один или несколько интерфейсов ввода и вывода, облегчающих доступ пользователя к системе обработки. Кроме того, подобные пользовательские интерфейсы могут включать различные устройства ввода или вывода,

облегчающие ввод данных пользователем или отображение данных пользователю. Подобные устройства ввода и вывода могут включать, помимо прочего, мышь, тачпад, сенсорный дисплей, или другое указывающее устройство, клавиатуру, камеру, монитор, микрофон, динамик, принтер, сканер, а также другие подобные устройства. Согласно
 5 вышеприведенному описанию, клиентские устройства способны поддерживать различные типы и виды клиентских приложений.

Например, в системах, приспособленных для выполнения способов персонализированной медицины, клиентское устройство может содержать интерфейс ввода, позволяющий пользователю вводить дескрипторы пациента. Центральный
 10 процессор может получать дескрипторы пациента и вычислять для пациента эффект от курса лечения. Кроме того, клиентское устройство может при необходимости содержать интерфейс вывода (например, дисплей), позволяющий пользователю получать и при необходимости визуально определять эффект от курса лечения, вычисленную
 системой обработки результата.

В системах, приспособленных для выполнения способов изучения
 15 взаимозаменяемости, клиентское устройство может содержать пользовательский интерфейс, позволяющий пользователю вводить дескрипторы пациентов для группы индивидуумов, выбирать интересующую группу индивидуумов, указывать заболевание, указывать курс лечения или вид курса лечения, и/или вводить любое дополнительное
 20 ограничение или другие характеристики (например, финансовые ресурсы, выделенные на курс лечения). Центральный процессор может получать вводимые данные и вырабатывать выходные данные, возвращаемые пользователю, например, на клиентское устройство. Например, центральный процессор может связываться с памятью для хранения данных для возврата данных об эффекте от курса лечения для группы
 25 индивидуумов, или может вычислять эффект от курса лечения для группы индивидуумов. При необходимости клиентское устройство может содержать устройство вывода (например, дисплей), позволяющее пользователю получать и при необходимости визуально определять эффект от курса или курсов лечения, соответствующих введенным
 30 данным (например, курсы лечения выбранного заболевания, эффект для группы индивидуумов, и т.д.).

В системах, приспособленных для выполнения способов оценки целей, клиентское устройство может содержать интерфейс ввода, позволяющий пользователю вводить
 35 данные, указывающие на один или несколько компонентов или взаимосвязей между компонентами физиопатологической модели, изменение которых задает курс лечения (Т). Центральный процессор может получать вводимые данные и вырабатывать выходные данные, возвращаемые пользователю, например, на клиентское устройство. Центральный процессор может вычислять эффект от курса лечения (Т) для моделируемой группы индивидуумов. При необходимости клиентское устройство может
 40 содержать устройство вывода (например, дисплей), позволяющее пользователю получать и при необходимости визуально определять эффект от курса лечения (Т), например, визуально определять курсы лечения, обеспечивающие значительный эффект, или ранжировку нескольких курсов лечения (Т).

В системах, приспособленных для выполнения способов мониторинга развития, клиентское устройство может содержать интерфейс ввода, позволяющий пользователю
 45 вводить дескрипторы курса лечения и/или данные о применении (например, клиническом, экспериментальном) курса лечения (Т). Центральный процессор может получать вводимые данные и вырабатывать выходные данные, возвращаемые пользователю, например, на клиентское устройство. Центральный процессор может вычислять эффект

от курса лечения (Т) для моделируемой группы индивидуумов. Кроме того, клиентское устройство может при необходимости содержать устройство вывода (например, дисплей), позволяющий пользователю получать и при необходимости визуально определять эффект от курса лечения (Т).

5 На фиг. 20 приведена функциональная схема, показывающая одну компьютерную систему 2000, на основе которой может быть выполнен вариант выполнения изобретения, имеющий несложную конфигурацию. Компьютерная система 2000 содержит шину 2002 или другой механизм связи для передачи данных, и процессор 2004, связанный с шиной 2002, для обработки данных. Кроме того, компьютерная система 2000 содержит основную память 2006, такую как оперативное запоминающее устройство (ОЗУ) или другое устройство динамической памяти, связанное с шиной 2002, для хранения данных и указаний, выполняемых процессором 2004. Кроме того, основная память 2006 может быть использована для хранения временных переменных или других промежуточных данных в ходе выполнения инструкций, выполняемых процессором 2004. Кроме того, 10 компьютерная система 2000 содержит постоянное запоминающее устройство (ПЗУ) 2008 или другое устройство статической памяти, связанное с шиной 2002, для хранения статических данных и указаний для процессора 2004. Выполнено запоминающее устройство 2010, такое как магнитный диск или оптический диск, связанное с шиной 2002, для хранения данных и указаний.

20 Компьютерная система 2000 может быть связана посредством шины 2002 с дисплеем 2012, таким как электронно-лучевая трубка, плоский плазменный дисплей (плазменная панель), жидкокристаллический дисплей, поверхностно-электропроводимый электрон-излучающий дисплей, дисплей с автоэлектронной эмиссией, дисплей, основанный на цифровой обработке света, или органический светодиодный дисплей, для отображения 25 данных пользователю компьютера. Устройство ввода 2014, содержащее буквенно-цифровые и другие клавиши, связано с шиной 2002 для передачи данных и выбранных команд процессору 2004. Другой вид пользовательского устройства ввода представляет собой контроллер курсора 2016, такой как мышь, сенсорная поверхность (например, мультисенсорная поверхность), шаровой манипулятор, или клавиши управления 30 курсором для передачи данных о направлении и выбранных команд процессору 2004, а также для управления перемещением курсора по дисплею 2012. Устройство ввода обычно имеет две степени свободы по двум осям - первой оси (например, x) и второй оси (например, y), что позволяет устройству указывать положение на плоскости.

Изобретение относится к использованию компьютерной системы 2000 для выполнения 35 раскрытых в настоящем описании приемов. Согласно варианту выполнения изобретения, приемы выполнены компьютерной системой 2000 в ответ на исполнение процессором 2004 одной или нескольких последовательностей одного или нескольких указаний, сохраненных в основной памяти 2006. Подобные указания могут быть внесены в основную память 2006 с другого машиночитаемого носителя, такого как запоминающее 40 устройство 2010. Выполнение последовательностей указаний, сохраненных в основной памяти 2006, приводит к выполнению процессором 2004 раскрытых в настоящем описании этапов процесса. В других примерах реализации, вместо или в комбинации с программными инструкциями для выполнения изобретения могут быть использованы аппаратные схемы. Таким образом, варианты выполнения изобретения не ограничены 45 какой-либо конкретной комбинацией аппаратных схем и программного обеспечения.

В одном из примеров реализации, выполняемом с использованием компьютерной системы 2000, различные считываемые компьютером носители вовлечены, например, в предоставление указаний процессору 2004 для последующего выполнения, например,

оптические или магнитные диски, такие как запоминающее устройство 2010, или динамическая память, такая как основная память 2006. Средства передачи содержат коаксиальные кабели, медные кабели и оптоволоконные кабели, включая кабели, составляющие шину 2002. Кроме того, средства передачи могут принимать форму

5 акустических или световых волн, таких как вырабатываемые при передаче радиочастотных и инфракрасных данных волны. Все средства должны быть материальными для обеспечения обнаружения указаний, передаваемых средствами, физическим механизмом, считывающим указания в аппарат.

В процесс передачи одной или нескольких последовательностей одного или

10 нескольких указаний на процессор 2004 для последующего выполнения могут быть вовлечены различные виды считываемых компьютером носителей. Например, указания изначально могут быть размещены на магнитном диске удаленного компьютера. Удаленный компьютер может загружать указания в свою динамическую память и отправлять указания по телефонной линии посредством модема. Модем,

15 непосредственно связанный с компьютерной системой 2000, может получать данные по телефонной линии и использовать инфракрасный передатчик для преобразования данных в инфракрасный сигнал. Детектор инфракрасного излучения может получать данные в инфракрасном сигнале, а соответствующие схемы могут передавать данные на шину 2002. Шина 2002 переносит данные в основную память 2006, из которой

20 процессор 2004 извлекает и выполняет инструкции. Инструкции, полученные основной памятью 2006, могут при необходимости быть сохранены в запоминающем устройстве 2010 до или после их выполнения процессором 2004.

При необходимости компьютерная система 2000 содержит коммуникационный интерфейс 2015, связанный с шиной 2002. Коммуникационный интерфейс 2015

25 обеспечивает двустороннюю передачу данных посредством соединения с сетевой линией 2020 связи, связанной с локальной сетью 2022. Например, коммуникационный интерфейс 2015 может представлять собой карту интегральной цифровой сети (ISDN) или модем для обеспечения связи передачи данных с соответствующим видом телефонной линии. В другом примере, коммуникационный интерфейс 2015 может представлять собой карту

30 локальной вычислительной сети (LAN) для обеспечения связи передачи данных с совместимой сетью LAN. Кроме того, могут быть выполнены беспроводные линии связи. В любом из вариантов выполнения, коммуникационный интерфейс 2015 отправляет и получает электрические, электромагнитные, или оптические сигналы, несущие цифровые потоки данных, содержащие различные виды данных. Сетевая линия

35 2020 связи обычно обеспечивает передачу данных посредством одной или нескольких сетей другим устройствам передачи данных. Например, сетевая линия 2020 связи может обеспечивать связь посредством локальной сети 2022 с главным компьютером 2024, или с оборудованием для передачи данных, управляемым провайдером Интернет-услуг 2026. В свою очередь, провайдер 2026 обеспечивает услуги передачи данных посредством

40 всемирной сети передачи пакетов данных, называемую также "сетью Интернет" 2028. Локальная сеть 2022 и сеть Интернет 2028 используют электрические, электромагнитные, или оптические сигналы, несущие цифровые потоки данных. Сигналы, передаваемые по различным сетям и сигналы сетевой линии 2020 связи, а также сигналы, проходящие по коммуникационному интерфейсу 2015, и несущие цифровые данные в компьютерную

45 систему 2000 и от нее, представляют собой примерные виды несущих волн, переносящих данные. Компьютерная система 2000 может отправлять сообщения и получать данные, включая программный код, посредством сети или сетей, сетевой линии 2020 связи, и коммуникационного интерфейса 2015. В примере с сетью Интернет, сервер 530 может

передавать запрошенный код для программы-приложения посредством сети Интернет 2028, провайдера 2026, локальной сети 2022, и коммуникационного интерфейса 2015. Полученный код может быть выполнен процессором 2004 сразу после получения, и/или может быть сохранен в запоминающем устройстве 2010, или на другом энергонезависимом носителе, для выполнения позднее. Таким образом компьютерная система 2000 может получить код приложения посредством несущей волны.

Все публикации и патентные заявки, приведенные в настоящем описании, включены в настоящую заявку во всей полноте путем ссылки, как если бы для каждой отдельной публикации или патентной заявки было отдельно отмечено, что публикация или патентная заявка включена в настоящую заявку путем ссылки.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было подробно описано посредством иллюстрации и примеров в целях ясности понимания, специалисту при изучении настоящего изобретения будет очевидно, что могут быть выполнены некоторые изменения и модификации изобретения, не выходящие за рамки объема формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Компьютерный способ прогнозирования результатов лечения, включающий определение эффекта посредством обрабатывающей системы для обработки результата от курса лечения (R_c - R_t) или скорости получения результата лечения (R_t) по меньшей мере одного индивидуума, включающее оценку эффекта от курса лечения (T), соответствующего функции, описывающей эффект от курса лечения (R_c - R_t) для группы людей в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c) и предпочтительно представляющей собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (R_c - R_t) в качестве функции:

- i) риска при отсутствии курса лечения (R_c), зависящей от первой переменной (Y), и
- ii) второй переменной (X),

причем вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), первая переменная (Y) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а вторая и первая переменные (X) и (Y) представляют собой переменную или переменные, полученные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа,

получение дескрипторов пациентов, описывающих по меньшей мере одного индивидуума, причем каждый индивидуум соответствует риску (R_c) и второй переменной (X), и

выдачу показателя эффекта от курса лечения (R_c - R_t) или скорости получения результата лечения (R_t) для индивидуума или индивидуумов.

2. Способ по п. 1, включающий оценку эффекта от множества курсов лечения (T), причем каждый курс лечения (T) соответствует функции, описывающей эффект от курса лечения для группы людей в качестве функции риска при отсутствии курса лечения.

3. Способ по любому из пп. 1-2, в котором индивидуум или индивидуумы представляют собой по меньшей мере одного из существующих людей-пациентов.

4. Способ по любому из пп. 1-2, в котором по меньшей мере один индивидуум представляет собой моделируемый индивидуум или моделируемую группу индивидуумов.

5. Способ по п. 1, в котором этап получения дескрипторов пациентов включает формирование моделируемого индивидуума или моделируемой группы индивидуумов.

6. Способ по п. 4, в котором моделируемая группа индивидуумов представляет собой

виртуальную реалистичную группу.

7. Способ по п. 1, в котором скорость получения результата лечения (R_t) определяют с использованием данных, введенных пользователем, формируют обрабатывающей системой для обработки результата или принимают от источника данных.

5 8. Способ по п. 7, в котором источник данных представляет собой систему медицинских записей.

9. Способ по п. 7, в котором данные содержат данные о клиническом использовании курса лечения.

10 10. Способ по п. 7, в котором данные содержат выходные данные физиопатологической модели курса лечения.

11. Способ по п. 10, в котором курс лечения (T) связан с изменением компонента или взаимосвязью в физиопатологической модели.

12. Способ по п. 11, в котором физиопатологическая модель содержит сеть взаимосвязанных компонентов, содержащих биохимические и/или клеточные
15 компоненты, биологические процессы, ткани, органы, тело и/или физиопатологические компоненты.

13. Способ по п. 7, в котором данные содержат функцию, описывающую эффект от курса лечения для группы людей в качестве функции риска при отсутствии лечения.

14. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-13, дополнительно включающий отображение
20 показателя эффекта от курса лечения (R_t) для индивидуума или индивидуумов.

15. Способ по п. 14, в котором отображение выполнено в графической форме.

16. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-13, 15, дополнительно включающий оценку того, подходит ли курс лечения пациенту.

17. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-13, 15, дополнительно включающий оценку
25 переменных по их воздействию на эффект от курса лечения.

18. Способ по п. 17, в котором переменная представляет собой определяемый биологический или клеточный компонент,

причем компонент, воздействующий на эффект от курса лечения для индивидуума или индивидуумов (T), определен в качестве биомаркера.

19. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-13, 15, 18, дополнительно включающий оценку
30 пригодности курса лечения для интересующей группы людей.

20. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-13, 15, 18, дополнительно включающий оценку эффекта от курса лечения для интересующей группы людей.

21. Способ по п. 1, дополнительно включающий отображение показателя эффекта
35 от курса лечения (R_t) для индивидуума или индивидуумов.

22. Способ по п. 21, в котором отображение выполнено в графической форме.

23. Способ по п. 22, в котором графическая форма содержит график рассеяния с осями R_t и R_c .

24. Способ по п. 1, дополнительно включающий определение дескрипторов курса
40 лечения, обеспечивающих максимальный эффект для пациента.

25. Компьютерный способ персонализированной медицины для прогнозирования эффекта от множества доступных курсов лечения на основании дескрипторов пациентов, включающий:

определение эффекта от курса лечения (R_t) для пациента посредством
45 обрабатывающей системы для обработки результата, включающее вычисление эффекта для пациента от множества курсов лечения (T), каждый из которых соответствует функции, описывающей эффект от курса лечения (R_t) для группы людей в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c) и предпочтительно представляющей

собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (R_t) в качестве функции риска при отсутствии лечения (R_c), зависящей от первой переменной (Y) и второй переменной (X),

причем вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии лечения (R_c), а вторая и первая переменные (X) и (Y) представляют собой переменные, полученные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа,

получение дескрипторов пациентов для второй и первой переменных (X) и (Y) для пациента и

выдачу показателя эффекта от курса лечения (R_t) для курса или курсов лечения (T) пациента.

26. Способ по п. 25, в котором выдача показателя эффекта от курса лечения дополнительно включает отображение пригодности курса лечения для пациента.

27. Способ по п. 25, в котором выдача показателя эффекта от курса лечения дополнительно включает отображение по меньшей мере одного из курсов лечения, подходящих для пациента.

28. Способ по п. 27, в котором курсы лечения ранжированы согласно их прогнозируемому эффекту для пациента.

29. Способ по любому из пп. 25-28, в котором выдача показателя эффекта от курса лечения (R_t) включает выдачу показателя эффекта от курса лечения, прогнозируемого для моделируемой группы индивидуумов, и выдачу показателя эффекта для пациента.

30. Способ по п. 29, в котором выдача отражает сравнение показателя эффекта для пациента и показателя эффекта для группы людей.

31. Способ по п. 25, дополнительно включающий отображение показателя эффекта от курса лечения (R_t) для индивидуума или индивидуумов.

32. Способ по п. 31, в котором отображение выполнено в графической форме.

33. Способ по п. 32, в котором графическая форма содержит график рассеяния с осями R_t и R_c .

34. Способ по п. 25, дополнительно включающий определение дескрипторов курса лечения, обеспечивающих максимальный эффект для пациента.

35. Компьютерный способ разработки лекарственных средств *in silico*, включающий: определение эффекта от курса лечения (R_t) для моделируемой группы индивидуумов посредством обрабатывающей системы для обработки результата, включающее оценку эффекта от курса лечения (T), соответствующего (i) изменению компонента или взаимосвязи между компонентами в физиопатологической модели, и (ii) функции, описывающей эффект от курса лечения (R_t) для группы людей в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c) и предпочтительно представляющей собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (R_t) в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c), зависящей от первой переменной (Y) и второй переменной (X),

причем вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а вторая и первая переменные (X) и (Y) представляют собой переменные, полученные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа,

получение дескрипторов пациентов для моделируемой группы индивидуумов, причем каждому индивидууму в группе соответствует риск (R_c) и вторая переменная (X), и выдачу показателя эффекта от курса лечения (R_t) в моделируемой группе.

36. Способ по п. 35, в котором функцию, описывающую эффект от курса лечения (R_t) для группы людей в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c),

получают путем

(а) выполнения физиопатологической модели, содержащей изменение компонента или взаимосвязи между компонентами физиопатологической модели, определяющей курс лечения (Т) и создающей вероятность возникновения интересующего события,

и (б) получения функции вероятности возникновения интересующего события.

37. Способ по п. 36, в котором этап получения дескрипторов пациентов включает создание моделируемого индивидуума или моделируемой группы индивидуумов.

38. Способ по п. 36 или 37, в котором моделируемая группа индивидуумов представляет собой виртуальную реалистичную группу.

39. Способ по любому из пп. 35-37, дополнительно включающий прием данных, определяющих компонент или взаимосвязь между компонентами физиопатологической модели, изменение которой используют для определения курса лечения (Т).

40. Способ по п. 39, в котором данные введены пользователем посредством устройства ввода.

41. Способ по п. 35, в котором функцию, описывающую эффект от курса лечения (Rt) для группы людей в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (Rc), получают путем

(а) выполнения формальной терапевтической модели, моделирующей курс лечения (Т), соответствующий по меньшей мере одному дескриптору лечения, и содержащей вероятность возникновения интересующего события, и

(б) получение функции вероятности возникновения интересующего события.

42. Способ по п. 41, дополнительно включающий прием медицинских данных и их использование для изменения формальной терапевтической модели и, при необходимости, повторение этапов (а) и (б) с использованием измененной формальной терапевтической модели.

43. Способ по любому из пп. 35-37, 40-42, в котором выдача показателя эффекта от курса лечения дополнительно включает выдачу количества событий, предотвращенных за курс лечения моделируемой группы индивидуумов.

44. Способ по любому из пп. 35-37, 40-42, в котором выдача показателя эффекта от курса лечения дополнительно включает ранжирование количества событий, предотвращенных за курс лечения моделируемой группы индивидуумов для нескольких курсов лечения.

45. Способ по любому из пп. 35-37, 40-42, дополнительно включающий определение биологического объекта, изменение которого обеспечивает эффект от курса лечения моделируемой группы индивидуумов.

46. Способ по любому из пп. 35-37, 40-42, дополнительно включающий оценку пригодности курса лечения для пациента.

47. Способ по любому из пп. 35-37, 40-42, дополнительно включающий оценку переменных по их воздействию на эффект от курса лечения для индивидуума или индивидуумов.

48. Способ по п. 47, в котором переменная представляет собой определяемый биологический или клеточный компонент,

причем компонент, воздействующий на эффект от курса лечения для индивидуума или индивидуумов (Т), определен в качестве биомаркера.

49. Способ по любому из пп. 35-37, 40-42, дополнительно включающий оценку пригодности курса лечения для интересующей группы людей.

50. Способ по любому из пп. 35-37, 40-42, дополнительно включающий оценку эффекта от курса лечения для интересующей группы людей.

51. Способ по п. 35, дополнительно включающий отображение показателя эффекта от курса лечения (R_t) для индивидуума или индивидуумов.

52. Способ по п. 51, в котором отображение выполнено в графической форме.

53. Способ по п. 52, в котором графическая форма содержит график рассеяния с осями R_t и R_c .

54. Способ по п. 35, дополнительно включающий определение дескрипторов курса лечения, обеспечивающих максимальный эффект для пациента.

55. Компьютерный способ оценки биомаркеров, включающий: (а) выполнение компьютерного способа, включающего:

определение эффекта посредством обрабатывающей системы для обработки результата от курса лечения ($R_c - R_t$) индивидуума или группы индивидуумов, включающее оценку эффекта от курса лечения (T), соответствующего функции, описывающей эффект от курса лечения для группы людей ($R_c - R_t$) в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c) и представляющей собой функцию, описывающую эффект от курса лечения ($R_c - R_t$) в виде функции:

i) риска при отсутствии курса лечения (R_c), зависящего от первой переменной (Y), и

ii) второй переменной (X), причем вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а первая переменная (Y) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а вторая и первая переменные (X) и (Y) представляют собой переменные, полученные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа;

получение дескрипторов пациентов, описывающих указанного по меньшей мере одного индивидуума, причем каждый индивидуум соответствует риску (R_c) и второй переменной (X), и

выдачу, при необходимости, показателя эффекта от курса лечения ($R_c - R_t$) для индивидуума или индивидуумов, и

(b) оценку переменных по их воздействию на эффект от курса лечения ($R_c - R_t$) по меньшей мере для одного индивидуума.

56. Способ по п. 55, в котором этап получения дескрипторов пациентов, описывающих указанного по меньшей мере одного индивидуума, включает прием по меньшей мере одного из дескрипторов пациентов от физиопатологической модели.

57. Устройство для прогнозирования эффекта по меньшей мере от одного из курсов лечения, содержащее по меньшей мере один компьютер для выполнения выполняемых компьютером команд,

причем компьютер содержит исполняемые компьютером команды для выполнения способа по пп. 1-56.

58. Машиночитаемый носитель, сохраняющий компьютерную программу для прогнозирования эффекта по меньшей мере от одного из курсов лечения,

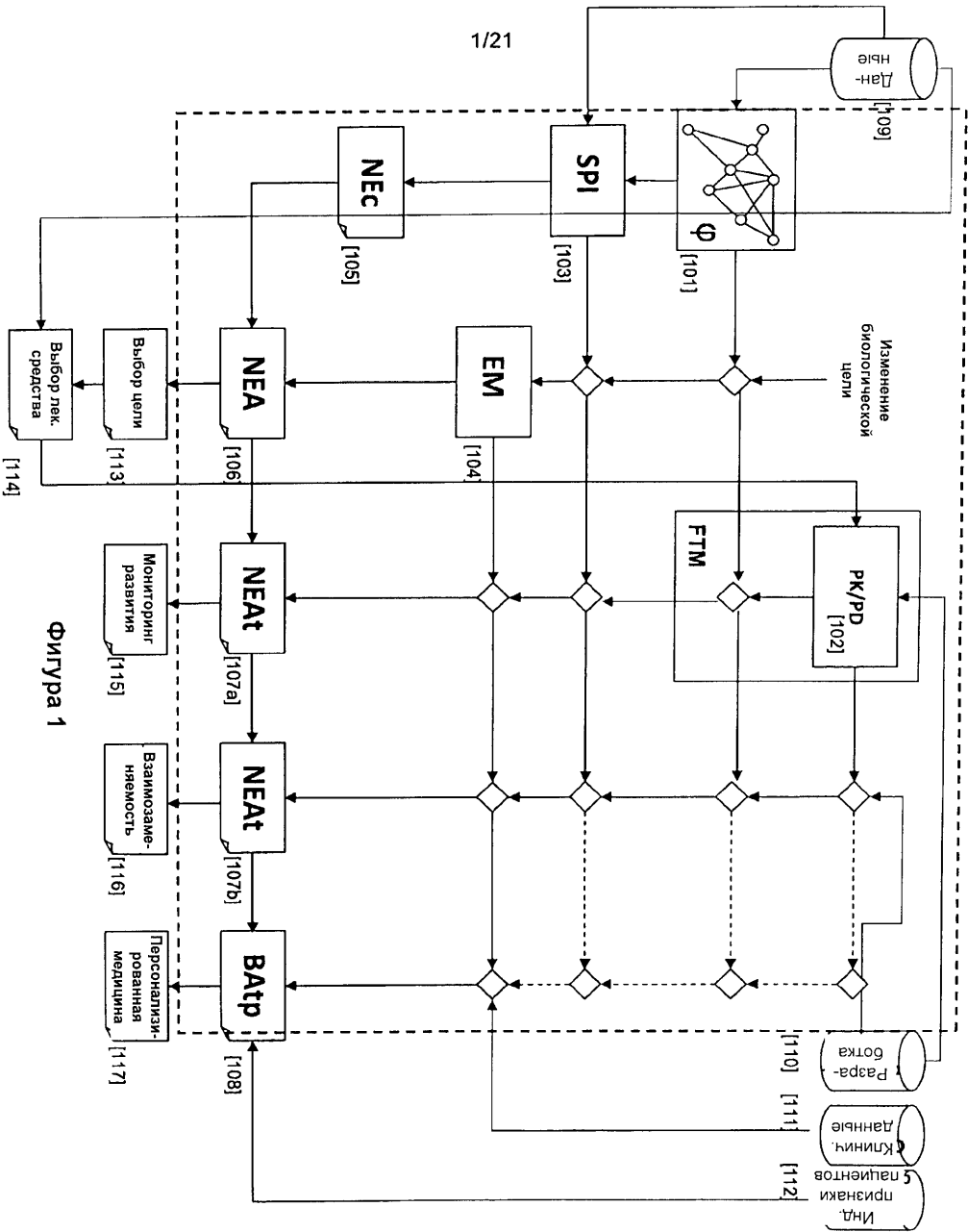
причем компьютерная программа содержит команды для выполнения способа по пп. 1-56.

59. Память для хранения данных с обеспечением доступа посредством прикладной программы, выполняемой в обрабатывающей системе для обработки результата, содержащая структуру данных, сохраненную в памяти и содержащую данные, используемые прикладной программой, при этом структура данных выполнена с возможностью содержания множества объектов данных, каждый из которых соответствует одному из множества курсов лечения (T), причем каждому курсу лечения

(Т) соответствует функция, описывающая эффект от курса лечения для группы людей в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c) и предпочтительно представляющая собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (R_t) в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c), зависящей от первой переменной (Y) и второй переменной (X), причем вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а первая переменная (Y) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а вторая и первая переменные (X) и (Y) представляют собой переменные, полученные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа.

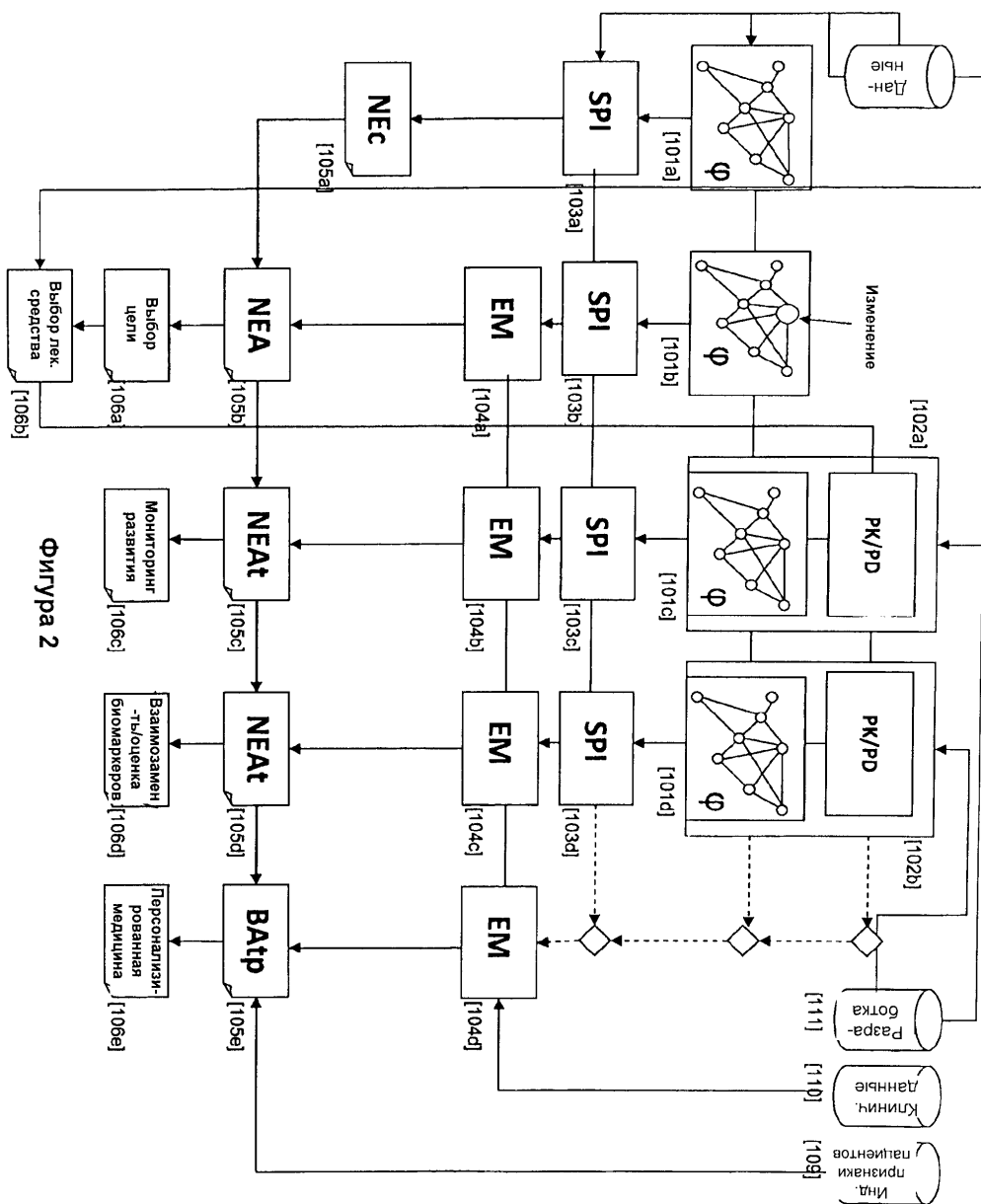
60. Память для хранения данных с обеспечением доступа посредством прикладной программы, выполняемой в обрабатывающей системе для обработки результата, содержащая структуру данных, сохраненную в памяти и содержащую данные, используемые прикладной программой, при этом структура данных выполнена с возможностью содержания множества объектов данных, каждый из которых соответствует одному из множества курсов лечения (Т), причем каждому курсу лечения (Т) соответствует эффект от курса лечения (R_t) для конкретной группы индивидуумов, оцененный с использованием функции, описывающей эффект от курса лечения для группы людей в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c) и представляющей собой функцию, описывающую эффект от курса лечения (R_t) в качестве функции риска при отсутствии курса лечения (R_c), зависящей от первой переменной (Y) и второй переменной (X), причем вторая переменная (X) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, отличных от характеристик, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а первая переменная (Y) представляет собой вектор характеристик индивидуумов, включенных в риск при отсутствии курса лечения (R_c), а вторая и первая переменные (X) и (Y) представляют собой переменные, полученные на основе показателей окружающей среды, фенотипа или генотипа.

61. Способ по п. 60, в котором каждый курс лечения (Т) дополнительно соответствует конкретной группе индивидуумов.



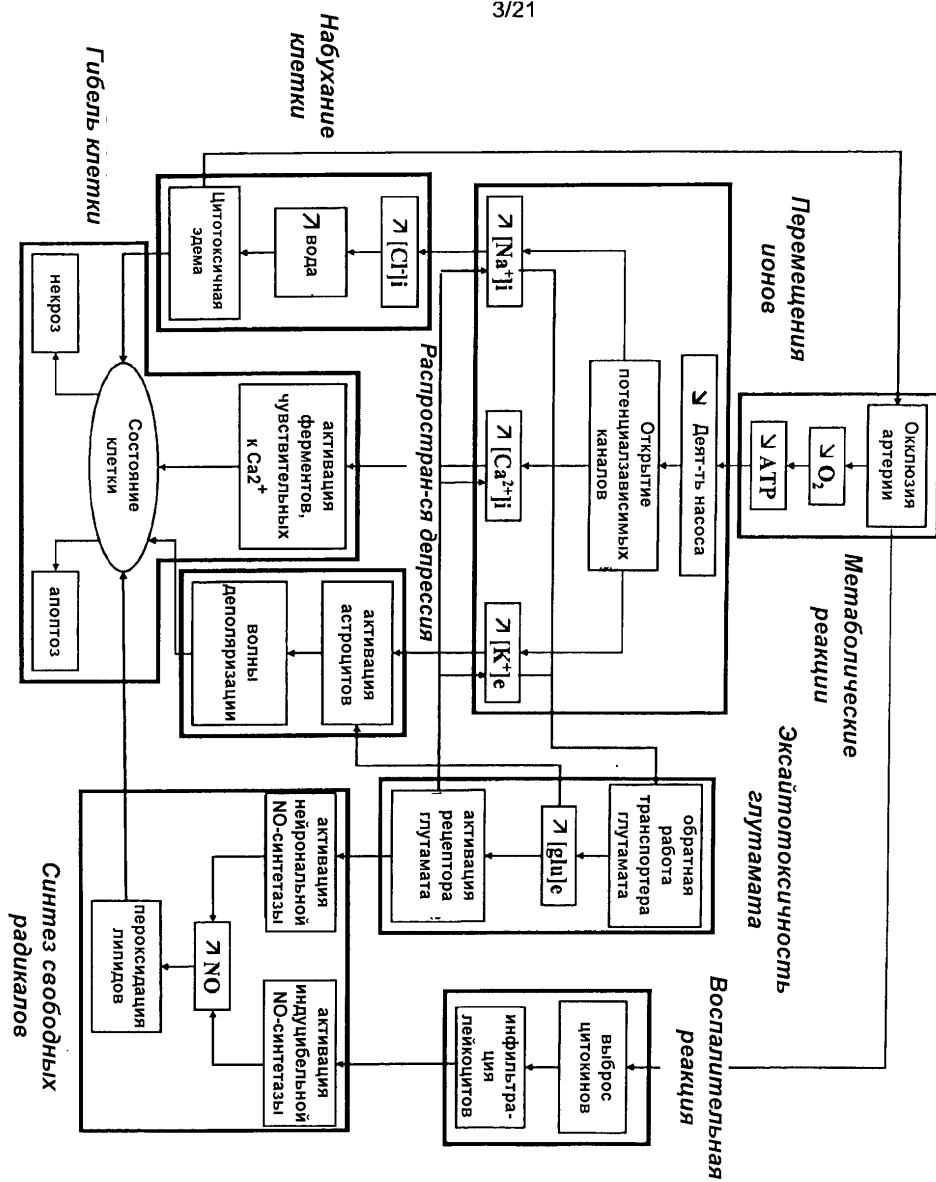
Фигура 1

2/21

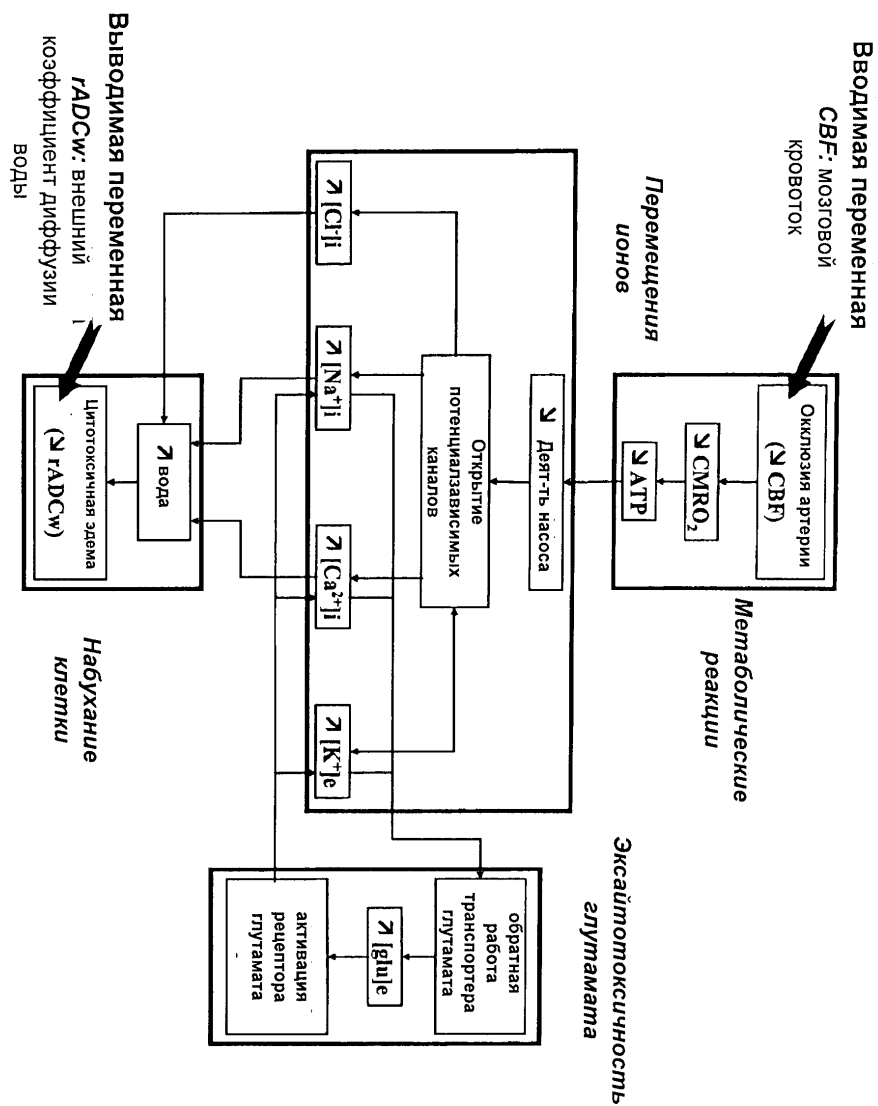


Фигура 2

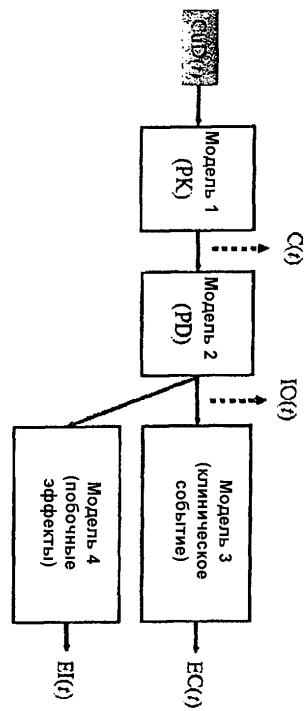
Фигура 3



Фигура 4

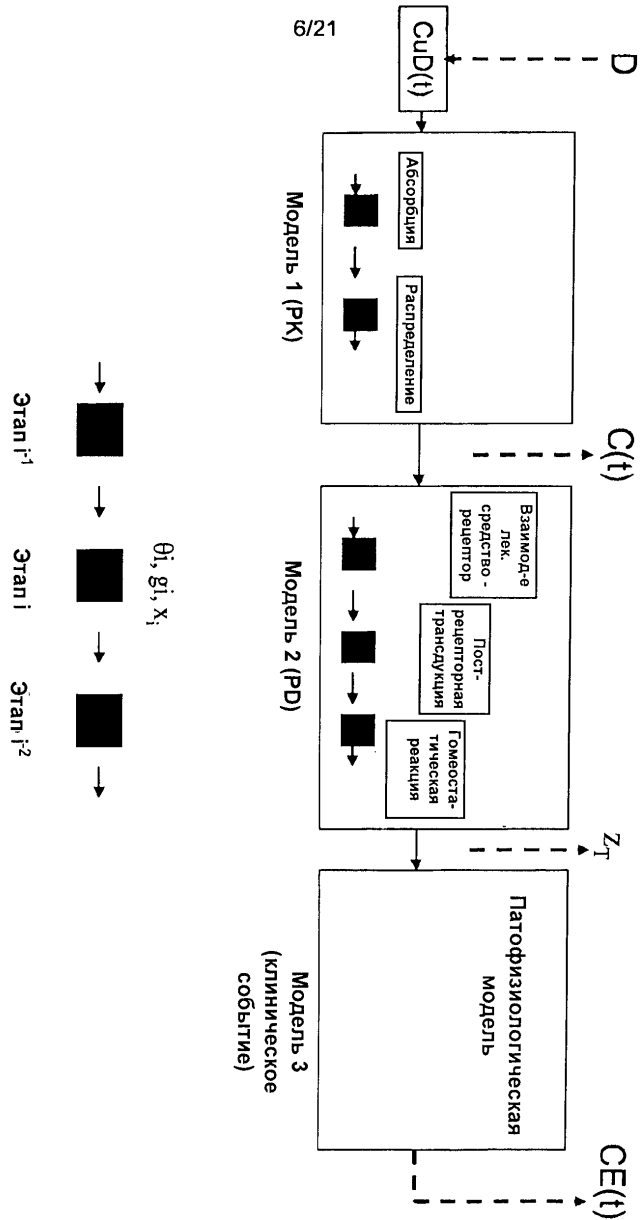


5/21

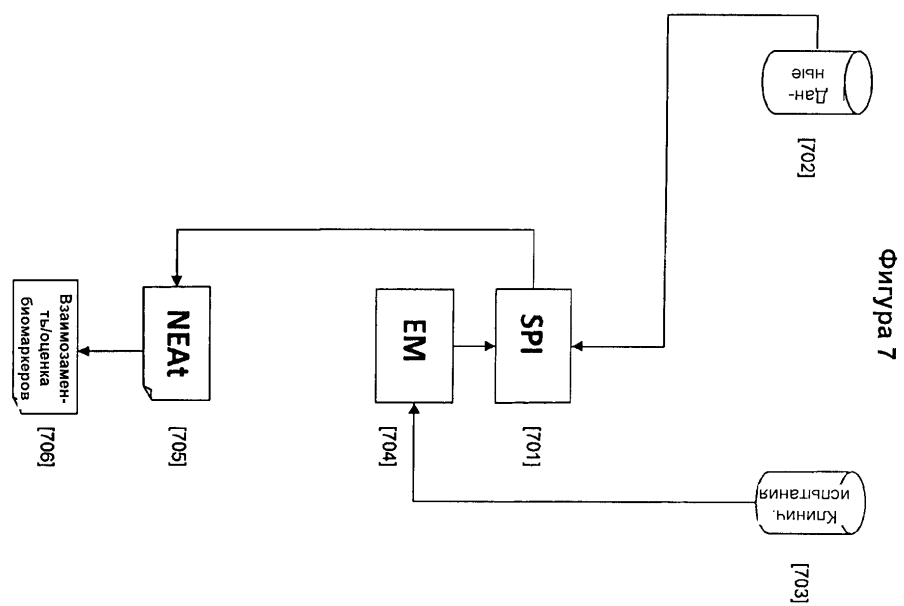


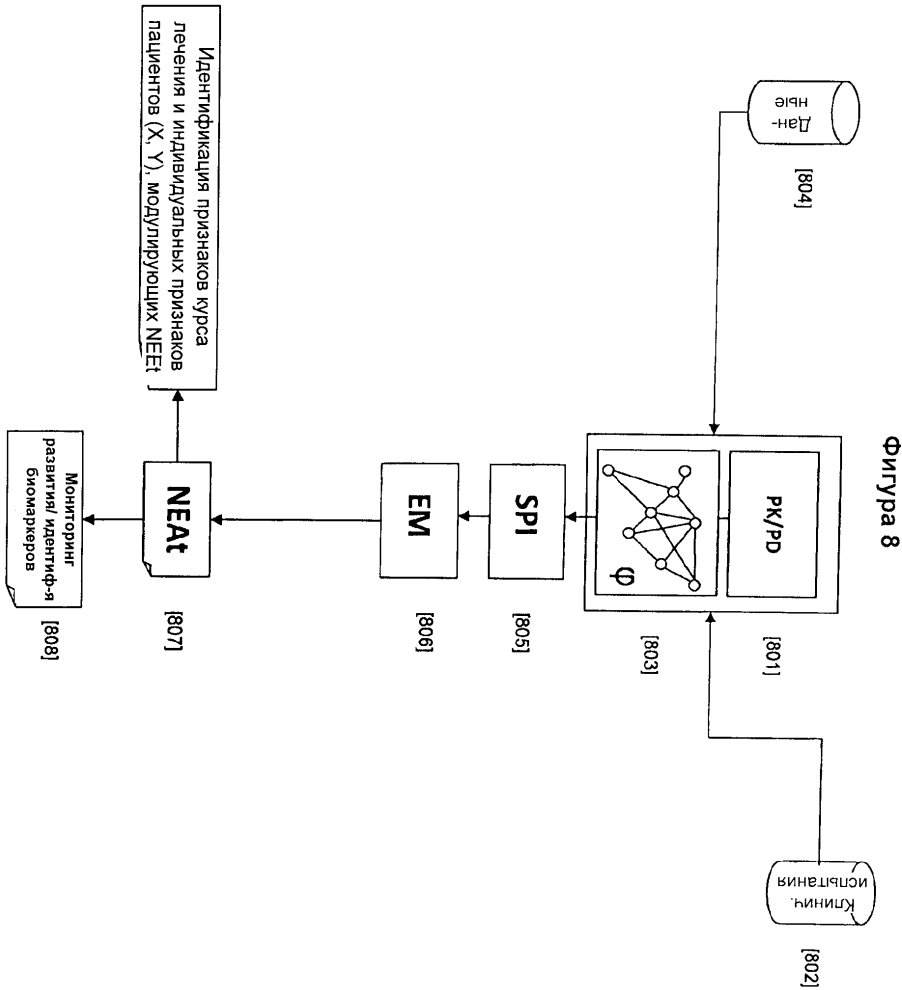
Фигура 5

Фигура 6

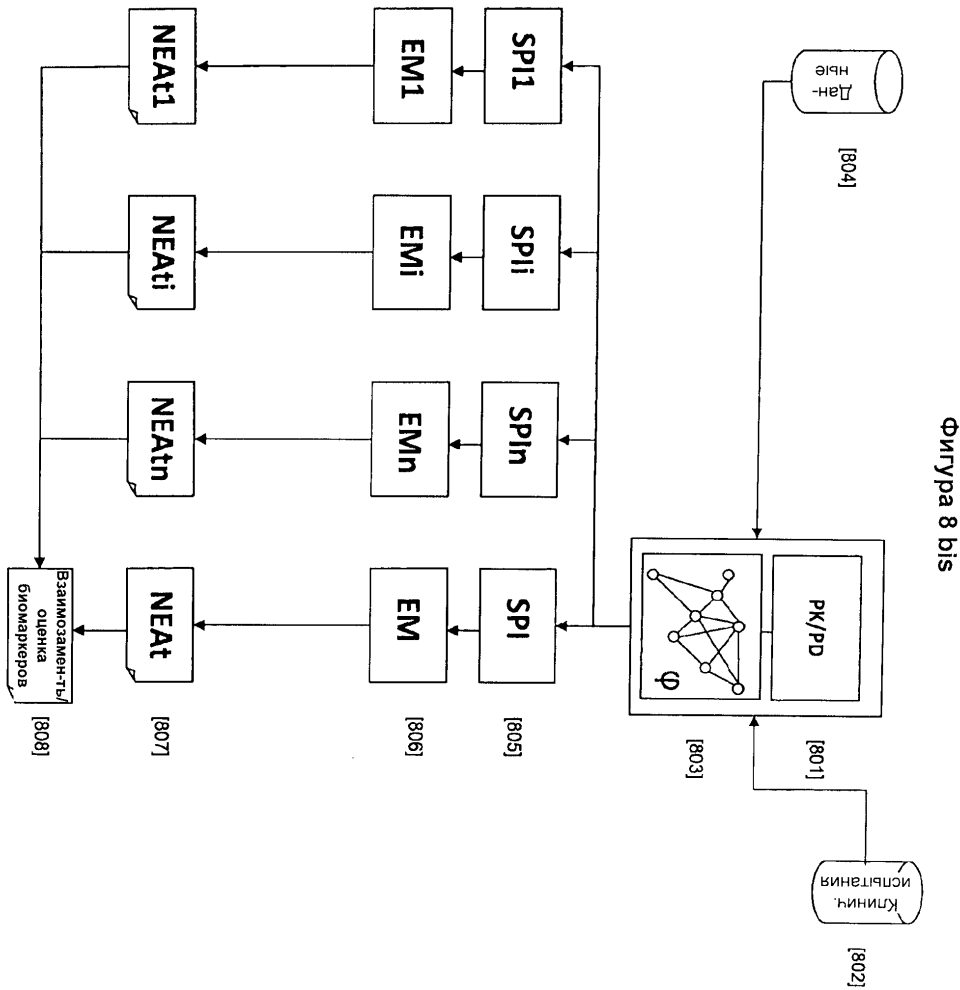


7/21

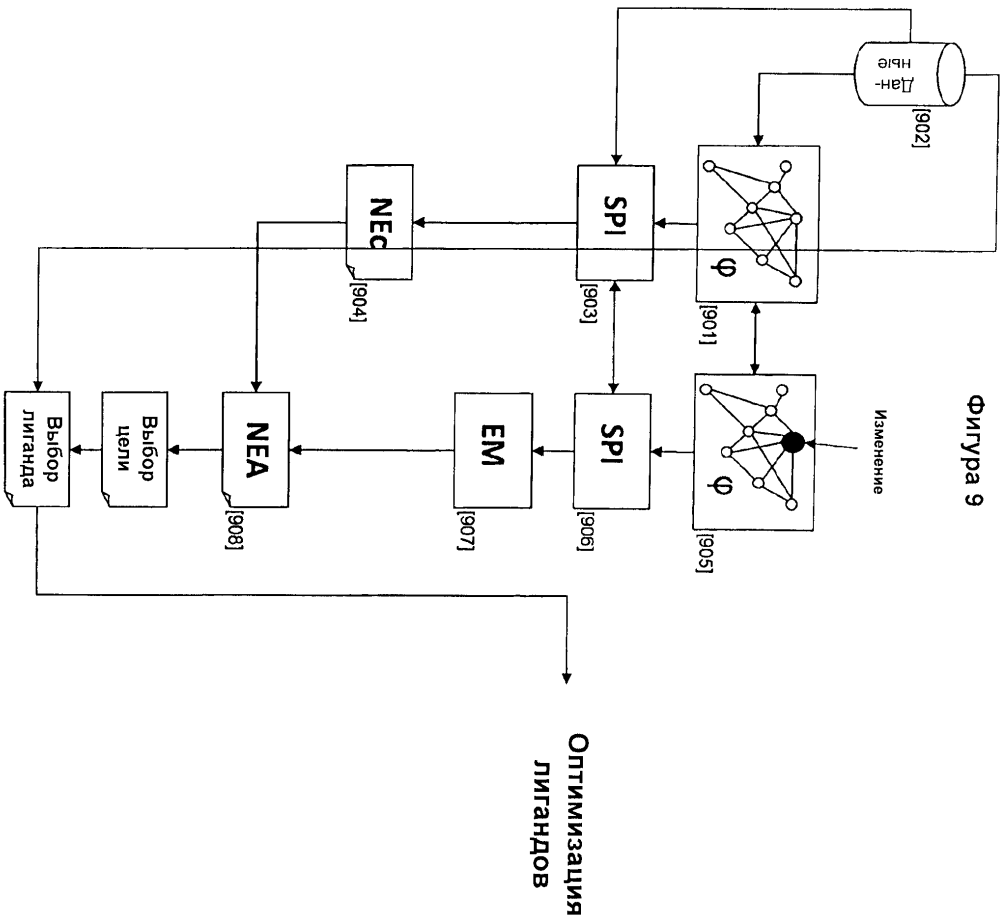




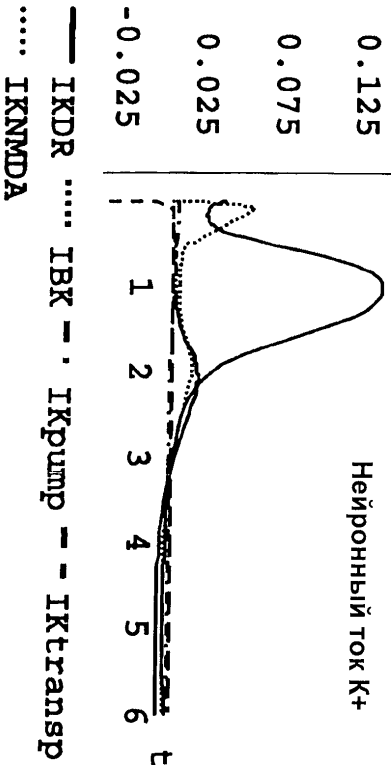
9/21



10/21



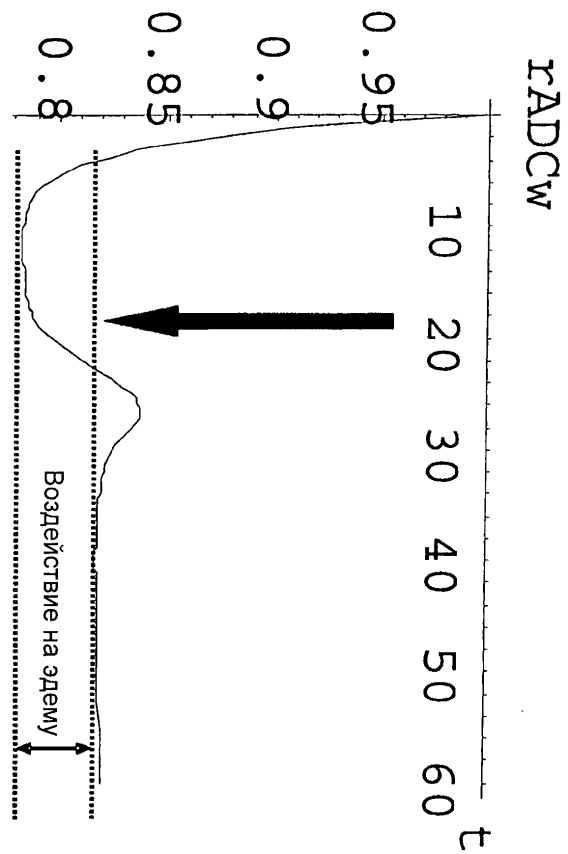
11/21



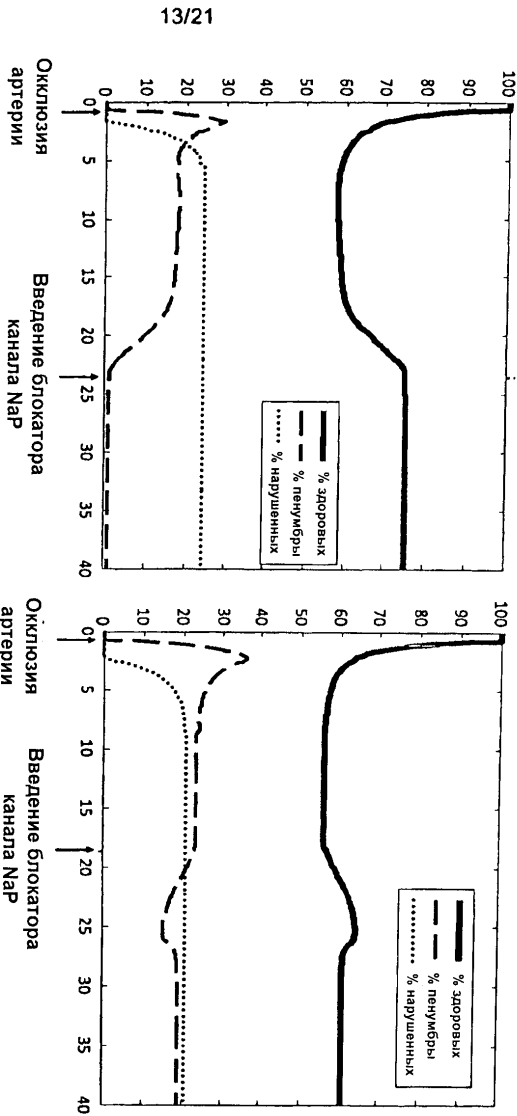
Фигура 10

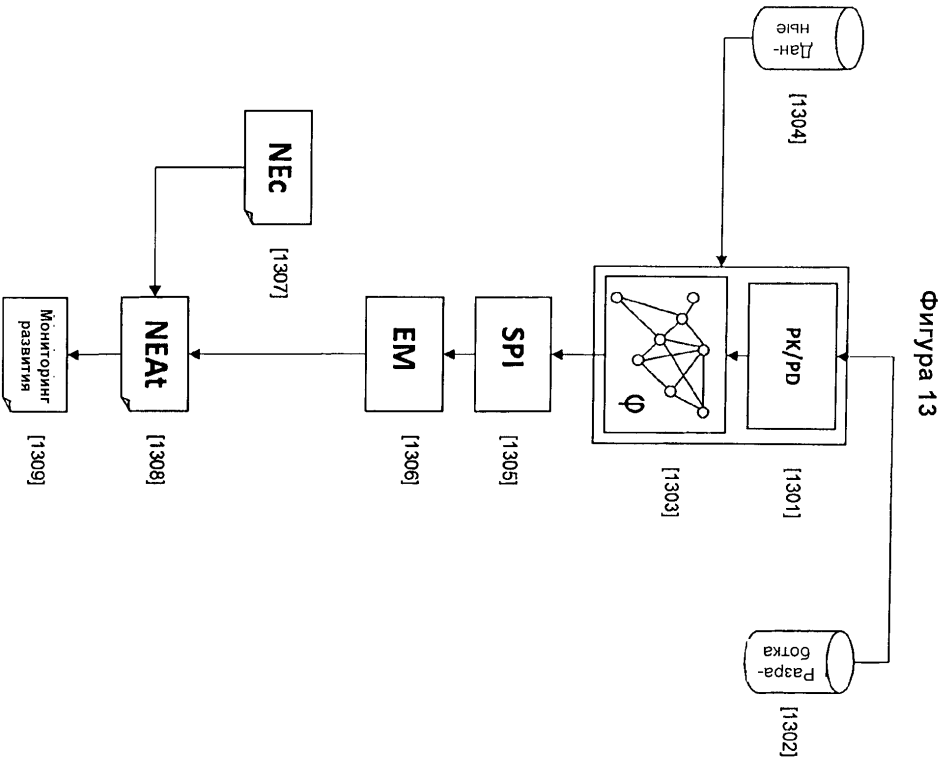
12/21

Фигура 11

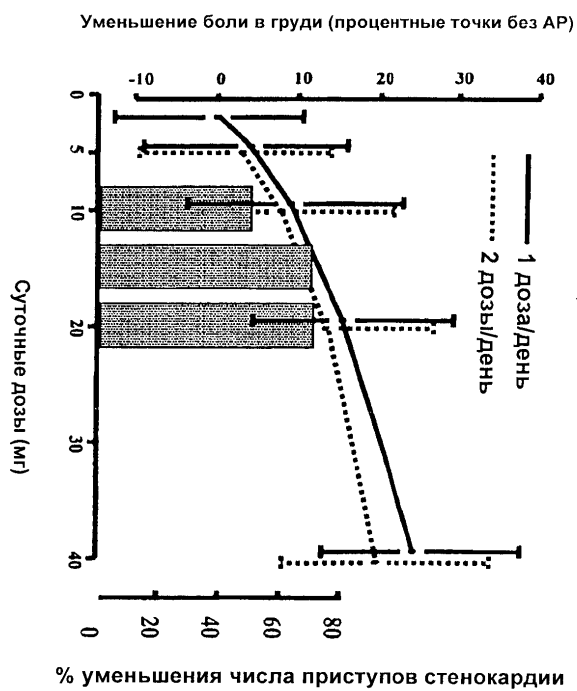


Фигура 12





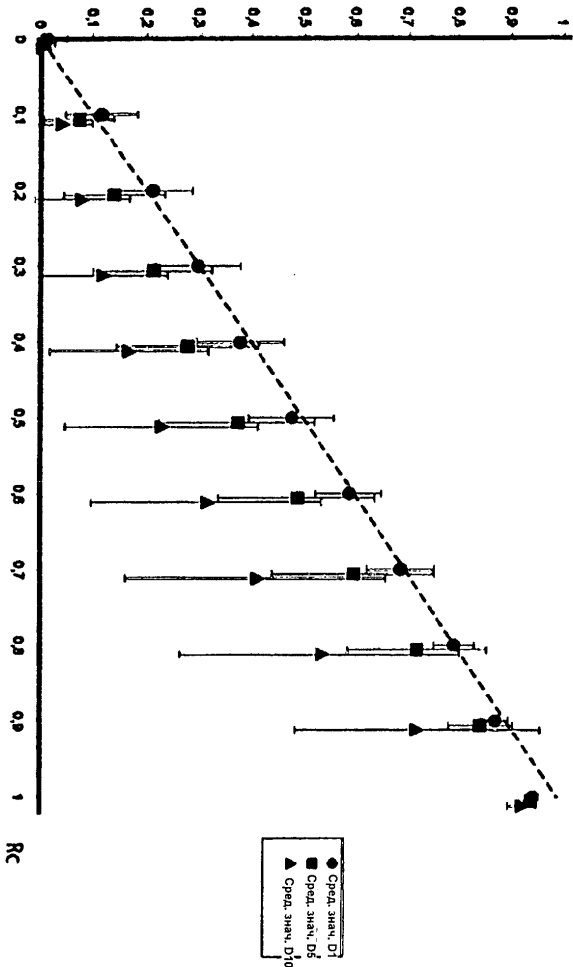
15/21

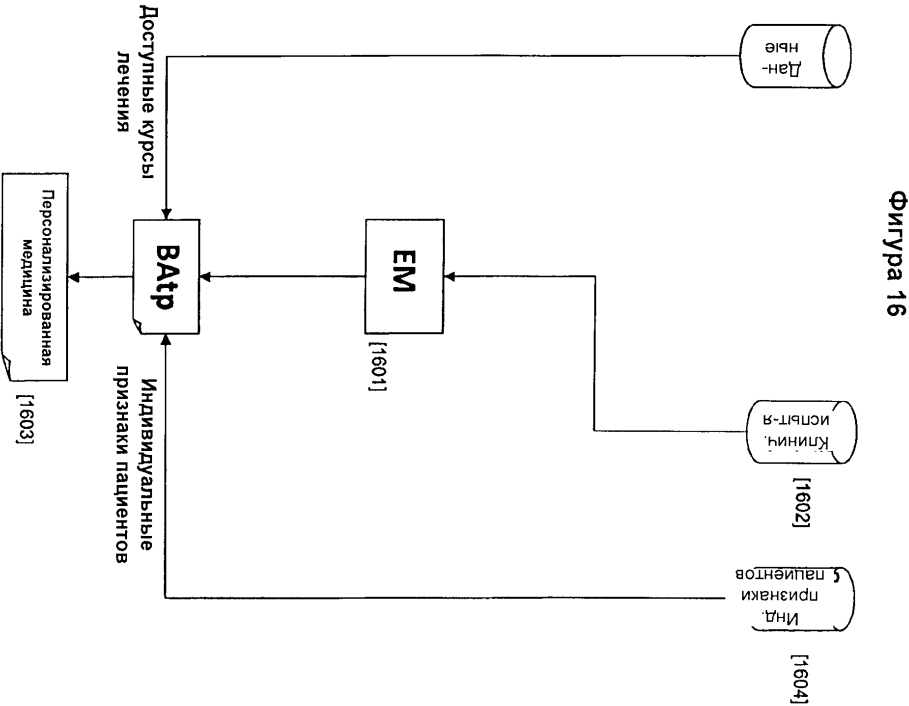


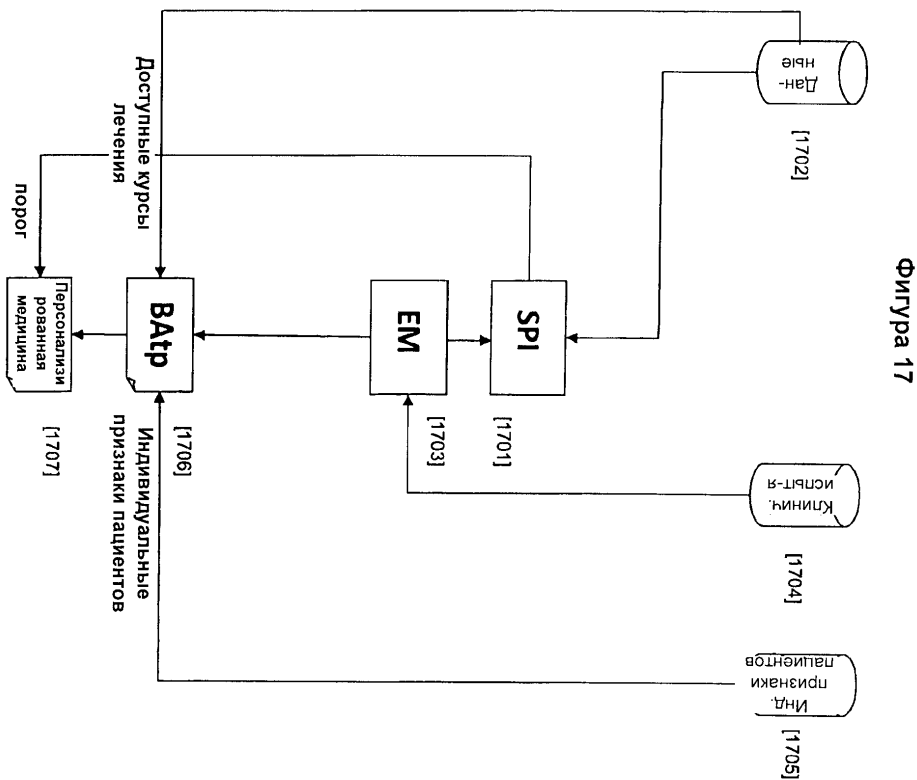
Фигура 14

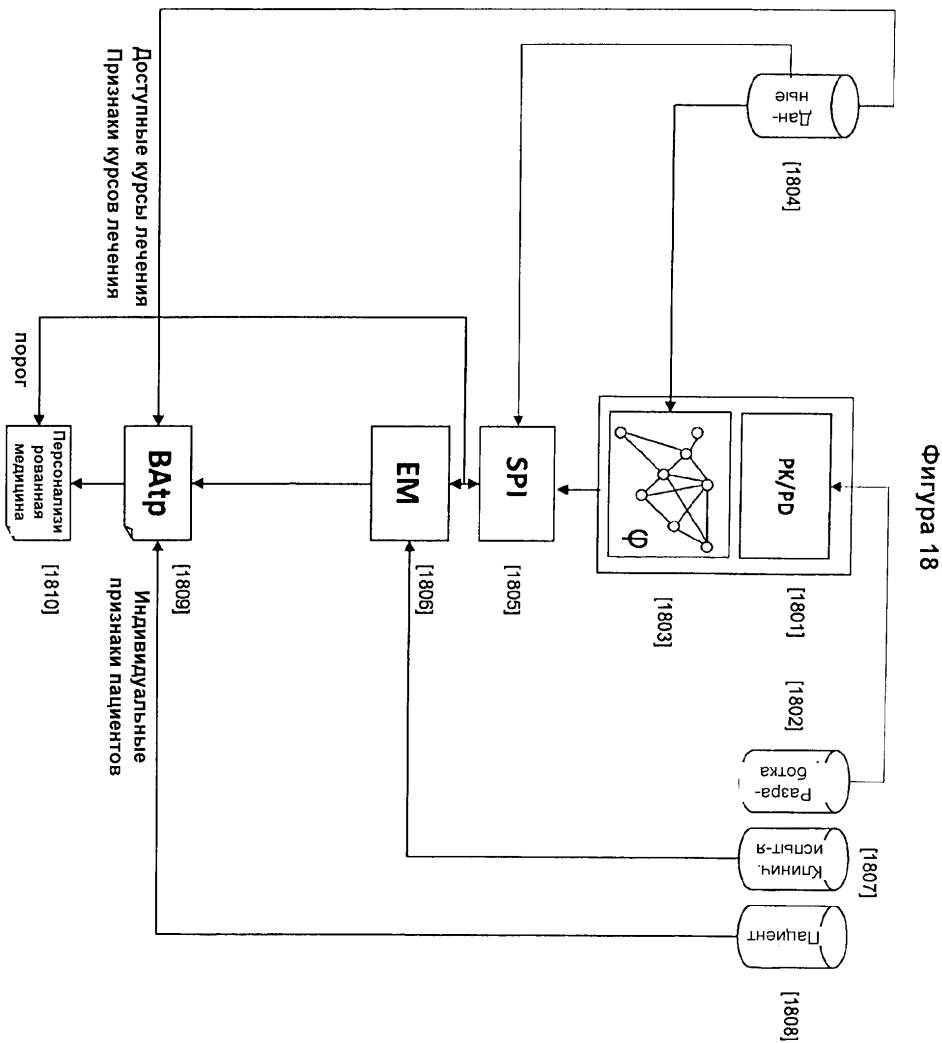
Фигура 15

Прогнозируемая модель эффекта на стенокардию
для трех доз

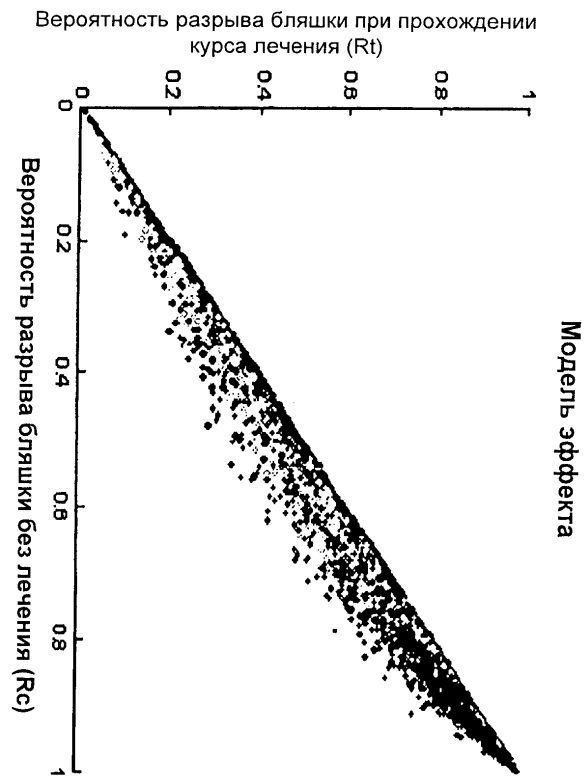








20/21



Фигура 19

