

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG MỘT SỐ AMINOGLYCOSID ĐƯỜNG TIÊM

GENTAMICIN, TOBRAMYCIN, NETILMICIN, AMIKACIN

ThS.BS. Nguyễn Quang Đợi

Trưởng khoa Hô Hấp, Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương

1. Giới thiệu

Aminoglycosid là một họ kháng sinh có đặc điểm khá tương đồng nhau giữa các thuốc trong nhóm, có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn nặng do hoạt tính diệt khuẩn đối với nhiều loại vi khuẩn Gram (-) và Gram (+). Do có khoảng điều trị hẹp (gây độc tính trên thận và trên thính giác), việc sử dụng aminoglycosid phải tuân theo những hạn chế nghiêm ngặt về chỉ định, về chế độ liều và cần phải theo dõi hợp lý.

Các aminoglycosid chủ yếu hoạt động bằng cách liên kết với vị trí aminoacyl của ARN ribosome 16S trong tiểu đơn vị ribosomal 30S, dẫn đến làm sai mã di truyền và ức chế chuyển vị. Các bước ban đầu cần thiết để tổng hợp peptide không bị gián đoạn, chẳng hạn như gắn với mRNA và liên kết với tiểu đơn vị ribosomal 50S, nhưng sự kéo dài không xảy ra do sự gián đoạn của các cơ chế để đảm bảo tính chính xác của sự chuyển dịch. Hoạt tính kháng khuẩn tiếp theo thường là diệt các vi khuẩn gram âm và gram dương nhạy cảm. Aminoglycosid ban đầu xâm nhập vào cơ quan bằng cách phá vỡ cầu nối magnesium giữa các phân tử lipopolysaccharide. Chúng được vận chuyển qua màng tế bào chất theo cách phụ thuộc năng lượng. Bước này có thể được ức chế trong ống nghiệm bằng cation hóa trị hai, tăng thẩm thấu, pH axit, và môi trường kỵ khí. Hoạt tính vi sinh của aminoglycosides phụ thuộc vào pH. Kết quả là, hiệu quả kháng khuẩn có thể giảm khi pH thấp được phát hiện thấy tại phổi và chất tiết phế quản. Trong một nghiên cứu in vitro, nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của aminoglycosides đã tăng gần gấp 5 lần khi pH <6.5.

Hai đặc tính dược động học quan trọng của aminoglycosides là hiệu ứng sau kháng sinh (PAE: postantibiotic effect) và diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ: (1) PAE có vai trò ức chế dai dẳng sự phát triển của vi khuẩn, xảy ra sau khi thuốc đã được loại bỏ trong ống nghiệm hoặc được làm sạch bằng cách chuyển hóa thuốc và bài tiết trong cơ thể. Ban đầu

được chỉ định cho vi khuẩn gram âm, aminoglycosides cũng thể hiện hiệu quả PAE chống *Staphylococcus aureus* nhưng không chống lại được các vi khuẩn Gram dương khác. Thông thường, PAE kéo dài hơn đối với vi khuẩn Gram âm so với vi khuẩn Gram dương. Thời gian PAE (khoảng 3 giờ (khoảng 1- 7,5 giờ) phụ thuộc vào phương pháp đánh giá và sinh vật được nghiên cứu. Thời gian PAE giảm khi không có bạch cầu đa nhân trung tính (PMNs: polymorphonuclear leukocytes). (2) Tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ đề cập đến khả năng nồng độ của aminoglycosides cao hơn (so với MIC của vi khuẩn) để tạo tác dụng diệt khuẩn nhanh hơn, và hoàn toàn hơn. Aminoglycosid thể hiện hoạt tính diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ cả trong mô hình in vivo và in vitro. Để đạt được nồng độ đỉnh tối ưu của aminoglycosides với các chế độ liều chuẩn có thể rất khó khăn, vì cần phải nỗ lực để tránh duy trì nồng độ đáy cao (có thể dẫn đến độc thận). So với phương pháp liều truyền thống, cách tiếp cận liều hợp nhất có nhiều khả năng đạt được nồng độ đỉnh tối ưu có tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ.

2. Dược lực học

Gentamicin, tobramycin và netilmicin có hoạt tính kháng khuẩn và các thông số dược động học tương tự nhau. Amikacin có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) cao nhất, nhưng bù lại lại đạt nồng độ cao trong huyết thanh.

Dựa trên phổ kháng khuẩn, 4 kháng sinh aminoglycosid có một số điểm khác biệt như sau:

- Trên cầu khuẩn gram (+): gentamicin và netilmicin có hoạt tính mạnh nhất.
- Trên *Enterobacter*: 4 kháng sinh có hiệu quả tương đương, tuy nhiên chỉ có amikacin có hiệu quả với *Providencia* spp. còn tobramycin có tác dụng kém đối với *Serratia marcescens*. Những vi khuẩn sinh beta-lactamase phổ rộng (ESBL) vẫn còn nhạy cảm với gentamicin và amikacin với tỷ lệ tương ứng là 50% và 70% .
- Trên *Pseudomonas aeruginosa*: tobramycin là kháng sinh có hiệu quả nhất và có tỷ lệ kháng thấp nhất.

Để đánh giá khả năng kháng thuốc của vi khuẩn phân lập từ bệnh phẩm cần phải làm kháng sinh đồ.

3. Dược động học

Các aminoglycosid thải trừ qua thận dưới dạng không chuyển hóa, không thải trừ qua mật hay qua đường tiêu hóa. Đặc tính dược động học của các thuốc tương tự nhau, với thể tích phân bố nhỏ 0,3-0,4 l/kg (phân bố kém vào các cơ quan như hệ thần kinh trung ương, dịch não tủy, thủy dịch...), tỷ lệ gắn protein huyết tương khoảng 20% và thời gian bán thải khoảng 2 giờ ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Mục tiêu dược động học/dược lực học (PK/PD) trong điều trị bằng aminoglycosid: Aminoglycosid là nhóm kháng sinh phụ thuộc vào nồng độ. Những kháng sinh này có tác dụng hậu kháng sinh (PEA) dài và có thể xuất hiện kháng thuốc trong thời gian điều trị (đề kháng thích nghi) ngay từ liều đầu tiên làm giảm tốc độ diệt khuẩn, tăng nồng độ ức chế tối thiểu và giảm thời gian tác dụng hậu kháng sinh ngay sau lần tiêm đầu tiên. Tác dụng điều trị đạt tối đa khi tỷ số Cmax/MIC (chỉ số PK/PD) đạt ít nhất từ 8 đến 10 (do đó liều sử dụng phải đủ để nồng độ thuốc trong huyết tương cao gấp 8-10 lần nồng độ ức chế tối thiểu).

4. Chỉ định

Các aminoglycosid rất hiếm khi được sử dụng đơn độc và trong trường hợp đó chủ yếu để điều trị một số nhiễm trùng đường niệu (viêm cầu thận cấp ở người lớn và trẻ em, đặc biệt trong trường hợp dị ứng với kháng sinh betalactam hoặc đã kháng cephalosporin thế hệ 3...).

Trong đa số các trường hợp, aminoglycosid được dùng phối hợp cùng các kháng sinh khác với mục đích:

- Tăng tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn.
- Dự phòng xuất hiện kháng thuốc.
- Mở rộng phổ kháng khuẩn.

Chỉ định của aminoglycosid giới hạn trong các nhiễm khuẩn sau:

- Sốc nhiễm khuẩn chưa rõ nguyên nhân.
- Điều trị kinh nghiệm các trường hợp có nguy cơ nhiễm khuẩn cao (nhiễm

khuẩn bệnh viện muộn, nhiễm khuẩn ở bệnh nhân có cấy ghép cơ quan...).

- Trên bệnh nhân có nguy cơ (suy giảm miễn dịch kèm theo nhiễm khuẩn huyết nặng, trẻ sơ sinh, bệnh nhân mắc bệnh xơ nang).

- Một số trường hợp nhiễm trùng đường niệu.

- Nhiễm khuẩn đã được xác định bằng xét nghiệm vi sinh hoặc nghi ngờ do *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* tiết cephalosporinase (*Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.), một số nhiễm khuẩn do cầu khuẩn đường ruột hoặc liên cầu *viridans* và liên cầu nhóm B.

- Viêm nội tâm mạc do cầu khuẩn gram (+) và *Bartonella* spp. (ưu tiên dùng gentamicin hoặc netilmicin).

- Nhiễm *Listeria* và viêm màng não do *Listeria monocytogenes*.

5. Giới hạn chỉ định Aminoglycosid:

- Trong lúc khởi đầu đợt điều trị, khi số lượng vi khuẩn trong ổ nhiễm trùng cao và không chắc chắn về hiệu quả điều trị.

- Trong khoảng thời gian dưới 5 ngày, do cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc (hoạt tính diệt khuẩn và độc tính tỷ lệ với độ dài đợt điều trị).

6. Cách sử dụng

- Các aminoglycosid phải được dùng qua đường tĩnh mạch, thời gian truyền khoảng 30 phút.

- Tránh tối đa dùng đường tiêm bắp nếu có thể. Không khuyến cáo dùng đường tiêm dưới da (do đặc tính động học, có thể gây hoại tử chỗ tiêm).

- Trong hầu hết trường hợp, aminoglycosid được dùng 1 liều duy nhất trong ngày (tổng liều trong một ngày được tập trung trong 1 lần tiêm). Cách dùng này có nhiều ưu điểm được ghi nhận trong y văn như sau:

- Cho phép tối ưu hóa các thông số PK/PD ($C_{max}/MIC \geq 8-10$): chỉ có cách dùng 1 liều duy nhất trong ngày cho phép đạt được thông số PK/PD mục tiêu đối với nhiều loại vi khuẩn, đặc biệt là *Pseudomonas aeruginosa*.

- Tăng cường thấm thuốc vào mô do tạo chênh lệch giữa nồng độ thuốc trong huyết tương và nồng độ trong mô đạt cao nhất.

- Có hiệu quả lâm sàng rõ rệt ít nhất tương đương với cách dùng nhiều lần một ngày.

- Ít gây độc tính đến thận và tai hơn.
- Giảm nguy cơ xuất hiện kháng thuốc.

Trong trường hợp viêm nội tâm mạc, liều dùng một ngày của aminoglycosid vẫn nên được chia làm 2-3 lần theo cách dùng thuốc truyền thống (do gần đây chưa có thêm dữ liệu khoa học về cách dùng 1 lần/ngày), trừ trường hợp viêm nội tâm mạc do liên cầu (khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất trong ngày) hoặc do cầu khuẩn ruột (có thể cân nhắc dùng 1 liều duy nhất trong ngày).

7. Liều dùng

7.1. Người lớn

Liều dùng của aminoglycosid thay đổi tùy theo mức độ nghiêm trọng của bệnh trên lâm sàng, đối tượng bệnh nhân, vi khuẩn phân lập được hoặc nghi ngờ và độ dài đợt điều trị:

- Gentamicin, tobramycin: 3-8 mg/kg cân nặng/ngày.
- Netilmicin: 4-8 mg/kg cân nặng/ngày.
- Amikacin: 15-30 mg/kg cân nặng/ngày.

Trong tất cả trường hợp bệnh nhân nặng có nguy cơ làm tăng thể tích phân bố (Vd) và/hoặc nhiễm chủng vi khuẩn có giá trị MIC tăng, cần phải dùng liều tối đa, đặc biệt khi bắt đầu đợt điều trị.

Ở người cao tuổi, khi nhiễm khuẩn ít nghiêm trọng hơn hoặc nhiễm loại vi khuẩn có giá trị MIC thấp: cân nhắc dùng liều thấp nhất do nhóm bệnh nhân này có nguy cơ làm tăng độc tính trên thận của thuốc.

7.2. Trẻ em

Liều tính theo mg/kg đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ giống với liều của người lớn và vẫn tuân theo nguyên tắc dùng 1 liều duy nhất/ngày. Đối với trẻ mới sinh, đặc biệt là trẻ đẻ non, sự thay đổi nhanh chóng về sinh lý trong giai đoạn bào thai ảnh hưởng đến đặc tính dược động học của aminoglycosid. Thể tích phân bố thay đổi phụ thuộc vào cân nặng lúc sinh ra: cân nặng càng thấp, thể tích phân bố càng

lớn. Độ thanh thải aminoglycosid (cùng với độ thanh thải creatinin) tăng nhanh theo tuổi thai đến lúc sinh và tuổi của trẻ sau khi sinh. Do đó, nếu liều dùng một lần càng lớn thì khoảng cách giữa các lần dùng thuốc phải tăng tỷ lệ theo.

Bảng 1. Liều khuyến cáo Aminoglycoside cho người lớn có suy thận

Table 1			
Recommended dosing schedules for adult patients with impaired renal function			
Estimated Creatinine Clearance (mL/min)	Dose (mg/kg)		Dosing Interval (h)
	Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin	Amikacin	
100	7	20	24
90	7	20	24
80	7	20	24
70	5	15	24
60	5	15	24
50	4	12	24
40	4	12	24
30	5	15	48
20	4	12	48
10	3	10	48
<10	2.5	7.5	48

Bảng 2. Liều khuyến cáo đối với Gentamycin và Tobramycin theo mức lọc cầu thận

CrCL (mL/min)	High-Dose Extended-Interval* (Gentamicin/Tobramycin)	Conventional / Traditional (Gentamicin/Tobramycin)	Synergy** (Gentamicin/Tobramycin)
> 60	4 – 7 mg/kg Q24H	1.7 mg/kg Q8H	1 mg/kg Q8H
40-59	4 – 7 mg/kg Q36H	1.7 mg/kg Q12H	1 mg/kg Q12H
30-39	4 – 7 mg/kg Q48H	1.7 mg/kg Q24H	1 mg/kg Q24H
20-29	Not recommended	1.7 mg/kg Q24H	1 mg/kg Q24H
<20	Not recommended	2 mg/kg load, then dose by level	1 mg/kg load, then dose by level
Hemodialysis	Not recommended	2 mg/kg load, then 1.5 mg/kg post-HD; Redose for post-HD Cp < 1 mg/L or pre-HD • Cp < 1 mg/L (mild UTI) • Cp < 2–3 mg/L (moderate-severe UTI) • Cp < 3–5 mg/L (severe GNR infection)	1 mg/kg q48-72H; Redose for pre-HD or post-HD Cp <1mg/L
CRRT	Not recommended	1.5 – 2.5 mg/kg Q24-48H	1 mg/kg Q24H, then by level

*See Hartford nomogram for monitoring of once-daily dosing regimens

**Alternative for synergy: 3mg/kg Q24H for Streptococci and *Streptococcus bovis* endocarditis

Bảng 3. Liều khuyến cáo đối với Amikacin theo mức lọc cầu thận

CrCL (mL/min)	High-Dose Extended-Interval* (Amikacin)	Conventional / Traditional (Amikacin)
> 60	15 – 20 mg/kg Q24H	5 – 7.5 mg/kg Q8H
40-59	15 mg/kg Q36H	5 – 7.5 mg/kg Q12H
30-39	15 mg/kg Q48H	5 – 7.5 mg/kg Q24H
20-29	Not recommended	5 – 7.5 mg/kg Q24H
<20	Not recommended	5 mg/kg load, then dose by level
Hemodialysis	Not recommended	5 – 7.5 mg/kg post-HD
CRRT	Not recommended	10 mg/kg load, then 7.5 mg/kg Q24-48H

See Hartford nomogram for monitoring of once-daily dosing regimens- divide level by half then plot on graph

8. Độ dài đợt điều trị

Trong đa số trường hợp, có thể ngừng sử dụng aminoglycosid sau 48-72 giờ điều trị (thời gian để đạt được hiệu quả diệt khuẩn). Trong trường hợp chưa có kết quả vi sinh và dựa trên tiến triển lâm sàng, có thể kéo dài đợt điều trị đến tối đa 5 ngày, bao gồm cả nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính hoặc trường hợp sốc nhiễm khuẩn.

9. Thận trọng

Nguy cơ mắc độc tính trên thận và thính giác tăng lên khi thời gian điều trị dài hơn 5-7 ngày, ngay cả ở những người khỏe mạnh; nguy cơ này cao hơn ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận. Độc tính trên thận không phụ thuộc vào nồng độ đỉnh đạt được trong máu. Đối với độc tính trên thính giác và tiền đình, chưa có dữ liệu nào cho thấy có mối liên quan giữa độc tính này với nồng độ đỉnh, ngay cả trong trường hợp dùng liều 1 lần/ngày.

10. Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương

Có thể cần đo nồng độ thuốc trong huyết tương trong quá trình theo dõi điều trị bằng aminoglycosid. Nồng độ đỉnh C_{max} được dùng để đánh giá hiệu quả điều trị (đạt được chỉ số PK/PD mục tiêu) và nồng độ đáy C_{min} được dùng đánh giá độc tính của thuốc. Việc định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương không cần phải tiến hành rộng rãi, nhưng có thể bắt buộc trong một số trường hợp. Trong trường hợp đợt điều trị dưới 3 ngày, không cần tiến hành định lượng trên những bệnh nhân không có nguy cơ thay đổi các thông số dược động học.

Theo dõi nồng độ đáy (30 - 60 phút trước khi cho liều kế tiếp) nên cân nhắc ở những bệnh nhân có thay đổi cấp chức năng thận hoặc nghi ngờ suy thận tiến triển. Đảm bảo theo dõi nồng độ đáy ít nhất 1 lần/tuần.

Chỉ định định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương

Việc xác định nồng độ đỉnh trong huyết tương ngay sau khi tiêm mũi đầu tiên được khuyến cáo trên tất cả các bệnh nhân nặng, đặc biệt khi có thay đổi về thông số dược động học (tăng thể tích phân bố Vd và/hoặc giảm khả năng phân bố vào các mô): sốt nhiễm khuẩn, bông, sốt giảm bạch cầu trung tính, bệnh nhân thở máy ở đơn vị chăm sóc tích cực, bệnh nhân béo phì, chấn thương, xơ nang...

Việc xác định nồng độ đỉnh phải được tiến hành trong 30 phút sau khi kết thúc truyền thuốc.

Bảng 4. Theo dõi khi dùng thuốc

Conventional / Traditional					
	Q8H	Q12H	Q24-48H	Hemodialysis	CRRT
PEAK	30 minutes after 3 rd dose*	30 minutes after 3 rd dose*	30 minutes after 2 nd dose*	30 minutes after 2 nd dose* • target peak Cp post HD ~ 8 mg/L (6 – 10 mg/L)	30 minutes after 2 nd dose*
TROUGH	30-60 minutes before 4 th dose	30-60 minutes before 3 rd dose	30-60 minutes before 2 nd dose	Immediately before HD; Redose for pre-HD: • Cp < 1 mg/L (mild UTI and synergy) • Cp < 2–3 mg/L (moderate-severe UTI) • Cp < 3–5 mg/L (severe GNR infection) 4-hr post-HD level Cp<1	30-60 minutes before 3 rd dose
Gram-Positive Synergy					
	Q8H	Q12H	Q24-48H	Hemodialysis	CRRT
TROUGH	30-60 minutes before the 4 th dose	30-60 minutes before the 3 rd dose	30-60 minutes before the 2 nd dose	Immediately before HD; Redose for pre-HD or post-HD level: Cp < 1 mg/L	30-60 minutes before 3 rd dose

*Peaks are drawn 30 minutes after the end of the infusion; Cp = concentration in plasma

Bảng 5. Nồng độ cần đạt

	Gentamicin and Tobramycin				Amikacin		
Dose	1 mg/kg	1.5 – 2 mg/kg	7 mg/kg*	10 mg/kg**	5 – 7.5 mg/kg	15 mg/kg	20 mg/kg**
Usual Interval	Q8H	Q8H	Q24H***	Q24H***	Q12H	Q24H***	Q24H***
Peak	3 – 5	4 – 8	20 – 25	20 – 30	20 – 35	35 – 50	40 – 60
Trough	<1	<1-2	<1	<1	<5-8	<4	<4

*7 mg/kg once daily dosing does not require routine monitoring of target peaks and troughs unless the patient is having fluctuations in renal function or has failed extended interval dosing. Please follow the Hartford nomogram and check an 8-12 hour post-dose level, this can be done after the first dose

**This dose is generally used for cystic fibrosis patients

*** Extended interval dosing can be Q24H, Q36H, or Q48H

Liều 7mg/kg một lần/ngày không cần theo dõi thường quy nồng độ đáy và đỉnh trừ khi bệnh nhân có các biến động về chức năng thận hoặc thất bại về khoảng liều kéo dài. Tham khảo biểu đồ Hartford và kiểm tra mức liều sau 8-12h, có thể thực hiện sau liều đầu tiên. Khoảng liều kéo dài có thể 24h, 36h, 48h.

Nếu kết quả thấp hơn so với nồng độ đỉnh cần đạt tới thì cần phải tăng liều thuốc ở lần tiêm truyền sau.

Việc xác định nồng độ đáy của thuốc chỉ cần thiết khi độ dài đợt điều trị > 5 ngày (tiến hành đánh giá sau 48 giờ điều trị) hoặc trong trường hợp có suy giảm chức năng thận và cần phải được tiến hành 2 lần/tuần cùng với việc đánh giá chức năng thận. Nếu nồng độ đáy của thuốc đo được cao hơn nồng độ trong *bảng 1* thì cần phải tăng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc.

Nồng độ đỉnh và nồng độ đáy cần đạt		
Thuốc	Nồng độ đỉnh Cmax (mg/l)	Nồng độ đáy Cmin (mg/l)
Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin	30-40	< 0,5
Amikacin	60-80	< 2,5

Đối với trẻ em

Aminoglycosid được dùng phổ biến nhất để điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu hoặc nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh. Trong trường hợp đầu tiên, vi khuẩn cần diệt là *E. coli* thường có giá trị MIC thấp. Trong trường hợp thứ 2, vi khuẩn cần diệt là liên cầu nhóm B và *E. coli*. Do đó, giá trị nồng độ đỉnh cần đạt của gentamicin (để chỉ số PK/PD $\geq 8-10$) có thể thấp hơn giá trị nồng độ đỉnh đã nêu trong bảng trên (15-20 mg/l). Trong trường hợp có nguy cơ nhiễm những vi khuẩn có giá trị MIC cao (*P. aeruginosa*, *Serratia*...), đặc biệt nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn bệnh viện, cần hướng tới nồng độ thuốc trong máu như ở *bảng 1* để đạt được chỉ số PK/PD $\geq 8-10$.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Mục tiêu cần đạt của chỉ số PK/PD trong điều trị bằng kháng sinh aminoglycosid vẫn cần được giữ nguyên ở mọi đối tượng bệnh nhân đặc biệt (người cao tuổi, bệnh nhân suy giảm chức năng thận, bệnh nhân béo phì, phụ nữ có thai và cho con bú...).

Tài liệu tham khảo

1. Kumana CR, Yuen KY. Parenteral aminoglycoside therapy. Selection, administration and monitoring. *Drugs* 1994; 47:902.
2. Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Ed, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Churchill Livingstone, New York 2005. p.328.
3. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111:e394.
4. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:589.
5. Fourmy D, Recht MI, Blanchard SC, Puglisi JD. Structure of the A site of *Escherichia coli* 16S ribosomal RNA complexed with an aminoglycoside antibiotic. *Science* 1996; 274:1367.
6. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:727.
7. Nanavaty J, Mortensen JE, Shryock TR. The effects of environmental conditions on the in vitro activity of selected antimicrobial agents against *Escherichia coli*. *Curr Microbiol* 1998; 36:212.
8. Novelli A, Mazzei T, Fallani S, et al. In vitro postantibiotic effect and postantibiotic leukocyte enhancement of tobramycin. *J Chemother* 1995; 7:355.
9. Fantin B, Ebert S, Leggett J, et al. Factors affecting duration of in-vivo postantibiotic effect for aminoglycosides against gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27:829.
10. McLean AJ, IoannidesDemos LL, Li SC, et al. Bactericidal effect of

gentamicin peak concentration provides a rationale for administration of bolus doses. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32:301.

11. Stanford Hospital & Clinics Aminoglycoside Dosing Guidelines 2013
12. Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, et al. Some laboratory and clinical experience with a new antibiotic vancomycin. *Antibiot Annu.* 1956–1957:90–106.
13. Young EJ, Ratner RE, Clarridge JE. Staphylococcal ventriculitis treated with vancomycin. *South Med J.* 1981;74(8):1014–1015.
14. Gump DW. Vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Rev Infect Dis.* 1981;3 suppl: S289–292.
15. Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988;3(5):376–386.
16. Mellor JA, Kingdom J, Cafferkey M, et al. Vancomycin ototoxicity in patients with normal renal function. *Br J Audiol.* 1984;18(3):179–180.
17. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2004;42(6):2398–2402.
18. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest.* 2006;130(4):947–955
19. Becker B, Cooper MA. Aminoglycoside antibiotics in the 21st century. *ACS Chem Biol.* 2013; 8(1):105-15
20. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(6): 753-60.
21. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol.* 2000; 5(1): 3-22.
22. South Australian expert Advisory Group on Antimicrobial Resistance (SAAGAR). Aminoglycoside: Recommendations for Use, Dosing and Monitoring Clinical Guideline. Approved SA Health Safety & Quality Strategic Governance Committee on: 21 June 2016
23. Aminoglycoside Dosing and Monitoring Recommendations. Published on *Infectious*

Diseases Management Program at UCSF (<http://idmp.ucsf.edu>)

24. Craig WA. Optimizing aminoglycoside use. *Crit Care Clin.* 2011; 27(1): 107-21.
25. Rougier F, Ducher M, Maurin M, Corvaisier S, Claude D, Jelliffe R, Maire P. Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity: quantitative relationships. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42(5): 493-500.

