

# Khảo sát việc sử dụng kháng sinh amikacin tại các Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## Investigation on amikacin use at Intensive Care Units, 108 Military Central Hospital

Nguyễn Thị Hải Yến (B), Lê Thị Mỹ,  
Bùi Thị Bích Hương, Nguyễn Thị Mai Duyên,  
Đỗ Thị Thùy Dung, Chu Mai Khanh, Nguyễn Đức Trung

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** (1) Khảo sát đặc điểm các chủng vi khuẩn phân lập được trong mẫu nghiên cứu và (2) Khảo sát đặc điểm sử dụng amikacin và độc tính trên thận của thuốc. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả được tiến hành tại các khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Dữ liệu được phân tích từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân sử dụng amikacin từ ngày 01/01/2022 đến ngày 31/5/2022. **Kết quả:** Mẫu nghiên cứu bao gồm 120 bệnh nhân, trung vị độ tuổi của bệnh nhân là 74 tuổi. Có 76 (63,3%) bệnh nhân sử dụng chế độ liều 1 lần/ngày (ODD) với liều nạp trung bình là  $12,1 \pm 2,8$  mg/kg. Có 16 (13,3%) bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận và 3 bệnh nhân trong số đó có chỉ định lọc máu sau đó. **Kết luận:** Chế độ liều amikacin tại các khoa hồi sức tích cực còn thấp hơn so với các hướng dẫn. Amikacin là thuốc có khoảng điều trị hẹp, cần giám sát nồng độ trong máu (TDM) và hiệu chỉnh liều cho phù hợp theo trị số nồng độ đo được.

**Từ khóa:** Amikacin, chế độ 1 lần/ngày, chế độ nhiều lần/ngày, độc tính trên thận, giám sát nồng độ thuốc trong máu.

### Summary

**Objective:** (1) To investigate characteristic of microbiological organisms and (2) to investigate amikacin dosage regimen and adverse drug events in the study patients. **Subject and method:** A cross-sectional retrospective study was conducted between January 2022 and May 2022 at ICUs 108 Military Central Hospital. Data was collected from patients' medical profiles. **Result:** One hundred and twenty patients were included into the study, median age of patients is 74 years. Seventy-six patients received once-daily dosing (ODD) with the mean loading dose of  $12.1 \pm 2.8$  mg/kg. There were 16 patients with nephrotoxicity and 3 of them were indicated for dialysis. **Conclusion:** Amikacin dosage regimen in ICUs is lower than recommendation in guidelines. Amikacin is a drug with a narrow therapeutic range, it is necessary to amikacin therapeutic drug monitoring (TDM) and to adjust the dose according to the measured concentration values.

**Keywords:** Amikacin, once-daily dosing, multiple-daily dosing, nephrotoxicity, therapeutic drug monitoring.

### 1. Đặt vấn đề

Các aminoglycosid thuộc nhóm kháng sinh diệt khuẩn được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do vi

khuẩn gram âm hoặc sử dụng với tác dụng hiệp đồng trên vi khuẩn Gram dương [1]. Trước tình hình đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng đối với kháng sinh nhóm beta-lactam và cephalosporin, đặc biệt tại các khoa Hồi sức tích cực (HSTC), vai trò của aminoglycosid trong điều trị nhiễm khuẩn Gram âm đa kháng ngày càng được quan tâm. Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, báo cáo tình hình vi

Ngày nhận bài: 03/7/2023, ngày chấp nhận đăng: 20/9/2023

Người phản hồi: Nguyễn Đức Trung

Email: [ductrung108@gmail.com](mailto:ductrung108@gmail.com) - Bệnh viện TƯQĐ 108

khuẩn đề kháng kháng sinh năm 2021 ghi nhận các mẫu phân lập vi khuẩn Gram âm đề kháng cao với hầu hết các kháng sinh nhóm beta-lactam, cephalosporin thế hệ 3 và fluoroquinolon nhưng vẫn còn nhạy với các kháng sinh nhóm aminoglycosid, đặc biệt là amikacin [2]. Tuy nhiên, trở ngại lớn nhất của bác sĩ lâm sàng trong kê đơn là độc tính của nhóm kháng sinh này. Do đó, cần có thêm dữ liệu về việc sử dụng aminoglycosid trên người bệnh tại cơ sở điều trị để từ đó xây dựng các hướng dẫn sử dụng nhằm tối ưu hoá hiệu quả điều trị, giảm thiểu độc tính và giới hạn sự phát triển của đề kháng kháng sinh. Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: *Khảo sát tình hình đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn lưu hành, đặc điểm sử dụng amikacin và biến cố bất lợi của amikacin tại các khoa HSTC, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Tất cả hồ sơ bệnh án (HSBA) được chỉ định sử dụng amikacin tại các khoa HSTC Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong khoảng thời gian từ ngày 01/01/2022 đến ngày 31/5/2022, loại trừ HSBA của bệnh nhân có một trong các đặc điểm sau: Bệnh nhân < 18 tuổi, được chỉ định amikacin < 72 giờ, không có chẩn đoán nhiễm khuẩn, có tiến hành lọc máu ngay trước khi sử dụng amikacin và phụ nữ mang thai.

### 2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên tất cả các bệnh nhân thoả mãn tiêu chuẩn chọn mẫu và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

### 2.3. Các tiêu chí khảo sát trong nghiên cứu

Các chủng vi khuẩn phân lập được trong mẫu nghiên cứu và tỷ lệ đề kháng kháng sinh.

Đặc điểm sử dụng amikacin và hiệu quả điều trị: Chế độ liều (một lần/ngày hoặc nhiều lần/ngày); liều dùng theo cân nặng (mg/kg); đường dùng; thời gian điều trị với amikacin (ngày); kết quả điều trị sau quá trình sử dụng amikacin.

Độc tính trên thận: chức năng thận trước và sau điều trị; tỷ lệ phát sinh độc tính trên thận; so sánh đặc điểm các biến cố có hại (ADE) trên thận ở các chế độ liều.

Độc tính trên thận được định nghĩa là tăng nồng độ creatinin huyết thanh (SCr) > 1,5 lần hoặc độ lọc cầu thận giảm trên 25% so với thời điểm trước khi bắt đầu dùng thuốc. Độ thanh thải creatinin huyết thanh (CrCl) và tốc độ lọc cầu thận tính theo công thức Cockcroft-Gault đối với cân nặng thực tế hoặc cân nặng hiệu chỉnh (bệnh nhân béo phì) [4, 5]. Mức độ nghiêm trọng của độc tính trên thận được đánh giá theo tiêu chuẩn RIFLE [6].

### 2.4. Xử lý số liệu

Các dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2019 và SPSS 25.0. Các biến định lượng phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn, biến phân phối không chuẩn mô tả bằng trung vị, khoảng tứ phân vị. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm.

## 3. Kết quả

### 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Trong thời gian từ 01/01/2022 đến 31/5/2022, có 120 bệnh nhân thoả mãn các tiêu chí lựa chọn bệnh nhân đưa vào nghiên cứu. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu**

| Đặc điểm                          | Số lượng (n = 120) | Tỷ lệ % |
|-----------------------------------|--------------------|---------|
| <b>Giới tính</b>                  |                    |         |
| Nam                               | 78                 | 65,0    |
| Nữ                                | 42                 | 35,0    |
| Tuổi (năm), trung vị (tứ phân vị) | 74 (62-86)         |         |
| Cân nặng (kg)                     | 56,8 $\pm$ 11,2    |         |

| Đặc điểm                    | Số lượng (n = 120) | Tỷ lệ % |
|-----------------------------|--------------------|---------|
| Chức năng thận              |                    |         |
| SCr (μmol/L)                | 104,2 (62,9-145,4) |         |
| CrCl (mL/phút)              | 60,6 (40,5-82,7)   |         |
| Tình trạng bệnh nhân        |                    |         |
| Thở máy                     | 81                 | 67,5    |
| Sốc nhiễm khuẩn             | 33                 | 27,5    |
| Sử dụng thuốc vận mạch      | 40                 | 33,3    |
| Bệnh lý nhiễm khuẩn         |                    |         |
| Viêm phổi                   | 74                 | 61,7    |
| Nhiễm khuẩn huyết           | 29                 | 24,2    |
| Nhiễm khuẩn đường tiết niệu | 11                 | 9,2     |
| Nhiễm khuẩn đường mật       | 10                 | 8,3     |
| Nhiễm khuẩn khác            | 14                 | 11,7    |

Bảng 1 mô tả một số đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu. Có 78 bệnh nhân nam trong nghiên cứu, chiếm tỷ lệ 65,0%. Trung vị độ tuổi của bệnh nhân là 74 tuổi. Mức lọc cầu thận trung bình là 60,6mL/phút. Có 61,7% bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi, 24,2% bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết và 9,2% bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn tiết niệu.

### 3.2. Đặc điểm nhiễm khuẩn

Trong tổng số 120 hồ sơ bệnh án, có 98 trường hợp (81,7%) được chỉ định lấy mẫu bệnh phẩm để định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ với 167 mẫu bệnh phẩm. Số mẫu bệnh phẩm phân lập được vi khuẩn gây bệnh là 95 (56,8%). Số lượng mẫu bệnh phẩm phân lập được vi khuẩn đa kháng thuốc (MDR) là 64 (67,4%), cụ thể về số lượng và tỷ lệ vi khuẩn phân lập, số lượng và tỷ lệ vi khuẩn MDR được trình bày trong Bảng 2.

**Bảng 2. Đặc điểm các chủng vi khuẩn phân lập được trong mẫu nghiên cứu (xét trên số bệnh phẩm phân lập được vi khuẩn n = 95)**

| Tên vi khuẩn                   | Số lượng vi khuẩn phân lập (n = 95) |         | Số lượng vi khuẩn phân lập đa kháng thuốc |         |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------------|---------|
|                                | Số lượng                            | Tỷ lệ % | Số lượng                                  | Tỷ lệ % |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 21                                  | 22,1    | 18                                        | 85,7    |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 17                                  | 17,9    | 17                                        | 100,0   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | 15                                  | 15,8    | 12                                        | 80,0    |
| <i>Escherichia coli</i>        | 12                                  | 12,6    | 6                                         | 50,0    |
| Vi khuẩn khác                  | 30                                  | 31,6    | 11                                        | 36,7    |

Bảng 2 mô tả một số đặc điểm của các chủng vi khuẩn phân lập được trong mẫu nghiên cứu. *Acinetobacter baumannii* có 17/17 (100%) mẫu MDR. *Klebsiella pneumoniae* có 18/21 (85,7%) mẫu MDR. *Pseudomonas aeruginosa* có 12/15 (80%) mẫu MDR. *Escherichia coli* có 6/12 (50%) mẫu MDR.

Trong tổng số 65 mẫu bệnh phẩm có thực hiện kháng sinh đồ trên amikacin, có 22 (33,8%) trường hợp ghi nhận vi khuẩn đề kháng với amikacin. Trên các mẫu bệnh phẩm có đo MIC amikacin, nghiên cứu ghi nhận 3/21 (14,3%) các mẫu *Klebsiella*

*pneumoniae* có MIC  $\geq 8\mu\text{g/mL}$  và 2/15 (13,3%) các mẫu *Pseudomonas aeruginosa* có MIC  $\geq 8\mu\text{g/mL}$ .

### 3.3. Đặc điểm sử dụng amikacin và hiệu quả điều trị

Trong tổng số 120 bệnh nhân sử dụng amikacin trong mẫu nghiên cứu, có 34 (28,3%) trường hợp được chỉ định amikacin dựa trên kháng sinh đồ. Chúng tôi ghi nhận có 20 (16,7%) trường hợp sử dụng đường tiêm tĩnh mạch chậm và 100 (83,3%) trường hợp sử dụng đường truyền tĩnh mạch chậm.

Trong mẫu nghiên cứu, có 76 (63,3%) bệnh nhân sử dụng chế độ liều 1 lần/ngày (ODD) với liều trung bình là  $12,1 \pm 2,8\text{mg/kg}$  và 44 (36,7%) bệnh nhân sử dụng chế độ liều truyền thống nhiều lần/ngày (MDD) với liều trung bình  $7,8 \pm 1,5\text{mg/kg}$ . Trên nhóm sử dụng chế độ ODD, chỉ có 1/76 bệnh nhân sử dụng liều khởi đầu 20mg/kg và không có bệnh nhân nào dùng liều lớn hơn 20mg/kg. Trung vị thời gian điều trị với amikacin trong mẫu nghiên cứu là 8,0 (5,0-12,0) ngày, không có sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê khi so sánh số ngày điều trị giữa hai chế độ liều ODD và MDD ( $p=0,078$ ).

Mẫu nghiên cứu ghi nhận có 83/120 (69,2%) bệnh nhân được điều trị thành công (khỏi hoặc đỡ/giảm) với amikacin.

### 3.4. Độc tính trên thận

Chức năng thận của bệnh nhân có chiều hướng suy giảm khi điều trị với amikacin. Khi so sánh các thông số về chức năng thận trước và sau khi điều trị, chúng tôi ghi nhận creatinin huyết thanh sau điều trị tăng có ý nghĩa thống kê ( $121,6$  ( $86,3$ - $166,2$ )  $\mu\text{mol/L}$  so với  $104,2$  ( $62,9$ - $145,4$ )  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,001$ ). CrCl giảm có ý nghĩa sau điều trị ( $55,5$  ( $36,8$ - $72,5$ ) mL/phút so với  $60,6$  ( $40,5$ - $82,7$ ) mL/phút,  $p=0,0008$ ).

Sau khi điều trị với amikacin có 16/120 (13,3%) bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận và 3 bệnh nhân trong số đó có chỉ định lọc máu sau đó. Tỷ lệ phát sinh độc tính và mức độ độc tính trên thận theo chế độ liều được trình bày trong Bảng 3.

**Bảng 3. Độc tính trên thận của bệnh nhân sử dụng amikacin trong mẫu nghiên cứu**

| Tiêu chí                         | Liều MDD (n = 44) | Liều ODD (n = 76) | p     |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| <b>Độc tính trên thận</b>        |                   |                   |       |
| Tỷ lệ phát sinh độc tính (%)     | 5 (11,4)          | 11 (14,5)         | 1,000 |
| <b>Mức độ độc tính trên thận</b> |                   |                   |       |
| Risk - Nguy cơ                   | 3 (6,8)           | 5 (6,6)           |       |
| Injury - Tổn thương              | 2 (4,5)           | 3 (3,9)           |       |
| Failure - Suy thận               | 0                 | 3 (3,9)           |       |

## 4. Bàn luận

### 4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Cân nặng trung bình của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là  $56,8 \pm 11,2\text{kg}$ . Đối với bệnh nhân sử dụng amikacin, cân nặng là thông tin quan trọng để tính toán liều dùng cũng như được sử dụng để ước tính độ thanh thải creatinin của bệnh nhân. Hiện nay, có khác biệt về việc lựa chọn cân nặng thực tế và cân nặng lý tưởng để tính liều amikacin trong các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Taccone và cộng sự năm

2010 đã mô phỏng việc tính liều amikacin theo các cách khác nhau và ghi nhận rằng khi tính liều amikacin theo cân nặng lý tưởng, tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị và nồng độ đỉnh trong huyết tương của amikacin thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với việc tính liều theo cân nặng thực tế [3]. Trong nghiên cứu này, liều amikacin (mg/kg) được tính theo cân nặng thực tế.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết là hai loại bệnh nhiễm khuẩn được ghi nhận nhiều nhất. Amikacin khó đạt nồng độ cao tại vị trí nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới khi

sử dụng đường toàn thân. Chính vì vậy, khi sử dụng aminoglycosid trên bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới như viêm phổi cần liều cao hơn để đạt hiệu quả điều trị [4], [6]. Bên cạnh đó, tỷ lệ vi khuẩn đa đề kháng phân lập được trong mẫu nghiên cứu chiếm tỷ lệ khá cao (67,4%) gây khó khăn trong việc lựa chọn kháng sinh điều trị cũng như việc đánh giá hiệu quả của amikacin.

#### **4.2. Đặc điểm sử dụng amikacin**

Trong mẫu nghiên cứu, có 76 (63,3%) bệnh nhân sử dụng chế độ liều 1 lần/ngày (ODD) với liều trung bình là  $12,1 \pm 2,8$  mg/kg, trong đó chỉ có 1/76 bệnh nhân sử dụng liều khởi đầu 20mg/kg và không có bệnh nhân nào dùng liều lớn hơn 20mg/kg. Đối với chế độ liều ODD, liều khởi đầu amikacin 15-20mg/kg được khuyến cáo trong nhiều hướng dẫn sử dụng amikacin trong điều trị [10, 11]. Trên những bệnh nhân có tình trạng bệnh nặng, phức tạp và các thông số dược động học thay đổi đáng kể như điều trị ở khoa HSTC có thể cần liều khởi đầu cao hơn (25-30mg/kg) để đạt hiệu quả điều trị, đặc biệt trên những bệnh nhân điều trị viêm phổi [5]. Mẫu nghiên cứu có tỷ lệ cao bệnh nhân sử dụng amikacin điều trị viêm phổi nhưng không ghi nhận trường hợp nào bệnh nhân sử dụng liều > 20mg/kg.

Nghiên cứu ghi nhận có 20 (16,7%) trường hợp sử dụng đường tiêm tĩnh mạch chậm và 100 (83,3%) trường hợp sử dụng đường truyền tĩnh mạch chậm. 100% bệnh nhân trong nghiên cứu không sử dụng phối hợp đường phun khí dung và đường tiêm truyền tĩnh mạch trong điều trị viêm phổi. Amikacin đường phun khí dung được sử dụng như một liệu pháp hỗ trợ trong điều trị viêm phổi với mục tiêu làm tăng nồng độ thuốc tại phổi mà không làm tăng phơi nhiễm toàn thân [11]. Hướng dẫn của Hiệp hội Truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) năm 2016 đã ủng hộ việc sử dụng kháng sinh đường phun khí dung phối hợp kháng sinh đường toàn thân để điều trị bệnh nhân viêm phổi liên quan thở máy do trực khuẩn gram âm chỉ còn nhạy với aminoglycoside hoặc polymyxin [7], [8]. Tuy nhiên, hai nghiên cứu RCT gần đây, IASIS (2017) và INHALE (2020) lại cho thấy việc sử dụng amikacin đường phun khí dung kết hợp kháng sinh tiêm tĩnh mạch không mang lại

thêm lợi ích về giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân viêm phổi liên quan thở máy do vi khuẩn gram âm kháng thuốc [8], [9].

Amikacin là thuốc cần giám sát nồng độ trong máu (TDM) và hiệu chỉnh liều cho phù hợp theo trị số nồng độ đo được, tuy nhiên tại Bệnh viện hiện nay chưa có quy trình TDM amikacin, vì vậy cần theo dõi chặt chẽ hiệu quả và độc tính của thuốc trên lâm sàng.

#### **4.3. Độc tính trên thận**

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 16/120 (13,3%) bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận khi sử dụng amikacin. Kết quả này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Duszynska (2013) với tỷ lệ độc tính ghi nhận được trên 24%, trong đó đa số độc tính xuất hiện trên bệnh nhân có CrCl < 50mL/phút khi bắt đầu điều trị [12]. Tỷ lệ phát sinh độc tính trên thận trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Oliveira (2009) (58%) [13]. Sự khác biệt trong các kết quả có thể do khác biệt trong cách định nghĩa độc tính trên thận. Trong nghiên cứu này, chúng tôi định nghĩa độc tính trên thận theo tiêu chuẩn RIFLE, trong khi đó nghiên cứu của Duszynska (2013) xác định độc tính trên thận theo tiêu chuẩn AKIN [12], nghiên cứu Oliveira (2009) lại định nghĩa độc thận khi eGFR giảm > 20% so với eGFR nền [13]. Những khác biệt trong việc định nghĩa độc tính trên thận cũng gây khó khăn trong việc diễn giải những khác biệt về tỷ lệ độc tính trên thận giữa các nghiên cứu.

#### **4.4. Hạn chế của nghiên cứu**

Việc thiết kế nghiên cứu mô tả trên dữ liệu từ HSBA có thể bị thiếu sót thông tin, đặc biệt là tiền sử bệnh, tiền sử dùng kháng sinh, thời điểm chỉ định cấy mẫu vi sinh. Bên cạnh đó, nghiên cứu không ghi nhận các thông tin sau khi bệnh nhân ngưng điều trị với amikacin nên chưa đánh giá được các biến cố xuất hiện muộn cũng như việc hồi phục chức năng thận của bệnh nhân.

#### **5. Kết luận**

Các kết quả từ nghiên cứu cho thấy chế độ liều amikacin tại các khoa HSTC còn thấp hơn so với các

hướng dẫn. Khi sử dụng amikacin ở những bệnh nhân tại khoa HSTC, có thể cân nhắc sử dụng liều khởi đầu 25-30mg/kg (nếu có thể) để tối ưu hoá hiệu quả điều trị. Amikacin là thuốc có khoảng điều trị hẹp, khuyến cáo cần giám sát nồng độ trong máu (TDM) và hiệu chỉnh liều cho phù hợp theo trị số nồng độ đo được, tuy nhiên tại Bệnh viện hiện nay chưa có quy trình TDM amikacin, vì vậy cần theo dõi chặt chẽ hiệu quả và độc tính của thuốc trên lâm sàng.

### Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2015), *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*. Quyết định số 708/QĐ-BYT ngày 02/3/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Nhà xuất bản Y học, tr. 22-24.
2. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (2021) *Báo cáo tình hình vi khuẩn đề kháng kháng sinh năm 2021*.
3. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H et al (2010) *Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock*. Critical Care 14(2).
4. Rodvold KA, George JM, Yoo L (2011) *Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents*. Clin Pharmacokinet 50(10): 637-664.
5. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al (2014), *Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions*. The Lancet Infectious Diseases 14(6): 498-509.
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J et al (2009) *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units*. JAMA 302(21): 2323-2329.
7. Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP et al (2016) *Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient*. Annals of Intensive Care 6(1): 35-35.
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al (2016) *Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society*. Clin Infect Dis 63(5): 61-111.
9. Niederman MS, Alder J, Bassetti M et al (2020) *Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with gram-negative pneumonia (INHALE): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial*. The Lancet Infectious Diseases 20(3): 330-340.
10. Craig WA (2011) *Optimizing aminoglycoside use*. Crit Care Clin 27(1): 107-121.
11. Leggett JE (2015) *Aminoglycosides*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds.) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 8: 310-321.
12. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M et al (2013) *Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients*. Critical Care 17.
13. Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD et al (2009) *Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units*. Antimicrob Agents Chemother 53(7): 2887-2891.