

Tổng quan

TỔNG QUAN HỆ THỐNG VỀ HIỆU LỰC/HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PHỐI HỢP FENOFIBRATE-STATIN TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU

Phạm Ngọc Viễn Linh¹, Lê Thị Mai Sương¹, Nguyễn Mỹ Anh Thu², Lê Trần Việt An², Trần Ngọc Thiên Phú², Đặng Thị Kiều Nga², Phạm Đình Luyện^{2*}

1. Công Ty TNHH Xúc Tiến Thương Mại Dược Phẩm và Đầu Tư TV, Việt Nam

2. Trường Dược, Đại học Y Dược TP HCM, Việt Nam

* Tác giả liên hệ: PGS. TS. Phạm Đình Luyện ✉ dinghuyen@ump.edu.vn

TÓM TẮT: Rối loạn lipid máu (RLLM) là yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch. Ở người bệnh còn tăng triglycerid hoặc RLLM hỗn hợp dù đã điều trị statin, phối hợp fenofibrate–statin, gồm phối hợp liều cố định (FDC) fenofibrate/pravastatin 160/40 mg, có thể được cân nhắc để cải thiện kiểm soát lipid ngoài LDL-C. Tổng quan hệ thống thực hiện theo hướng dẫn Cochrane và PRISMA 2020, nhằm đánh giá hiệu lực/hiệu quả và an toàn của phối hợp fenofibrate–statin trong điều trị RLLM; tài liệu tìm kiếm trên PubMed và Ovid EMBASE đến tháng 07/2026. Từ 3.660 bản ghi sàng lọc và 203 bài đánh giá toàn văn, 10 nghiên cứu (3 RCT, 7 nghiên cứu không ngẫu nhiên) được đưa vào. FDC fenofibrate/pravastatin giảm thêm non-HDL-C 12,9–16,3% và triglycerid 22,6–31,6%, tăng tỷ lệ đạt mục tiêu lipid kép so với statin đơn trị, hiệu quả duy trì đến 3 năm trong nghiên cứu POSE. Các đoàn hệ quy mô lớn ghi nhận phối hợp liên quan giảm 9,9–20,0% nguy cơ một số biến cố tim mạch và 27,0–28,4% nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân ở người đái tháo đường típ 2. Phối hợp dung nạp tốt, không ghi nhận bệnh cơ hay tiêu cơ vân trong các RCT, dù một số nghiên cứu quan sát ghi nhận tín hiệu tăng nguy cơ tổn thương thận cấp, viêm cơ hoặc tổn thương gan, cần theo dõi trong điều trị.

Từ khóa: fenofibrate, pravastatin, thuốc phối hợp liều cố định, tổng quan hệ thống, rối loạn lipid máu

SYSTEMATIC REVIEW OF THE EFFICACY/EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FENOFIBRATE-STATIN COMBINATION THERAPY IN THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA

Phạm Ngọc Viên Linh, Lê Thị Mai Sương, Nguyễn Mỹ Anh Thu, Lê Trần Việt An, Trần Ngọc Thiên Phú, Đặng Thị Kiều Nga, Phạm Đình Luyện

ABSTRACT: Dyslipidemia is a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. In patients with persistent hypertriglyceridemia or mixed dyslipidemia despite statin therapy, fenofibrate–statin combination therapy, including the fixed-dose combination (FDC) of fenofibrate/pravastatin 160/40 mg, may be considered to further improve control of non-LDL-C lipid parameters. This systematic review was conducted according to Cochrane guidance and the PRISMA 2020 checklist to evaluate the efficacy/effectiveness and safety of fenofibrate–statin combination therapy in dyslipidemia treatment. Literature was searched in PubMed and Ovid EMBASE up to July 2026; risk of bias was assessed using RoB 2 for randomized controlled trials and ROBINS-I for non-randomized studies. From 3,660 screened records and 203 full-text assessments, 10 studies (3 RCTs and 7 non-randomized studies) were included. FDC fenofibrate/pravastatin further reduced non-HDL-C by 12.9–16.3% and triglycerides by 22.6–31.6%, and increased dual lipid target attainment versus statin monotherapy, with effects sustained over 3 years in the POSE study. Large cohort studies reported that fenofibrate–statin combinations were associated with a 9.9–20.0% reduction in selected cardiovascular events and a 27.0–28.4% reduction in all-cause mortality among patients with type 2 diabetes. The combination was generally well tolerated, with no myopathy or rhabdomyolysis reported in RCTs, although some observational studies signaled increased risks of acute kidney injury, myositis, or liver injury requiring monitoring during treatment.

Keywords: fenofibrate, pravastatin, fixed-dose combination, systematic review, dyslipidemia

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu (RLLM) là tình trạng bất thường về nồng độ và thành phần lipid huyết tương, biểu hiện qua tăng cholesterol toàn phần, LDL-C, triglycerid và/hoặc giảm HDL-C, đồng thời là yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (1,2). Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2019, bệnh tim mạch xơ vữa là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu của dân số toàn cầu, chiếm hơn 27% số ca tử vong, trong đó 16% do nhồi máu cơ tim và 11% do đột quỵ (3). Tại Việt Nam, tỷ lệ người bệnh RLLM được ghi nhận tăng nhanh nhất ở nhóm 35–44 tuổi và bệnh đang có xu hướng trẻ hoá (4).

Theo hướng dẫn hiện hành của Hội Tim mạch Châu Âu 2019 (ESC) và Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị RLLM 2015 của Hội Tim mạch học Việt Nam, thay đổi lối sống là nền tảng điều trị, còn statin là lựa chọn thuốc đầu tay để giảm LDL-C và nguy cơ tim mạch. Ở người bệnh nguy cơ cao còn tăng triglycerid dai dẳng sau khi đã tối ưu hóa lối sống và điều trị statin, fibrate có thể được cân nhắc, đặc biệt ở kiểu hình RLLM sinh xơ vữa với triglycerid tăng và HDL-C thấp. Tuy nhiên, bằng chứng về lợi ích giảm biến cố tim mạch khi bổ sung fibrate vào nền statin chưa nhất quán, nên phối hợp statin–fibrate không được khuyến cáo thường quy chỉ nhằm mục tiêu này; các hướng dẫn cũng nhấn mạnh việc theo dõi biến cố bất lợi trên cơ, gan và thận khi phối hợp (5–8).

Ở người bệnh còn tăng triglycerid hoặc RLLM hỗn hợp dù đã điều trị statin, phối hợp fenofibrate–statin là một chiến lược có thể cải thiện kiểm soát các thành phần lipid ngoài LDL-C, dưới dạng các thuốc riêng biệt hoặc dạng phối hợp liều cố định fenofibrate/pravastatin (FDC). FDC fenofibrate/pravastatin đã được cấp phép lưu hành tại châu Âu và Việt Nam, giúp đơn giản hóa phác đồ và có tiềm năng cải thiện tuân thủ điều trị.

Bằng chứng hiện có về phối hợp fenofibrate–statin bao gồm cả các nghiên cứu trực tiếp trên FDC fenofibrate/pravastatin và các nghiên cứu sử dụng fenofibrate hoặc acid fenofibric phối hợp với statin dưới dạng thuốc riêng biệt. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm tổng quan hệ thống các bằng chứng về hiệu lực/hiệu quả và tính an toàn của phối hợp fenofibrate–statin trong điều trị RLLM, làm cơ sở khoa học cho việc sử dụng thuốc hợp lý trong thực hành lâm sàng.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tổng quan hệ thống được thực hiện theo hướng dẫn của Cochrane về tổng quan hệ thống các nghiên cứu can thiệp và tuân theo bảng kiểm PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các nghiên cứu đánh giá hiệu lực/hiệu quả và tính an toàn của phối hợp fenofibrate–statin trong điều trị RLLM, bao gồm phối hợp liều cố định fenofibrate/pravastatin (FDC) và phối hợp fenofibrate hoặc acid fenofibric với statin dưới dạng thuốc riêng biệt. Câu hỏi nghiên cứu được xây dựng theo khung PICO (Bảng 1).

Bảng 1. Câu hỏi nghiên cứu theo khung PICO

Thành phần	Nội dung
P – Dân số (Population)	Người bệnh RLLM, bao gồm RLLM hỗn hợp; người bệnh có nguy cơ tim mạch hoặc được dự phòng tim mạch tiên phát/thứ phát; người bệnh đái tháo đường típ 2 kèm RLLM.
I – Can thiệp (Intervention)	Phối hợp fenofibrate–statin, bao gồm FDC fenofibrate/pravastatin và phối hợp fenofibrate hoặc acid fenofibric với statin dưới dạng thuốc riêng biệt.

Thành phần	Nội dung
C – So sánh (Comparator)	Tất cả các thuốc so sánh thu thập được từ y văn.
O – Đầu ra (Outcome)	Thay đổi non-HDL-C, LDL-C, HDL-C, triglycerid và các chỉ số lipid khác; tỷ lệ đạt mục tiêu lipid; tuân thủ điều trị; biến cố tim mạch gồm nhồi máu cơ tim, đột quy, nhập viện do suy tim và tử vong; biến cố bất lợi, biến cố bất lợi nghiêm trọng và ngừng điều trị do biến cố bất lợi.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

(i) Chiến lược tìm kiếm: Tài liệu được tìm kiếm trên PubMed và Ovid EMBASE đến tháng 07/2026, không giới hạn thời điểm công bố, giới hạn ở tài liệu tiếng Anh. Chiến lược tìm kiếm dựa trên các thuật ngữ về dân số và can thiệp nghiên cứu (rối loạn lipid máu, fenofibrate, acid fenofibric, statin, pravastatin, liệu pháp phối hợp), kết hợp bằng toán tử Boolean AND/OR.

(ii) Sàng lọc và lựa chọn nghiên cứu: Kết quả tìm kiếm được tổng hợp, loại trùng lặp bằng Excel, sau đó sàng lọc qua hai vòng độc lập bởi hai nghiên cứu viên trên nền tảng Rayyan: vòng 1 sàng lọc tiêu đề/tóm tắt, vòng 2 đọc toàn văn để đánh giá phù hợp cuối cùng. Bất đồng được giải quyết qua thảo luận hoặc bởi nghiên cứu viên thứ ba.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Nghiên cứu được lựa chọn khi đáp ứng các tiêu chí: (1) đánh giá phối hợp fenofibrate–statin, gồm FDC fenofibrate/pravastatin hoặc phối hợp fenofibrate/acid fenofibric với statin dưới dạng thuốc riêng biệt; (2) thực hiện trên người bệnh RLLM hoặc quần thể có RLLM phù hợp với câu hỏi nghiên cứu; (3) báo cáo ít nhất một kết cục về hiệu lực/hiệu quả hoặc tính an toàn; (4) thuộc thiết kế thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, nghiên cứu đoàn hệ, hoặc phân tích gộp/dưới nhóm từ các thử nghiệm lâm sàng; và (5) được công bố toàn văn bằng tiếng Anh.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Nghiên cứu bị loại nếu báo cáo trùng lặp từ cùng bộ dữ liệu mà không cung cấp thêm kết quả phù hợp; báo cáo ca hoặc loạt ca; không có toàn văn; hoặc công bố bằng ngôn ngữ khác tiếng Anh.

(iii) Trích xuất dữ liệu: Các nghiên cứu đủ điều kiện được trích xuất theo năm nhóm thông tin: (1) đặc điểm xuất bản gồm tác giả, năm công bố và quốc gia; (2) đặc điểm phương pháp gồm thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu; (3) đặc điểm quần thể, can thiệp và nhóm so sánh, phân biệt FDC fenofibrate/pravastatin với phối hợp fenofibrate–statin dạng thuốc riêng biệt; (4) kết quả hiệu lực/hiệu quả điều trị; và (5) kết quả về tính an toàn và biến cố bất lợi.

(iv) Đánh giá chất lượng nghiên cứu: Nguy cơ sai lệch được đánh giá độc lập bởi hai nghiên cứu viên, dùng công cụ RoB 2 cho các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng và ROBINS-I cho các nghiên cứu can thiệp không ngẫu nhiên/quan sát phù hợp. Bất đồng được giải quyết qua thảo luận hoặc bởi nghiên cứu viên thứ ba.

3. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả tìm kiếm tài liệu và đặc điểm các nghiên cứu

Quá trình tìm kiếm xác định 4.025 bản ghi từ PubMed (n=804) và Ovid EMBASE (n=3.221). Sau khi loại 365 bản ghi trùng lặp, 3.660 bản ghi được sàng lọc theo tiêu đề/tóm tắt, trong đó 3.457 bản ghi không đáp ứng tiêu chuẩn và 203 bài được đánh giá toàn văn. Sau đánh giá toàn văn, 193 bài bị loại và 10 nghiên cứu đáp ứng tiêu chuẩn được đưa vào tổng quan hệ thống.

Các nghiên cứu được nhóm theo ba nhóm can thiệp: (1) 05 nghiên cứu đánh giá trực tiếp FDC fenofibrate/pravastatin 160/40 mg, gồm 03 RCT, 01 phân tích gộp dữ liệu pha III và 01 nghiên cứu quan sát thực tế POSE (9–13); (2) 03 nghiên cứu đánh giá phối hợp fenofibrate/acid fenofibric–statin dưới dạng thuốc riêng biệt, gồm 01 phân tích gộp và 02 đoàn hệ hồi cứu quy mô toàn quốc tại Hàn Quốc (14–16); và (3) 02 nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu quy mô lớn đánh giá phối hợp statin–fibrate nói chung tại Hoa Kỳ và Nhật Bản (17,18). Đặc điểm chi tiết của 10 nghiên cứu được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm các nghiên cứu

STT	Tác giả (năm)	Địa điểm	Thiết kế nghiên cứu	Thời gian theo dõi	Cỡ mẫu (N)	Thuốc can thiệp (n)	Thuốc so sánh (n)
Nhóm 1. FDC fenofibrate/pravastatin							
1	Michel Farnier và cộng sự (2010) (9)	Pháp, Ba Lan, Bỉ	RCT mù đôi, song song, giả được kép	12 tuần	248	FDC 160/40 mg (n=123)	Pravastatin 40 mg đơn trị (n=125)
2	Michel Farnier và cộng sự (01/2011) (10)	Pháp, Đức, Hungary, Na Uy, Ba Lan, Romania	RCT mù đôi, song song	12 tuần	291	FDC 160/40 mg (n=145)	Simvastatin 20 mg đơn trị (n=146)
3	Michel Farnier và cộng sự (09/2011) (11)	Pháp, Ba Lan, Bỉ	Nghiên cứu mở rộng nhãn mở	64 tuần (12 tuần mù đôi + 52 tuần nhãn mở)	224	FDC; duy trì FDC (n=108), chuyển sang FDC sau tuần 12 (n=115)	Không có nhóm đối chứng trong giai đoạn mở rộng
4	Michel Farnier và cộng sự (2012) (12)	Pháp, Bỉ, Đức, Na Uy, Ba Lan, Hungary	Phân tích gộp dữ liệu từ 5 thử nghiệm lâm sàng pha III	12–64 tuần	1.566	FDC 160/40 mg (n=1.566)	Statin đơn trị (n=519) hoặc fenofibrate đơn trị (n=122) trong giai đoạn mù đôi
5	Nikolaos Papadopoulos và cộng sự (2024) (13)	Tây Ban Nha, Hy Lạp, Bồ Đào Nha	Đoàn hệ quan sát thực tế (POSE), đa trung tâm, nhãn mở	3 năm	3.075	FDC 160/40 mg (n=1.546)	Statin đơn trị cường độ trung bình (n=1.529)
Nhóm 2. Phối hợp fenofibrate/acid fenofibric–statin dưới dạng thuốc riêng biệt							
6	Peter H. Jones và cộng sự (2010) (14)	Hoa Kỳ, Canada	Phân tích gộp dưới nhóm từ 3 RCT pha III	12 tuần	586	Phối hợp acid fenofibric–statin (n=216)	Statin đơn trị (n=212) hoặc acid fenofibric đơn trị (n=105)
7	Sangmo Hong và cộng sự (2024) (15)	Hàn Quốc	Đoàn hệ hồi cứu, ghép cặp điểm xu hướng 1:1	Trung bình 4,03 năm	221.446	Phối hợp fenofibrate–statin dạng thuốc riêng biệt (n=110.723)	Statin đơn trị (n=110.723)
8	Ji Yoon Kim và cộng sự (2025) (16)	Hàn Quốc	Đoàn hệ hồi cứu, ghép cặp điểm xu hướng 1:1	Trung vị 50,4 tháng	23.444	Phối hợp fenofibrate–statin dạng thuốc riêng biệt (n=11.722)	Statin đơn trị (n=11.722)

STT	Tác giả (năm)	Địa điểm	Thiết kế nghiên cứu	Thời gian theo dõi	Cỡ mẫu (N)	Thuốc can thiệp (n)	Thuốc so sánh (n)
Nhóm 3. Phối hợp statin–fibrate nói chung							
9	David L. McClure và cộng sự (2007) (17)	Hoa Kỳ	Đoàn hệ hồi cứu	5 năm (1999–2003)	15.033	Phối hợp statin–fibrate (n=1.648)	Statin đơn trị (n=7.228) hoặc không dùng thuốc hạ lipid (n=6.157)
10	Yohei Sobukawa và cộng sự (2024) (18)	Nhật Bản	Đoàn hệ hồi cứu từ cơ sở dữ liệu bảo hiểm (SKDB)	1 năm	285.508 trước ghép cấp	Thêm statin vào fibrate (n=498) hoặc thêm fibrate vào statin (n=1.183)	Fibrate đơn trị (n=2.988) hoặc statin đơn trị (n=11.830)

3.2. Kết quả về hiệu quả/hiệu lực và an toàn của thuốc

Kết quả về hiệu quả/hiệu lực được trình bày trong Bảng 3. Với nhóm FDC fenofibrate/pravastatin, các RCT cho thấy thuốc giảm thêm non-HDL-C 12,9–16,3%, triglycerid 22,6–31,6% và tăng HDL-C so với đơn trị statin, đồng thời tăng tỷ lệ đạt mục tiêu lipid kép 1,5–2,5 lần (9–11); nghiên cứu quan sát dài hạn POSE ghi nhận hiệu quả kiểm soát lipid duy trì ổn định đến 3 năm mà không làm tăng biến cố tim mạch (13). Với nhóm phối hợp fenofibrate/acid fenofibric–statin dạng thuốc riêng biệt, phân tích gộp của Jones cho thấy tỷ lệ đạt đồng thời 5 mục tiêu lipid cao gấp 5–7 lần so với đơn trị (14), trong khi hai đoàn hệ quy mô lớn tại Hàn Quốc ghi nhận lợi ích lâm sàng thực tế rõ rệt, với mức giảm 9,9–20,0% nguy cơ một số biến cố tim mạch chính (nhồi máu cơ tim, đột quỵ, nhập viện do suy tim) và 27,0–28,4% nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân ở người bệnh đái tháo đường típ 2 (15,16).

Bảng 3. Kết quả về hiệu quả/hiệu lực của thuốc				
Nghiên cứu	Can thiệp	So sánh	Kết quả chính	p-value
Nhóm 1. FDC fenofibrate/pravastatin				
Michel Farnier và cộng sự (2010) (9)	FDC 160/40 mg	Pravastatin 40 mg	non-HDL-C –14,1% vs –6,1%; TG –22,6% vs –2,0%; HDL-C +6,5% vs +2,3%; LDL-C –11,7% vs –5,9%; đạt mục tiêu lipid kép 19,2% vs 7,6%.	0,002; 0,001; 0,009; 0,019; <0,01
Michel Farnier và cộng sự (01/2011) (10)	FDC 160/40 mg	Simvastatin 20 mg	non-HDL-C –12,9% vs –6,8%; TG –28,6% vs +5,0%; HDL-C +6,3% vs +1,8%; LDL-C không khác biệt; mục tiêu lipid kép 28,5% vs 17,9%.	0,008; <0,001; 0,008; LDL-C 0,29; đích kép <0,05
Michel Farnier và cộng sự (09/2011) (11)	FDC 160/40 mg	So với nền/ chuyển đổi	Tuần 64: non-HDL-C –16,3%, LDL-C –12,2%, TG –31,6%, HDL-C +4,8%; nhóm chuyển đổi đạt mục tiêu kép 24,3%.	<0,0001 cho thay đổi chính
Nikolaos Papadopoulos và cộng sự (2024) (13)	FDC 160/40 mg	Statin cường độ trung bình	Sau 3 năm: TG –49,3% vs –16,4%; HDL-C +9,1% vs +2,6%; LDL-C –28,1% vs –32,5%; biến cố tim mạch 1,6% vs 1,2%.	Lipid <0,001; biến cố tim mạch >0,05

Nghiên cứu	Can thiệp	So sánh	Kết quả chính	p-value
Nhóm 2. Phối hợp fenofibrate/acid fenofibric–statin dưới dạng thuốc riêng biệt				
Peter H. Jones và cộng sự (2010) (14)	Acid feno-fibric + statin	Statin/acid fenofibric đơn trị	TG −43,4 đến −43,9%; HDL-C +16,3 đến +16,8%; tỷ lệ đạt đồng thời 5 mục tiêu lipid 20,8–21,6% vs 3,0–4,1%.	<0,001
Sangmo Hong và cộng sự (2024) (15)	Fenofi-brate + statin	Statin đơn trị	MI giảm 12,2% (HR=0,878); đột quỵ 9,9% (HR=0,901); biến cố tim mạch gộp 10,3% (HR=0,897); tử vong mọi nguyên nhân 28,4% (HR=0,716).	<0,001
Ji Yoon Kim và cộng sự (2025) (16)	Fenofi-brate + statin	Statin đơn trị	HHF giảm 20% (HR=0,80); HHF/tử vong tim mạch 21% (HR=0,79); tử vong mọi nguyên nhân 27% (HR=0,73); TG −48,4 vs −28,9 mg/dL.	0,036; 0,016; <0,001; <0,001

Kết quả an toàn được trình bày trong Bảng 4. Với nhóm FDC fenofibrate/pravastatin, tỷ lệ biến cố bất lợi không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm, không ghi nhận bệnh cơ hay tiêu cơ vân, dù có biến động nhẹ về chức năng thận (9–13). Với nhóm phối hợp riêng biệt, Kim ghi nhận tăng nguy cơ tổn thương thận cấp (aHR=1,32; p=0,004) nhưng không tăng nguy cơ bệnh thận giai đoạn cuối (16). Với nhóm statin–fibrate nói chung, McClure ghi nhận tăng nguy cơ viêm cơ (RR=9,06; p<0,01) (17), còn Sobukawa cho thấy thêm statin vào fibrate làm tăng có ý nghĩa nguy cơ tổn thương gan và thận cấp (18).

Bảng 4. Kết quả về tính an toàn của thuốc

Nghiên cứu	Can thiệp	So sánh	Kết quả an toàn chính	p-value
Nhóm 1. FDC fenofibrate/pravastatin				
Michel Farnier và cộng sự (2010) (9)	FDC 160/40 mg	Pravastatin 40 mg	AE bất kỳ 36,6% vs 32,0%; AE liên quan thuốc 10,6% vs 9,6%; SAE 4,1% vs 1,6%; đau cơ 6,5% vs 6,4%; bệnh cơ 0% vs 0,8%; không ghi nhận ALT/AST ≥3 ULN. Creatinin tăng nhẹ, CrCl giảm so với nền.	AE/SAE: P>0,05; SAE: P=0,28; creatinin/CrCl: P<0,05
Michel Farnier và cộng sự (01/2011) (10)	FDC 160/40 mg	Simvastatin 20 mg	AE bất kỳ 17,2% vs 15,1%; không ghi nhận bệnh cơ/tiêu cơ vân. AST tăng 9,6% vs 1,5%; creatinin tăng 13,7% vs 6,8%; CrCl giảm 10,8% vs 4,3%.	AST: P=0,03; creatinin: P=0,002; CrCl: P<0,001; AE khác: P>0,05
Michel Farnier và cộng sự (09/2011) (11)	FDC 160/40 mg	So với nền	AE bất kỳ 59,4%; AE liên quan thuốc 10,7%; SAE 5,4%; ngừng điều trị 2,2%; bệnh cơ/tiêu cơ vân 0%; ALT ≥3 ULN 1,3%; CPK 5–10 ULN 0,4%; CrCl giảm từ 96,1 xuống 91,4 mL/phút.	Creatinin/CrCl: P<0,05; AE lâm sàng: P>0,05
Michel Farnier và cộng sự (2012) (12)	FDC 160/40 mg	Statin hoặc fenofibrate đơn trị	Pha mù đôi: AE liên quan thuốc 12,3% vs 8,9% vs 21,3%; ngừng do AE 5,1% vs 2,7% vs 4,9%; bệnh cơ/tiêu cơ vân 0%. Dài hạn: viêm tụy 0,3%, CrCl <60 mL/phút 13,8%.	AE lâm sàng: P>0,05; giảm CrCl: P<0,05
Nikolaos Papadopoulos và cộng sự (2024) (13)	FDC 160/40 mg	Statin cường độ trung bình	Biến cố an toàn gộp 6,8% vs 5,1%; cơ xương 3,0% vs 2,4%; thận–tiết niệu 1,9% vs 1,6%; tiêu cơ vân 0% vs 0,07%; ngừng điều trị do AE 1,2% vs 0,4%.	P>0,05 cho các biến cố an toàn

Nghiên cứu	Can thiệp	So sánh	Kết quả an toàn chính	p-value
Nhóm 2. Phối hợp fenofibrate/acid fenofibric–statin dưới dạng thuốc riêng biệt				
Peter H. Jones và cộng sự (2010) (14)	Acid fenofibric + statin	Statin/acid fenofibric đơn trị	TEAE 75,5–77,4%; đau cơ 1,9–2,7%; ALT >3 ULN 0,9–1,9%; creatinin tăng >1,5 lần nền 3,7–3,8%; không ghi nhận tiêu cơ vân.	P>0,05 cho biến cố cơ và gan
Sangmo Hong và cộng sự (2024) (15)	Fenofibrate + statin	Statin đơn trị	Không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về AST, ALT và creatinin sau điều trị.	P>0,05
Ji Yoon Kim và cộng sự (2025) (16)	Fenofibrate + statin	Statin đơn trị	AKI 5,45 vs 4,07/1.000 người-năm, aHR=1,32; ESKD 0,41 vs 0,54/1.000 người-năm, aHR=0,76.	AKI: P=0,004; ESKD: P=0,369
Nhóm 3. Phối hợp statin–fibrate nói chung				
David L. McClure và cộng sự (2007) (17)	Statin + fibrate	Statin đơn trị/không dùng thuốc	Viêm cơ: 12 ca ở nhóm phối hợp; RR hiệu chỉnh 9,06 so với không dùng thuốc; tiêu cơ vân rất hiếm, NNH khoảng 10.000.	P<0,01
Yohei Sobukawa và cộng sự (2024) (18)	Thêm statin vào fibrate hoặc thêm fibrate vào statin	Đơn trị tương ứng	Thêm statin vào fibrate làm tăng tổn thương gan 1,2% vs 0,3% và AKI 1,3% vs 0,3%; không tăng viêm tụy/tiêu cơ vân. Thêm fibrate vào statin không làm tăng có ý nghĩa các biến cố đánh giá.	Gan: P<0,01; AKI: P=0,01; kết cục khác: P>0,05

3.3. Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Đánh giá nguy cơ sai lệch cho thấy 03 RCT (9–11) được xếp mức nguy cơ thấp theo RoB 2, nhờ quy trình ngẫu nhiên hóa phù hợp, thiết kế làm mù, tỷ lệ mất theo dõi thấp và báo cáo kết cục đầy đủ. Trong 07 nghiên cứu non-RCT, mức nguy cơ sai lệch khác nhau giữa các thiết kế: hai đoàn hệ hồi cứu quy mô lớn của Hong (2024) và Kim (2025) (15,16) được xếp mức nguy cơ thấp nhờ ghép cặp điểm xu hướng 1:1 và hiệu chỉnh nhiều yếu tố gây nhiễu; các nghiên cứu Jones (2010) (14), Farnier (2012) (12), Papadopoulos (2024) (13) và Sobukawa (2024) (18) được đánh giá nguy cơ trung bình, chủ yếu do thiết kế phân tích gộp, quan sát thực tế và khả năng còn tồn tại yếu tố gây nhiễu; McClure (2007) (17) có nguy cơ sai lệch cao do hạn chế kiểm soát yếu tố gây nhiễu và phụ thuộc dữ liệu hồi cứu hành chính. Nhìn chung, phần lớn bằng chứng đưa vào tổng quan có chất lượng từ thấp đến trung bình về nguy cơ sai lệch, trong đó các RCT và một số đoàn hệ lớn có độ tin cậy cao hơn.

4. BÀN LUẬN

Kết quả tổng quan cho thấy FDC fenofibrate/pravastatin 160/40 mg cải thiện các chỉ số lipid máu so với statin đơn trị, với mức giảm non-HDL-C 12,9–16,3%, triglycerid 22,6–31,6% và tăng tỷ lệ đạt mục tiêu lipid kép (9–11). Nguyên nhân là do cơ chế bổ trợ giữa ức chế tổng hợp cholesterol của pravastatin và hoạt hóa PPAR- α của fenofibrate. Nghiên cứu POSE cũng cho thấy hiệu quả kiểm soát lipid duy trì đến 3 năm mà không làm tăng có ý nghĩa biến cố tim mạch (13).

Các nghiên cứu sử dụng fenofibrate/acid fenofibric phối hợp với statin dưới dạng thuốc riêng biệt bổ sung bằng chứng về kết cục lâm sàng. Jones ghi nhận tỷ lệ đạt đồng thời nhiều mục tiêu lipid cao hơn 5–7 lần so với đơn trị (14), trong khi Hong và Kim cho thấy phối hợp fenofibrate–statin liên quan với giảm khoảng 9,9–20,0% nguy cơ một số biến cố tim mạch và 27,0–28,4% nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân ở người bệnh đái tháo đường típ 2 (15,16). Tuy nhiên, đây chủ yếu là bằng chứng quan sát nên chưa thể quy trực tiếp lợi ích trên kết cục tim mạch cho riêng FDC fenofibrate/pravastatin.

Về an toàn, FDC fenofibrate/pravastatin nhìn chung dung nạp thuận lợi; tỷ lệ biến cố bất lợi không khác biệt đáng kể so với statin đơn trị và không ghi nhận bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân trong các RCT (9–11). Dù vậy, một số nghiên cứu quan sát ghi nhận tín hiệu tăng nguy cơ tổn thương thận cấp, viêm cơ hoặc tổn thương gan khi phối hợp statin–fibrate (16–18), cho thấy cần theo dõi chức năng gan, thận và triệu chứng cơ trong quá trình điều trị.

Điểm mạnh của tổng quan là kết hợp bằng chứng từ RCT và dữ liệu thực hành lâm sàng. Hạn chế chủ yếu gồm thời gian theo dõi RCT còn ngắn, nguy cơ nhiễu tồn dư ở các nghiên cứu quan sát và chưa có nghiên cứu so sánh trực tiếp FDC với các hình thức phối hợp fenofibrate–statin khác.

5. KẾT LUẬN

Phối hợp fenofibrate và statin, đặc biệt dạng phối hợp liều cố định (FDC) fenofibrate/pravastatin, cải thiện toàn diện các chỉ số lipid máu và, trong các nghiên cứu quan sát quy mô lớn, còn liên quan với giảm các biến cố tim mạch nặng, nhập viện do suy tim và tử vong ở người bệnh đái tháo đường. Phối hợp này dung nạp tốt, với nguy cơ biến cố cơ xương nghiêm trọng rất thấp trong các RCT. Tuy nhiên, cần giám sát định kỳ chức năng gan và thận, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị, để phát hiện sớm các biến động cận lâm sàng phần lớn có tính chất hồi phục.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [2] Halawani AFM, Alahmari ZS, Asiri DA, Albraheem AA, Alsubaie AMA, Alqurashi AG. Diagnosis and management of dyslipidemia. Arch Pharm Pract. 2019;10(4):67–70.
- [3] World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2020 Dec [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.who.int/>
- [4] Booking Care. Máu nhiễm mỡ và những con số thống kê ở Việt Nam. 2023.
- [5] Hội Tim mạch học Việt Nam. Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu 2015. 2016 Sep 20.
- [6] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111–88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- [7] Johns Hopkins Medicine. How statin drugs protect the heart [Internet]. [cited 2024 Jun 9]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/wellness-and-prevention/how-statin-drugs-protect-the-heart>
- [8] American College of Cardiology. The effect of statin therapy on the progression and composition of coronary atherosclerotic plaque identified on coronary CTA [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 5]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/11/10/19/50/the-effect-of-statin-therapy-on-the-progression-and-composition-of-coronary-atherosclerotic-plaque>
- [9] Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. Am J Cardiol. 2010 Sep 15;106(6):787–92. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.005.
- [10] Farnier M, Steinmetz A, Retterstøl K, Császár A. Fixed-dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. Clin Ther. 2011 Jan;33(1):1–12. doi:10.1016/j.clinthera.2011.02.006.
- [11] Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Long-term safety and efficacy of fenofibrate/pravastatin combination therapy in high risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin monotherapy. Curr Med Res Opin. 2011 Nov;27(11):2165–73. doi:10.1185/03007995.2011.626398.
- [12] Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, Ducobu J, Steinmetz A, Retterstøl K, et al. Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160 mg/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia: a pooled analysis from a database of clinical trials. Clin Drug Investig. 2012;32(4):281–91. doi:10.2165/11630820-000000000-00000.

- [13] Papadopoulos N, Arvaniti E, Angelopoulos T, Tziomalos K, Tembra MS, Diaz JL, et al. A European, observational, 3-year cohort comparative study on the safety of the fixed dose combination pravastatin 40 mg/fenofibrate 160 mg vs. statin alone in real clinical practice: the POSE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024 Nov 1;33(11). doi:10.1002/pds.70047.
- [14] Jones PH, Cusi K, Davidson MH, Kelly MT, Setze CM, Thakker K, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low- or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus: results of a pooled subgroup analysis from three randomized, controlled, double-blind trials [Internet]. Available from: www.clinicaltrials.gov
- [15] Hong S, Kim KS, Han K, Park CY. Fenofibrate's impact on cardiovascular risk in patients with diabetes: a nationwide propensity-score matched cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Dec 1;23(1). doi:10.1186/s12933-024-02353-5.
- [16] Kim JY, Kim NH, Lee J, Kim DH, Kim SG. Fenofibrate therapy and risk of heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes: a propensity-matched cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2025 Nov 1;11(7):620–9. doi:10.1093/ehjcvp/pvaf053.
- [17] McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Murphy JR, Hokanson JE. Statin and statin-fibrate use was significantly associated with increased myositis risk in a managed care population. *J Clin Epidemiol.* 2007 Aug;60(8):812–8. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.11.006.
- [18] Sobukawa Y, Hatta T, Funaki D, Nakatani E. Safety of combined statin and fibrate therapy: risks of liver injury and acute kidney injury in a cohort study from the Shizuoka Kokuho database. *Drugs Real World Outcomes.* 2024 Jun 1;11(2):317–30. doi:10.1007/s40801-024-00426-1