減重藥物康纖芙
Contrave® (naltrexone SR/bupropion)

蔡念慈 吳奕璋

一、引言

過去三十年中全球肥胖率顯著增加，在已開發國家和開發中國家肥胖皆成為流行病，預估至2050年，成年男性的肥胖率將增加60%，成年女性將增加 40%，兒童則會增加25% [1]。肥胖與心臟病、高血壓、高血脂、第二型糖尿病、癌症、非酒精性脂肪肝、骨關節炎相關，減少5%-10%的體重可降低肥胖相關共併症的風險[2]，控制體重的方式包括改變生活習慣 (飲食、運動和行為治療 (BMOD, behavior modification)、藥物治療和減肥手術，改變生活習慣仍然是第一線的選擇，但單靠改變生活習慣的減重效果有限且難以維持，若病人的身體質量指數 (BMI, Body Mass Index) ≥ 30 kg/m^2 或BMI ≥ 27 kg/m^2 且伴有肥胖相關共併症(如：高血壓、血脂異常、糖尿病) ，則可考慮對肥胖進行藥物治療[3]。減肥有幾個好處，體重減輕3%至5%可減低三酸甘油脂、葡萄糖、糖基化血紅蛋白 (glycosylated hemoglobin) 和罹患糖尿病的風險，而體重減輕5%以上則可降低高血壓、低密度脂蛋白膽固醇 (LDLC)，提升高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C)和需要藥物治療高血壓、糖尿病和血脂異常[4]。目前台灣合法減重藥物有三：羅鮮子Xenical® (Orlistat)、善纖達注射液 (Saxenda)、康纖芙 (Contrave)，本文將介紹康纖芙 (Contrave) 在減重方面相關研究結果及成效。

二、減重藥物康纖芙介紹

康纖芙 (Contrave®) 為 naltrexone 與 bupropion組成的複方藥物，可作用於下視丘的弓狀核與中腦邊緣的多巴胺路徑進而抑制食慾[5]，於2014年美國FDA核准，2022年通過台灣衛福部核准。Naltrexone為阿片受體拮抗劑，用於治療酒精使用障礙症和阿片類藥物依賴，而bupropion是多巴胺與正腎上腺素回收抑制劑，作為抗憂鬱劑和戒菸劑，因此適合需要同時戒菸及減重的病人。

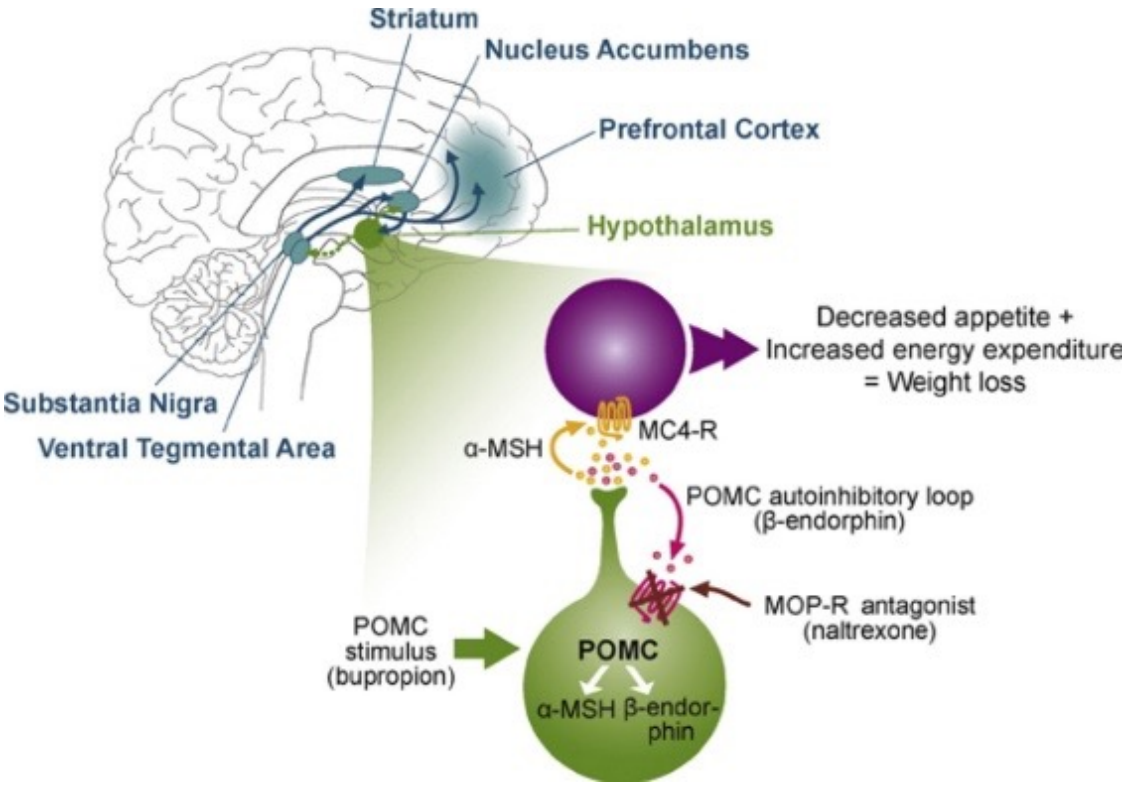
康纖芙於早上、晚上口服使用，劑量應根據以下時程建議調升(表一)：第一週劑量為早上一錠，第二週劑量為早上一錠、晚上一錠，第三週劑量為早上二錠、晚上一錠，第四周起劑量為早上二錠、晚上二錠。康纖芙錠劑不可剝半、咀嚼或弄碎，每日總劑量不建議超過32 mg/360 mg (兩顆錠劑，每日兩次)。在臨床試驗中，康纖芙錠劑搭配餐點服用，但不應搭配高脂餐點服用，若搭配高脂餐點服用，會使bupropion和naltrexone全身暴露量顯著上升。

康纖芙常見副作用為噁心、便秘、頭痛、高血壓、心跳上升等，康纖芙不可與阿片類鎮痛藥和單胺氧化酶抑製劑 (MAOIs)

同時使用 (禁用於十四天內有服用MAOI類藥物)，高血壓控制不佳、有癲癇病史的病人亦不可使用[5]。Bupropion會抑制CYP2D6 並會增加抗憂鬱藥的濃度，例如選擇性血清素回收抑制劑 (SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) 和三環抗憂鬱劑 (TCA，Tricyclic antidepressant); 抗精神病藥，例如haloperidol，risperidone和thoridazine；β受體抑制劑，如metoprolol；type 1 C抗心律不整藥物，如propafenone、flecanide，因此與康纖芙併用時應考慮減少這些藥物的劑量。CYP2B6抑制劑 (ticlopidine或clopidrogel) 會增加bupropion的暴露，因此與康纖芙併用時，建議康纖芙不要超過每天兩次、一次一粒的劑量[6, 7]。

表一、康纖芙劑量調升時程

	晨間劑量	夜間劑量
第一週	1 錠	無
第二週	1 錠	1 錠
第三週	2 錠	1 錠
第四週起	2 錠	2 錠



圖一、Contrave的作用機轉[8]

三、臨床療效[8, 9, 10]

Contrave Obesity Research (COR) 試驗研究由四個隨機、雙盲、安慰劑對照、為期五十六週的第III期臨床試驗組成，包括COR-I [9] 、 COR-II [10] 、 COR-BMOD (COR – Behaviour MODification) [11] 和COR-Diabetes [12] ， 共 4536 人 ， 評 估 naltrexone SR 與 bupropion SR兩藥合用於治療肥胖病人有無伴隨第二型糖尿病的療效、安全性和耐受性。前三項試驗收納肥胖 (BMI 30–45 kg/m^2) 或過重(BMI 27– <30kg/m^2) 伴隨有血脂異常、高血壓至少一項共病的病人。COR-Diabetes則是收納BMI介於27–45 kg/m^{2}且有第二型糖尿病，使用口服降血糖藥治療或飲食控制。COR-I、COR-II 和COR-DM試驗另外提供了低卡洛里飲食與運動計畫。試驗的共同主要終點為第56週體重變化百分比和體重減少≥5%的病人比例，COR-II另外測量第28週的重變化百分比和體重減少≥5%的病人比例。

COR-I trial

COR-I trial [9]共1742名受試者，以1：1：1隨機分派為三組，一組使用32 mg naltrexone SR + 360 mg bupropion SR (簡稱NB32; mean BMI = 36.1 ± 4.4 kg/m^2) 583人，一組使用16 mg naltrexone SR + 360 mg bupropion SR (簡稱NB16; mean BMI= 36.2 ± 4.3 kg/m^2) 578人，另一組使用安慰劑 (mean BMI= 36.2 ± 4.0 kg/m^2) 581人。試驗最後共50%的病人(n = 870)完成了為期五十六周的試驗，83% (n = 1453)的病人納入分析。在體重平均百分比變化部分，安慰劑組、NB32組、NB16組分別為-1.3% (SE 0.3),-6.1% (0.3) ($p < 0.0001$ vs placebo),-5.0% (0.3) ($p < 0.0001$ vs placebo)。藥物介入組最常見的不良反應是噁心，但頭痛、便秘、頭暈、嘔吐和口乾與安慰劑組相比發生比率也較高。

COR-II trial

在COR-II試驗中[10]，1496名受試者以2：1隨機分派至naltrexone HCl 32 mg/bupropion HCl 360 mg (NB32) 組或安慰劑組，為期五十六週，主要終點為體重變化百分比、於試驗第28週時達到體重減輕 ≥ 5%的比例。NB32組的體重變化百分比在第28週 (-6.5 vs -1.9%) 和第56週 (-6.4 vs -1.2%)皆顯著大於安慰劑組 ($p < 0.001$)。與安慰劑組相比，NB32組的受試者 ($p < 0.001$) 體重減輕 ≥ 5%的比例在第28週 (55.6 vs 17.5%) 與第56週 (50.5 vs 17.1%)皆顯著大於慰劑組 ($p < 0.001$)。另外，亦分析了心臟代謝風險標誌物(cardiometabolic risk markers)，如血壓、血脂、血糖、腰圍等，與安慰劑組相比，NB32組在心臟代謝風險標誌物方面得到了較大的改善。與COR-I試驗相同，最常見的不良事件為噁心。值得注意的是，COR-II試驗將在第28-44週(含)期間體重減輕未達5%的受試者，重新隨機分派至使用相似劑量的naltrexone (32–48 mg)和相同劑量的bupropion，然而使用NB32組沒有達到或維持5%體重減輕的受試者並沒有因為增加naltrexone的劑量而受益[10]。

COR-BMOD (COR – Behaviour MODification) trial

在COR-BMOD試驗中[11]，則加入行為治

療 (BMOD, behavior modification)，793名受試者以1：3隨機分派為至安慰劑+ BMOD組202人或NB32 + BMOD組591人。在為期五十六週的試驗期間，兩組都使用低熱量飲食(energy reduced diet)並加入行為治療。在第五十六週，安慰劑+BMOD組體重減輕5.1±0.6%，而NB32 + BMOD組體重減輕9.3±0.4%。結果顯示安慰劑+BMOD組與NB32 + BMOD組體重減輕分別為7.3± 0.9% (n = 106) 和11.5±0.6% (n = 301) (p < 0.001)。與安慰劑+BMOD組相比，NB32 + BMOD組體重減少≥5%和≥10%顯著大於安慰劑+BMOD組，在心臟代謝風險標誌物(cardiometabolic risk markers) 亦得到了較大的改善。COR-BMOD試驗結果顯示naltrexone/bupropion具良好的減重效果，且增強行為治療可以增加體重減輕的百分比[11]。

CORDiabetes trial

COR-DM試驗[12]包含了505名患有第二型糖尿病的病人，其HbA1c介於7%至10%之間，且空腹血糖 (fasting blood glucose) < 270 mg/dl (15.0 mmol/dl)，使用口服降血糖藥物(metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones)治療的病人。以2:1隨機分派到 NB32組或安慰劑組，共為期五十六週，並按照HbA1c ≤8%、HbA1c >8%和使用sulfonylureas類藥物做分層。兩組受試者皆使用低熱量飲食(根據肥胖病人代謝率減少500 kcal) 和適度的運動 (每週步行五天，每次步行三十分鐘)。

肥胖病人在疑似低血糖期間與隨機分派後至少四週持續監測指尖血糖 (fingerstick glucose) 一天兩次。共同主要終點包含：與基線相比體重減輕的百分比、體重減輕≥5%的百分比。次要試驗終點包括體重減輕≥10%、腰圍、三酸甘油酯、高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C) 以及高敏感度C-反應蛋白 (hs-CRP)變化的百分比。血糖參數包括HbA1c、空腹血糖、空腹胰島素、HOMA-IR的變化，以及達到HbA1c < 7.0% 和 HbA1c < 6.5% 的患者百分比以及口服降血糖藥物的變化。結果顯示，在為期五十六週的試驗過程中，NB32組和安慰劑組分別有47.8%與41.2% 的受試者停用藥物。根據意向分析(mITT)，NB32組的平均減輕體重明顯高於安慰劑組(-5.0 ± 0.3% vs -1.8 ± 0.4%, p < 0.001)，而減輕體重≥5%的受試者中，服用NB32組的病人數量為服用安慰劑組的兩倍多。在改善HbA1c方面，NB32組的優於安慰劑組 (-0.6 vs -0.1%)，在五十六週試驗結束時兩組差異為0.5% (p < 0.001)。此外，在HbA1c達到< 7.0%的部分，NB32組與安慰劑組相比為44.1% vs 26.3%；在HbA1c達到<6.5%為20.7% vs 10.2%。另外，試驗結果亦顯示，HbA1c的變化與NB32組、安慰劑組的體重減輕程度具有顯著相關性。

雖然在HbA1c的結果良好，但在空腹血糖與空腹胰島素 (fasting insulin) 的部分，NB32組和安慰劑組沒有顯著差異。在試驗過程中因HbA1c數值變差需增加口服降血糖藥物的部分，與安慰劑組相比，NB32組需要增加口服降血糖藥物的受試者較少。該研究亦分析了心臟代謝風險標誌物(cardiometabolic risk markers)，分析結果顯示NB32組的腰圍、三酸甘油酯和高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C)，與安慰劑組相比有所

改善，而低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)和高敏感度C-反應蛋白 (hs-CRP) 則是沒有顯著差異。與基線相比，兩組的收縮壓和舒張壓均有所降低。

四、討論及結論

肥胖不僅與心血管疾病、第二型糖尿病、癌症相關，也會導致生活品質下降，而肥胖病人複雜的生理和心理狀態可能會增加減重的困難，與肥胖病人討論體重對其生活品質的影響，可能可以增強其行為改變和增加減重的動機。IWQOL-Lite (Impact of Weight on Quality of Life-Lite) 是一份經過驗證的自我報告問卷，包含三十一個項目，用於測量肥胖相關的生活品質，該問卷提供總分以及五個子量表的得分，包括身體功能、自尊心、性生活、社會壓力和工作，總分與子量表的評量尺規為0-100分，得分越高表示生活品質越好，100分代表最佳的生活品質。一篇評估使用Contrave減重與生活品質改善的關係，將上述Contrave Obesity Research (COR) 系列試驗中四個隨機對照的第三期臨床試驗 (COR-I 、 COR-II 、 COR-BMOD 、 COR-Diabetes) 的肥胖病人進行統合分析，在第五十六周以IWQOL-Lite問卷評估肥胖病人生活品質方面的變化[13]。與安慰劑組相比，接受NB32治療的肥胖病人其IWQOL-Lite總分改善更大(NB32 (11.9 points [SE 0.3]) vs. placebo (8.2 points [SE 0.3]; P < 0.001)，對應體重分別減輕7.0%和2.3%。相對於安慰劑組，NB32組在IWQOL-Lite的所有五個子量表得分上得分也較高，顯示生活品質得到了較大的改善。接受NB32治療的肥胖病人中，有50%達到了IWQOL-Lite生活品質問卷總分臨床意義上的改善，而在安慰劑組中比例為32.3% (odds ratio, 95% confidence interval; 2.09, 1.79–2.44)。體重減輕最多的受試者 (基線體重減輕 ≥15%) 在IWQOL-Lite總分上得到了最大的改善 (NB32組：19.3分[SE0.7]，安慰劑組：18.7分[SE 1.3]；P=0.624)。由此可知，生活品質改善與體重減輕有關，而接受NB32治療的肥胖病人生活品質得到更多的改善。

一篇以系統性文獻回顧及統合分析法探討肥胖或過重病人使用減重藥物 (orlistat, lorcaserin, naltrexone-bupropion, phentermine-topiramate, liraglutide) 治療至少一年後，體重減輕至少5% 和10%的患者比例、體重減輕的幅度以及因不良事件而停止治療的患者比例[14]。納入結果分析共28篇RCT，年齡中位數46歲、體重中位數100.5 kg、BMI中位數 36.1，治療至少一年，與另一種減重藥物或安慰劑進行比較。結果顯示，與安慰劑相比，所有減重藥物皆顯著降低體重，而在體重減輕至少5%的患者比例：phentermine-topiramate 為75% (odds ratio, 9.22; 95% confidence interval, 6.63-12.85), liraglutide為63% (OR, 5.54; 95% confidence interval, 4.16-7.78), naltrexone-bupropion為55% (OR, 3.96; 95% confidence interval, 3.03-5.11), lorcaserin為49% (OR, 3.10; 95% confidence interval, 2.38-4.05), orlistat 為44% (OR, 2.70; 95% confidence interval, 2.34-3.09)。與安慰劑相比，liraglutide (OR，2.95；95% confidence interval ， 2.11-4.23) 和naltrexone-bupropion (OR，2.64；95% confidence interval，2.10-

3.35) 發生不良事件而導致治療中斷的比例較高，顯示naltrexone-bupropion減重成效好，但安全性、副作用仍需列入考慮。市售減重產品琳瑯滿目，如何選擇適當的減重產品可諮詢藥師，而減重藥物的使用需詢問醫師，醫師會根據肥胖病人的目前用藥、疾病狀態、病人偏好、對副作用的耐受度與藥物成本考量提供病人最適合的藥物選擇。

五、參考資料

1. Milano W, De Biasio V, Di Munzio W, Foggia G, Capasso A: Obesity: The New Global Epidemic Pharmacological Treatment, Opportunities and Limits for Personalized Therapy. Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets 2020, 20(8):1232-1243.
2. Katsiki N, Hatzitolios AI, Mikhailidis DP: Naltrexone sustained-release (SR) + bupropion SR combination therapy for the treatment of obesity: 'a new kid on the block'? Annals of medicine 2011, 43(4):249-258.
3. Powell A: Obesity: Pharmacotherapy. FP essentials 2020, 492:25-29.
4. Nuffer W, Trujillo JM, Megyeri J: A Comparison of New Pharmacological Agents for the Treatment of Obesity. The Annals of pharmacotherapy 2016, 50(5):376-388.
5. Tak YJ, Lee SY: Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? Current obesity reports 2021, 10(1):14-30.
6. 藥品仿單: Contrave Extended-Release Tablets. SmPC_ Mar-2022.
7. Lexicomp [database on the Internet]. Naltrexone and Bupropion [2023 Jun. 17] [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/5338553?cesid=51kG7sMKBLZ&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3DCONTRAVE%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3DCONTRAVE]
8. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA: Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. Pharmacological research 2014, 84:1-11.
9. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E: Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England) 2010, 376(9741):595-605.
10. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E: A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity (Silver Spring, Md) 2013, 21(5):935-943.

11. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS et al: Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. Obesity (Silver Spring, Md) 2011, 19(1):110-120.
12. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, Klassen P, Fujioka K: Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes care 2013, 36(12):4022-4029.
13. Kolotkin RL, Chen S, Klassen P, Gilder K, Greenway FL: Patient-reported quality of life in a randomized placebo-controlled trial of naltrexone/bupropion for obesity. Clinical obesity 2015, 5(5):237-244.
14. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S: Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. Jama 2016, 315(22):2424-2434.