

***Общая характеристика
оральных гормональных
контрацептивов***

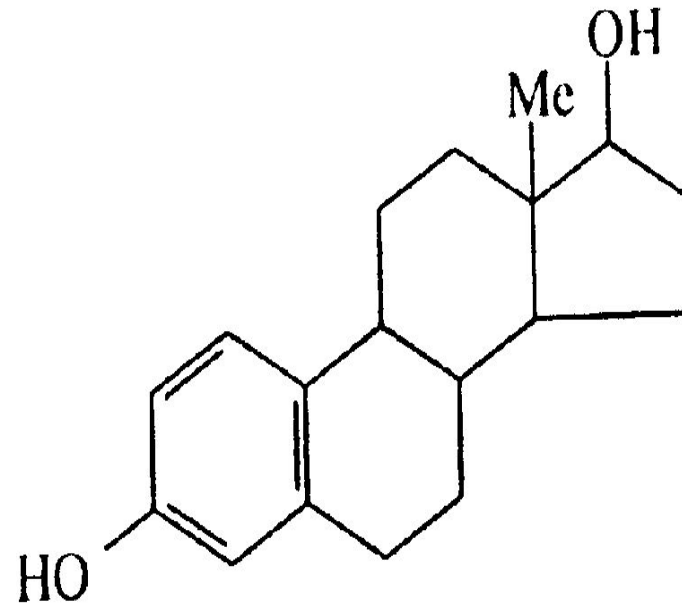
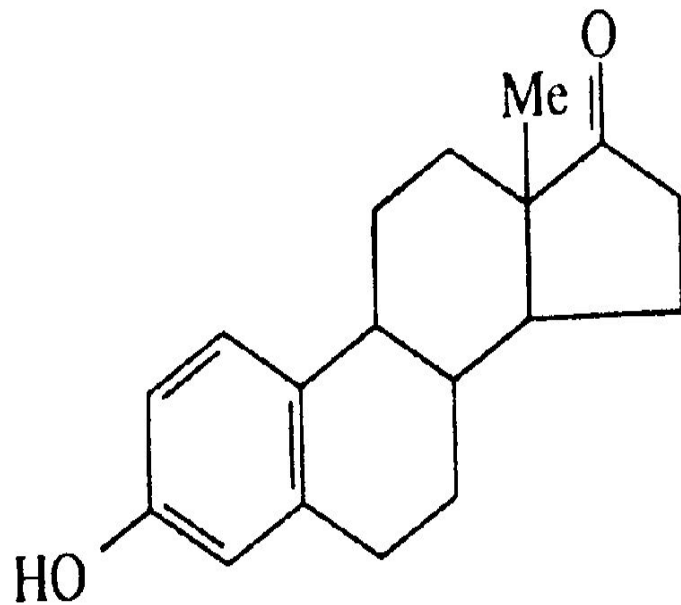
Медицинская статистика свидетельствует, что в мире каждый год умирает полмиллиона женщин по причинам, связанных с беременностью и большая половина таких беременностей – нежелательные. Поэтому регуляция рождаемости с использованием контрацептивных препаратов является важным резервом сбережения здоровья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

КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

• 1. Природные эстрогены:

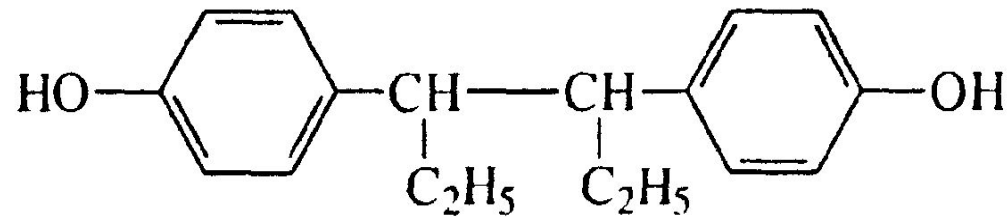
• *Эстрон*

Эстрадиол

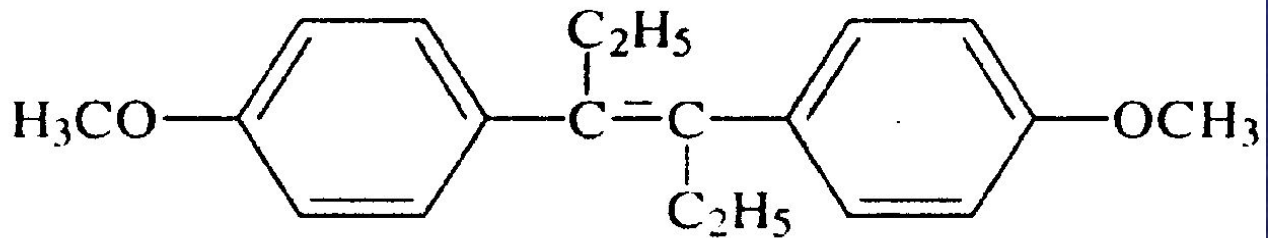


КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

2. Синтетические эстрогены нестероидной структуры:



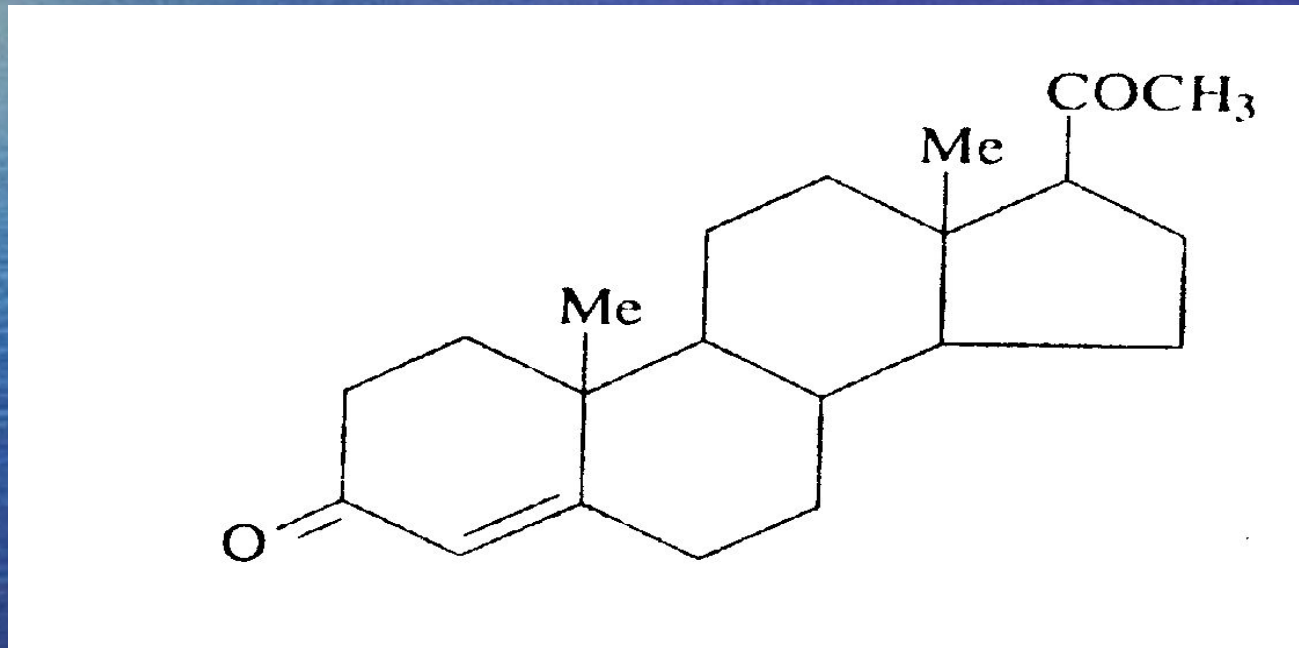
*3,4-Ди-(*n*-оксифенил)-гексан Синестрол*



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

КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

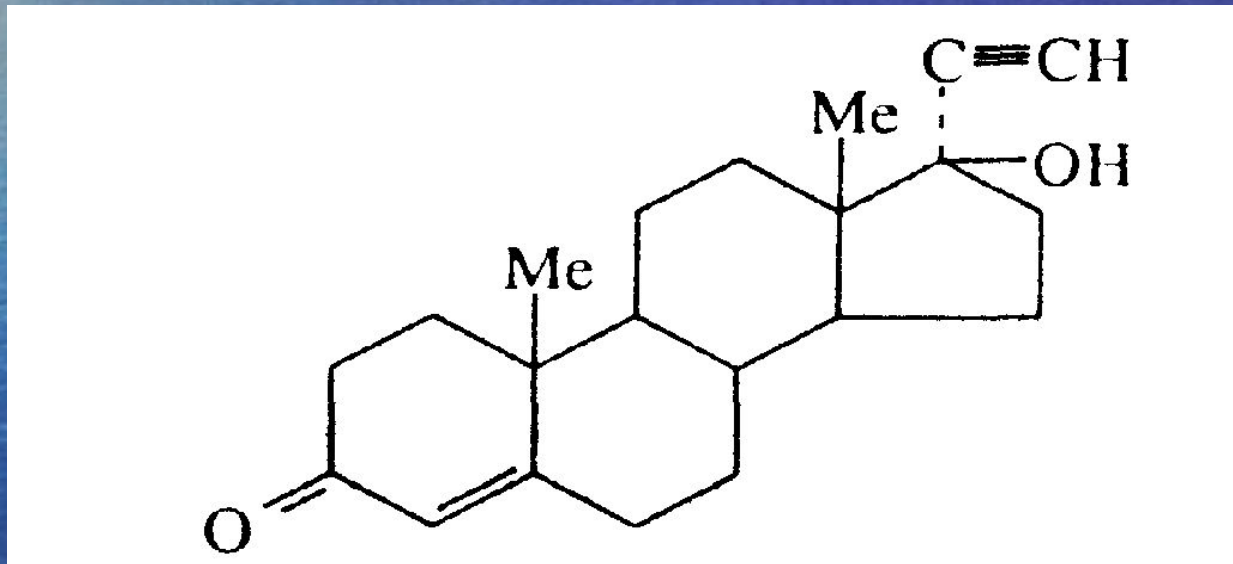
3. Гормоны беременности:



Прегнан-4-дион-3,20

Прогестерон

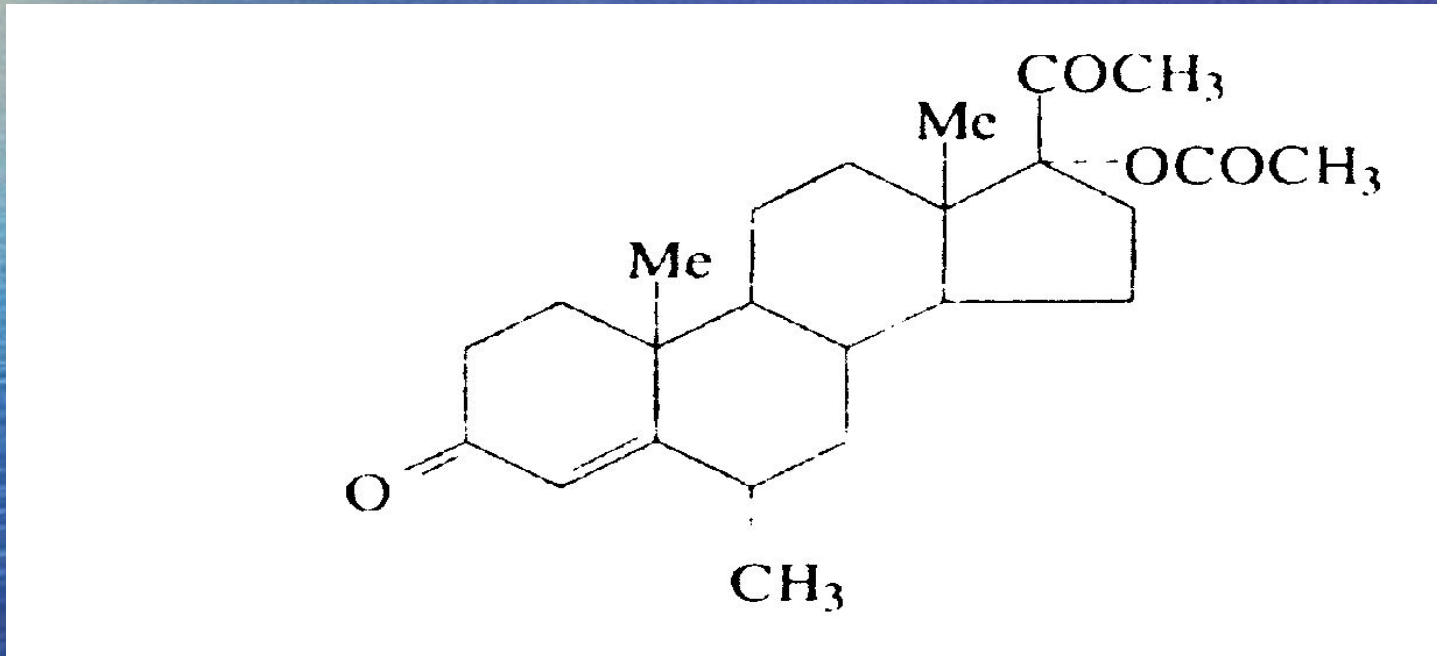
КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ



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

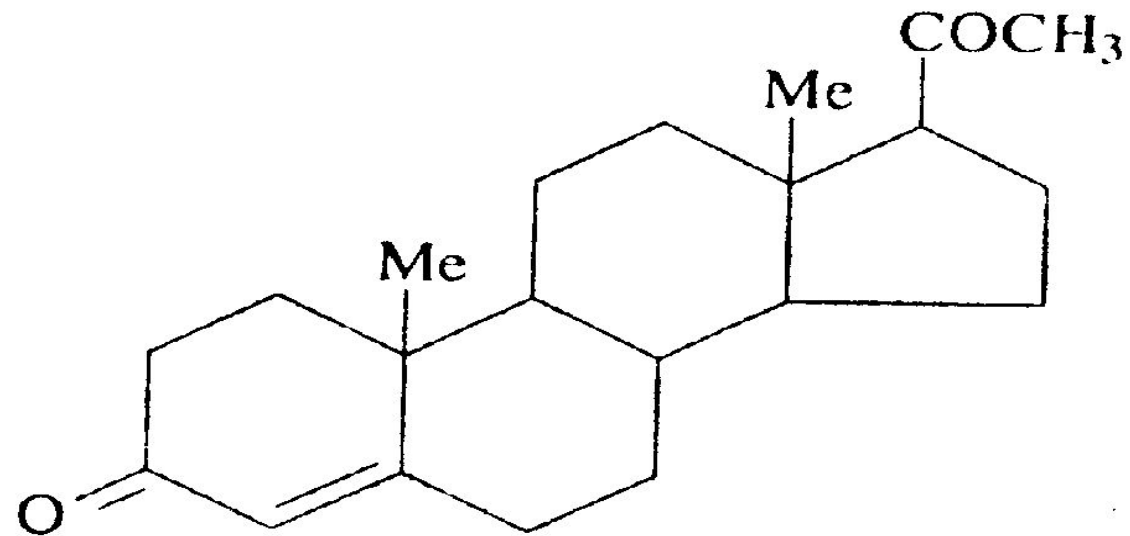
КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

4. Гестагены:



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

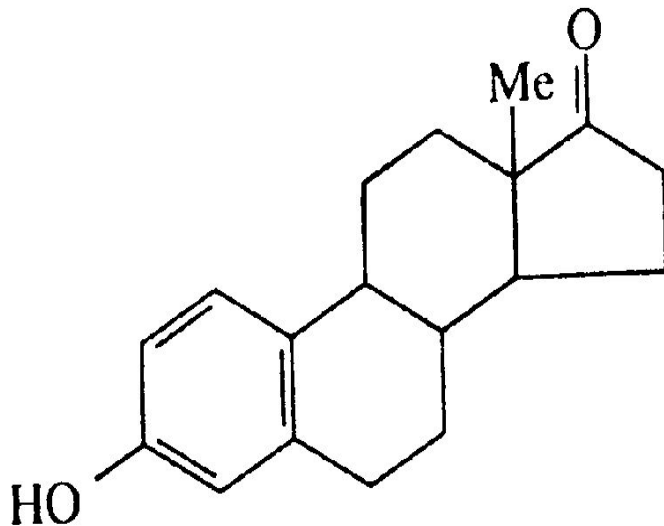
КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ



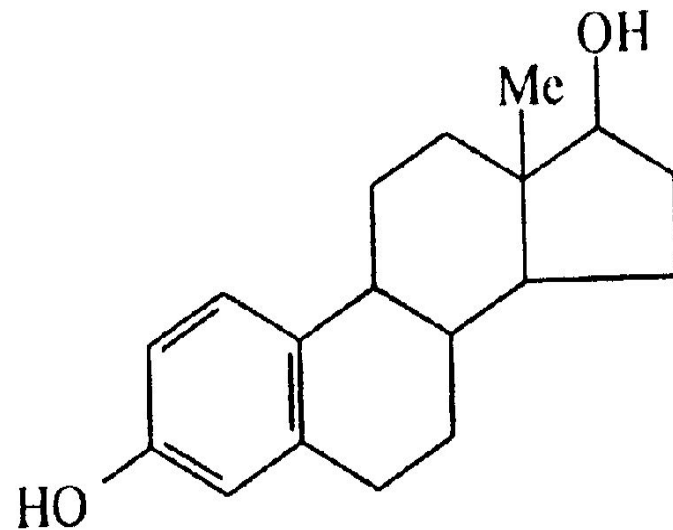
Прегнен-4-дион-3,20
Прогестерон

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



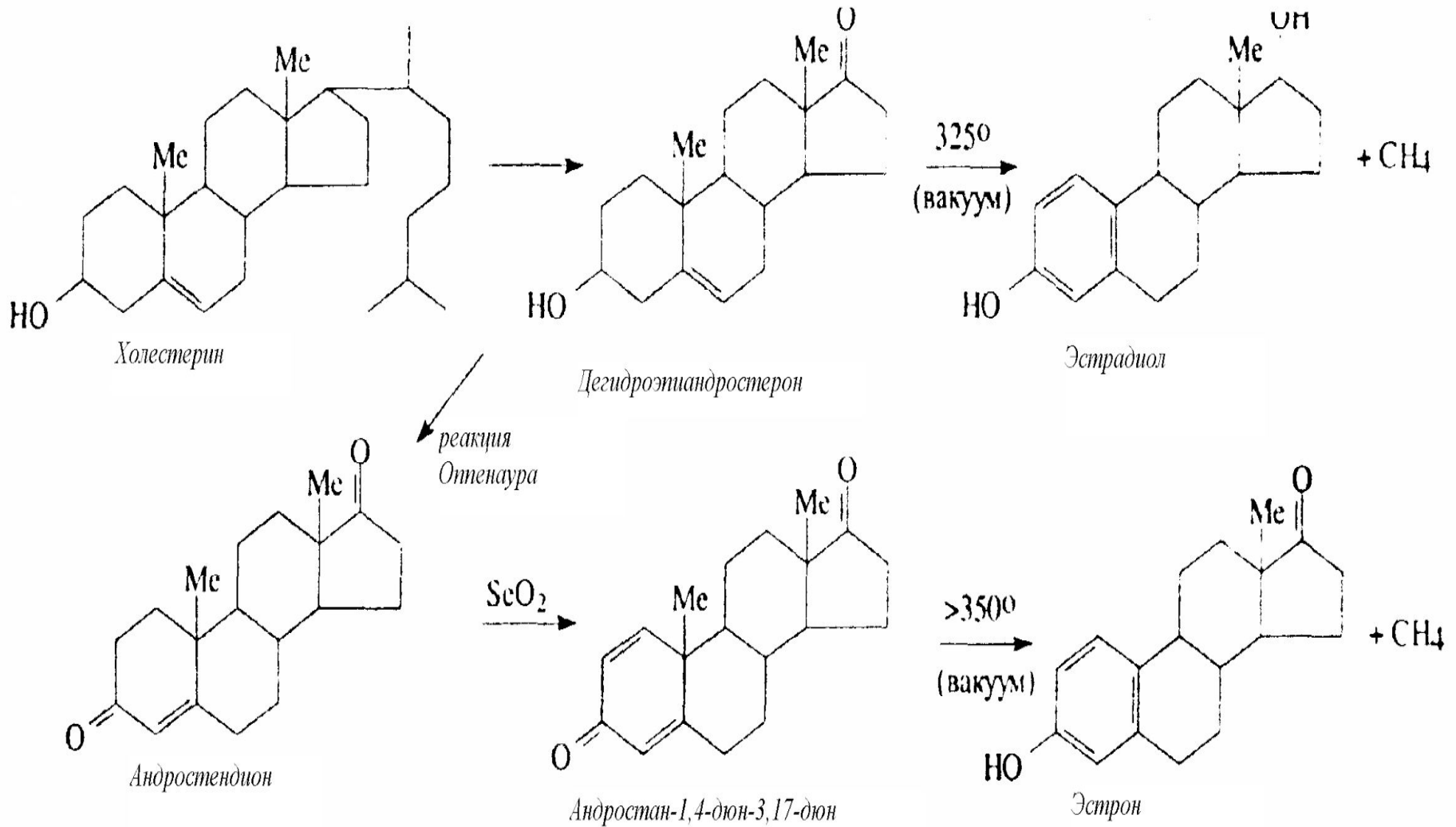
Эстрадиол

ЭСТРОГЕНЫ

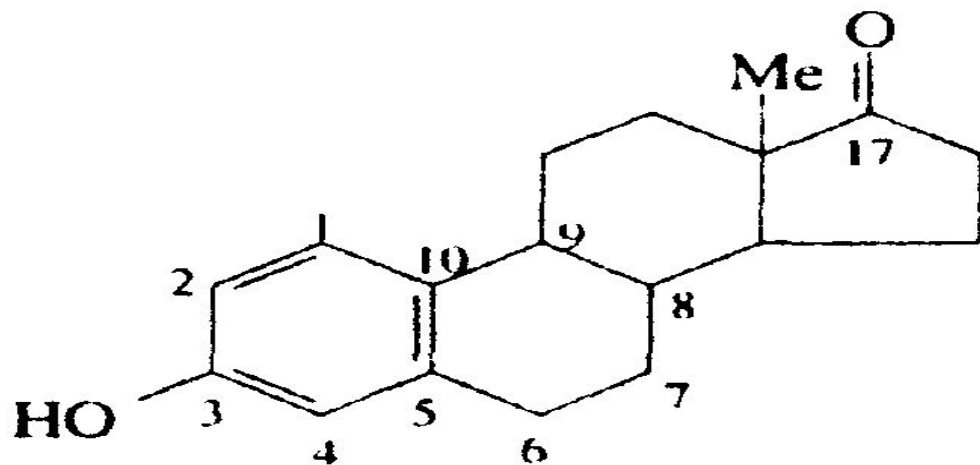
ОСНОВНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЭСТРАГЕНОВ:

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).**

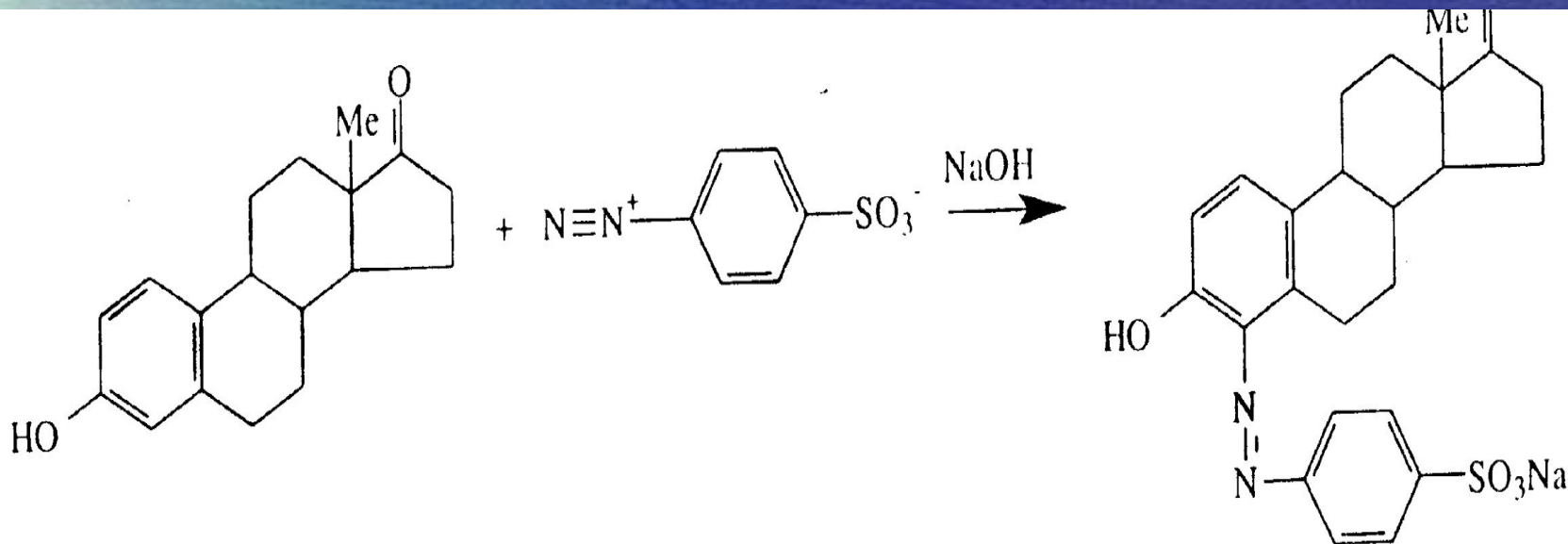


3-Оксиэстратриен-1,3,5(10)-он-17

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 эстерефицируется фенольная группа и полученный эстер имеет температуру плавления 220°С;

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

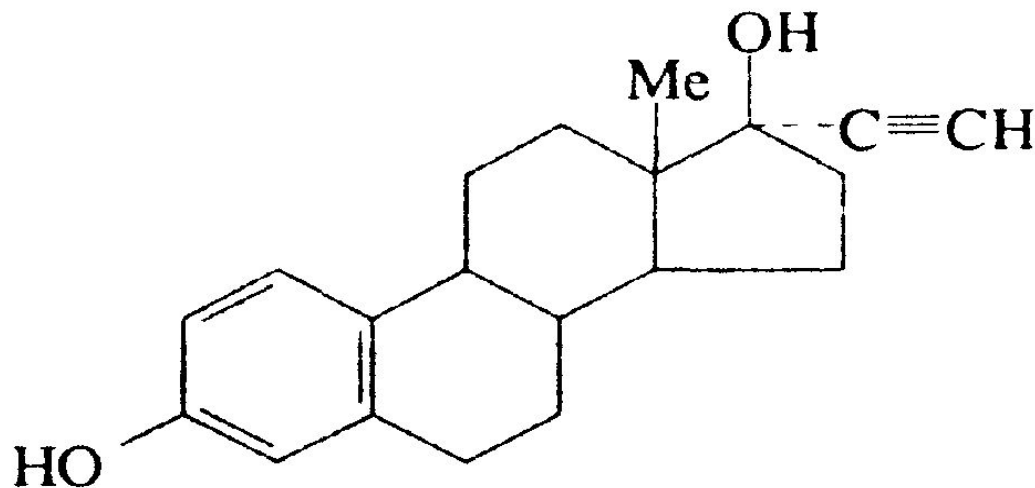
Активность эстроны определяют биологически (вызывание менструации) на кастрированных самках мышей и крыс. В 1 мг содержится 10000 ЕД.

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. *Aethinyloestradiol, Estrolan-Ethinoral, Ethinytestradiol, Microfollin, Oestralyn, Ostral, Perovex* и др.).

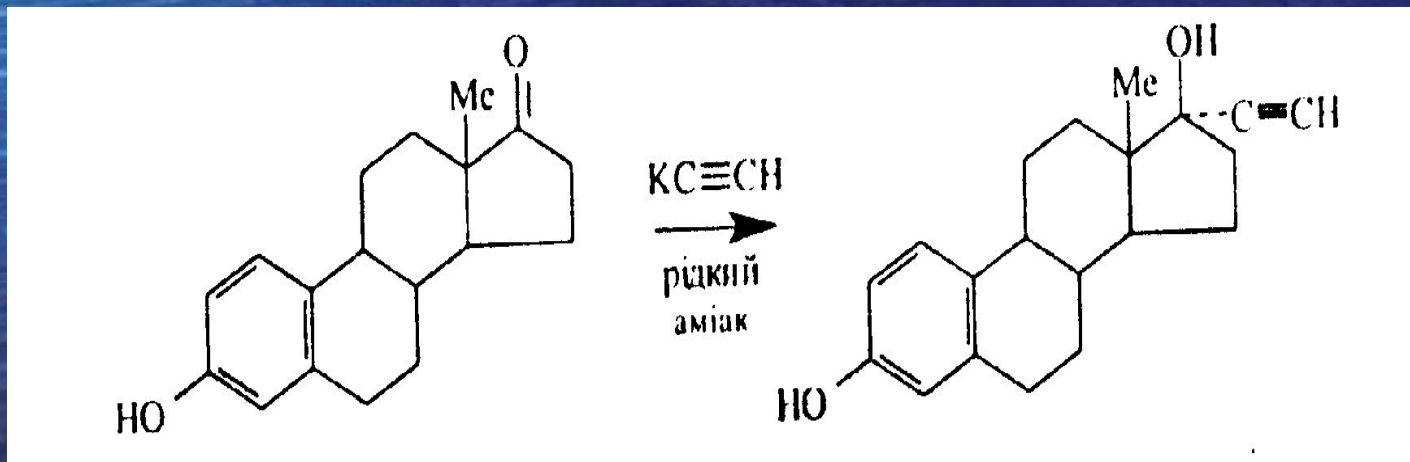


17 α -Этинил-3 β ,17 β -диоксиэстратриен-1,3,5(10).

Физико-химические свойства:

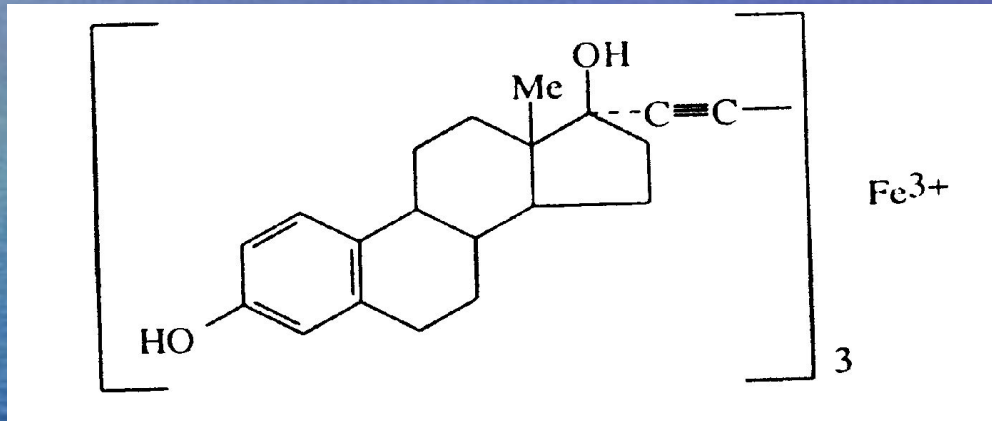
- Белый кристаллический порошок с температурой плавления 146°C или 182-186 °C (полиморфизм), нерастворимый в воде, хорошо растворимый в этаноле; $[\alpha]_D$ - от 0° до +3° (1 % раствор в диоксанте).

Синтезирует взаимодействием эстрона с калием ацетеленидом в жидком аммиаке:



Реакции идентификации:

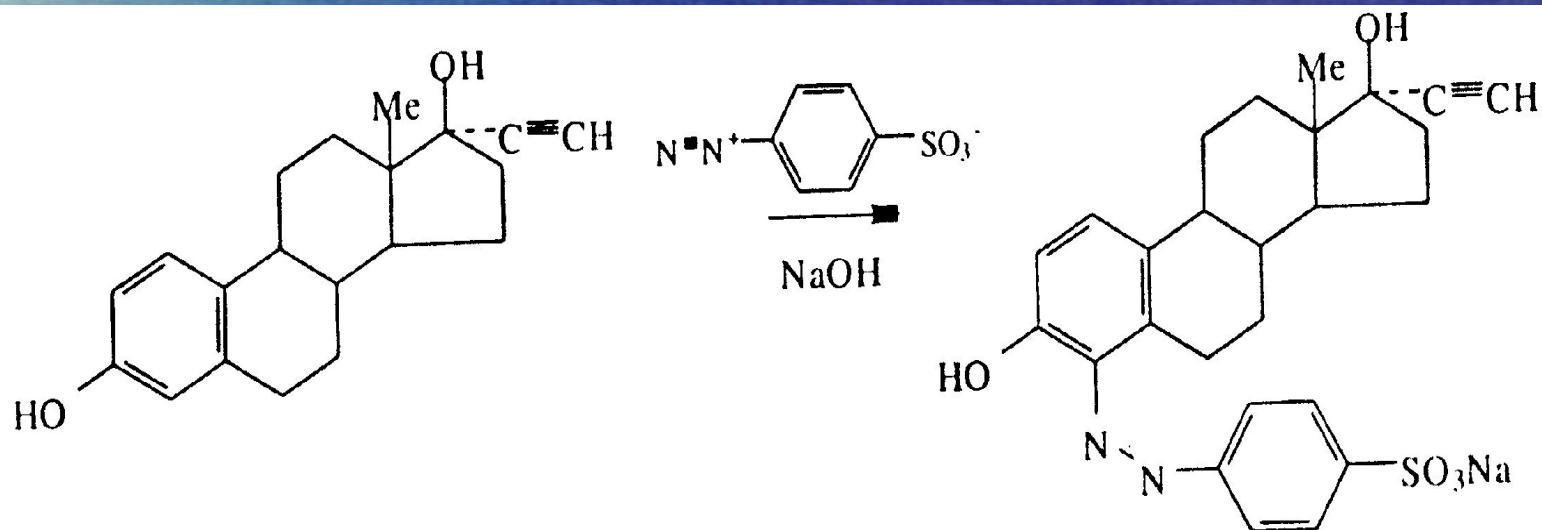
- 1) для определения этильной группы этинилэстрадиол растворяют в H_2SO_4 и добавляют раствор $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2$ – выпадает осадок красно-бурого цвета; после разбавления водой оранжево-красный осадок:



- 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 $199-202^\circ\text{C}$;
- 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:

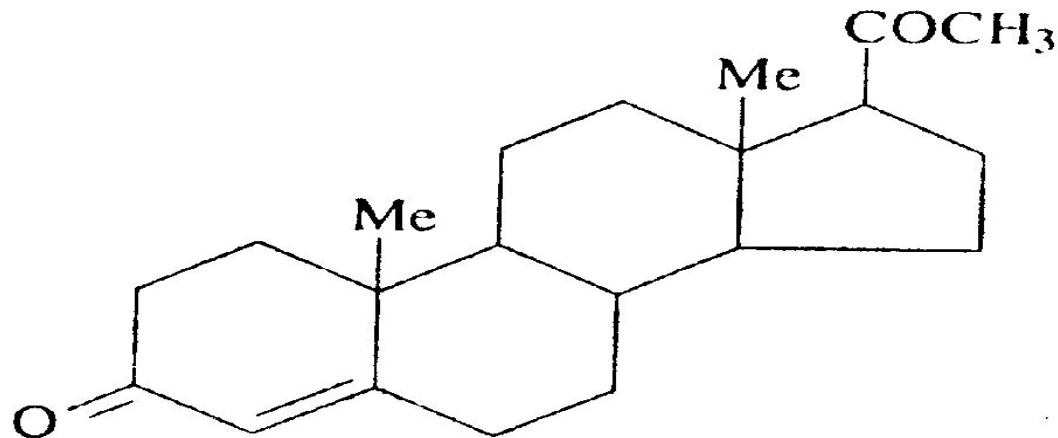


Применение

- Применяют этинилэстрадиол при гипогонадизме (первичная аменорея 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.

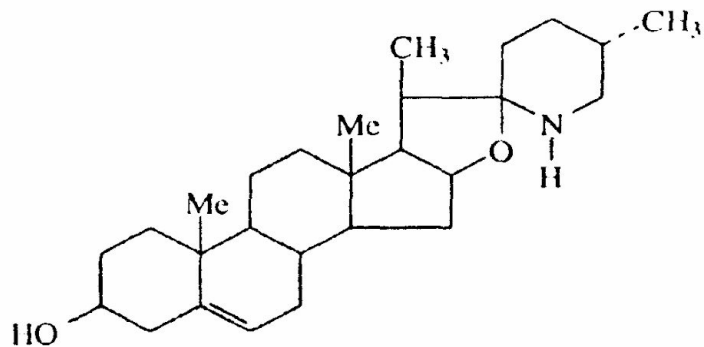
ГЕСТАГЕНЫ

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.).

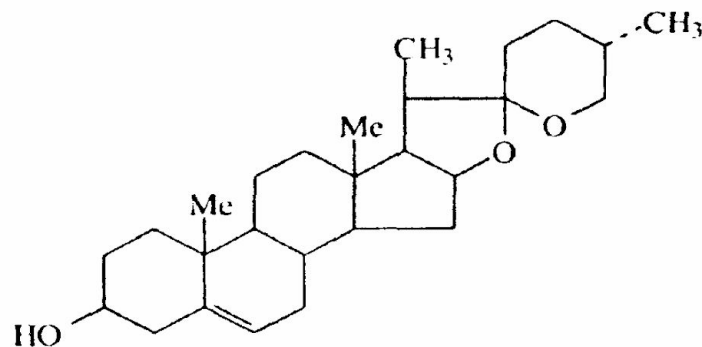


Прегнан-4-дион-3,20.

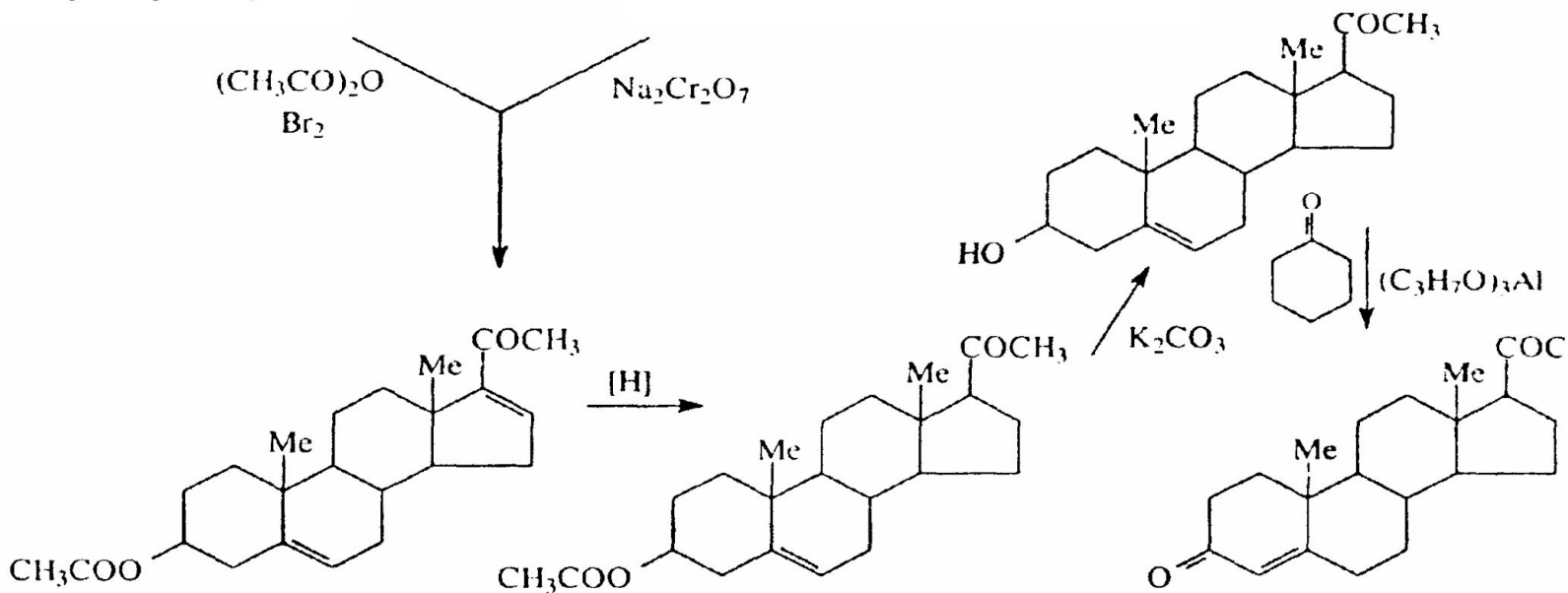
СИНТЕЗ препарата



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



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

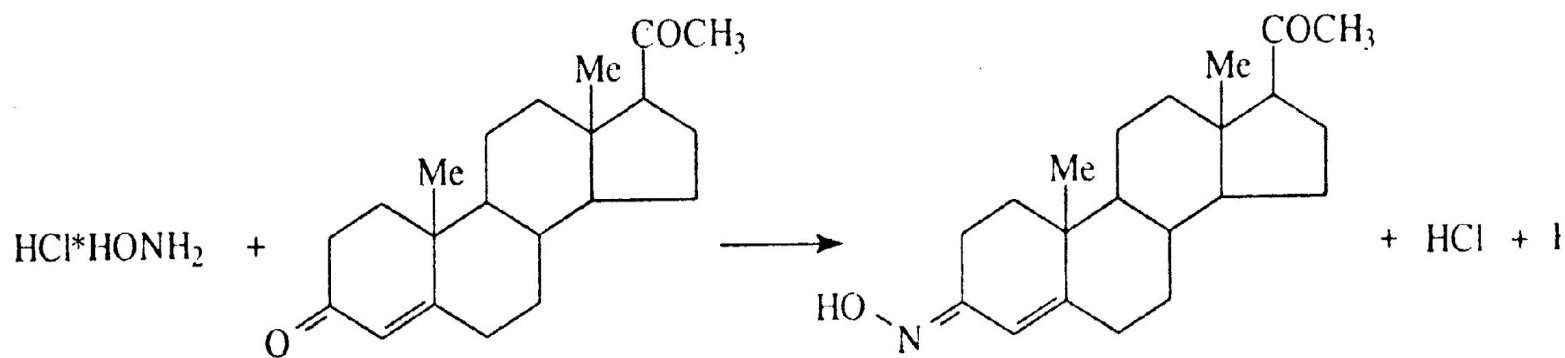


ФИЗИКО ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

- 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 CH_3COONa выпадает осадок оксима, идентифицируют по температуре плавления (270-275 °С). Реакция проходит по схеме:

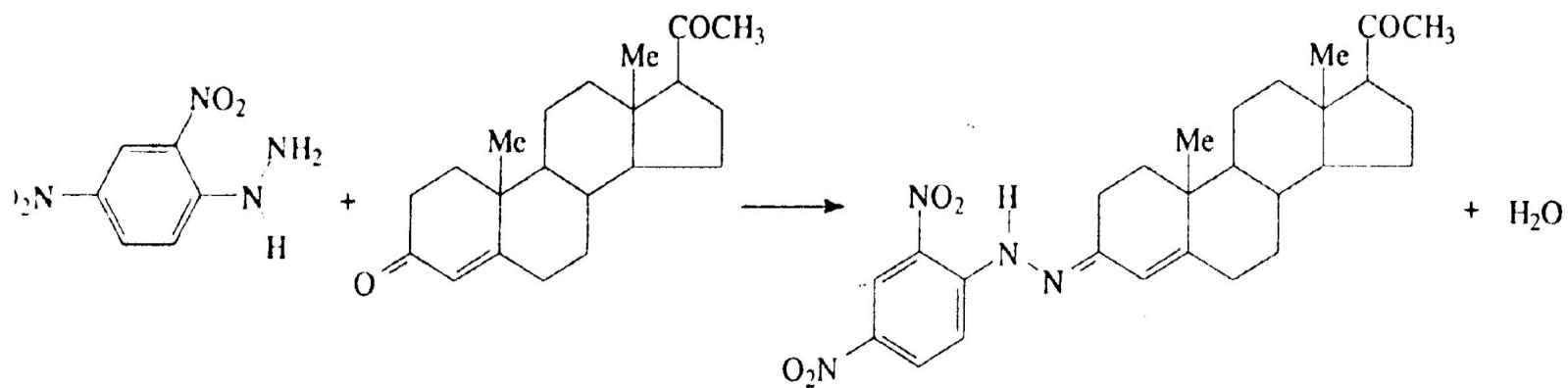


РЕАКЦИИ ИДЕНТИФИКАЦИИ:

- двойную связь определяют взаимодействием раствора прогестерона в CH_3COOH с бромной водой или с растворителем KMnO_4 (обесцвечивание);
- с концентрированной H_2SO_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.