

Имитационное моделирование развития бактериальной резистентности при различных стратегиях потребления антимикробных препаратов на примере резистентности *Escherichia coli* к цефалоспорином

Арепьева М.А.¹, Колбин А.С.^{1,2}, Сидоренко С.В.³, Курылев А.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Мария Александровна Арепьева
Эл. почта: arepeva.maria@gmail.com

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, математическая модель, объем потребления антибиотиков, установленная суточная доза, стратегия потребления антибиотиков.

Цель. Изучение качественных зависимостей между уровнем антибиотикорезистентности и объемом (структурой) потребления антимикробных препаратов (АМП), а также дальнейшее использование этих знаний для минимизации уровня резистентности.

Материалы и методы. На основе ранее построенной модели, описывающей зависимость между резистентностью и уровнями потребления АМП, было проведено расширенное имитационное моделирование, позволяющее оценить темпы роста резистентности при различных стратегиях потребления разных АМП.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что повышение уровня потребления фторхинолонов существенно влияет на рост резистентности *Escherichia coli* к цефалоспорином, в то время как повышение уровня потребления карбапенемов способствует сдерживанию роста резистентности *E. coli* к цефалоспорином. Был рассчитан прогноз изменения резистентности *E. coli* к цефалоспорином при различных стратегиях потребления АМП.

Выводы. Лучшей стратегией, ведущей к снижению резистентности *E. coli* к цефалоспорином, является стратегия, при которой основными потребляемыми АМП являются карбапенемы, нитроимидазолы и ингибиторозащищенные цефалоспорины, а потребление фторхинолонов в популяции пациентов минимизируется.

Simulation of bacterial resistance for different antibiotic consumption strategies based on the *Escherichia coli* resistance to cephalosporins

Arepeva M.A.¹, Kolbin A.S.^{1,2}, Sidorenko S.V.³, Kurylyov A.A.²

¹ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³ Children Scientific Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Maria A. Arepeva
E-mail: arepeva.maria@gmail.com

Key words: antimicrobial resistance, mathematical model, antibiotic consumption, defined daily dose, antibiotic consumption strategy.

Objectives. To research the qualitative relationships between the level of antimicrobial resistance and the level of consumption of different antimicrobial agents, and to further apply this knowledge to minimize the level of resistance.

Materials and Methods. An extensive simulation was performed based on the previously implemented model describing the relationship between a resistance and levels of antibiotic consumption. It makes possible to estimate the resistance growth rates in different antibiotic consumption strategies.

Results. The study found that the increased consumption of fluoroquinolones significantly influence the increase in *Escherichia coli* resistance to cephalosporins, while the increase in the carbapenem consumption helps in containing the growth of *E. coli* resistance to cephalosporins. A forecast of the change in *E. coli* resistance to cephalosporins was calculated for different antibiotic consumption strategies.

Conclusions. The best strategy leading to a decrease in *E. coli* resistance to cephalosporins is the strategy when the main consumed antibiotics are carbapenems, nitroimidazoles and cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combinations and the fluoroquinolone consumption in the patient population is minimized.

Введение

Одним из методов прогнозирования развития бактериальной резистентности является построение математических моделей [1, 2]. За основу разработки собственной модели нами был принят подход, описанный в работах Berger и соавт. (2004) и Aldrin и соавт. (2013) с некоторыми модификациями [3, 4].

Ранее уже была построена модель зависимости резистентности от объемов потребляемых антимикробных препаратов (АМП), а также доказана сильная зависимость резистентности от фактора их потребления (рассчитанного через установленную суточную дозу (DDD – Defined Daily Dose) [5, 6]. Для модели-

рования использовали регрессионный подход, описываемый формулой:

$$\widetilde{R}_t = \log(R_t) = \text{const} + \sum_{j=1}^{j=P} \sum_{l=0}^{l=I_x} \beta_{jl} X_{j(t-l)} + \sum_{t=1}^{t=I_z} \varphi_t \widetilde{R}_{(t-1)} + T(t) + kW(t),$$

где R_t – значение резистентности в момент времени t , $X_{j(t-l)}^R$ – объем потребления j -того АБ с лагом l , $\widetilde{R}_{(t-1)}$ – значение резистентности с лагом l , β , φ , k – вещественные коэффициенты при авторегрессии и потреблении, I_x , I_z – максимальные длины лагов (единица лага – один временной интервал), const – константа.

Формула состоит из 2-х основных частей: потребления АМП, рассчитанного через DDD, и авторегрессионной части. Также в модель были включены бинарная переменная «season» и тренд. Тренд вводили в модель как логарифмическую или как степенную функцию от времени (степень от 1 до 2). Бинарную переменную вводили с помощью функции вида $k*W(t)$, где $W(t)=0$ в весенне-летние месяцы, 1 – в осенне-зимние, k – вещественная константа.

Для одной пары «АМП – бактерия» было обучено порядка 35 млн. различных вариантов подмоделей с разным набором параметров. В дальнейшем финальный прогноз строился на основе средних прогнозов сразу по нескольким лучшим подмоделям. Это позволило существенно улучшить качество прогнозирования. В текущем исследовании было принято решение о более детальном рассмотрении возможностей, полученных на этапе моделирования, и их реализации в лечебной практике.

Цель

Целью настоящего исследования было сравнение различных стратегий потребления АМП с целью выявления оптимальной с точки зрения минимизации резистентности.

Материалы и методы

Данные. При построении модели прогнозирования использовали потребление различных групп АМП, выраженное в DDD, деленое на число койко-дней за период времени (DDdh). Формула расчета представлена в Таблице 1.

Этапы и принципы построения модели резистентности изложены ранее [5, 6]. Исследование представляло собой кросс-секционное ретроспективное клиническое испытание для сбора необходимых для построения модели микробиологических данных и данных по потреблению АМП. В исследование были включены 6 отдельно стоящих друг от друга клиник Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ): 4 клиники хирургии, 1 клиника урологии, 1 клиника акушерства и гинекологии. В исследовании использована медицинская документация 3000 пациентов, получавших антибактериальную

Таблица 1. Расчет показателя – DDD на число койко-дней за период (DDdh)

DDdh = (Количество потребленных DDDs за период)/(Число койко-дней за период)

Количество потребленных DDD (DDD) за период = общее потребление АМП в конкретном учреждении (грамм)/DDD (данные ВОЗ) за период времени.

Число койко-дней за период = число дней пребывания всех пациентов в стационаре, попадающее в рассматриваемый период времени.

терапию по поводу внебольничных инфекций в период с 2008 по 2014 гг. Характеристики исследования: использовали критерии включения и критерии исключения; разработана индивидуальная регистрационная карта (ИРК); оценку антибиотикорезистентности и интерпретацию результатов проводили согласно рекомендациям и критериям Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI, 2013 г.); исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (2014 г.); проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом. По результатам данного исследования выяснили, что пациентам в среднем назначали дозы АМП, не превышающие рекомендованные среднесуточные дозы, т.е. значения потребления, входящие в модель, не превышали 100% для каждой группы АМП. Таким образом, нормированное значение потребления по смыслу очень похоже на долю пациентов, получающих конкретный АМП. Однако в моделировании использовали данные по 6 группам АМП (цефалоспорины, ингибиторозащищенные пенициллины, ингибиторозащищенные цефалоспорины, нитроимидазолы, карбапенемы и фторхинолоны), поэтому сумма таких «долей пациентов, получающих АМП» для разных групп могла превышать 100%. Это имело место в случае одновременного применения сразу нескольких АМП. В связи с этим, для дальнейшего имитационного моделирования на существующей прогностической модели было решено оперировать измененными долями по группам потребления. Всё моделирование в дальнейшем приводится для пары «*E. coli* – цефалоспорины».

Модель. Имитационное моделирование проводили путём последовательного перебора входного набора параметров потребления для 6 различных групп АМП. При этом доля потребления менялась для каждой группы от 0% (никто из пациентов не получал АМП) до 100% (все пациенты получали АМП). Предполагалось, что сумма долей пациентов, получающих тот или иной АМП, по всем группам АМП не превышала 100%. Таким образом, было получено 6 вложенных переборов, и для каждого набора долей потребления было получено модельное значение резистентности на ранее построенной модели. При этом для каждого варианта предполагали, что набор долей постоянен в течение 5 лет (2009-2014 гг.), а значение резистентности рассчитывали только на конец 5-летнего периода. Другими словами, были смоделированы различные значения резистентности в 2014 г., которые мы бы получили при разных стратегиях (долях) потребления за 5 лет до этого момента.

Основным предположением является то, что найденные качественные (а не количественные) связи между потреблением АМП и резистентностью могут быть использованы при различных начальных данных. Для этого был рассчитан среднегодовой (за 5 лет) прирост резистентности 2014 г. к начальной резистентности в 2009 г. для каждого набора долей потребления АМП. Исходя из предположения о верно найденной зависимости резистентности от фактора потребления, можно рассчитать прогноз резистентности на другие периоды, изменяя уровень начальной резистентности и используя рассчитанные среднегодовые приросты при различных стратегиях потребления АМП.

Результаты

Для наглядной демонстрации влияния различных групп АМП на резистентность было решено проверить влияние каждой группы на шкале от 0% (никто из пациентов не получа-

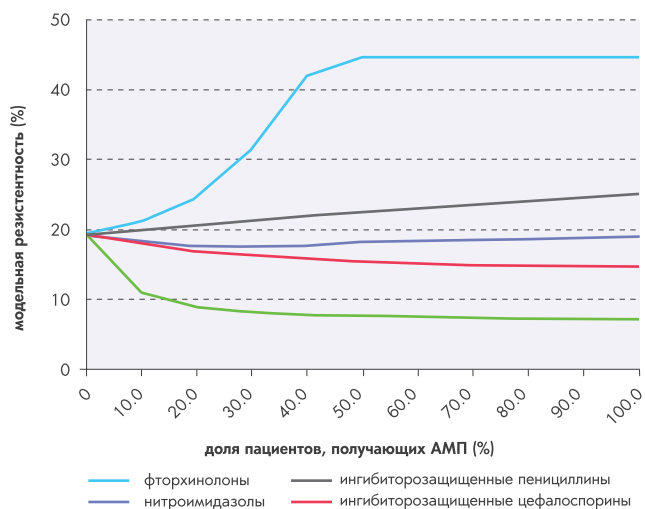


Рисунок 1. Имитационное моделирование резистентности *E. coli* к цефалоспорином для 2014 г. в зависимости от уровня потребления различных групп АМП

ет АМП этой группы) до 100% (все пациенты получают АМП этой группы) при отсутствии потребления АМП других групп. В качестве выходного сигнала использовали модельное значение резистентности на конец рассматриваемого периода – 2014 г. Потребление АМП вводили в модель постоянным в течение 5 лет. Для оценки влияния одной группы АМП на вход подавались различные доли пациентов, потребляющих эту группу АМП, при этом предполагалось, что другие группы АМП не потребляются пациентами. Это было сделано для того, чтобы выявить чистый эффект изменения уровня потребления рассматриваемой группы АМП. Результаты представлены на Рисунке 1.

Модельная резистентность *E. coli* на 2014 г., рассчитанная по фактическим данным, составила 20%, реальная – 23%. На Рисунке 1 продемонстрировано качественное влияние изменения потребления той или иной группы АМП на резистентность. Например, наиболее сильное влияние на резистентность *E. coli* к цефалоспорином оказывают две группы АМП: фторхиноло-

ны и карбапенемы. Так, если бы в течение 5 лет (начиная с 2009 г.) фторхинолоны не применяли бы на практике (доля пациентов = 0), то к 2014 г. среднегодовая резистентность *E. coli* к цефалоспорином составила бы 20%. В свою очередь, если бы 40% пациентов получали фторхинолоны в течение 5 лет, начиная с 2009 г., то резистентность *E. coli* к цефалоспорином в 2014 г. превысила бы 40%. Для карбапенемов наблюдалась обратная зависимость: если бы доля пациентов, получавших карбапенемы, была бы более 10%, это позволило бы уменьшить резистентность к 2014 г. почти наполовину. Кроме того, на Рисунке 1 видно, что резистентность *E. coli* к цефалоспорином достигает своего максимума при 40-45% и далее с ростом потребления фторхинолонов не увеличивается.

Увеличение потребления ингибиторозащищенных пенициллинов незначительно увеличивает резистентность *E. coli* к цефалоспорином, в то время как увеличение потребления ингибиторозащищенных цефалоспоринов влечет за собой незначительное снижение резистентности *E. coli* к цефалоспорином. Потребление нитроимидазолов имеет сдерживающий эффект до тех пор, пока доля пациентов, потребляющих нитроимидазолы, не достигает 30%, после чего резистентность начинает незначительно увеличиваться.

На Рисунке 1 не представлено имитационное моделирование при изменяющихся уровнях потребления цефалоспоринов, т.к. построенная модель не выявила зависимости между резистентностью *E. coli* к цефалоспорином и потреблением цефалоспоринов. Возможно, это вызвано сравнительно небольшим периодом наблюдения (5 лет), за который влияние основного антибиотика значительно меньше влияния других АМП.

Для дальнейшей оценки результатов были использованы прогнозные значения резистентности при различных стратегиях потребления АМП. Начальной точкой послужило фактическое значение резистентности *E. coli* к цефалоспорином (23%) в 2014 г. Прогноз резистентности осуществляли на горизонте моделирования – 8 лет: с 2015 по 2022 гг. для разных стратегий потребления АМП.

На Рисунке 2 продемонстрирована динамика резистентности *E. coli* к цефалоспорином при разных стратегиях потребления

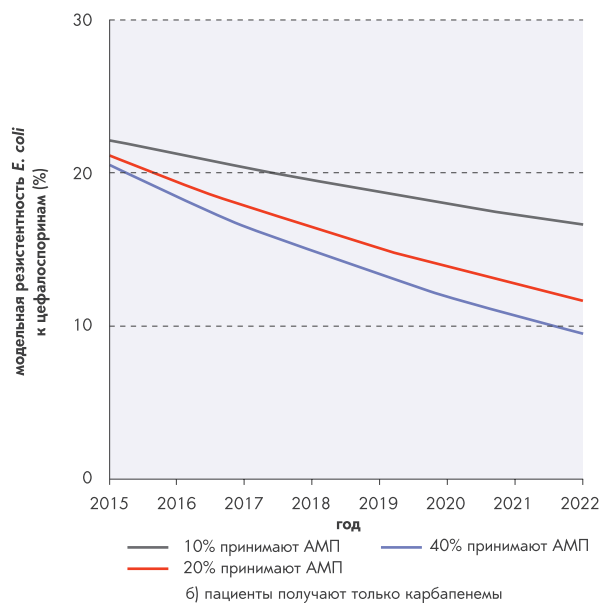
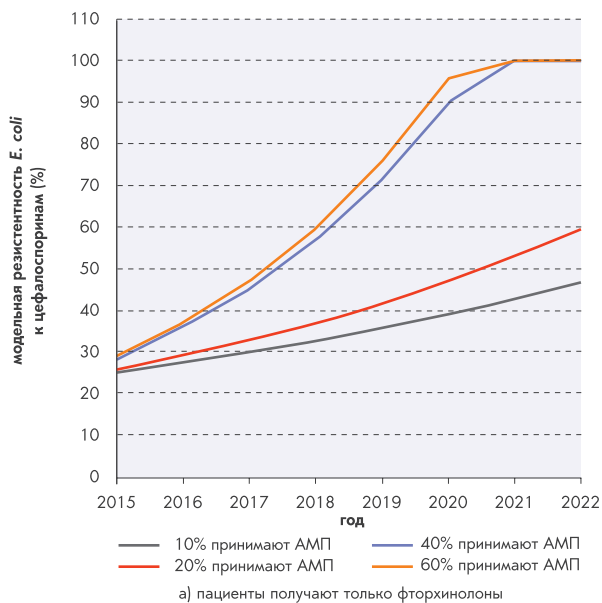


Рисунок 2. Прогноз резистентности *E. coli* к цефалоспорином при разных стратегиях потребления АМП

Таблица 2. Доли пациентов, потребляющих тот или иной АМП, для разных стратегий на Рисунке 2

Рисунок	Стратегия	ИЗП	ИЗЦС	КБП	НИ	ФХ
Рис. 2а	10%	0%	0%	0%	0%	10%
Рис. 2а	20%	0%	0%	0%	0%	20%
Рис. 2а	40%	0%	0%	0%	0%	40%
Рис. 2а	60%	0%	0%	0%	0%	60%
Рис. 2б	10%	0%	0%	10%	0%	0%
Рис. 2б	20%	0%	0%	20%	0%	0%
Рис. 2б	40%	0%	0%	40%	0%	0%

ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины; ИЗЦС – ингибиторозащищенные цефалоспорины; КБП – карбапенемы; НИ – нитроимидазолы; ФХ – фторхинолоны.

наиболее влияющих на резистентность групп АМП: фторхинолонов и карбапенемов. Так, на Рисунке 2а продемонстрирован рост прогнозного значения резистентности при стабильном высоком потреблении фторхинолонов, при этом потребление АМП остальных групп отсутствует. Например, если в течение 8 лет (начиная с 2015 г.) 10% пациентов будут принимать только фторхинолоны, то резистентность *E. coli* к цефалоспоридам вырастет с 23% до 47%. Если в течение этого же периода времени 60% пациентов будут принимать только фторхинолоны, то резистентность *E. coli* к цефалоспоридам достигнет 100% уже к 2021 г. На Рисунке 2б продемонстрирована обратная зависимость: если в течение 8 лет 10% пациентов будут получать только карбапенемы, то резистентность *E. coli* к цефалоспоридам упадет с 23% до 17%; если 40% пациентов будут получать только карбапенемы, то резистентность *E. coli* к цефалоспоридам упадет до 10%. Описание стратегий для Рисунка 2 представлено в Таблице 2.

Рассмотренного выше преобладания какой-либо одной группы АМП над другими в реальной клинической практике не наблюдается, поскольку разным пациентам назначаются АМП разных групп. В связи с этим наиболее интересным представ-

ляется спрогнозировать резистентность *E. coli* к цефалоспоридам при назначении в популяции пациентов нескольких разных АМП в разных долях, т.е. когда пациентам назначается как один, так и другой АМП. Это было сделано на примере карбапенемов и фторхинолонов.

На Рисунке 3 отмечено, что если доли пациентов, получающих карбапенемы и фторхинолоны, примерно равны, то резистентность *E. coli* к цефалоспоридам практически не меняется, т.е. потребление карбапенемов сдерживает рост резистентности, вызванный применением фторхинолонов. Соответственно, если доля пациентов, принимающих фторхинолоны, становится выше, то резистентность *E. coli* к цефалоспоридам начинает расти с течением времени. Описание стратегий для Рисунка 3 представлено в Таблице 3.

Одним из несомненных преимуществ разработанной модели является возможность выбора оптимальной (с точки зрения сдерживания резистентности) стратегии потребления в рамках заданных ограничений. Например, на Рисунке 4 представлены несколько различных прогнозов резистентности: 4а – при поддержании текущей терапии; 4б – в отсутствие любой терапии; 4в – терапии, при которых прогнозное значение резистентности становится максимальным; 4г – терапии, при которых про-

Таблица 3. Доли пациентов, потребляющих тот или иной АМП, для разных стратегий на Рисунке 3

Рисунок	Стратегия	ИЗП	ИЗЦС	КБП	НИ	ФХ
Рис. 3а	10%	0%	0%	10%	0%	10%
Рис. 3а	20%	0%	0%	10%	0%	20%
Рис. 3а	40%	0%	0%	10%	0%	40%
Рис. 3б	10%	0%	0%	20%	0%	10%
Рис. 3б	20%	0%	0%	20%	0%	20%
Рис. 3б	40%	0%	0%	20%	0%	40%

ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины; ИЗЦС – ингибиторозащищенные цефалоспорины; КБП – карбапенемы; НИ – нитроимидазолы; ФХ – фторхинолоны.

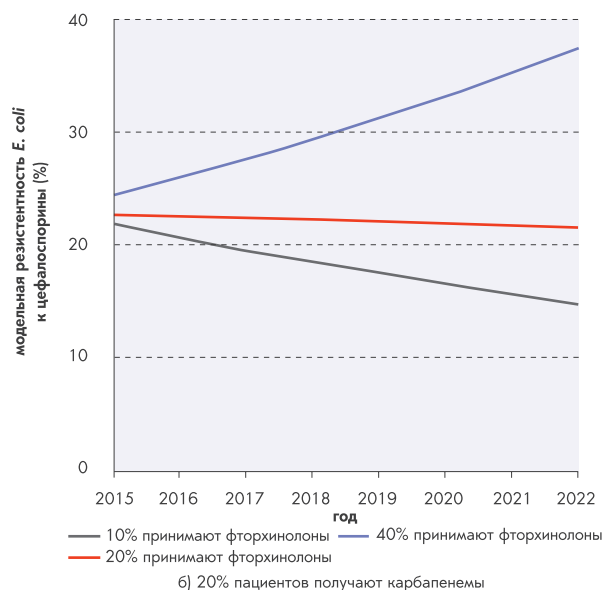
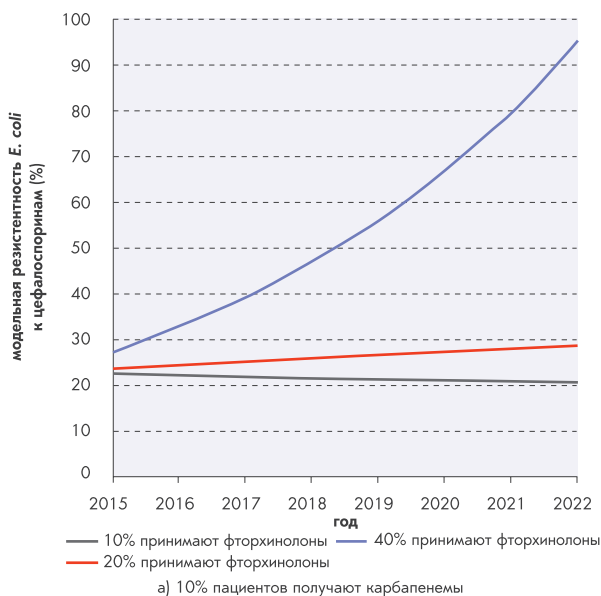


Рисунок 3. Прогноз резистентности *E. coli* к цефалоспоридам при разных стратегиях потребления АМП

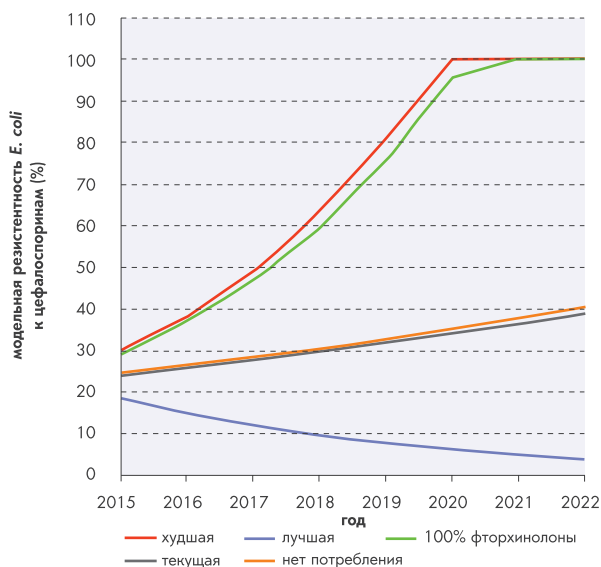


Рисунок 4. Прогноз развития резистентности *E. coli* к цефалоспорином при разных стратегиях потребления АМП

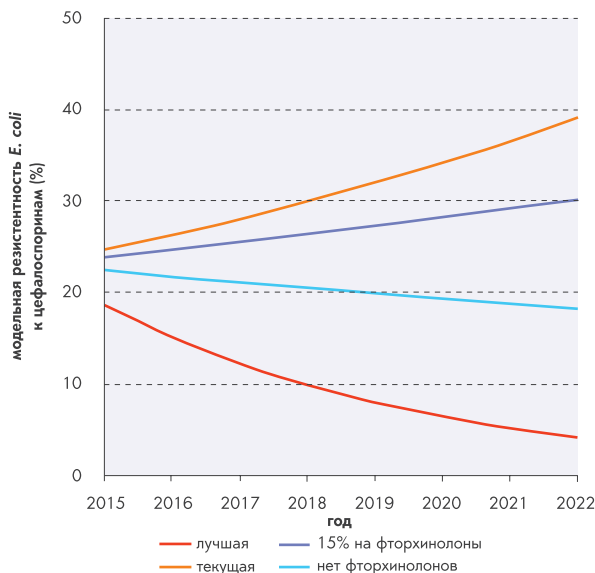


Рисунок 5. Прогноз развития резистентности *E. coli* к цефалоспорином при разных стратегиях потребления АМП

Таблица 4. Доли пациентов, потребляющих тот или иной АМП, для разных стратегий на Рисунок 4

Стратегия	ИЗП	ИЗЦС	КБП	НИ	ФХ
Худшая	55%	0%	0%	0%	45%
100% фторхинолоны	0%	0%	0%	0%	100%
Нет потребления	0%	0%	0%	0%	0%
Текущая	50%	5%	3%	10%	15%
Лучшая	0%	20%	40%	40%	0%

ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины; ИЗЦС – ингибиторозащищенные цефалоспорины; КБП – карбапенемы; НИ – нитроимидазолы; ФХ – фторхинолоны.

Таблица 5. Доли пациентов, потребляющих тот или иной АМП, для разных стратегий на Рисунок 5

Стратегия	ИЗП	ИЗЦС	КБП	НИ	ФХ
Текущая	50%	5%	3%	10%	15%
Лучшая	0%	20%	40%	40%	0%
Нет фторхинолонов	25%	20%	5%	10%	0%
15% на фторхинолоны	25%	0%	5%	10%	15%

ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины; ИЗЦС – ингибиторозащищенные цефалоспорины; КБП – карбапенемы; НИ – нитроимидазолы; ФХ – фторхинолоны.

гнозное значение резистентности становится минимальным. Описание стратегий для Рисунка 4 представлено в Таблице 4.

Несмотря на то, что самый сильный рост резистентности *E. coli* к цефалоспорином наблюдается с ростом потребления фторхинолонов, худшая стратегия получается в ситуации, когда 45% пациентов потребляют фторхинолоны и 55% – ингибиторозащищенные пенициллины, а не в ситуации, когда 100% пациентов потребляют только фторхинолоны. Это объясняется тем, что при доле пациентов, принимающих фторхинолоны, составляющей 45-50%, достигается максимальное влияние фторхинолонов, выражающееся в максимальных значениях резистентности *E. coli* к цефалоспорином, которая в дальнейшем не увеличивается по мере роста доли потребления фторхинолонов (Рисунок 1).

Очевидно, что достигнуть лучшей стратегии на практике довольно сложно, поэтому было бы логично применить некоторые ограничения для потребления той или иной группы АМП (Рисунок 5). Описание стратегий для Рисунка 5 представлено в Таблице 5.

На Рисунке 3 продемонстрировано, что при равных долях пациентов, получающих карбапенемы и фторхинолоны, резистентность *E. coli* к цефалоспорином почти не менялась, т.е. с точки зрения сдерживания роста резистентности такие стратегии имеют одинаковые эффекты. Однако, с точки зрения затрат, карбапенемы являются самыми дорогими АМП среди всех рассматриваемых. В связи с этим, наиболее эффективной

стратегией сдерживания роста резистентности представляется снижение потребления фторхинолонов при сохранении незначительной доли пациентов, получающих карбапенемы (Рисунок 5). Однако вопросы экономической целесообразности различных стратегий сдерживания антибиотикорезистентности выходят за рамки настоящего исследования.

Выводы

Таким образом, построенная нами ранее модель позволяет прогнозировать уровни резистентности при различных плановых стратегиях потребления АМП и выбирать стратегию, удовлетворяющую как с точки зрения эффективности терапии, так и с точки зрения затрат на терапию. При этом важно отметить, что «стратегия потребления» представляется в глобальном смысле, т.е. действует не на уровне одного пациента, а на уровне стационаров или групп стационаров, регионов.

Одним из недостатков модели, по нашему мнению, является относительно короткий срок наблюдения (5 лет). Следует признать, что использовать данную модель для долгосрочного прогнозирования влияния на резистентность интервенций, связанных со снижением или увеличением потребления отдельных АМП или их групп, следует с осторожностью. В данном исследовании период прогнозирования в 8 лет был выбран с точки зрения наглядности графиков со сравнением различных стратегий.

Литература

1. Arepieva M.A., Kolbin A.S., Kurylyov A.A., Balykina Yu.E., Sidorenko S.V. Systematic Review of Mathematical Models Used for Predicting Bacterial Resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2014;16(2):137-143. Russian. (Арепьева М.А., Колбин А.С., Курьлев А.А., Балькина Ю.Е., Сидоренко С.В. Систематический обзор математических моделей, применяемых для прогнозирования развития резистентности бактерий к антибиотикам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;16(2):137-143.)
2. Arepeva M., Kolbin A., Balykina Y., Kurilev A., Sidorenko S. What should be considered if you decide to build your mathematical model for predicting the development of bacterial resistance? Recommendations based on a systematic review of the literature. *Frontiers Microbiol.* 2015;6:352.
3. Berger P., Pascal L., Sartor C., et al. Generalized additive model demonstrates fluoroquinolone use/resistance relationships for *Staphylococcus aureus*. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(5):453-460.
4. Aldrin M., Raastad R., Tvette I.F., et al. Antibiotic resistance in hospitals: a ward-specific random effect model in a low antibiotic consumption environment. *Stat Med.* 2013;32(8):1407-1418.
5. Arepieva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., et al. Prognostic Model of Microbial Resistance Based on the Relationship between Antibiotic Resistance and Consumption. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2016;18(3):200-211. Russian. (Арепьева М.А., Колбин А.С., Сидоренко С.В. и соавт. Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(3):200-211.)
6. Arepeva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., et al. A mathematical Model for Predicting the Development of Bacterial Resistance Based on the Relationship between the Level of Antimicrobial Resistance and the Volume of Antibiotic Consumption. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;8:148-156.
7. Kolbin A., Sidorenko S., Balykina Yu. The social and economic issues of acquired bacterial resistance. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2010;19(5):16-22. Russian. (Колбин А.С., Сидоренко С.В., Балькина Ю.Е. Социально-экономические аспекты приобретенной бактериальной резистентности. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;19(5):16-22.)
8. Arepeva M.A., Prasolov A.V., Svirkin M.V., et al. Mathematical model of calculation of resistance to antibiotics. *Vestnik of Saint Petersburg University.* 2011;11(2):101-114. Russian. (Арепьева М.А., Прасолов А.В., Свиркин М.В. и соавт. Математическая модель расчета приобретенной антибиотикорезистентности. *Вестник СПбГУ*. 2011;11(2):101-114.)
9. Alawieh A., Sabra Z., Bizri A.R., et al. A computational model to monitor and predict trends in bacterial resistance. *J Glob Antimicrob Resist.* 2015;3(3):174-183.
10. Brown E.M., Nathwani B. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(1):6-9.
11. Available at: www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/utilization/en/