

# 新型 Progestogen-Drospirenone 與更年期高血壓

陳惠菁 黃美智

## 摘要

更年期婦女高血壓的比例升高，血壓的升高起因於對鹽類的敏感性和對 renin-angiotensin- aldosterone 系統及 nitric oxide 路徑的不平衡所導致的鈉水滯留作用。Drospirenone 是合成的 progestogen 具有 antialdosterone 作用與人體天然 progestogen 非常相似。Drospirenone 能抵消 estrogen 的鈉水滯留作用並使鈉從尿液中排除而使血壓下降。在更年期女性的臨床試驗中，drospirenone 具有降壓及增加尿液中排鈉作用。後續的研究也顯示 drospirenone 具有  $17\beta$ -estradiol 基團，與 ACE inhibitors, angiotensinII typeI receptor antagonists 及 thiazide 利尿劑併用具有加乘作用。Drospirenone 的最低有效治療劑量是 2mg。Drospirenone 除了減緩更年期服用荷爾蒙，以致增加心血管疾病危險性外，並具有維持體重與調控脂質的分佈之優點。

## 1. 更年期高血壓

高血壓是腎臟及心血管疾病主要的危險因子之一，適當的控制血壓是很重要的，使血壓有些微的降低對於高血壓及高血壓前期患心血管疾病的機率相對就降低。高血壓的盛行率隨年齡而增加，在所有族群中更年期女性血壓上升情形甚至超越男性，直到六、七十歲時才沒有差異。女性更年期之後收縮壓隨年齡增加，受到 estrogen 減少及 arterial compliance 影響。女性更年期血壓上升與年齡、BMI、抽菸、避孕藥的使用無關。更年期後女性產生冠狀動脈疾病的機率(24%~32%)比乳癌(7%~12.5%)高。然而糖尿病是造成更年期婦女心肌梗塞與高血壓的因素，與後續中風、心衰竭、冠狀動脈疾病有關。有些資料顯示更年期之後婦女的血壓不容易控制，依據 NHANES 的統計，女性收縮壓比男性不易控制，只有 50% 白人女性可有效控制她們的血壓。WHI 研究 50~79 歲女性，38% 有高血壓而其中只有 36% 有接受治療控制。沒有接受治療控制的婦女產生併發症的機會比接受治療者高出許多。

## 2. 更年期高血壓之病因

更年期女性血壓升高的原因仍然不明，大致與女性荷爾蒙，androgens, salt-sensitivity, oxidative stress, rennin-angiotensin-aldosterone system(RAAS), endothelin 有關。AngiotensinII 和 Nitric oxide 是主要的調節因子，身體對鈉鹽的敏感性增加造成利尿反應及血壓升高現象，一般而言抑制 RAAS System 以增進腎臟鈉鹽的排除，降低血壓。動物實驗顯示鹽類代謝失調會使內皮細胞 NO 合成減少。

Estrogens 也扮演調節 NO 和 angiotensinII 的作用。17 $\beta$ -estradiol 藉由 endothelial、NO 合成酶活化及 NO 的釋放，抑制 angiotensin-converting enzyme(ACE)及向下調節 AT1 受體表現。Estrogen 同時增加腎臟 AT2 受體的表現，刺激 AT2 受體對抗 AT1 受體作用產生血管擴張及利尿作用。Estrogen 藉由抑制內皮細胞合成 NO 及 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase，產生抗氧化及血管擴張作用。因此更年期缺乏 Estrogen 造成 NO 和 angiotensin 作用不平衡，使腎小管對鈉鹽再吸收增加而造成高血壓。

傳統荷爾蒙替代療法並不能規律降低更年期女性的血壓，缺乏 Estrogen 並非造成更年期女性高血壓的唯一因素。有另一種理論是關於 hyperandrogenic 在更年期女性高血壓發展過程中扮演重要角色。Androgen 影響血壓的機轉為活化 RAAS，增加血漿中內皮細胞作用，造成血管收縮物質釋放使血壓升高。

### 3. 影響更年期心血管疾病之共同併發症

更年期女性腹部脂肪過多且分布不均造成肥胖的危險因子之一，依據統計，中年女性體重平均每年增加 0.55kg。造成肥胖的原因並不清楚可能是脂肪分佈改變、老化過程、生活型態改變造成。腹部過多脂肪又與 insulin resistance 增加有關，增加患第二型糖尿病的機會，更年期女性即使排除年紀、BMI、家庭收入等因素，仍有 60% 有代謝功能失調問題。更年期之後總膽固醇、三酸甘油脂、低密度膽固醇指數升高而高密度脂蛋白指數降低。更年期前後女性之生理代謝功能及胰島素耐受性均有明顯的改變。

### 4. 荷爾蒙療法對心血管疾病的影響

每年新增 4700 萬更年期女性，預計到 2030 年，更年期及更年期後之女性將達到十億兩千萬人。2002~2003 年美國處方 HRT 的女性有 5960 萬人，較 2000 年的統計資料降低 32%。傳統荷爾蒙療法主要用來改善更年期不適，包括血管活性、泌尿道活性及骨質疏鬆症，但非長期使用第一首選。

WHI 篩選 50-79 歲女性作為更年期後荷爾蒙療法受試對象，這些研究為多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。以 estrogen/progestogen 試驗 16608 位具有完整子宮之更年期後女性，主要是評估荷爾蒙療法的利弊 (conjugated equine estrogen 0.625mg/day 加 medroxyprogesterone 2.5mg/day vs placebo)。這項試驗進行了 5.2 年，因風險性大於利益而終止進行。另外單獨使用 estrogen(conjugated equine 0.625mg/day vs placebo)，以 10739 位子宮切除之更年期婦女為受試對象。這項試驗進行 6.8 年因引發中風危險性和對冠狀動脈發生率沒有降低效果而停止。

Estrogen 加 progestogen 主要危險性為引發中風、靜脈栓塞、乳癌和子宮內膜癌。根據表一的顯示，單獨使用 estrogen 與 estrogen 加 progestogen 相比，後者引發中風、靜脈栓塞、乳癌和子宮內膜癌的機率有些微上升。因此心血管疾病的產生或許和荷爾蒙療法中之 progestogen 有關。

(表一)更年期婦女使用 estrogen/progestogen，安慰劑，estrogen 副作用比較

Table 1. Adverse outcomes in the Women's Health Initiative trials of estrogen plus progestogen versus placebo<sup>[25]</sup> and estrogen alone vs placebo<sup>[26]</sup> in postmenopausal women

Event	Absolute risk per 10 000 person-years		Absolute excess risk per 10 000 person-years, treatment vs placebo	Change in risk in treatment group relative to placebo (%)
	treatment group	placebo group		
<b>Estrogen plus progestogen versus placebo (5.2-year follow-up) trial<sup>[25]</sup></b>				
Coronary heart disease	37	30	+7	+29*
Stroke	29	21	+8	+41*
Venous thromboembolic events	34	16	+18	+112*
All cardiovascular events	157	129	+28	+22*
Invasive breast cancer	38	30	+8	+26
Colorectal cancer	10	16	-6	-37*
Hip fracture	10	15	-5	-33*
Global index for all monitored events	170	151	+19	+15*
<b>Estrogen alone versus placebo (6.8-year follow-up) trial<sup>[26]</sup></b>				
Coronary heart disease	49	54	-5	-9
Stroke	44	32	+12	+39*
Venous thromboembolic events	28	21	+7	+33
All cardiovascular events	225	201	+24	+12*
Invasive breast cancer	26	33	-7	-23
Colorectal cancer	17	16	+1	+6
Hip fracture	11	17	-6	-35*
Global index for all monitored events	193	191	+2	1 (similar)

+ indicates increase; - indicates decrease; \* indicates statistically significant.

自 WHI 資料公佈後，荷爾蒙療法就避免使用在有心血管疾病之女性，包含中風、心肌梗塞。在 WHI 試驗中，單獨使用 estrogen 或合併 medroxyprogesterone 治療，每年增加中風危險性高達 8/10000。荷爾蒙療法禁用在具靜脈血栓病史之婦女，使用第一年產生靜脈栓塞危險性最高。WHI 資料表示 60 歲以上女性使用 estrogen 併用 progestogen 的風險性遠大於只用 estrogen。

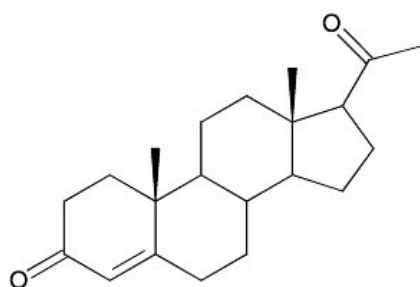
到目前為止並沒有荷爾蒙療法可以預防心血管疾病的產生。WHI 發現荷爾蒙療法可能只對 50~59 歲的更年期婦女或更年期前 10 年以內的女性有保護作用。

## 5 . Drospirenone

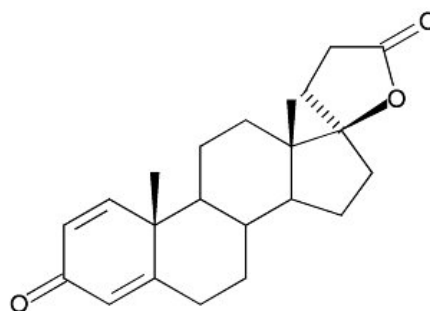
### 5.1 藥理學

Drospirenone 或 dihydrospirorenone(Fig.1)是一種 spironolactone 衍生物，是第一個合成的 progestogen，具有 antialdosterone 和 antiandrogenic 活性。與天然的黃體素相似，drospirenone 對 progesterone 及 mineralocorticoid 受體有高度親和性，但與天然黃體素不同的為對 glucocorticoid 受體的親和性低。Drospirenone 沒有 estrogenic 及 androgenic 活性。

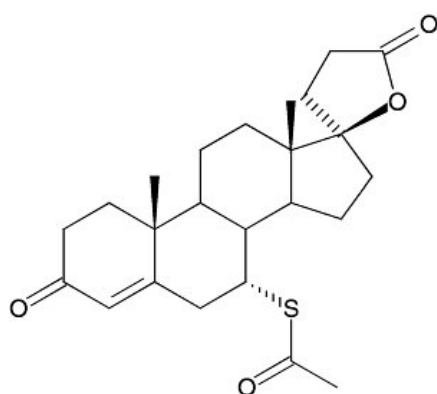
(圖 1)drospirenone 與其它 progestogen 結構



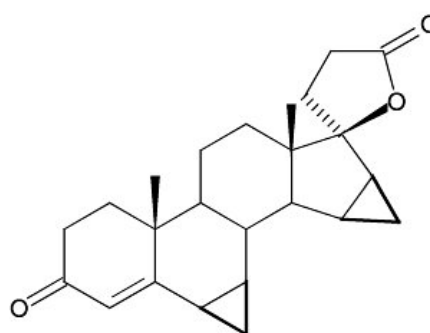
Progesterone



Spirorenone



Spironolactone



Drospirenone, ZK 30595  
6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylen-3-oxo-  
17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone

口服合成雌激素具 hepatocellular 作用，導致正向活化 angiotensinogen 和 RAAS 系統。然而因為 RAAS 系統的活化，負回饋抑制 renin 的分泌，使 angiotensinII 和血漿 renin 的作用較弱。合成的雌激素也會導致高危險性女性腎臟血流減少、水分滯留作用及高血壓。傳統 progestogens 缺乏 antimineralocorticoid 活性，因此促進雌激素的活性導致高危險性女性鈉水滯留作用及高血壓，反之天然黃體素則會引起鈉尿作用。Drospirenone 因 antimineralocorticoid 活性具有與黃體素相似的鈉尿作用而抵銷雌激素的鈉水滯留作用。傳統的 progestogen 如 medroxyprogesterone 具有 androgenic 和 glucocorticoid 活性。Arias-Loza et al. 表示，與 medroxyprogesterone 所具有的 androgenic 作用與鹽份滯留所引起之心臟病相較，則 drospirenone 較具有心血管保護作用。這項發現反應 drospirenone 與傳統的 progestogens 對各種 steroid 受體作用的差異。

Drospirenone 口服後很快被吸收，1~2 小時就可達到血漿最高濃度。生體可用率達 76%，其半衰期約 25~33 小時。給予 drospirenone 3mg/ethinylestradiol 30 $\mu$ g，7 天可達到穩定狀態。大部份的 drospirenone 會與白蛋白結合且沒有活性代謝物。10 天後可經由糞便與尿液排除。

在動物實驗中 drospirenone 的 progestational 及抗雌性素活性小於

levonogestrel，但與 norethisterone、cyproterone 相似。Rosenbom et al. 評估不同劑量 drospirenone(0.5, 1, 2, 3mg) 與 ethinylestradiol，對抑制卵巢與濾泡成熟的作用。drospirenone 3mg/ ethinylestradiol 30 $\mu$ g 在一個安全的劑量下呈現抑制卵巢與濾泡的成熟作用。另一項實驗評估 drospirenone 3mg/ ethinylestradiol 30 $\mu$ g 與 desogestrel 150 $\mu$ g/ ethinylestradiol 30 $\mu$ g，前者呈現有效避孕作用、良好的月經週期及體重控制。Drospirenone 對 mineralocorticoid 受體的親和性為 aldosterone 的 5 倍。而對鈉/鉀排除率與劑量有關，為 spironolactone 的 8~10 倍。Drospirenone 的鈉尿作用為長久持續性。其 antiandrogenic 效力為黃體素 5~10 倍，但只有 cyproterone 的 1/3。

這些生化特性使 Drospirenone 可以同時做為荷爾蒙療法和口服避孕藥，特別是在高血壓女性、androgen 過多而長青春痘者以及因鈉水滯留作用而對其它荷爾蒙療法耐受不良者。

## 5.2 高血壓前期試驗

### 5.2.1 動物研究

Drospirenone 的降血壓作用首先在 spontaneous hypertensive rats(SHR) 中被證實。在一項重要實驗中比較不同的 progestogens 對 SHR 降血壓之作用，其中發現以 drospirenone 治療 27 天後收縮壓及舒張壓都能降低或維持穩定，而 levonogestrel 和 cyproterone 會使血壓大大的上升。此外 drospirenone 的鈉尿作用與劑量有相關性。Drospirenone 搭配使用雌激素，不論是 ethinyl-estradiol 或 17 $\beta$ -estradiol，都不影響 drospirenone 的作用。

### 5.2.2 健康人體試驗

在一項維持 6 天的安慰劑對照試驗，Oelkers et al. 表示年輕女性服用 drospirenone 2mg/天，血漿腎素活性和血清 aldosterone 濃度上升且鈉離子降低 84mmol。另一實驗中，健康女性在月經週期第 5~25 天服用 drospirenone 2mg/天和未服用者比較，則會在濾泡成熟期產生明顯的鈉尿作用。另一組試驗以 drospirenone 3mg/ethinylestradiol VS. levonorgestrel 150 $\mu$ g/ethinylestradiol，前者體重(-0.8~-1.7kg)和血壓 (-1~-4mmHg)都有些微降低，而傳統 progestogen 則使體重 (0.7kg) 和血壓(+1~+2mmHg)有些微的上升。然而兩組血漿中 angiotensinogen 都有上升，血漿腎素活性和血清 aldosterone 只有 drospirenone 組升高。這一些發現顯示 drospirenone 會抵銷 estrogen 的鈉水滯留作用而使血壓和體重獲得控制。

## 5.3 更年期女性臨床試驗

一項臨床試驗探討 drospirenone / 17 $\beta$ -estradiol 對更年期女性血壓的影響。Schurmann et al. 說明 drospirenone 與安慰劑比較，可安全又有效改善更年期不適且可使血壓大大降低。另一項長期試驗中，以 drospirenone/17 $\beta$ -estradiol 治療 28

天，共 13 個療程，Archer et al. 分析 102 位服用 drospirenone 2mg/17 $\beta$ -estradiol 的更年期高血壓女性與單獨使用 17 $\beta$ -estradiol 者比較，收縮壓及舒張壓都有明顯的降低(-9/-5.7mmHg ; p<0.01 VS. -3.7/-2.7mmHg ; p>0.1)。與 17- $\beta$ estradiol 比較(-8.9~-12.7mmHg vs -3.7mmHg ; p<0.01)，在 drospirenone/17 $\beta$ -estradiol 各組不同劑量(0.5，1，2，3mg)平均收縮壓都有降低。然而舒張壓只有在 0.5 和 2mg drospirenone 2mg/17 $\beta$ -estradiol 者有變化 (表二)。

(表二)更年期女性服用 drospirenone 降血壓臨床試驗摘要

Table II. Summary of clinical trials demonstrating antihypertensive effects of drospirenone (DRSP) in postmenopausal women

Study type	Drug (dose)	Study group	No. of patients	Duration	Primary endpoint	Principal findings: mean BP changes (mm Hg)	Other effects
<b>Preston et al.<sup>[47]</sup> (2002)</b>							
Randomised, placebo-controlled, single-centre	DRSP/E <sub>2</sub> (3mg/1mg) or placebo	Postmenopausal women on ACE inhibitor therapy	24 (12 per treatment group)	2wk	24h BP	DRSP/E <sub>2</sub> : SBP -9*, DBP -5* Placebo: no change	No significant increase in aldosterone
<b>Archer et al.<sup>[46]</sup> (2005)</b>							
Randomised, double-blind, estradiol-controlled, dose ranging, multicentre	DRSP/E <sub>2</sub> (3, 2, 1 or 0.5mg DRSP with 1mg E <sub>2</sub> ) or E <sub>2</sub> alone	Subset of postmenopausal women with SBP $\geq$ 140mm Hg and/or DBP $\geq$ 90mm Hg	102 (post-subgroup analysis with women receiving <11wk of treatment excluded)	13mo with minimum 11wk treatment	Clinic BP	DRSP 3mg/E <sub>2</sub> : SBP -12.7*, DBP -2.4 DRSP 2mg/E <sub>2</sub> : SBP -9*, DBP -5.7* DRSP 1mg/E <sub>2</sub> : SBP -8.9*, DBP -2.2 DRSP 0.5mg/E <sub>2</sub> : SBP -9.3*, DBP -2.5* E <sub>2</sub> alone: SBP -3.7, DBP -2.7	DRSP/E <sub>2</sub> is protective against endometrial hyperplasia (primary outcome)
<b>Preston et al.<sup>[48]</sup> (2005)</b>							
Randomised, placebo-controlled, multicentre	DRSP/E <sub>2</sub> (3mg/1mg) or placebo	Postmenopausal women on ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor antagonists (includes patients with type 2 diabetes mellitus)	230 (82 nondiabetic, 148 type 2 diabetics)	4wk	Clinic BP	DRSP/E <sub>2</sub> : SBP -8.6*, DBP -5.8* Placebo: SBP -3.7, DBP -2.9	No significant difference in hyperkalaemia <sup>a</sup> rates with DRSP vs placebo

Continued next page

表二(續)

Table II. Contd

Study type	Drug (dose)	Study group	No. of patients	Duration	Primary endpoint	Principal findings: mean BP changes (mm Hg)	Other effects
<b>White et al.<sup>[59]</sup> (2005)</b>							
Randomised, placebo-controlled, multicentre	DRSP/E <sub>2</sub> (3mg/1mg) or placebo	Postmenopausal women with untreated stage 1 hypertension	213 (DRSP/E <sub>2</sub> 102; placebo 111) ABPM sub-study 43 (DRSP/E <sub>2</sub> 23; placebo 20)	12wk	Clinic BP and 24h BP	DRSP/E <sub>2</sub> : SBP -14.1*, DBP -7.9* (clinic); SBP -8.5*, DBP -4.2 (ABPM) Placebo: SBP -7.1, DBP -4.3 (clinic); SBP -1.8, DBP -1.6 (ABPM)	No significant changes in plasma potassium or rates of hyperkalaemia <sup>a</sup>
<b>White et al.<sup>[60]</sup> (2006)</b>							
Randomised, double-blind, placebo- and estradiol-controlled, dose ranging, multicentre	DRSP/E <sub>2</sub> (3, 2 or 1mg of DRSP with 1mg E <sub>2</sub> ), E <sub>2</sub> alone or placebo	Postmenopausal women with untreated stage 1 or 2 hypertension	750 (741 analysed) [DRSP 3mg/E <sub>2</sub> 149; DRSP 2mg/E <sub>2</sub> 148; DRSP 1mg/E <sub>2</sub> 149; E <sub>2</sub> alone 149; placebo 146]	8wk	Clinic BP, 24h ABPM (SBP)	DRSP 3mg: SBP -13.8* (clinic); SBP -6.1* (ABPM) DRSP 2mg: SBP -12.1* (clinic); SBP -4.7* (ABPM) DRSP 1mg: SBP -9.8 (clinic); SBP -2.2 (ABPM) E <sub>2</sub> : SBP -7.6 (clinic); SBP -1.0 (ABPM) Placebo: SBP -8.7 (clinic); SBP -1.2 (ABPM)	Reduction in LDL-C in all active treatment groups; increase in aldosterone in DRSP 3 and 2mg groups
<b>Preston et al.<sup>[51]</sup> (2007)</b>							
Randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre	DRSP/E <sub>2</sub> (3mg/1mg) or placebo	Postmenopausal women with stage 1 hypertension on HCTZ 25mg	36 (crossover)	4wk	24h BP	DRSP/E <sub>2</sub> : SBP -7.6*, DBP -4.9* Placebo: SBP -0.4, DBP -0.4	Potassium-sparing effect of 0.2 mmol/L vs placebo

a Hyperkalaemia defined as any plasma potassium >5.5 mmol/L.

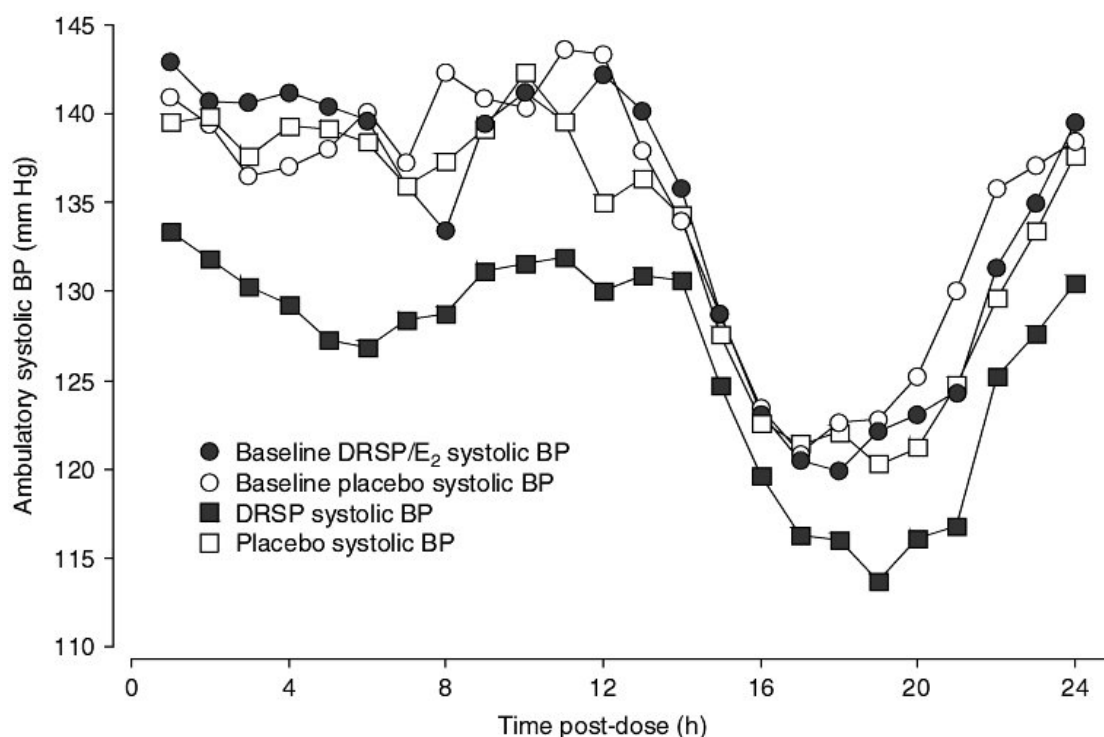
ABPM = ambulatory BP monitoring; BP = blood pressure; DBP = diastolic BP; E<sub>2</sub> = 17 $\beta$ -estradiol; HCTZ = hydrochlorothiazide; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; SBP = systolic BP; \* indicates significant change vs baseline.

Preston et al. 探討 24 位以 enalapril 治療的高血壓更年期女性中，drospirenone/17 $\beta$ - estradiol 與安慰劑的加成作用。服用 drospirenone/17 $\beta$ -estradiol 24 小時平均血壓明顯降低(SBP-9+5mmHg；p=0.014 和 DBP-5+4mmHg；p=0.007)，然而安慰劑組則沒有明顯變化。

在一項多中心試驗，以(n=230)更年期高血壓女性服用 drospirenone，其中 82 人有 TypeII 糖尿病，另 184 人則不具糖尿病，且以 ACEI 或 ARBs 穩定劑量治療。參予試驗者服用 drospirenone 3mg/17 $\beta$ -estradiol 1mg 或安慰劑 4 週，前者血壓降低 8.6/5.8mmHg，後者降低 3.7/2.9mmHg，其中不具糖尿病者曾給予 5 天高劑量 ibuprofen，藉由降低腎血流而加強誘導高血鉀的發生。但 2 組病患發生高血鉀的比例並無差異性。

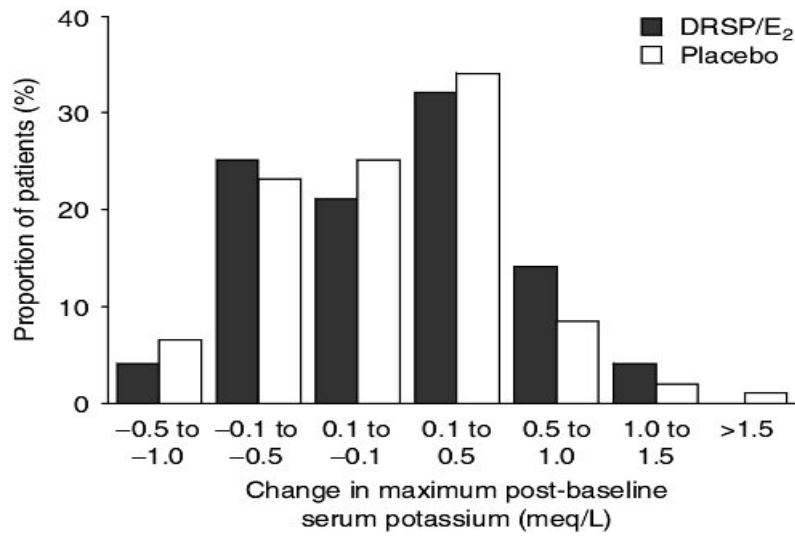
在一為期 12 週之多中心、隨機試驗中，評估 213 位更年期高血壓女性以 drospirenone 3mg/17 $\beta$ -estradiol 1mg 治療的降血壓效果，臨床上血壓及 24 小時自動血壓監測器同時進行。如表二所示，以 drospirenone 3mg/17 $\beta$ -estradiol 1mg 治療者，臨床上血壓與對照組相比有明顯的降低 (-14.1/-7.9mmHg vs-7.1/-4.3mmHg； $p<0.0001$ )。在 24 小時自動血壓監測中也發現，平均 24 小時的血壓降低值在治療組為 8.5 / 4.2 mmHg，在對照組為 1.8/1.6 mmHg( $P=0.002$ ， $P=0.07$ )。(圖 2)為 Drospirenone/17 $\beta$ -estradiol 與安慰劑在更年期高血壓女性經 24 小時自動血壓監測圖，圖中服用 Drospirenone/17 $\beta$ -estradiol 者血壓明顯降低。此外在一項血清鉀離子的臨床試驗中顯示 drospirenone/17 $\beta$ -estradiol 與安慰劑比較，兩者對血清鉀離子濃度的影響沒有明顯差異(圖 3)。另一重要多中心試驗為未接受治療更年期高血壓 1、2 期女性，隨機服用不同劑量 (3, 2, 1mg) drospirenone / 17 $\beta$ -estradiol 或安慰劑。與安慰劑相較之下，2、3mg drospirenone 對血壓降低效果較大(圖 4)。所有試驗中總膽固醇和低密度脂蛋白有降低效果，但是三酸甘油酯則無。

(圖 2) Drospirenone/17 $\beta$ -estradiol 與安慰劑在更年期高血壓女性經 24 小時自動血壓監測圖

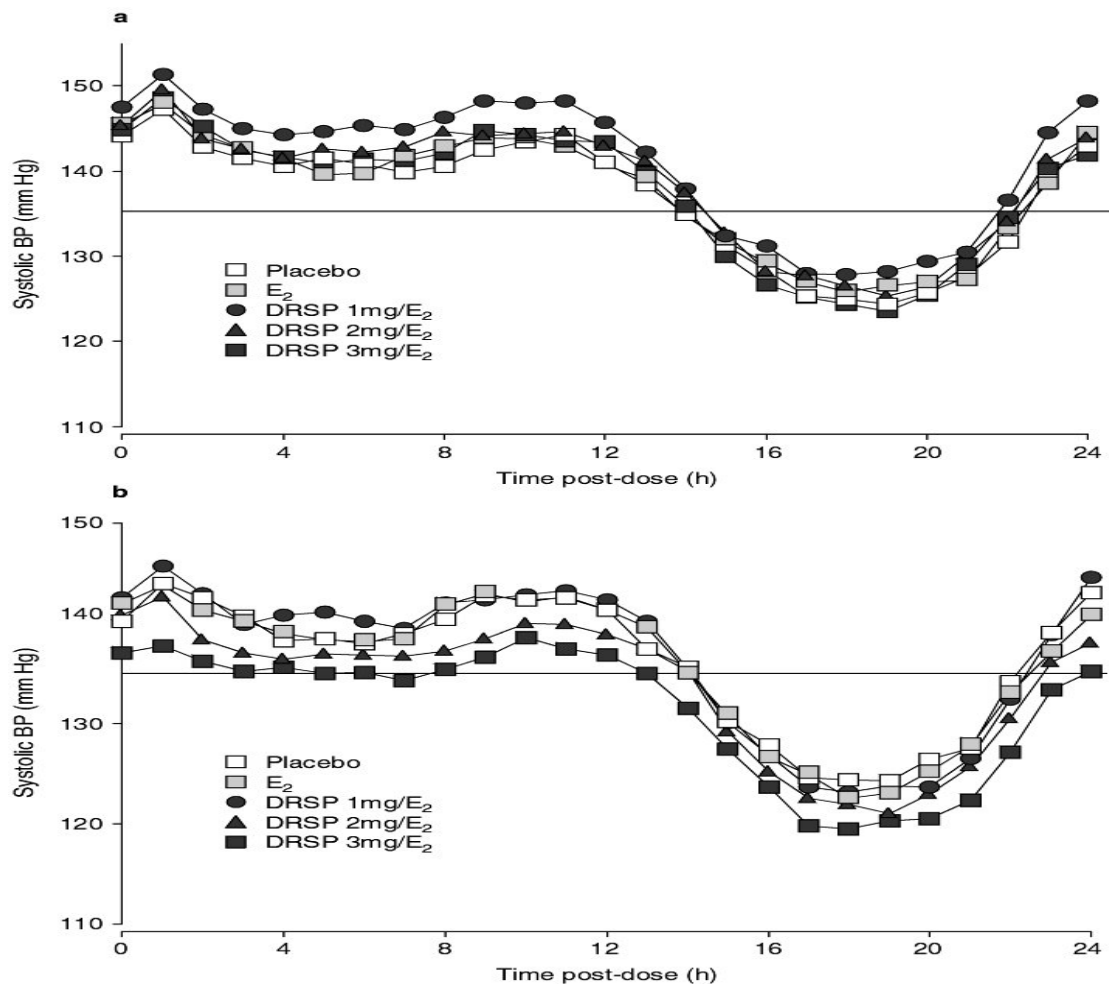




(圖 3)為 drospirenone/17β-estradiol 與安慰劑血清鉀離子濃度變化關係圖



(圖 4) 為 三種劑量的 drospirenone/17β-estradiol 與安慰劑及 estrogen 對更年期女性血壓變化關係 a. at baseline b. following treatment



關於 drospirenone/17β-estradiol 和鉀離子的關係，Preston et al.以單一試驗中

心、雙盲、隨機、安慰劑對照試驗，以 36 位每天服用 hydrochlorothiazide 25mg 治療高血壓第一期之更年期女性做測試，結果顯示 drospirenone/17 $\beta$ -estradiol 有保鉀的作用。

各項資料顯示 drospirenone/17 $\beta$ -estradiol 對於未接受治療之高血壓患者有降壓作用，而對已接受 ACEI、ARBs 或 thiazide 利尿劑者，則有加乘作用。Drospirenone 最低有效降壓劑量為 2mg。Drospirenone 併服 ACEI，在正常腎功能女性血鉀沒有明顯上升之發現。但對於心血管作用的影響則沒有長期的試驗資料。

#### 5.4 安全性和耐受性

關於腎功能不良、服用 RAAS 抑制劑患者併用 drospirenone 相關高血鉀的問題。Schurmann et al. 探討中度腎功能不良和正常腎功能者，服用 drospirenone 3mg/day 之血鉀濃度變化，研究顯示二者沒有差異性。腎功能不良者和正常腎功能者二組達穩定狀態之藥動學相似。Preston et al. 以短期試驗高危險性患者(糖尿病、服用 ACEI、利尿劑、NSAIDs)服用 drospirenone 3mg/day，結果顯示劑量和高血鉀沒有相對應關係。因此對於高血壓、糖尿病、輕至中度腎功能不良者，0.5~3mg drospirenone/天為安全可接受的範圍，但須監測後續的血鉀濃度。

Warming et al. 表示 drospirenone/17 $\beta$ -estradiol 對骨密度有正向的作用，對於子宮內膜有保護作用及基於和天然 progesterone 相似，其 antimineralocorticoid 活性可使體重獲得控制。

## 6 . 結論

血壓的升高與更年期有關，血壓的控制對於更年期婦女發生中風和心血管疾病的機率佔有重要的臨床意義。傳統荷爾蒙療法會導致鈉鹽滯留造成高血壓，drospirenone/17 $\beta$ -estradiol 具有 antimineralocorticoid 特性，臨床上對於更年期婦女具降低血壓的意義。Drospirenone 2mg 和 17 $\beta$ -estradiol 1mg 在臨床上具有顯著的降壓效果，drospirenone 可使鈉鹽排除及控制體重的特性使其服藥耐受性較傳統荷爾蒙佳。使用 drospirenone 3mg 臨床上對於鉀鹽濃度的提高沒有顯著的變化，主要是控制脂質代謝上具有意義。總結 drospirenone 是一種獨特的 progestogen，比起傳統荷爾蒙療法，drospirenone 對於高血壓更年期婦女具有降低血壓的好處，並可減少因使用 estrogen/progestogen 治療而導致的心血管疾病發生率。

## 7 . 本文內容摘譯自以下文獻

Mallareddy M. Hanes V. White WB. Drospirenone, a new progestogen, for postmenopausal women with hypertension. *Drugs & Aging*. 24(6):453-66, 2007.