

## 口服治疗肥胖药物——纳曲酮 / 安非他酮缓释片

李宁<sup>1</sup>, 牛军平<sup>1</sup>, 陈彬彬<sup>1</sup>, 樊士勇<sup>2\*</sup>

(1. 东城社区卫生服务管理中心, 北京 100010; 2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

**【摘要】** 纳曲酮 / 安非他酮缓释片 (naltrexone-bupropion, Contrave) 缓释片是由 Orexigen Therapeutic 公司研发的肥胖治疗药物, 它由纳曲酮与安非他酮组成, 在 2014 年 9 月 10 日经 FDA 批准上市。纳曲酮 / 安非他酮缓释片用于治疗体质指数为 30 或更大 (肥胖) 的成人患者, 以及体质指数为 27 或更大 (超重) 并且患有至少一种体重相关疾病的成人患者, 如高血压、2 型糖尿病或血脂异常。同时纳曲酮 / 安非他酮缓释片作为一种结合低热量饮食及体育锻炼治疗肥胖的辅助药物。笔者就纳曲酮 / 安非他酮缓释片的基本信息、作用机理、药代动力学、药物相互作用、临床研究、药物不良反应以及药物过量、安全警告和警示等研发动态作一概述, 以期为医院临床用药起到指导作用。

**【关键词】** 纳曲酮 / 安非他酮; 肥胖治疗药物; 缓释片

**【中图分类号】** R 97; R971

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2016)02-0084-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.023

### Oral weight management drug — Naltrexone-bupropion

LI Ning<sup>1</sup>, NIU Jun-ping<sup>1</sup>, CHEN Bin-bin<sup>1</sup>, FAN Shi-yong<sup>2\*</sup>

(1. Beijing Dongcheng District Community Health Service Management Center, Beijing 100010, China; 2. Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** Naltrexone-bupropion (Contrave) was developed by Orexigen Therapeutic company for the treatment of obesity. It was approved by FDA on Sep.10, 2014. As a combination of naltrexone and bupropion, Contrave plays a significant effect on chronic weight management in adults with an initial body mass index (BMI) of 30 or greater (obesity) or adults with a BMI of 27 or greater (overweight) who have at least one weight-related condition such as high blood pressure (hypertension), type 2 diabetes, or high cholesterol (dyslipidemia). Meanwhile, contrave is a kind of auxiliary drug in combination with low-calorie diet and physical exercise for the treatment of obesity. The clinical pharmacology, drug interaction, drug adverse reactions of contrave were reviewed in this article.

**【Keywords】** naltrexone-bupropion; Contrave; weight management; extended-release tablet

随着社会经济的发展, 人民生活水平的提高, 肥胖症已成为需要关注的慢性病。据世界卫生组织估计它是人类目前面临的最容易被忽视, 但发病率却在急剧上升的一种疾病。当人体进食热量多于消耗热量时, 多余的热量以脂肪形式储存于体内, 其量超过正常生理需要量, 且达一定值时遂演变为肥胖症。正常男性成人脂肪组织重量约占体重的 15%~18%, 女性约占 20%~25%。随年龄增长, 体脂相应增加。肥胖会增加心血管疾病的危险, 影响消化系统、内分泌系统的功能, 增加癌症发生的危险性, 此外还有关节软组织损伤、生殖能力下降以

及心理障碍等。所以各种减肥药物的研发也在努力进行。

纳曲酮 / 安非他酮 (naltrexone-bupropion, Contrave) 是由 Orexigen 公司研发的肥胖治疗药物。2014 年 9 月 10 日经美国 FDA 批准上市, 获准用于体重指数 (body mass index, BMI) 为 30 或更大 (肥胖) 的成人患者, 以及体质指数为 27 或更大 (超重) 并且患有至少 1 种体重相关疾病如高血压、2 型糖尿病或血脂异常的成人患者, 作为一种辅助治疗药物结合低热量饮食及体育锻炼用于肥胖治疗。笔者就纳曲酮 / 安非他酮缓释片的基本信息、作用

[收稿日期] 2016-02-25

[作者简介] 李宁, 女, 药师, 硕士研究生; 研究方向: 医院临床药学与药事管理; Tel: (010)65123872; E-mail:ln\_mail@163.com

[通讯作者] \* 樊士勇, 男, 助理研究员; 研究方向: 新药的设计与合成; E-mail:fsyn1996@163.com

机理、药代动力学、药物相互作用、临床研究、药物不良反应、滥用以及药物过量等研发动态作一概述。

## 1 基本信息

纳曲酮/安非他酮是由两种 FDA 已批准的药物纳曲酮与安非他酮组成的缓释剂型。纳曲酮/安非他酮缓释片有 3 层,包括内层、纳曲酮层和安非他酮层。通过一个可以快速溶解的内层将纳曲酮层和安非他酮层分离。每片纳曲酮/安非他酮缓释片包括有 8 mg 的盐酸纳曲酮和 90 mg 的盐酸安非他酮<sup>[1]</sup>。

纳曲酮/安非他酮缓释片的使用剂量为第 1 周早晨服用 1 片,第 2 周早晚各服用 1 片,第 3 周早晨服用 2 片,晚上服用 1 片,4 周以后早晚各服用 2 片。该药物为缓释剂型,不能分割,咀嚼、粉碎。每天的服用剂量不能超过 32 mg/360 mg,即每天不能超过 4 片。

## 2 作用机理

盐酸纳曲酮是阿片受体拮抗剂,用于治疗酒精及阿片依赖。纳曲酮属于二氢吗啡酮的衍生物,结构上与二氢吗啡酮的不同之处在于二氢吗啡酮 N 位上的甲基被环丙甲基取代。化学名为 17-环丙甲基-4,5,α-环氧-3,14-二羟基吗啡喃-6-酮盐酸盐,分子式为  $C_{20}H_{23}NO_4 \cdot HCl$ ,相对分子质量为 377.86,见图 1,纳曲酮为白色结晶,易溶于水和甲醇。

盐酸安非他酮是一个氨基酮类的抗抑郁药物,用于治疗抑郁症及季节性情绪失调,作为辅助治疗药物用于戒烟治疗。化学名为(±)-1-(3-氯苯基)-2-叔丁胺基-1-酮盐酸盐,分子式为  $C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$ ,相对分子质量为 276.20(图 1),白色结晶状固体粉末,溶于水和乙醇。

纳曲酮和安非他酮分别作用于大脑调节进食的不同区域:下丘脑(食欲调节中心)和多巴胺回路的中心(奖赏体系)。Contrave 导致体重降低的确切神经化学作用机理目前尚不明确。

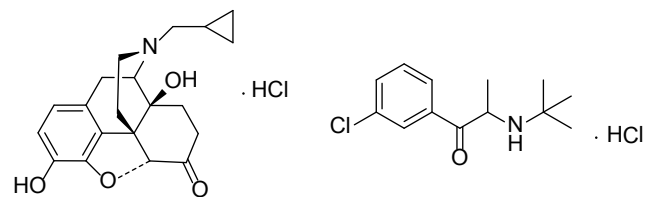


图 1 盐酸纳曲酮(左)和盐酸安非他酮(右)的结构式

## 3 药代动力学

### 3.1 吸收

健康志愿者单次服用两片纳曲酮/安非他酮(每片包含 8 mg 纳曲酮/90 mg 安非他酮)后,纳曲酮的平均达峰浓度为( $C_{max}$ )为  $1.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,达峰时间为 2 h,峰面积为( $AUC_{0-inf}$ )为  $8.4 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;安非他酮的平均达峰浓度( $C_{max}$ )为  $168 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,达峰时间为 3 h,峰面积为( $AUC_{0-inf}$ )  $1607 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

当纳曲酮/安非他酮缓释片与高脂肪的食物一起服用时,纳曲酮的 AUC 和  $C_{max}$  分别提高 2.1 倍和 3.7 倍,而安非他酮的 AUC 和  $C_{max}$  分别提高 1.4 倍和 1.8 倍。因此纳曲酮/安非他酮缓释片不能与高脂肪食物一起服用。

### 3.2 分布

纳曲酮的血浆蛋白结合率为 21%,平均的表观分布容积为( $V_{ss}/F$ )为 5697 L;安非他酮的血浆蛋白结合率为 84%,平均的表观分布容积为 880 L。

### 3.3 代谢与排泄

纳曲酮的主要代谢产物为 6-β-纳曲醇。纳曲酮的药理作用是母体药物和 6-β-纳曲醇的共同作用。虽然 6-β-纳曲醇的活性稍弱于纳曲酮,但是 6-β-纳曲醇的清除速度比纳曲酮慢。纳曲酮和 6-β-纳曲醇代谢不需要细胞色素 P450 酶的参与,同时既不是细胞色素 P450 酶的抑制剂也不是细胞色素 P450 酶的促进剂。

纳曲酮和其代谢产物主要通过肾脏来排泄(53~79%),纳曲酮肾脏清除率范围为  $30 \sim 127 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ;6-β-纳曲醇肾脏清除范围为  $230 \sim 369 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

健康志愿者单次口服纳曲酮/安非他酮缓释片,纳曲酮平均消除的半衰期( $t_{1/2}$ )大约为 5 h。每天服用纳曲酮/安非他酮缓释片两次以后,纳曲酮没有出现蓄积。与纳曲酮相比,6-β-纳曲醇会出现比较程度的蓄积(蓄积率为 3),安非他酮通过叔丁基羟基化和或羧基的还原反应而产生 3 种有活性的代谢产物:羟安非他酮、苏氨酸氢化安非他酮和赤藓糖氢化安非他酮。与安非他酮相比,代谢产物的消除时间更长,分布范围更加大。服用安非他酮以后,>90% 的分布为代谢产物的分布。体外实验结果表明羟基安非他酮的形成主要依赖于 CYP2B6 酶。而 P450 酶没有参与其他活性代谢产物的形成。安非他酮及其代谢产物能抑制 CYP2D6 酶。安非他

酮和羟基安非他酮的血浆蛋白结合率类似(84%)另外两个代谢产物的血浆蛋白结合率为50%<sup>[2]</sup>。

口服200 mg <sup>14</sup>C 标记的安非他酮以后,尿液和粪便的回收率分别为87%和10%。未代谢形式消除的比例为0.5%。

健康志愿者单次口服纳曲酮/安非他酮缓释片,纳曲酮平均消除的半衰期( $t_{1/2}$ )大约为21 h。每天服用纳曲酮/安非他酮缓释片两次以后,安非他酮的代谢产物以及较少的未代谢安非他酮,出现蓄积,一周以后到达浓度的稳定状态。

临床试验数据表明,纳曲酮和安非他酮的临床代谢参数与性别、种族、是否吸烟无关。代偿的或者非代偿的肝硬化患者,纳曲酮的AUC大概提高5~10倍;酒精肝患者的羟基安非他酮的半衰期显著的延长8例酒精性脂肪肝患者( $32 \pm 14$ ) h, 8例健康志愿者( $21 \pm 5$ ) h。

## 4 药物相互作用

### 4.1 单胺氧化酶抑制剂

禁止同时服用单胺氧化酶抑制剂和安非他酮。纳曲酮/安非他酮同时与单胺氧化酶抑制剂应用,能够增加高血压的风险。在服用单胺氧化酶抑制剂和纳曲酮/安非他酮缓释片之间至少要间隔4 d。

### 4.2 阿片类麻醉性镇痛剂

对于需要服用阿片类药物的病人,应该暂时性的停止服用纳曲酮/安非他酮缓释片,同时应该在阿片类药物停止使用7~10 d以后再开始服用纳曲酮/安非他酮缓释片。

### 4.3 代谢依赖于CYP2D6酶的药物

在临床试验中,纳曲酮/安非他酮与50 mg的美托洛尔(CYP2D6酶代谢底物)一起服用。纳曲酮/安非他酮缓释片能够提高美托洛尔的AUC(4倍)和 $C_{max}$ (2倍)。

临床常用的代谢依赖于CYP2D6酶的药物包括有某些SSRIs和三环类抗抑郁药物、抗精神病药(氯苯哌酰胺、利哌利酮、甲硫哒嗪) $\beta$ -受体阻断剂(美托洛尔)和抗心律不齐药(普罗帕酮和氟卡尼),患者应该被提醒注意一些事项,开始时的剂量应该为下限。

如果患者服用纳曲酮/安非他酮缓释片之前已经在服用代谢依赖于CYP2D6酶的药物,则剂量应该降低该药物的服用剂量,尤其是对于治疗窗比较窄的药物。

### 4.4 影响纳曲酮/安非他酮代谢的药物

安非他酮主要通过CYP2B6代谢为羟基安非他酮。因此CYP2B6抑制剂或促进剂可能会影响纳曲酮/安非他酮缓释片的代谢。与CYP2B6抑制剂(噻氯匹定、氯吡格雷)同时服用,可能会提高安非他酮的分布,减少羟基安非他酮的分布。与CYP2B6的促进剂同时服用,会降低纳曲酮/安非他酮缓释片的减肥效果。应避免与上述药物同时服用。

### 4.5 降低癫痫阈值的药物

同时与能够降低癫痫阈值的药物(抗精神病药物、茶碱、抗抑郁药物、全身性的皮质激素)时应特别注意,纳曲酮/安非他酮缓释片服用最低的剂量同时逐渐增加剂量。禁止与其他的含有安非他酮的药物同时服用。

### 4.6 多巴胺类药物(左旋多巴、金刚烷胺)

安非他酮、左旋多巴和金刚烷胺都具有多巴胺受体激动作用。有文献报道当安非他酮与左旋多巴、金刚烷胺同时服用时导致中枢神经毒性。副作用包括有烦乱不安、激动、震颤、共济失调、步态障碍、眩晕,可能为累计的多巴胺激动作用导致。

## 5 临床研究

Orexigen公司通过包含4 536名肥胖及超重患者参与的双盲、安慰剂的临床试验评价了Contrave的减肥效果。所有的受试者(BMI指数为27~45之间)均接受生活方式的改变,包括低热量饮食及有规律的体育活动。临床试验持续的时间为16~56周,纳曲酮每天给药剂量为16~50 mg,安非他酮每天给药剂量为300~400 mg之间。

进行的临床试验包括COR-I、COR-II、COR-BMOD和COR-Diabetes。其中COR-I、COR-II、COR-BMOD的受试者为肥胖及超重患者;COR-Diabetes的受试者为BMI指数 $\geq 27$ ,同时患有2型糖尿病的患者。所有实验受试者的平均年龄为46岁,83%为女性,77%为白种人,18%为黑人,5%为其他的人种。平均的BMI指数为36,平均腰围为110 cm。

整个实验过程中,安慰剂组病人退出的比例为45%,纳曲酮/安非他酮缓释片组病人退出的比例为46%。大部分病人退出的时间为实验开始以后的前12周<sup>[3]</sup>。大约24%的纳曲酮/安非他酮缓释片组受试者和12%的安慰剂组受试者退出原因为不良

反应(表1)。

临床试验开始阶段为持续3周的剂量上升阶段,之后为持续一年的治疗阶段。受试者与食物一起服用纳曲酮/安非他酮缓释片。COR-I和COR-II实验受试者同时还进行了低热量饮食的食谱(每天减少摄入500 kcal的热量)、有规律的体育活动。COR-BMOD实验者则同时进行强度较大的体育锻炼;COR-Diabetes实验中2型糖尿病患者也同时进行饮食控制和体育锻炼。表1列出了纳曲酮/安非他酮缓释片的对体重影响的临床实验结果。

## 6 药物不良反应、药物过量及禁忌症

### 6.1 药物不良反应

从实验开始到实验结束,大约24%的纳曲酮/安非他酮缓释片组受试者和12%的安慰剂组受试者由于不良反应退出实验,最常见的不良反应为恶心(6.3%),头痛(1.7%)、呕吐(1.1%)。常见的一般不良反应见表2。

纳曲酮/安非他酮缓释片没有系统的进行人体试验研究其滥用、耐受和身体依赖的情况。然而在给药56周的实验中,没有证据表明有身体依赖、滥用的情况。连续给药56周以后突然停止使用没有出现戒断综合征。

### 6.2 药物过量

没有进行纳曲酮/安非他酮缓释片的过量使用

表1 纳曲酮/安非他酮缓释片对体重影响的临床实验结果/%

组别	COR-I		COR-BMOD		COR-Diabetes	
	给药组	安慰剂	给药组	安慰剂	给药组	安慰剂
平均体重变化	-5.4	-1.3	-8.1	-4.9	-3.7	-1.7
体重降低至少5%的受试者的比例	42	17	57	43	36	18
体重降低至少10%的受试者的比例	21	7	35	21	15	5

表2 常见的不良反应以及其发生率/%

不良反应症状	纳曲酮/安非他酮组 (n=2 545) 32 mg/360 mg	安慰剂组 (n=1 515)
恶心	32.5	6.7
便秘	19.2	7.2
头痛	17.6	10.4
呕吐	10.7	2.9
头晕	9.9	3.4
失眠	8.1	2.3
口干	7.1	5.2

的临床试验。临床试验中使用的最大剂量是50 mg纳曲酮和400 mg安非他酮。最严重的纳曲酮/安非他酮缓释片使用过量的临床副反应是与安非他酮使用过量使用相关。

服用30 g或者更多的安非他酮(Contrave推荐剂量的83倍或者更多)曾经被报道,大约1/3病例会出现癫痫的不良反应。其他的严重的反应还包括有幻觉、意识丧失、窦性心动过速等。当安非他酮作为组分过量是主要的表现为发热、肌肉强直、横纹肌溶解,低血压、昏呆、昏迷、呼吸衰竭。

纳曲酮单独过量使用的情况不是很常见。在一项研究中,受试者每天服用800 mg的纳曲酮(推荐剂量的25倍),持续1周,没有表现出毒性。

### 6.3 禁忌症

以下情况禁止服用纳曲酮/安非他酮缓释片:未得到有效控制的高血压患者;癫痫患者、神经性食欲不振或者食欲过盛、正进行酒精、苯二氮草类、巴比妥类、抗癫痫药物的戒断的患者;正在服用其他含有安非他酮药物的患者;服用阿片类似物的患者;正在服用或者14 d内服用过单胺氧化酶抑制剂的患者;对任何纳曲酮/安非他酮缓释片成分过敏的患者;妊娠期妇女。

## 7 安全警告和警示

FDA在药物标签上标注了“黑框”警告,提醒医生及患者,纳曲酮/安非他酮缓释片可增加与抗抑郁药物相关的自杀想法、行为<sup>[4]</sup>。这项警告还指出,为戒烟而服用安非他酮的患者中有过严重神经精神病学事件报道。

### 7.1 自杀的想法和行为

本品包含有安非他酮,属于抗抑郁药物。在开始服用本品的前几个月应密切观察患者可能出现的焦虑、兴奋、恐慌发作、失眠、易怒、攻击性增强、易冲动、轻性躁狂、狂躁和自杀性想法和行为。一旦出现应该及时汇报,给予足够的关注或者改变治疗的方案,包括终止服用药物。

患有严重的抑郁症的成人或者儿童服用纳曲酮/安非他酮缓释片可能会导致抑郁症的进一步加重恶化和(或)自杀想法和行为的出现。在纳曲酮/安非他酮缓释片治疗成人肥胖的临床试验中,直到给药56周(等同于安非他酮每天给药剂量为360 mg),没有自杀情况出现。但是在1 515例患者中观察到了3例(0.20%)患者出现自杀想法,而安

安慰剂对照组为3 239例患者中观察到了1例患者出现自杀想法(0.03%)。

## 7.2 癫痫发作

安非他酮可能导致癫痫的发作,而这种风险是剂量依赖性的。在临床试验中服用纳曲酮/安非他酮缓释片发生癫痫的发生率为0.1%,而安慰剂组为0%。

可以通过以下的措施将癫痫的风险减至最低:每天服用纳曲酮/安非他酮缓释片不能超过4片(每天安非他酮的剂量不能超过360 mg);每天的剂量分两次服用;纳曲酮/安非他酮缓释片剂量逐步上升;每次服用纳曲酮/安非他酮缓释片不超过两片;避免同时服用高脂肪食物。纳曲酮/安非他酮缓释片禁止用于癫痫病患者、正在或者曾经被诊断为神经性食欲不振、食欲过盛的患者、正在进行酒精、苯二氮草、巴比妥类药物、抗癫痫剂戒断的患者。

## 7.3 升高血压和心率

纳曲酮/安非他酮缓释片可能导致收缩期或舒张期的血压的升高以及心率的升高。在其他包含有安非他酮的药物的临床应用中,某些情况下的血压升高甚至需要紧急处理。由于在过去6个月中有心肌梗死、中风历史的患者、危及生命的心律不整、充血心力衰竭的患者被排除在纳曲酮/安非他酮缓释片的临床试验之外,因此纳曲酮/安非他酮缓释片在对血压和心率升高的临床意义目前还不清楚。

对于患有心脑血管疾病的患者来说,在开始服用纳曲酮/安非他酮缓释片之前,应该对血压和心率进行测量。服用过程中应该进行监测血压和心率。

## 7.4 过敏反应

在安非他酮的临床实验过程中,曾经报道有过过敏反应。过敏症状包括瘙痒症、风疹、血管性水肿、呼吸困难。同时在上市以后还报道有少见的多形性红斑、过敏性休克。如果在服用纳曲酮/安非他酮缓释片过程中,出现过敏的情况(皮疹、瘙痒症、荨麻疹、胸痛、水肿、呼吸急促),应立即停止服用,并送往医院进行救治。

## 7.5 肝脏毒性

在纳曲酮使用临床过程中报道过肝炎和肝功能异常的病例。患者应该被告知肝脏伤害的风险,并且建议病人发现有急性肝炎的症状应立即就医,停止服用纳曲酮/安非他酮缓释片。

## 7.6 闭角型青光眼

在应用抗抑郁药物(包括安非他酮)过程中出现瞳孔扩张,可能引发在解剖学上狭窄没有经过虹

膜切除手术的病人闭角的症状。

7.7 正在进行抗糖尿病治疗的2型糖尿病患者可能有血糖过低的风险

体重降低可能增加正在进行胰岛素治疗或者促胰岛素分泌药物治疗的糖尿病患者低血糖的风险。在开始服用纳曲酮/安非他酮缓释片之前和服用纳曲酮/安非他酮缓释片的过程中应该进行血糖的监测。

## 8 总结与展望

纳曲酮/安非他酮缓释片具有减轻超重及肥胖患者体质量的作用,同时改善患者与体质量相关的生活质量,纳曲酮/安非他酮缓释片将成为新一代良效减肥药。FDA药物评价与研究代谢及内分泌学部主任、医学博士Guettier称,“在结合一种健康生活方式,包括低热量饮食及锻炼一块儿使用时,纳曲酮/安非他酮缓释片为肥胖或超重及至少有一种与健康相关病症的患者提供了另一种慢性体重管理治疗选择。”考虑到全球肥胖流行以及我国有1.2亿肥胖和2.4亿超重患者,无论政府管理部门、抑或是临床和医药企业,都有充分的理由关注和重视该药的研究。

治疗肥胖的药物有着很大的市场空间,但是纳曲酮/安非他酮缓释片原研公司至今尚未在中国提交新药注册申请,所以该药进入中国市场还需时日。目前在中国肥胖患者通过减少动物脂肪的摄入和经常运动等生活方式的干预来获得减重效果。与此同时纳曲酮/安非他酮缓释片等相应的减肥药物在美国和欧盟已经开始占据市场。了解中国肥胖治疗药物市场后,未来纳曲酮/安非他酮缓释片在中国市场上仍然会谋求一席之地。预计未来3~5年,即可实现这一目标。

## 【参考文献】

- [1] FDA. Contrave 说明书 [OL/EB]. (2014-09-10)[2016-01-02].[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf).
- [2] Cameron F, Sanford M. Ibrutinib: first global approval [J]. *Drugs*, 2014, 74(2): 263-271.
- [3] Apovian C M, Aronne L, Rubino D, et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors(COR- II) [J]. *Obesity*, 2013, 21(5):935-943.
- [4] 杨丹,叶云,黄毅岚. 盐酸纳曲酮与盐酸安非他酮复方缓释片治疗肥胖的有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. *医药导报*, 2015, 34(11):1466-1471.