

***Общая характеристика  
оральных гормональных  
контрацептивов***

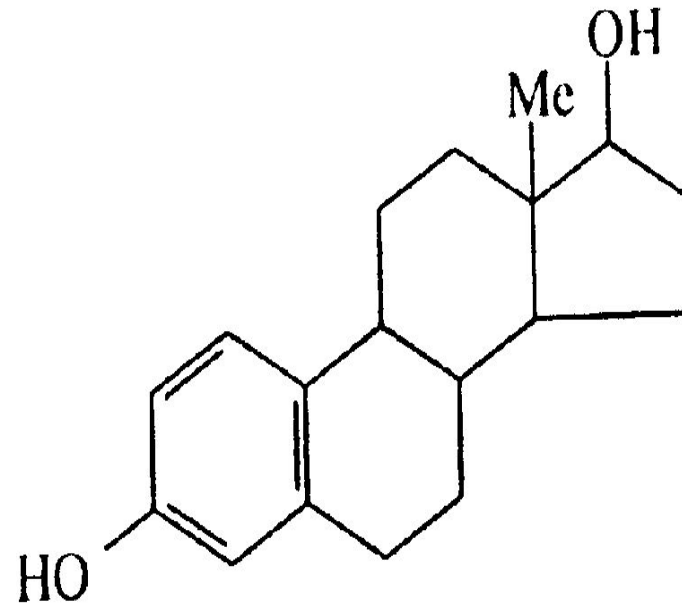
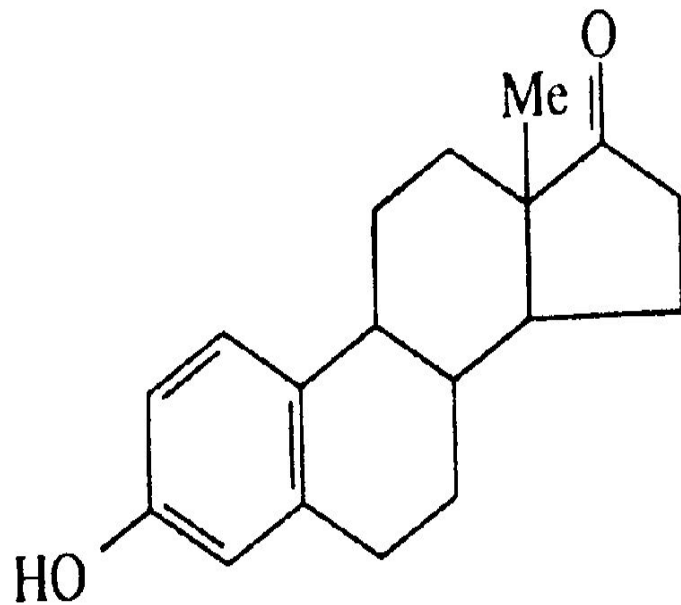
Медицинская статистика свидетельствует, что в мире каждый год умирает полмиллиона женщин по причинам, связанных с беременностью и большая половина таких беременностей – нежелательные. Поэтому регуляция рождаемости с использованием контрацептивных препаратов является важным резервом сбережения здоровья матери и ребенка.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

## ● 1. Природные эстрогены:

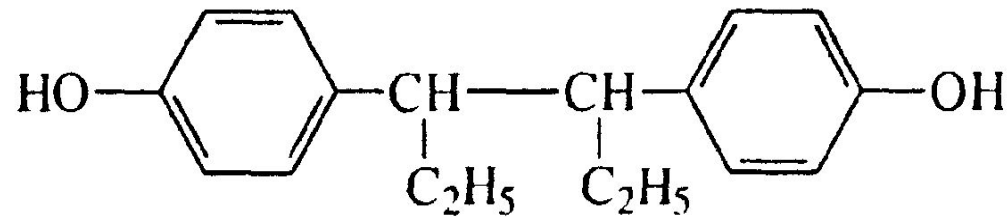
● *Эстрон*

*Эстрадиол*

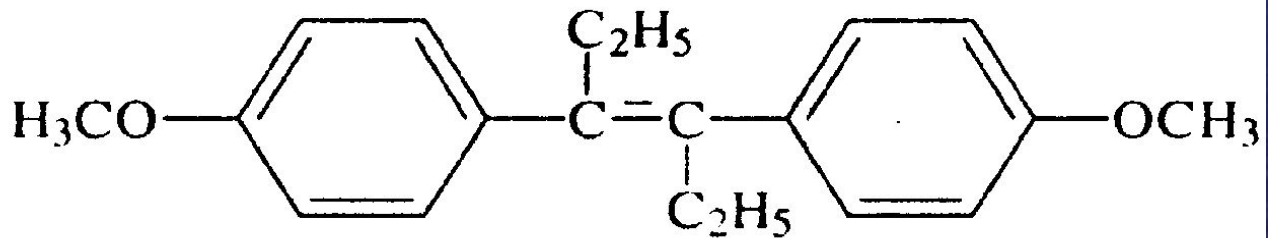


# КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

## 2. Синтетические эстрогены нестероидной структуры:



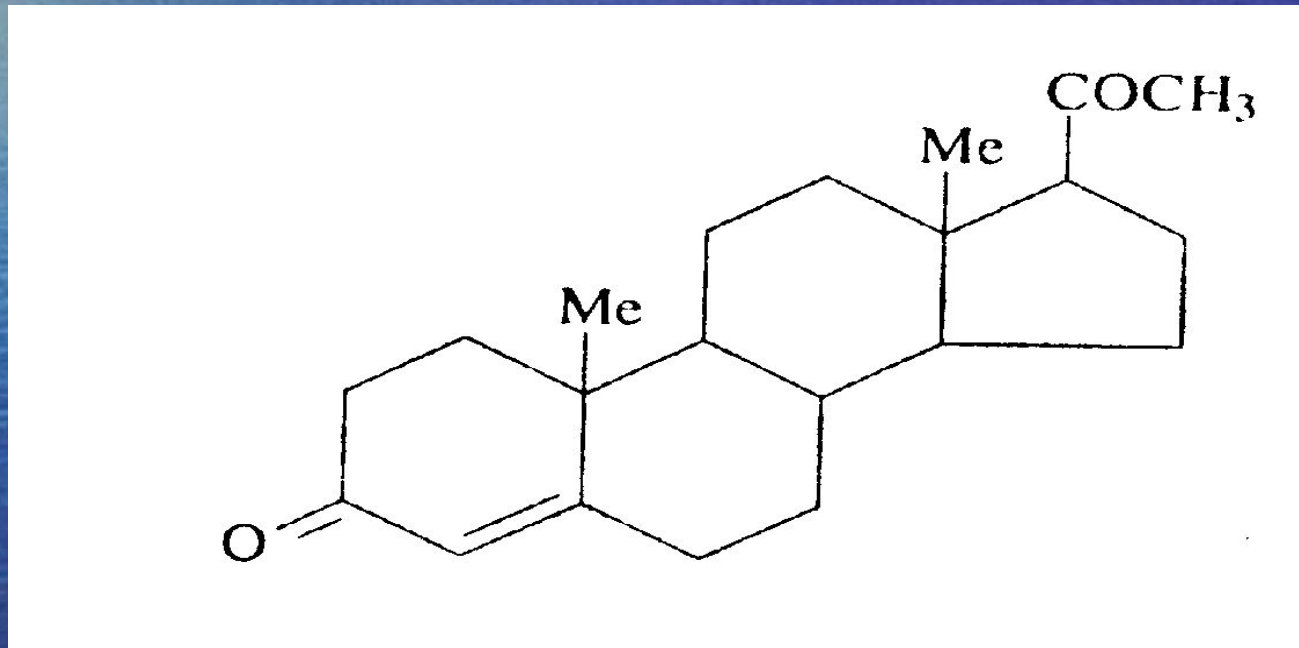
*3,4-Ди-(*p*-оксифенил)-гексан Синестрол*



*Транс-3,4-ди-(*p*-метоксифенил)-гексен-3 Диместрол*

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

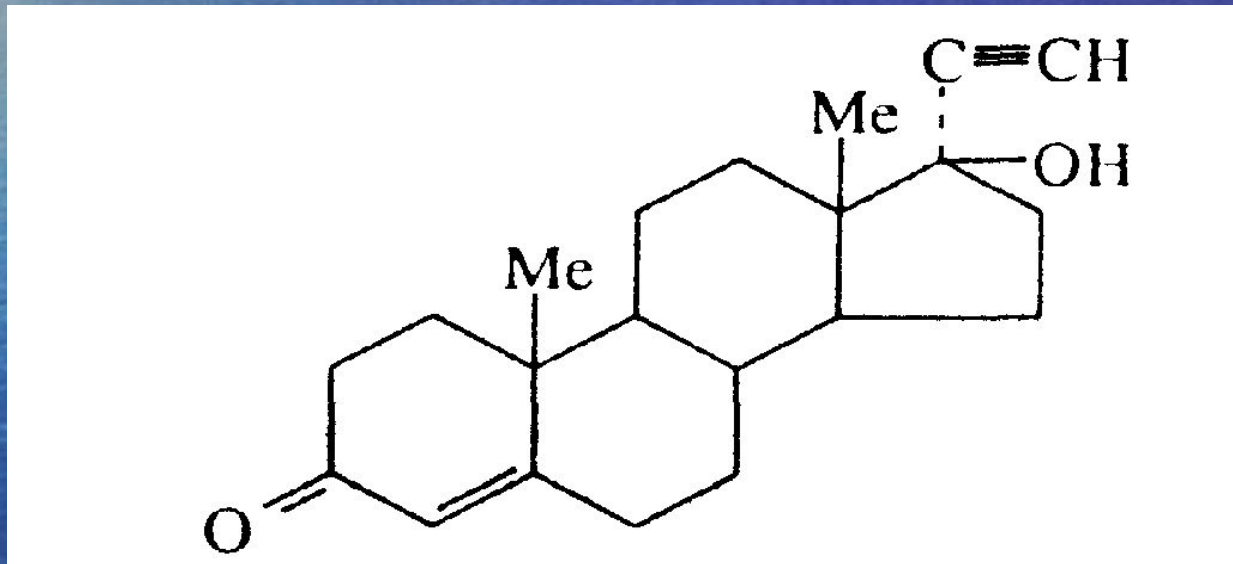
## 3. Гормоны беременности:



*Прегнан-4-дион-3,20*

*Прогестерон*

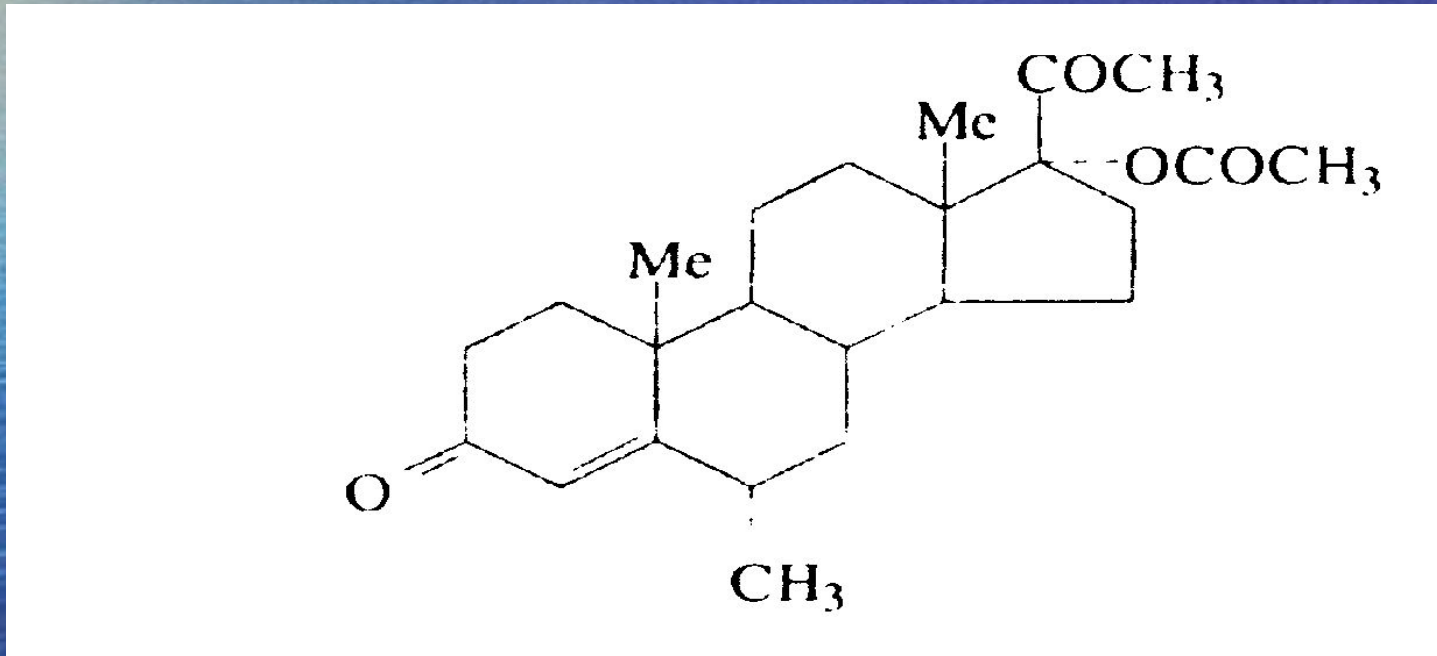
# КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ



17В-Окси-17а-прегнен-4-он-3-ин-20  
Прегнин

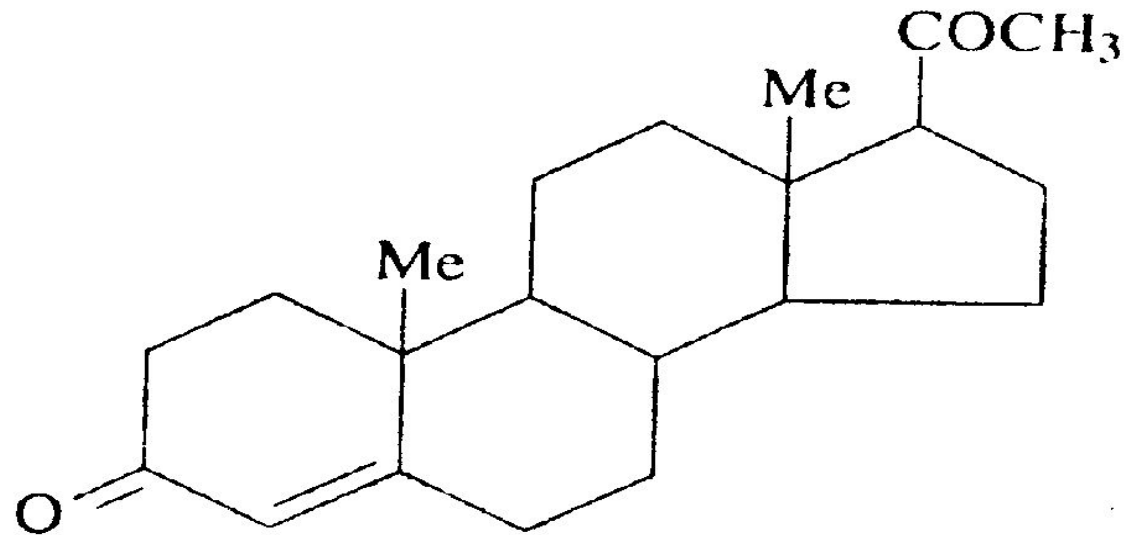
# КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

## 4. Гестагены:



17α-ацетокси-6α-метил-4-прегннен-3,20-дион  
Медроксипрогестеронацетат

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

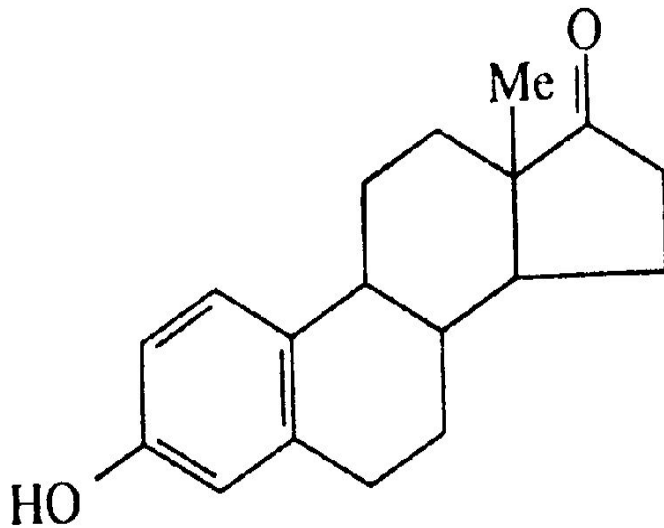


*Прегнен-4-дион-3,20*  
*Прогестерон*

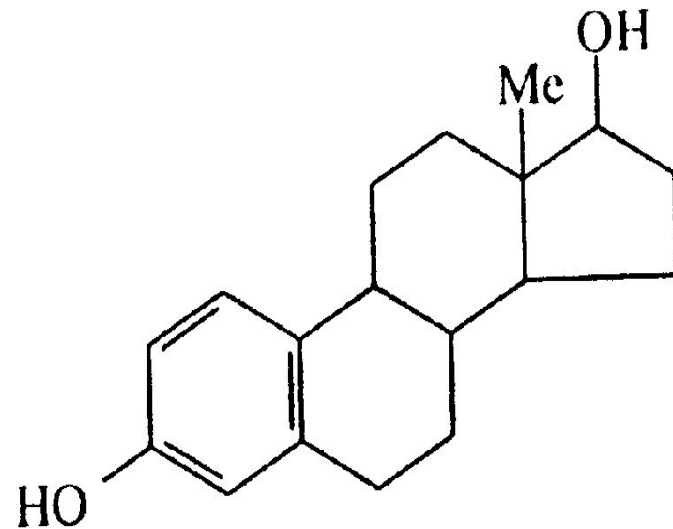


# ЭСТРОГЕНЫ

Женские половые гормоны называют эстрогенами (от греческого «эстус» - менструация и «геннао» - родить). Эти гормоны вырабатываются в яичниках в дозревающих фолликулах и берут участие в менструации. Они необходимы для формирования женского пола и вторичных половых признаков, а так же исполнения функции рождения детей.



Эстрон



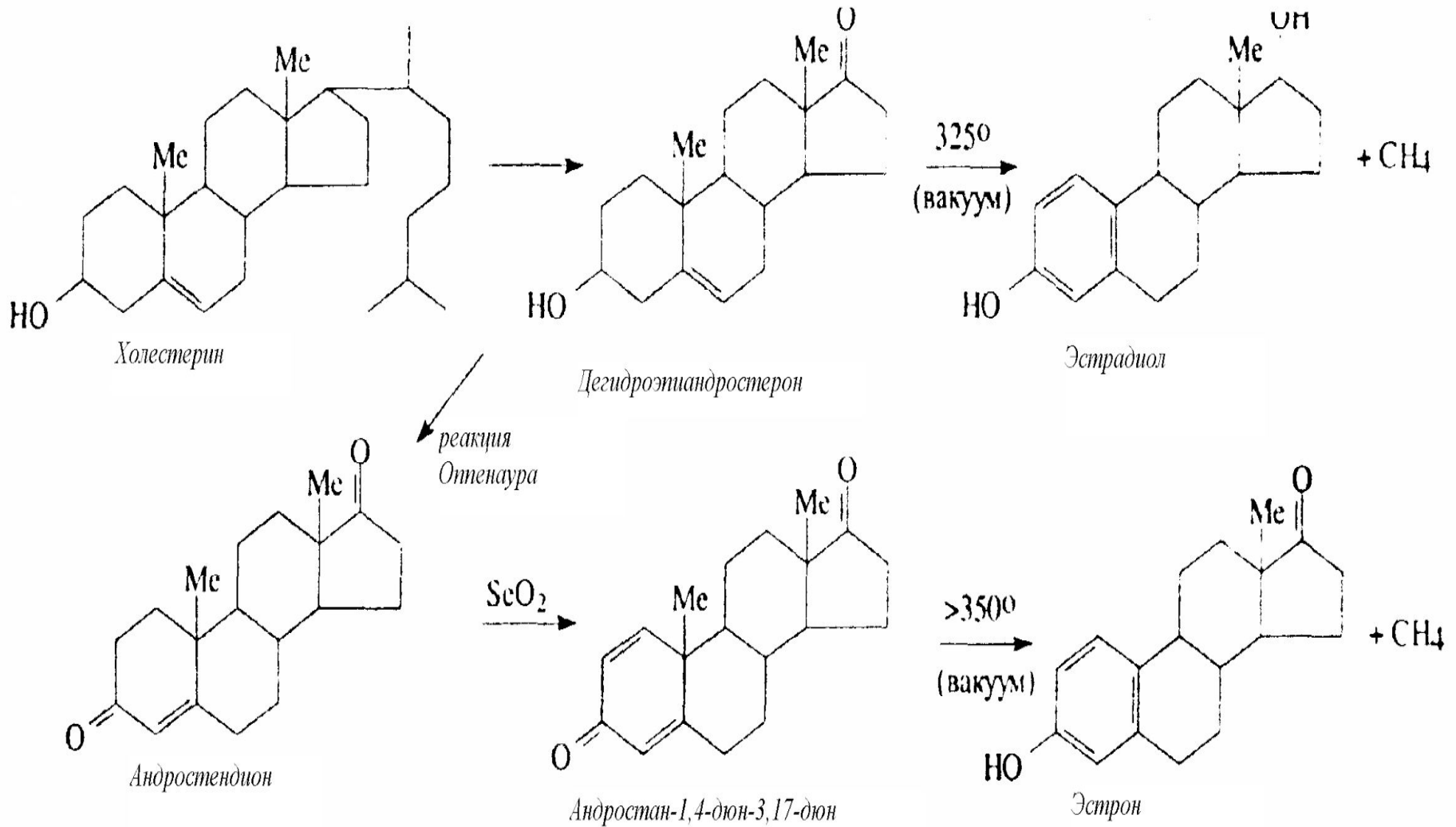
Эстрадиол

# ЭСТРОГЕНЫ

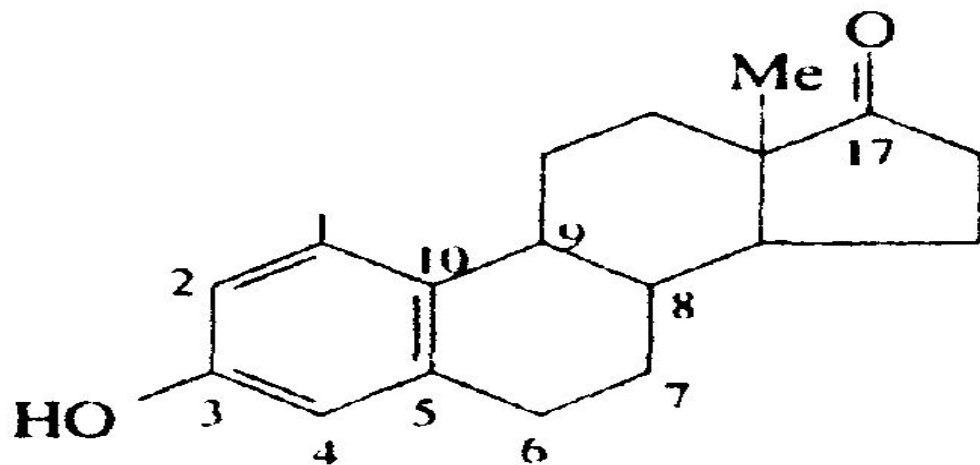
## ОСНОВНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЭСТРАГЕНОВ:

1. Производные эстрана;
2. Наличие трех двойных связей в положениях 1, 3, 5(10);
3. Группа -ОН (оксигруппа) в положении 3;
4. Группа -ОН или окси группа (=O) в положении 1;

# ЭСТРОГЕНЫ



Лекарственные средства которые применяются при половых дисфункциях **Ocstromim (Эстрон, син. Follicii/inum, Estrone, Estronum).**

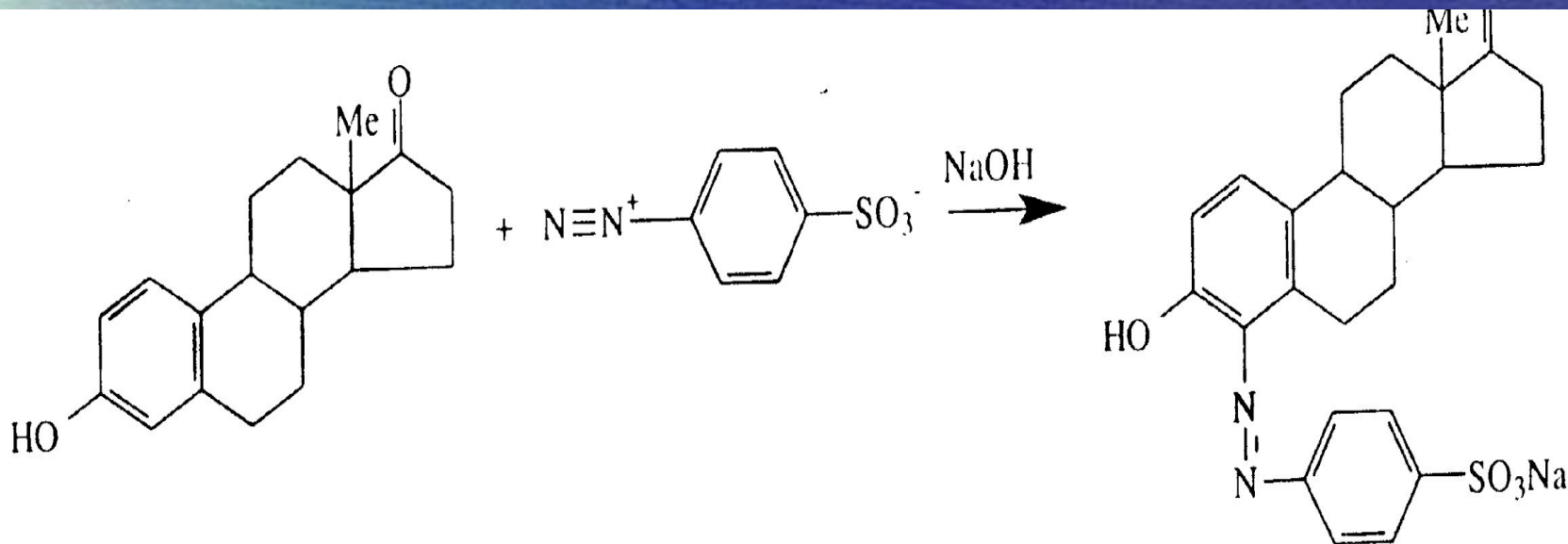


*3-Оксиэстратриен-1,3,5(10)-он-17*

Белый кристаллический порошок с температурой плавления 254-259 °С, нерастворимый в воде, растворимый в 400 ч. этанола, в 200 ч. ацетона, в маслах, хлороформе, бензоле и эфире;  $[\alpha]_D$  – от +156° до +161 ° (1 % раствор в диоксанте).

## Реакции идентификации:

На стероидную систему проводят реакцию Боскотта - через 1 мин. появляется зеленая флюоресценция; при взаимодействии с диазореактивом наблюдают образование азокрасителя (реакция на фенольную группу):



## Реакции идентификации:

3) при взаимодействии с гидросиламином гидрохлоридом образуется осадок оксима (з тем. плавления 228—233 °С);

4) при действии  $C_6H_5COCl$  эстерифицируется фенольная группа и полученный эстер имеет температуру плавления 220°С;

5)раствор эстрона в концентрированной  $H_2SO_4$  имеет золотисто-желтое окрашивание с интенсивной зеленой флюоресценцией.

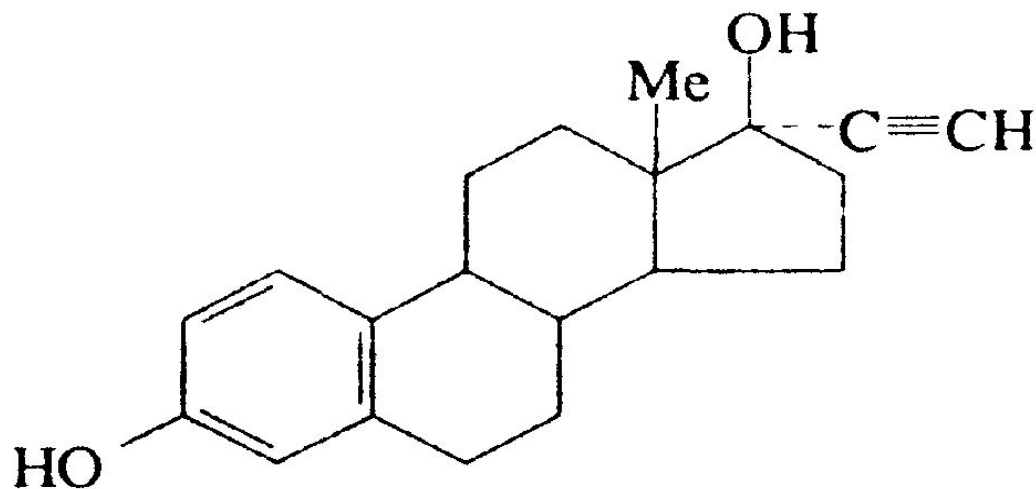
Активность эстрона определяют биологически (вызывание менструации) на кастрированных самках мышей и крыс. В 1 мг содержится 10000 ЕД.

## *Количественное определение*

- *Количественное определение* можно проводить поляриметрическим методом в диоксанте или калориметрически с использованием *n*-дiazобензосульфокислоты.
- Вводят эстрон в внутримышечно в виде масляных растворах при недостаточности функции яичников бесплодии, недоразвитии матки, при перенашивании беременности, при хирургическом удалении яичников.
- Выпускают в ампулах по 1 мл 0,05 % или 0,1 % раствор в масле. Хранят по списку Б.

# *Aethinyloestradiolum* **Этинилэстрадиол**

*Aethinyloestradiolum* (Этинилэстрадиол, син. *Athinylostradiol, Estrolan-Ethinoral, Ethinytestradiol, Microfollin, Oestralyn, Ostral, Perovex* и др.).



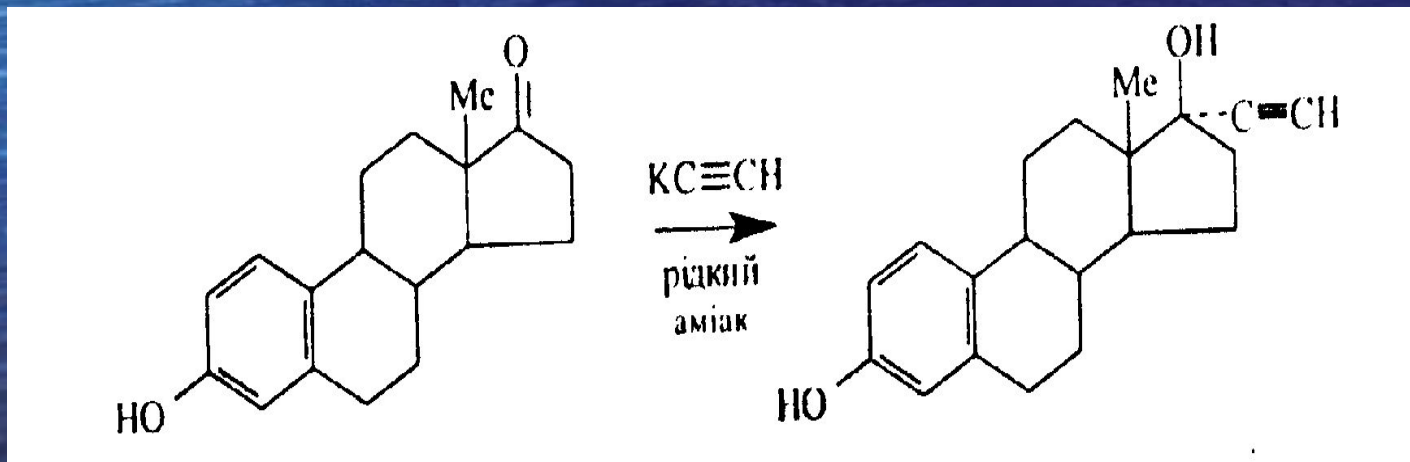
17α-Этинил-3β,17β-диоксиэстратриен-1,3,5(10).



## Физико-химические свойства:

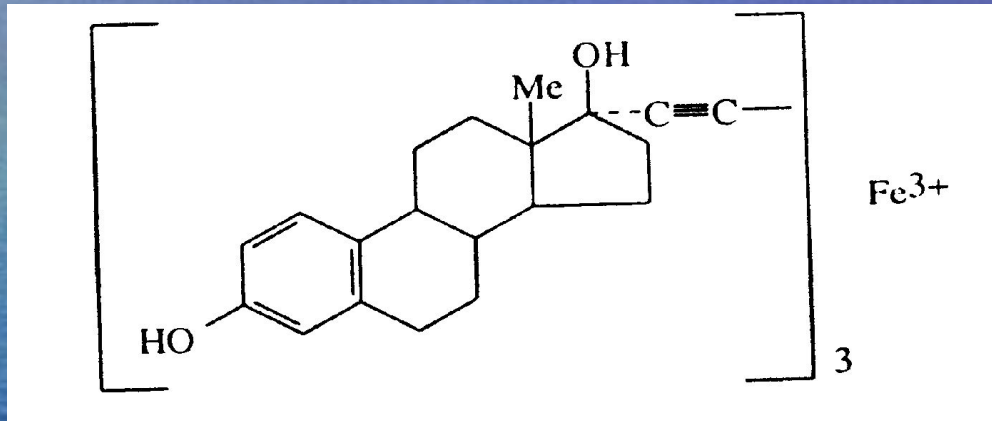
- Белый кристаллический порошок с температурой плавления 146°C или 182-186 °C (полиморфизм), нерастворимый в воде, хорошо растворимый в этаноле;  $[\alpha]_D$  - от 0° до +3° (1 % раствор в диоксанте).

Синтезирует взаимодействием эстрона с калием ацетиленидом в жидком аммиаке:



## Реакции идентификации:

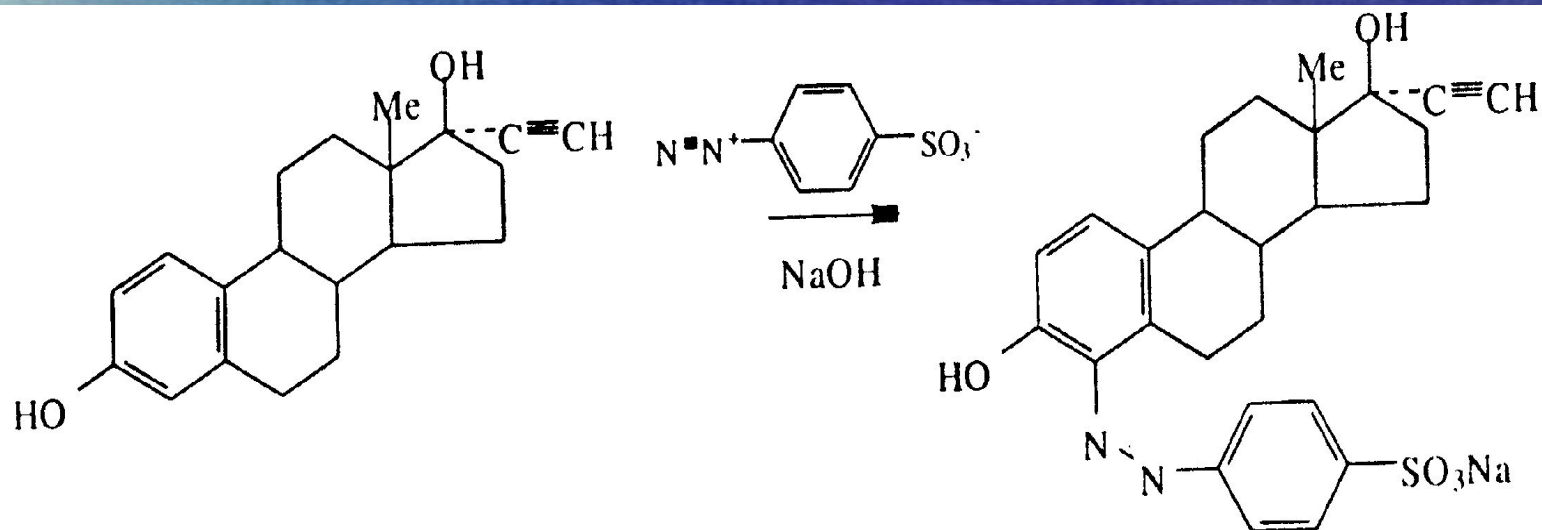
- 1) для определения этильной группы этинилэстрадиол растворяют в  $H_2SO_4$  и добавляют раствор  $FeNH_4(SO_4)_2$  – выпадает осадок красно-бурого цвета; после разбавления водой оранжево-красный осадок:



- 2) при реакции Боскотта образуется оранжевая флюоресценция, в 50-100 раз больше, чем флюоресценция эстрогена;
- 3) при взаимодействии с бензоилхлоридом образуется этинилэстрадиол – 3 – бензоат с температурой плавления  $199-202^\circ C$ ;
- 4) при действии концентрированной сульфатной кислоты образуется оранжево-красное окрашивание с желто-зеленой флюоресценцией.

## Количественное определение

- Проводят спектрофотометрически при длине волны 281нм (индивидуальное вещество) или фотоколориметрически (в таблетках), используя реакцию образования азокрасителя:

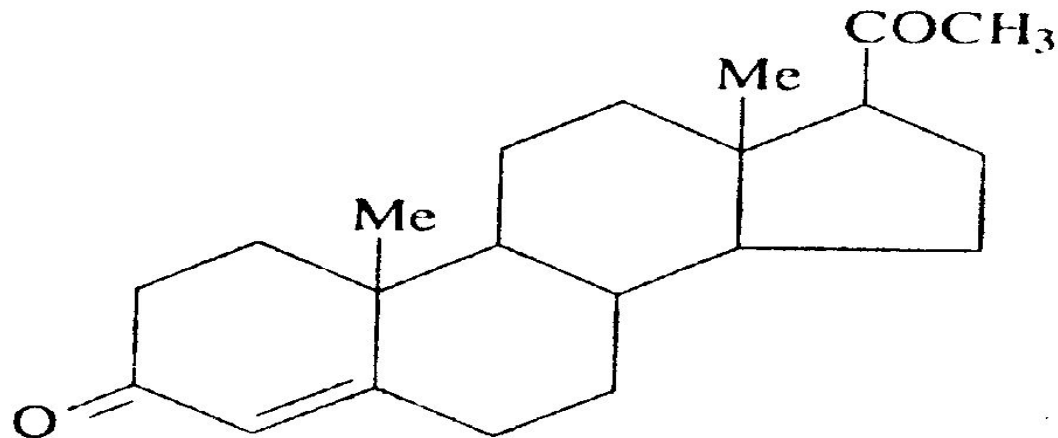


## Применение

- Применяют этинилэстрадиол при гипогонадизме (первичная аменоррея и недоразвитие матки), гипофункции яичников и вторичной аменорее по 0,05-0,1 мг; для устранения нервно-сосудистых расстройств при эстрогенной недостаточности принимают по 0,01-0,02 мг в день; при лечении рака предстательной железы и молочной железы у женщин, старше 60 лет -до 3 мг.
- Выпускают в таблетках по 0,01 и 0,05 мг.
- Хранят по списку Б в защищенном от света месте.

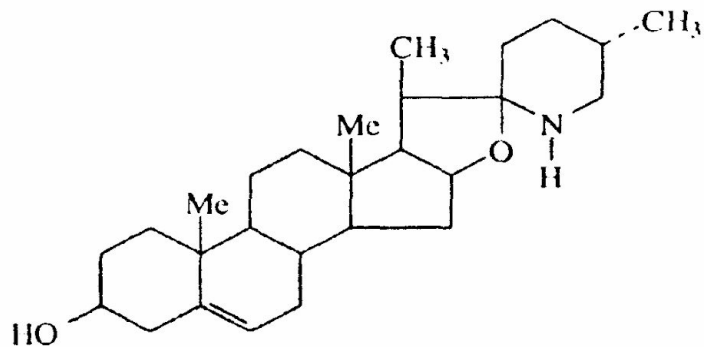
## ГЕСТАГЕНЫ

Женские половые гормоны гестагены вырабатываются в желтом теле яичников и относятся к производным прегнана. Прогестерон является их родоначальником. Progesteroniim (Прогестерон, син. Agolutin, Acrolittin, Gestone. Lucorten, Luteosterone, Progesterone, Syngestrone и др.).

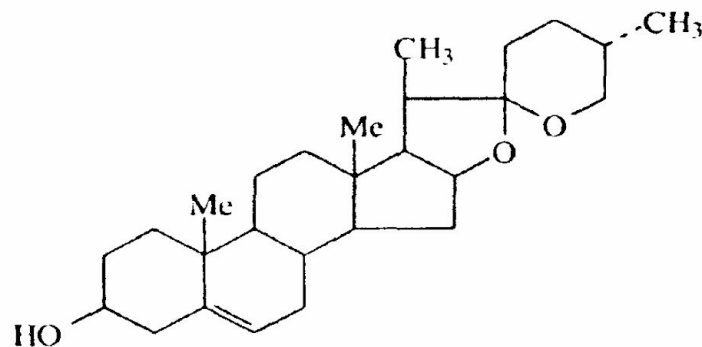


*Прегнан-4-дион-3,20.*

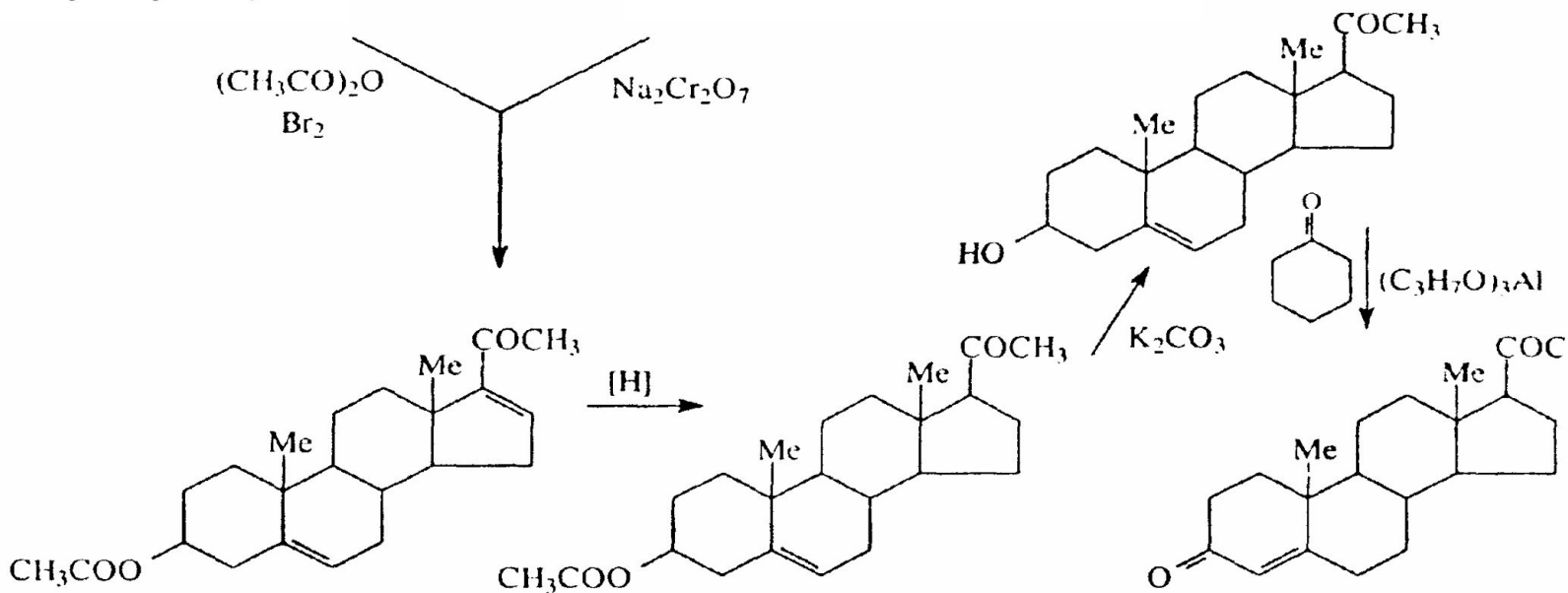
# СИНТЕЗ препарата



Соласодин  
(алкалоид с *Solanum*  
*basinatum* или *S. aviculare*:  
выход прогестерона 30%)



Диосгенин  
(санонин с разных растений семейства  
дioskорейных: выход прогестерона 60%)

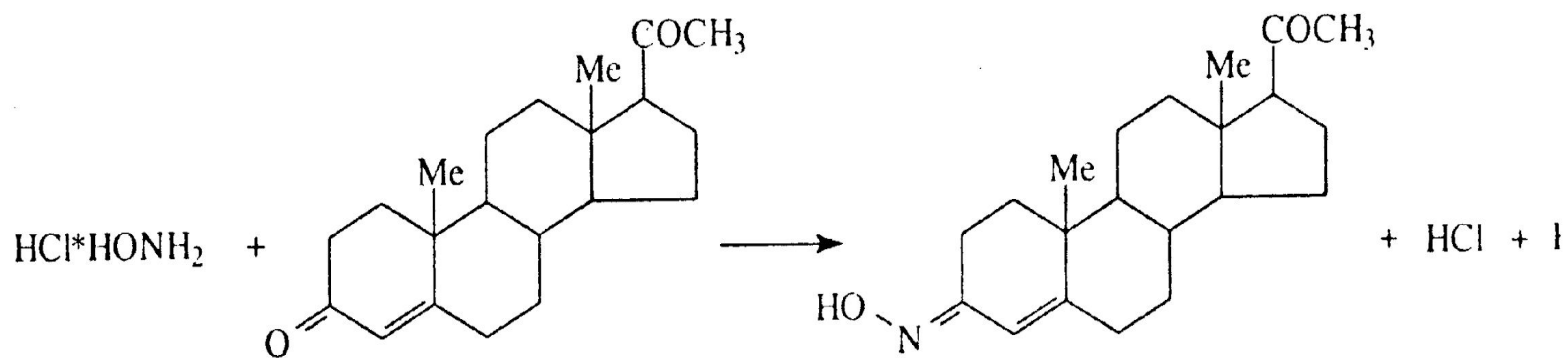


## **ФИЗИКО ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:**

- Прогестерон – белое кристаллическое вещество с температурой плавления 127-131°C, нерастворимое в воде, растворимое в растительных маслах, этаноле, хлороформе;  $[\alpha]_D$  - от + 190 +200° (0.5 % раствор в этаноле).

## РЕАКЦИИ ИДЕНТИФИКАЦИИ:

- при реакции Боскотта образуется голубая флюорэсценция;
- при нагревании прогестерона с  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  и  $\text{CH}_3\text{COONa}$  выпадает осадок оксима, идентифицируют по температуре плавления (270-275 °С). Реакция проходит по схеме:



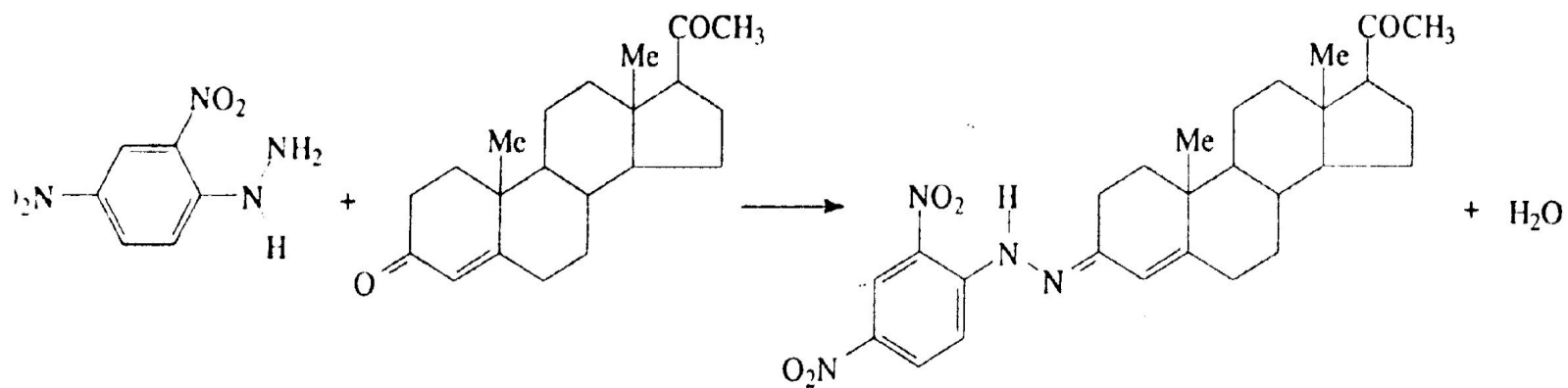


## **РЕАКЦИИ ИДЕНТИФИКАЦИИ:**

- двойную связь определяют взаимодействием раствора прогестерона в  $\text{CH}_3\text{COOH}$  с бромной водой или с растворителем  $\text{KMnO}_4$  (обесцвечивание);
- с концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  появляется желто-зеленое окрашивание с зеленой флюоресценцией.

## **КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ:**

- Количественное определение проводят гравиметрическим методом с использованием реакции получения 2,4-динитрофенилгидразона:



## Применение

- Применяют прогестерон при аменорее, маточных кровотечениях, бесплодии, недонашивании беременности, для профилактики и лечения угрожающих выкидышей, выкидышей, которые начинаются. Вводят по 5-25 мг внутримышечно. Не применяют при расстройствах функции печени, гепатите, раке молочной железы и половых органов, склонности к тромбозам.
- Выпускают в ампулах по 1 мл 1 % и 2,5 % масляные растворы для внутримышечного введения.
- Хранят по списку Б в темном месте.
- Синтетическим производным прогестерона является оксипрогестэронкапронат.

## ***Виды оральных контрацептивов:***

### Комбинированные:

- Однофазные (Логест, Марвелон, Овидон)
- Двухфазные (Антеовин)
- Трехфазные (Триквелар, Три-регол, Тринордиол)

### Однокомпонентные прогестиновые:

- (Континуин, микролют, Оврет)

## *Механизм действия:*

- Гормональные пероральные контрацептивные препараты по принципу обратной связи, подобно естественным половым гормонам, тормозят секрецию гонадотропинов гипофизом, а следовательно, развитие яйцеклеток в фолликулах и овуляцию. Препараты также вызывают изменения эндометрия, препятствующие имплантации яйцеклетки, воздействуют на физико-химические свойства слизи в шейке матки, делая ее более вязкой и непроходимой для спермы, замедляют скорость прохождения яйцеклетки по фаллопиевым трубам.

## *Преимущества ОК*

- Высокая эффективность при ежедневном приеме (0,1-8 беременностей на 100 женщин в течении 1-го года использования);
- Немедленный эффект;
- Не требуется специального гинекологического осмотра перед началом использования;
- Метод не связан с половым актом;
- Мало побочных эффектов;
- Метод удобен и легок в применении;
- Пациентка может сама прекратить прием;
- Срок применения низкодозированных оральных контрацептивов (35 мкг эстрогенов и менее) не ограничен;

## Недостатки ОК

- Требуется постоянное желание предохраняться от беременности ежедневный прием;
- После прекращения приема возможно некоторое задержка восстановления фертильности;
- Нарушение приема препарата существенно повышает риск развития беременности;
- При одновременном приеме некоторых лекарственных средств (например, противосудорожных, противотуберкулезных препаратов) возможно снижение эффективности контрацепции;
- Необходимо наличие возможности постоянного пополнения препарата;
- Возможны некоторая тошнота, головокружение, незначительная болезненность молочных желез, головные боли, незначительные мажущие выделения;
- Возможны кратковременные изменения психоэмоционального фона (настроение, либидо);
- Возможно незначительное изменение массы тела;
- В редких случаях возможны серьезные осложнения – инсульт, тромбы в легких и т.д.
- Данный метод контрацепции не защищает и не снижает риск развития забередевающих, передающихся половым путем

# Вывод

- Наиболее часто используемые гормональные контрацептивные препараты:

НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА	ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ, %
1. Постинор	25
2. Три-Регол	24
3. Ригевидон	13,5
4. Регулон	7,5
5. Новинет	5
6. Логест	2,5



# Вывод

- В мире использование ГОК для предупреждения нежелательной беременности составляет 55 – 60 млн. Выбор способа контрацепции в разных странах обуславливается разными факторами, такими как: планирование семьи, уровень образования населения, религиозное направление, а также отношение медицинского общества к этой проблеме.
- Среди опрошенных женщин были такие, которые использовали ГОК, а потом перестали их использовать (43% из них, кто раньше принимал такие препараты). Основными причинами, из-за которых женщины отказываются от дальнейшего приема ГОК, являются:
  - Побочные эффекты физиологического плана (межменструальные кровотечения);
  - Увеличение массы тела;
  - Боязнь не забеременеть после прекращения приема препарата;
  - Диспептические расстройства, увеличение молочных желез и боль в них, головная боль и др. побочные эффекты.
  - Финансово-экономический фактор, связанный сравнительно высокой ценой ГОК относительно других видов контрацепции.

# Вывод

- Большинство женщин (84% опрошенных) отметило, что информации, которую они получают о пероральных гормональных контрацептивах, им недостаточно. Таким образом, женщинам следует давать больше информации про преимущества такого метода контрацепции, так и про то, что прием современных низкодозированных ГОК вызывает минимум побочных эффектов, большая часть которых самостоятельно проходит на протяжении первых 3-х месяцев приема препарата.
- В настоящее время есть новая классификация гестагенов представленных тремя поколениями производных 19-нортестостерона:
  - 1- норэтинодрел;
  - 2- норэтистерон, этинодиола диацетат, левоноргестрел;
  - 3- дезогестрел, гестоден, норгестимат.