

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Quá liều mạn tính của thuốc có thể dẫn đến những biểu hiện của cường vô tuyến thượng thận, ức chế chức năng của trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận như mệt mỏi, yếu cơ, thay đổi tâm thần, đau cơ và khớp, tróc da, khó thở, chán ăn, buồn nôn và nôn, sốt, tăng glucose huyết, tăng huyết áp và mất nước.

**Xử trí:** Điều trị triệu chứng và hỗ trợ, ngừng dùng fluticason propionat. Có thể cần phải giảm dần liều điều trị trước khi ngừng hẳn.

*Cập nhật lần cuối:* 2016.

**FLUVASTATIN**

**Tên chung quốc tế:** Fluvastatin.

**Mã ATC:** C10AA04.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế HMG-CoA reductase, thuốc điều chỉnh rối loạn lipid huyết.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang: 20 mg, 40 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 80 mg.

**Dược lực học**

Fluvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh với hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase tại gan, là enzyme xúc tác quá trình chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, một tiền chất của cholesterol. Sự ức chế sinh tổng hợp cholesterol làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào gan nên kích thích tổng hợp các thụ thể LDL và do đó tăng thu nhận các phần tử LDL. Kết quả cuối cùng của cơ chế này là sự giảm nồng độ cholesterol trong huyết tương.

Fluvastatin làm giảm cholesterol toàn phần (total-C), LDL-C, apo-B và triglycerid (TG), làm tăng HDL-C ở những bệnh nhân tăng cholesterol huyết và rối loạn lipid huyết hỗn hợp. Đáp ứng điều trị được xác lập trong vòng 2 tuần, đáp ứng tối đa đạt được trong vòng 4 tuần từ lúc bắt đầu điều trị và duy trì trong suốt thời gian điều trị kéo dài.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Fluvastatin được hấp thu nhanh và hoàn toàn (98%). Đối với dạng giải phóng kéo dài, tốc độ hấp thu fluvastatin chậm hơn gần 60% trong khi thời gian tồn lưu trung bình của fluvastatin tăng lên khoảng 4 giờ khi so sánh với dạng giải phóng nhanh. Thuốc hấp thu chậm hơn khi uống sau khi ăn.

**Phân bố:** Thể tích phân bố biểu kiến ( $V_z/f$ ) là 330 lít. Trên 98% lượng thuốc lưu thông gắn kết với protein huyết tương.

**Chuyển hóa:** Fluvastatin được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Thành phần chính lưu thông trong máu là fluvastatin và chất chuyển hóa acid N-desisopropyl-propionic không có hoạt tính dược lý.

Fluvastatin chuyển hóa qua nhiều con đường khác ngoài con đường qua cytochrom P450 (CYP450) và do đó tương đối không nhạy cảm với sự ức chế CYP450.

Có nhiều đường chuyển hóa khác qua CYP450 đối với sự biến đổi sinh học fluvastatin và do đó sự chuyển hóa fluvastatin tương đối không nhạy cảm đối với sự ức chế CYP450.

**Thải trừ:** Khoảng 6% thuốc được bài tiết qua nước tiểu và 93% qua phân. Độ thanh thải trong huyết tương của fluvastatin là  $1,8 \pm 0,8$  lít/phút, nửa đời thải trừ là  $2,3 \pm 0,9$  giờ.

**Tuổi và giới tính:** Nồng độ fluvastatin không thay đổi do tuổi hoặc giới tính.

**Suy gan:** Thuốc có khả năng tích lũy ở bệnh nhân suy gan.

**Chỉ định**

**Rối loạn lipid huyết:** Điều trị tăng cholesterol huyết tiên phát hoặc rối loạn lipid huyết hỗn hợp ở người lớn, được xem là liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn, khi chế độ ăn và điều trị không dùng thuốc đáp ứng không đầy đủ.

**Dự phòng tim mạch:** Điều trị dự phòng thứ phát các biến cố nặng ở tim trên người lớn có bệnh mạch vành sau khi can thiệp mạch vành qua da.

**Chống chỉ định**

Tiền sử quá mẫn với fluvastatin.

Bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc transaminase trong huyết thanh tăng cao liên tục không giải thích được.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

**Thận trọng**

**Chức năng gan:** Các trường hợp suy gan gây tử vong và không gây tử vong đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường với một số thuốc statin bao gồm cả fluvastatin. Cũng như các thuốc làm hạ lipid khác, các xét nghiệm về enzyme gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị, trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm và 12 tuần sau khi khởi đầu điều trị hoặc khi tăng liều và sau đó theo dõi định kỳ trên tất cả bệnh nhân. Nếu enzyme aspartat aminotransferase (AST) hoặc alanin aminotransferase (ALT) tăng quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường và dai dẳng thì phải ngừng điều trị. Cần thận trọng khi dùng fluvastatin cho những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc uống nhiều rượu.

**Cơ xương:** Bệnh cơ do fluvastatin hiếm khi được báo cáo, trong khi viêm cơ và tiêu cơ vân được báo cáo trong những trường hợp rất hiếm. Ở bệnh nhân bị đau cơ lan tỏa không giải thích được, cơ dễ đau hoặc yếu cơ, và/hoặc tăng rõ các trị số creatin kinase (CK), phải xem xét bệnh cơ, viêm cơ hoặc tiêu cơ vân. Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: Suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần ULN, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

**Bệnh phổi kẽ:** Đã có báo cáo về những trường hợp bị bệnh phổi kẽ, đặc biệt là sau khi sử dụng kéo dài. Biểu hiện của bệnh gồm khó thở, không có đờm và dấu hiệu chung (mệt mỏi, giảm cân, sốt). Ngừng thuốc nếu nghi ngờ bệnh phổi kẽ.

**Đái tháo đường:** Statin có thể gây tăng đường máu và ở một số bệnh nhân có thể làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường trong tương lai.

**Tăng cholesterol huyết đồng hợp tử có tính gia đình:** Chưa có dữ liệu về việc dùng fluvastatin ở những bệnh nhân có chứng bệnh hiếm gặp là tăng cholesterol huyết đồng hợp tử có tính gia đình.

**Thời kỳ mang thai**

Chống chỉ định dùng fluvastatin khi mang thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai phải dùng biện pháp ngừa thai có hiệu quả. Nếu một bệnh nhân có thai trong khi đang dùng fluvastatin thì phải ngừng điều trị.

Các chất ức chế HMG-CoA reductase làm giảm sự tổng hợp cholesterol và có thể làm giảm các hoạt chất sinh học khác dẫn xuất từ cholesterol, chúng có thể gây tổn thương cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Fluvastatin có bài tiết qua sữa ở người. Vì nguy cơ gây ra những phản ứng phụ nghiêm trọng, chống chỉ định sử dụng fluvastatin ở phụ nữ cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)****Thường gặp**

Tiêu hóa: buồn nôn, đau bụng, khó tiêu.

Thần kinh: đau đầu.

Tâm thần: mất ngủ.

Xét nghiệm: tăng nồng độ creatinin phosphokinase, tăng nồng độ transaminase huyết.

**Hiếm gặp**

Miễn dịch: phản ứng quá mẫn.

Cơ xương và mô liên kết: tiêu cơ vân, hội chứng giống lupus ban đỏ, viêm cơ.

**Rất hiếm gặp**

Máu: giảm tiểu cầu.

Hệ thần kinh: dị cảm, loạn cảm giác, giảm cảm giác.

Da và mô dưới da: phù mạch, phù mắt, các phản ứng da khác (eczema, viêm da, ngoại ban).

Khác: viêm mạch, viêm tụy, viêm gan, phản ứng phản vệ.

**Chưa xác định được tần suất**

Rối loạn cương dương.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Theo dõi sát các ADR để xử trí kịp thời và xem xét ngừng fluvastatin.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Fluvastatin có thể dùng dưới dạng liều một lần uống bất kỳ lúc nào trong ngày cùng hoặc không cùng với thức ăn. Đối với viên giải phóng kéo dài phải được nuốt nguyên cả viên với 1 ly nước. Tác dụng làm hạ lipid tối đa đối với một liều thuốc đạt được trong vòng 4 tuần. Nên điều chỉnh liều theo sự đáp ứng của bệnh nhân và việc điều chỉnh liều nên được thực hiện cách quãng 4 tuần hoặc lâu hơn.

**Liều dùng****Người lớn:**

Điều trị rối loạn lipid huyết: Liều khởi đầu được khuyến cáo là 20 - 80 mg/ngày. Liều 20 mg fluvastatin một lần vào buổi tối có thể là đủ với các trường hợp yêu cầu giảm LDL-C < 25%. Đối với trường hợp yêu cầu giảm LDL-C ≥ 25%, liều khởi đầu khuyến cáo là 40 mg một lần vào buổi tối. Liều có thể được điều chỉnh tăng lên đến 80 mg mỗi ngày, dùng dưới dạng một liều duy nhất (một viên thuốc giải phóng kéo dài 80 mg) vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày hoặc một viên nang 40 mg uống 2 lần hàng ngày (một vào buổi sáng và một vào buổi tối).

Liều khởi đầu nên được điều chỉnh trên từng bệnh nhân dựa trên nồng độ LDL-C cơ bản và mục tiêu khuyến cáo của việc điều trị cần đạt được.

Dự phòng bệnh mạch vành: Ở bệnh nhân có bệnh tim do mạch vành sau khi điều trị thông mạch vành, liều thích hợp là 80 mg/ngày.

**Trẻ em:** Liều khởi đầu được khuyến cáo là 40 mg/lần/ngày hoặc 80 mg/lần/ngày. Liều 20 mg có thể là đủ với các trường hợp nhẹ. Liều khởi đầu nên được điều chỉnh trên từng bệnh nhân và dựa vào mức LDL-C ban đầu và mục tiêu khuyến cáo của việc điều trị cần đạt được.

**Người suy thận:** Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận.

**Người suy gan:** Chống chỉ định trên bệnh nhân có bệnh gan đang tiến triển hoặc enzym transaminase trong huyết thanh tăng cao liên tục không giải thích được.

**Người già:** Không có bằng chứng về giảm dung nạp trên nhóm bệnh nhân lớn tuổi (> 65 tuổi). Vì vậy không cần điều chỉnh liều ở người già.

**Tương tác thuốc**

**Tương tác với thức ăn:** Không có tương tác với thức ăn. Do không tương tác giữa fluvastatin và các cơ chất của CYP3A4 nên fluvastatin không tương tác với nước bưởi chùm.

**Dẫn xuất acid fibrin và niacin:** Dùng đồng thời fluvastatin với bezafibrat, gemfibrozil, ciprofibrat hoặc niacin (acid nicotinic) không có tác động liên quan trên lâm sàng về sinh khả dụng của fluvastatin hoặc thuốc hạ lipid khác. Do nguy cơ làm tăng bệnh cơ hoặc viêm cơ vân, không nên phối hợp các thuốc ức chế HMG-CoA reductase với các thuốc trên.

**Colchicin:** Nhiễm độc cơ, bao gồm đau và yếu cơ, viêm cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời fluvastatin với colchicin. Nên cân nhắc lợi ích và nguy cơ, thận trọng khi phối hợp hai thuốc này.

**Itraconazol và erythromycin:** Những chất ức chế mạnh CYP3A4 như itraconazol và erythromycin có tác động tối thiểu với sinh khả dụng của fluvastatin.

**Fluconazol:** Fluconazol làm tăng nồng độ fluvastatin tồn lưu lên 84% và nồng độ đỉnh tăng 44%. Nên thận trọng khi dùng phối hợp.

**Ciclosporin:** AUC và  $C_{max}$  của fluvastatin có thể tăng lên 2 lần khi sử dụng đồng thời với ciclosporin. Mặc dù tương tác này không có ý nghĩa lâm sàng, phối hợp này cần thận trọng.

**Warfarin và các dẫn xuất coumarin:** Fluvastatin không làm thay đổi nồng độ warfarin và thời gian prothrombin.

**Rifampicin:** Rifampicin làm giảm sinh khả dụng của fluvastatin 50%.

**Clopidogrel:** Fluvastatin không ảnh hưởng đến hoạt tính chống kết tập tiểu cầu của clopidogrel. Do đó, fluvastatin và clopidogrel có thể được sử dụng đồng thời mà không có bất kỳ điều chỉnh liều lượng nào.

**Thuốc điều trị đái tháo đường đường uống:** Fluvastatin (40 mg ngày 2 lần trong 14 ngày) làm tăng  $C_{max}$ , AUC và  $t_{1/2}$  trung bình của glibenclamid với tỷ lệ tương ứng là 50%, 69%, 121%. Glibenclamid (5 mg tới 20 mg hàng ngày) làm tăng  $C_{max}$  và AUC trung bình của fluvastatin với tỷ lệ tương ứng là 44% và 51%. Mặc dù phối hợp này không làm thay đổi nồng độ glucose, insulin và HbA1c, tuy nhiên cần tiếp tục theo dõi bệnh nhân khi liều fluvastatin tăng lên 80 mg mỗi ngày.

**Chất cô lập acid mật:** Fluvastatin nên được sử dụng ít nhất 4 giờ sau khi dùng resin (như cholestyramin) để tránh tương tác đáng kể do gắn kết với thuốc của resin.

**Thuốc đối kháng thụ thể  $H_2$  và thuốc ức chế bơm proton:** Dùng đồng thời fluvastatin với cimetidin, ranitidin hoặc omeprazol dẫn tới tăng sinh khả dụng của fluvastatin, tuy nhiên không ảnh hưởng trên lâm sàng.

**Các thuốc tim mạch:** Không có tương tác dược động học đáng kể nào trên lâm sàng xảy ra khi sử dụng fluvastatin với propranolol, digoxin, losartan hoặc amlodipin.

**Quá liều và xử trí**

Liều lên đến 320 mg/ngày được dùng dưới dạng viên nén giải phóng kéo dài 80 mg trong 2 tuần đã được dung nạp tốt.

Không có điều trị đặc hiệu cho quá liều fluvastatin. Nếu xảy ra quá liều, cần tiến hành điều trị triệu chứng và có các biện pháp hỗ trợ cho bệnh nhân khi cần thiết. Nên theo dõi xét nghiệm chức năng gan và nồng độ enzym CK huyết thanh.

**Cập nhật lần cuối:** 2018.

**FOMEPIZOL****Tên chung quốc tế:** Fomepizole**Mã ATC:** V03AB34.**Loại thuốc:** Thuốc giải độc.**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch tiêm: 1 g/ml (1,5 ml).

**Dược lực học**

Fomepizol ức chế cạnh tranh alcohol dehydrogenase, một loại enzym xúc tác chuyển hóa ethanol, ethylen glycol và methanol thành các chất chuyển hóa gây độc. Ethylen glycol được chuyển hóa thành glycoaldehyd, sau đó bị oxy hóa thành glycolat, glyoxylat và oxalat. Glycolat và oxalat là nguyên nhân gây ra nhiễm toan chuyển hóa và tổn thương thận. Methanol được chuyển hóa thành formaldehyd, sau đó bị oxy hóa thành acid formic. Acid formic là nguyên nhân gây ra nhiễm toan chuyển hóa và rối loạn thị giác. Ethylen glycol và methanol không được chuyển hóa, do đó người bệnh tránh được tình trạng nhiễm độc thật sự do các chất chuyển hóa gây ra, đồng thời các chất mẹ có thể được loại bỏ ra khỏi cơ thể bằng biện pháp lọc máu hoặc đào thải qua thận.

**Dược động học**

Sau khi uống, fomepizol được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa nhưng thường được dùng dưới dạng tiêm tĩnh mạch. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 1,5 - 2 giờ. Sau đó phân bố nhanh vào dịch cơ thể, tỷ lệ gắn với protein huyết tương không đáng kể, thể tích phân bố  $V_d$  là 0,6 - 1,2 lít/kg. Thuốc được chuyển hóa qua gan thành 4-carboxypyrazol (80 - 85%), 4-hydroxymethylpyrazol, liên hợp N-glucuronid, nếu dùng nhiều liều sẽ nhanh chóng xảy ra hiện tượng cảm ứng enzym qua hệ enzym CYP450 dẫn đến tăng tốc độ thải trừ sau 30 - 40 giờ. Thuốc đào thải qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa và 1 - 3,5% là chưa chuyển hóa. Nửa đời thải trừ thay đổi theo liều.

**Chỉ định**

Điều trị ngộ độc methanol hoặc ethylen glycol đơn độc hoặc kết hợp với chạy thận nhân tạo.

Lưu ý: Fomepizol là thuốc giải độc trong trường hợp xác định hoặc nghi ngờ ngộ độc ethylen glycol hoặc methanol. Nếu không có sẵn fomepizol hoặc bệnh nhân không dung nạp thì có thể thay thế bằng ethanol.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với fomepizol hoặc pyrazol khác.

**Thận trọng**

Fomepizol không nên dùng khi chưa pha loãng hoặc bằng cách tiêm bolus. Tiêm bolus fomepizol 25 mg/ml có thể gây kích ứng và xơ cứng tĩnh mạch. Bệnh nhân cần được theo dõi các phản ứng dị ứng dù nhẹ (phát ban nhẹ, tăng bạch cầu ái toan).

Ngoài việc giải độc bằng fomepizol, bệnh nhân ngộ độc ethylen glycol hoặc methanol cần được điều trị nhiễm toan chuyển hóa, suy thận (ethylen glycol), suy hô hấp, tổn thương thị giác (methanol), và hạ calci huyết. Người bệnh nên được đánh giá và bù dịch nếu cần và truyền natri bicarbonat. Các biện pháp khác là bổ sung kali, calci, đảm bảo hô hấp. Chạy thận nhân tạo khi nồng độ methanol hoặc ethylen glycol trong máu cao, bệnh nhân vô niệu, nhiễm toan chuyển hóa nặng hoặc tăng urê huyết. Theo dõi điều trị thường xuyên bằng xét nghiệm khí máu, pH, điện giải, BUN, creatinin, và phân tích nước tiểu. Bệnh nhân ngộ độc ethylen glycol nên được theo dõi nồng độ ethylen glycol trong máu và nước tiểu, sự xuất hiện của tinh thể oxalat niệu. Tương tự, bệnh nhân ngộ độc methanol nên được theo dõi nồng độ methanol huyết thanh. Một số thăm dò và xét nghiệm khác có thể thực hiện như điện tâm đồ, chụp

cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ sọ não, điện não đồ, enzym gan và bạch cầu, đặc biệt bạch cầu ái toan.

**Người suy gan:** Sử dụng thận trọng vì thuốc được chuyển hóa qua gan.

**Người suy thận:** Sử dụng thận trọng vì thuốc và các chất chuyển hóa được đào thải qua thận. Nên cân nhắc chạy thận nhân tạo trên bệnh nhân suy thận, đặc biệt có nhiễm toan chuyển hóa (pH < 7,25 - 7,3), hoặc nồng độ ethylen glycol hoặc methanol  $\geq$  50 mg/dl.

**Trẻ em và người già:** Chưa đủ bằng chứng về mức độ an toàn và hiệu quả của thuốc.

**Thời kỳ mang thai**

Fomepizol chưa có các nghiên cứu trên động vật sinh sản, vì vậy chưa rõ thuốc có gây hại cho thai nhi hay phụ nữ có thai hoặc ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Vì vậy chỉ sử dụng fomepizol cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

**Thời kỳ cho con bú**

Chưa có bằng chứng cho thấy fomepizol bài xuất qua sữa mẹ. Tuy nhiên cần thận trọng khi dùng fomepizol cho phụ nữ đang cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)****Rất thường gặp**

TKTW: đau đầu (14%).

Tiêu hóa: buồn nôn (11%).

**Thường gặp**

Tim mạch: nhịp tim chậm, bốc hỏa, hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch, sốt, nhịp tim nhanh.

TKTW: chóng mặt (6%), buồn ngủ (6%), vị kim loại trong miệng (6%), lo âu, thay đổi mùi vị, kích động, cơ giật, rối loạn ngôn ngữ, chóng mặt.

Da: phát ban.

Tiêu hóa: mùi vị khó chịu ( $\leq$  6%), đau bụng, giảm ngon miệng, ỉa chảy, ợ nóng, nấc, nôn.

Tiết niệu: vô niệu.

Huyết học: thiếu máu, đông máu rải rác nội mạch (DIC), tăng bạch cầu ái toan, viêm hạch bạch huyết.

Tại chỗ: phản ứng tại chỗ tiêm, viêm đau tại chỗ tiêm.

Thần kinh cơ xương: đau lưng.

Mắt: rung giật nhãn cầu, nhìn mờ, rối loạn thị giác.

Hô hấp: viêm họng hạt.

Khác: sốt, suy đa tạng.

**Ít gặp**

Phản ứng quá mẫn (dị ứng nhẹ, tăng bạch cầu ái toan).

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Với các phản ứng bất lợi nhẹ, chỉ cần ngừng sử dụng thuốc. Nếu quá mẫn nặng hoặc dị ứng nặng, cần tiến hành điều trị hỗ trợ (hỗ trợ hô hấp, dùng vận mạch, kháng histamin, corticoid...).

Các xét nghiệm có thể tiến hành để theo dõi đáp ứng của người bệnh với fomepizol bao gồm: nồng độ ethylen glycol hoặc methanol huyết thanh/nước tiểu, áp lực thẩm thấu máu/nước tiểu, chức năng gan/thận, điện giải đồ, khí máu động mạch, khoảng trống anion.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Fomepizol phải được dùng ngay lập tức cho bệnh nhân nếu nghi ngờ ngộ độc ethylen glycol hoặc methanol.

**Đường dùng:** Truyền tĩnh mạch chậm trên 30 phút dung dịch fomepizol sau khi pha loãng với ít nhất 100 ml dung dịch vô khuẩn natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm dextrose 5%.

**Liều lượng**

**Người lớn:** Liều nạp là 15 mg/kg, tiếp theo là liều duy trì 10 mg/kg cứ 12 giờ một lần, dùng 4 liều, sau đó 15 mg/kg mỗi 12 giờ cho đến khi nồng độ ethylen glycol hoặc methanol giảm xuống dưới 20 mg/dl và bệnh nhân không có triệu chứng với pH máu động