

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Каплаушенко А.Г., Книш Е.Г., Панасенко О.І, Самелюк Ю.Г.,
Кучерявий Ю.М., Щербак М.О., Каплаушенко Т.М., Рудь А.М., Гуліна Ю.С.

**Практичне значення та застосування
похідних 1,2,4 – тріазолу**

Монографія

Запоріжжя

УДК 547.792

ББК 24.236

П69

Затверджено на засіданні Вченої Ради Запорізького державного медичного університету від

Рецензенти:

Безуглий Петро Оксентійович – професор, доктор фармацевтичних наук. Харків. Україна

Ветютнева Наталія Олександрівна – професор, доктор фармацевтичних наук. Київ. Україна

Практичне значення та застосування похідних 1,2,4 – тріазолу:
монографія / **Каплаушенко А.Г.**

В монографії розглянуто практичне значення застосування похідних 1,2,4 – тріазолу в різних галузях: в сільському господарстві, в промисловості та в медицині з метою створення оригінальних лікарських засобів для різноманітних сфер діяльності.

ISBN 978-966-417-125-3

@Каплаушенко А.Г. 2016

ЗМІСТ

РОЗДІЛ 1. ЗАСТОСУВАННЯ ТРІАЗОЛІВ У СІЛЬСЬКОМУ ГОСПОДАРСТВІ	5
Вступ	5
Історія	5
Фізико-хімічні властивості	6
Дія на шкідливі організми.....	6
Механізм дії.....	6
Стійкі види.....	7
Резистентність	7
Інсектицидні властивості	7
Застосування бакових сумішей	8
Фітотоксичність	8
Токсикологічні характеристики	9
Аналіз діючих речовин.....	9
РОЗДІЛ 2. ВИКОРИСТАННЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛУ В ПРОМИСЛОВОСТІ.	81
Використання похідних 1,2,4-тріазолу в піротехнічній промисловості.....	81
Синтез високоенергетичних С-нітро-1,2,4-тріазолів	82
Діазотування амінотріазолів з наступним заміщенням діазогрупи на нітрогрупу.	82
Нітраміно-1,2,4-тріазоли	93
Пікрил- та нітрогетарілпохідні 1,2,4-тріазолу	95
3-азидо-1,2,4-тріазоли.....	103
Інші високоенергетичні похідні 1,2,4-тріазолу.....	105
РОЗДІЛ 3. ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛУ В МЕДИЦИНІ	107

ФЛУКОНАЗОЛ.....	107
АЛПРАЗОЛАМ.....	114
АНАСТРОЗОЛ.....	116
ЛЕТРОЗОЛ.....	119
ТРАЗОДОН.....	127
ТІОТРИАЗОЛІН.....	132
ТРИАЗОЛАМ.....	135
БІФОНАЗОЛ.....	138
ВОРИКОНАЗОЛ.....	140
ІТРАКОНАЗОЛ.....	160
ПОЗАКОНАЗОЛ.....	166
РИБАВІРИН.....	176
Літературні джерела.....	181

РОЗДІЛ 1. ЗАСТОСУВАННЯ ТРІАЗОЛІВ У СІЛЬСЬКОМУ ГОСПОДАРСТВІ

Вступ

Тріазоли – найбільша група фунгіцидів, відноситься до класу азолів. Препарати можуть застосовуватися для обробок рослин на ранніх фазах розвитку захворювання або для профілактичних обробок. Використовуються проти збудників різних захворювань плодових і овочевих культур.

Тріазоли - це найбільш велика група фунгіцидів, інгібіторів синтезу стеринів.

Речовини розрізняються ступенем активності, спектром впливу на збудників хвороб, нормою витрати, ступенем ризику для екосистем, населення і працюючого персоналу, окупністю затрат на їх використання.

Історія

Одним з перших фунгіцидів з групи тріазолов, які застосовувались в Росії з 1970-х років, є триадимефон.

Фунгіциди групи тріазолов замінили застарілі бензimidазоли і, завдяки унікальному механізму дії, а також широкому спектру активності, стали найбільш продаваними фунгіцидами. [1]

З того часу, як триадимефон (розробник - компанія Байєр) - перший фунгіцид з даної групи - почав продаватися в 1970-х роках, порядку сорока різних речовин, похідних тріазолу, були комерціалізовані агрохімічними компаніями. Найбільш популярними стали дифенконазол, тебуконазол і епоксіконазол.

Активне вивчення групи тріазолов привело до того, що багато речовин стали провідними в системах захисту рослин агрокомпаній.

Тебуконазол (Байєр) і дифенконазол (Сингента) потрапили в перелік десяти найбільш продаваних препаратів - їх продажі в 2008 році склали 354 і 210 млн. доларів відповідно.

Епоксіконазол (БАСФ) - один з найбільш важливих продуктів, що становлять асортимент компанії.

Фізико-хімічні властивості

Всі азоли є гідролітично і термічно стабільними речовинами, що мають слабкі основні властивості. Малорозчинні в воді, вони добре розчиняються в органічних розчинниках. Мають невисокий тиск парів.

Дія на шкідливі організми

Тріазоли можуть використовуватися для обробок рослин на ранніх фазах розвитку захворювання (як лікувальні фунгіциди) або для профілактичних обробок. Деякі речовини здатні пригнічувати спороутворення, послаблюючи, таким чином, поширення хвороби. Але, якщо фітопатогени вже утворюють спори на заражених рослинах, дані фунгіциди неефективні.

Механізм дії

Тріазоли - фунгіциди, що інгібувальний біосинтез стерину. Основною стерин у багатьох видів грибів - ергостерин. Він грає важливу роль в стабілізації та функціонуванні клітинних мембран, впливає на процеси клітинного ділення, стимуляції росту і статевого розмноження. Очевидно, що тріазоли, при проникненні в фітопатогенні гриби, порушують ріст мікробів, що призводить до їх загибелі.

Для формування пропаросткової гіфи спори містять достатню кількість стеролів, тому на проростаючі спори грибів тріазоли фунгіцидної дії не роблять. Якщо окремі спори містять достатню кількість стеролу навіть для утворення інфекційних структур, тріазоли не здатні протидіяти проникненню інфекції в тканині рослини.

Різні речовини з похідних тріазолу впливають на різні етапи біосинтезу стеролов. Внаслідок цього, спектр активності речовин цього хімічного класу відрізняється. Специфічну активність проти іржавинних грибів має ципроконазол .

Флутриафол - системний фунгіцид проти базидіальних і сумчастих грибів. Викликаючи інгібування біосинтезу ергостерину, він тим самим порушує утворення клітинної оболонки і розвиток гіф міцелія. Має також фумігантну дію, особливо відносно мучнисторосяних грибів. [2]

Тебуконазол пригнічує біосинтез ергостерину в мембранах клітин фітопатогенів, інгібуючи деметилування в положення С-14. Утворені Д5-стерини також впливають на метаболізм, і цим тебуконазол відрізняється від інших тріазолів.

Препарати на основі даної діючої речовини уповільнюють темпи розвитку придбаної стійкості патогенів до похідних тріазолу. [3]

Тетраконазол - найбільш ефективний з усіх тріазолов щодо борошнистої роси зернових і гарбузових культур, парші яблуні, сітчастої плямистості ячменю та інших хвороб. Пригнічує біосинтез стерину. Діє також у вигляді пари (проти борошнистої роси огірка та бурої іржі пшениці).

Пропіконазол більш фунгіцидів для вегетативних органів грибів, ніж для генеративних, але пригнічує спороутворення. Збільшує інтенсивність фотосинтезу в прапоровим листках озимої пшениці. Відзначене деяке дію в газовій фазі.

Стійкі види

Триадимефон повністю не пригнічує проростання конідій і уредоспори іржі.

Резистентність

Систематичне застосування препаратів на основі тріазолів може привести до виникнення у збудників хвороб резистентних форм. Для уникнення цього слід застосовувати комбіновані препарати або чергувати засоби з різним механізмом дії. [4]

Інсектицидні властивості

Інсектицидні властивості виявлені у триадимефон - він викликає загибель личинкової стадії жука-листоїда (*Gastrophysa polygoni*), який

харчувався листям споришу, обробленими суспензією препарату в концентрації 0,05%. [5]

Застосування бакових сумішей

- Пенконазол легко змішується з іншими пестицидами;
- Пропіконазол можна застосовувати в сумішах з більшістю гербіцидів, позакореневих добрив, інсектицидів та регуляторів росту;
- Тетраконазол сумісний з контактними та іншими фунгіцидами;
- Ципроконазол сумісний з більшістю використовуваних пестицидів, його застосовують в сумішах з іншими засобами, якщо терміни обробки ними рослин збігаються;
- Дифеноконазол комбінується з усіма речовинами проти шкідників, не викликаючи утворення сітки на плодах;
- Триадимефон може використовуватися в суміші з інсектицидами при боротьбі з попелицями. Обприскування комбінованими розчинами проводиться відразу після приготування. Сумісний зі змочується сірої, еупареном та іншими препаратами у вигляді порошків, що змочуються.

Фітотоксичність

Проникаючи в значній кількості у захищувану рослину, тріазоли можуть порушувати синтез гіберелінів в рослині і діяти як регулятори росту. Найтипівішим ефектом є гальмування процесу подовження між вузлів у зернових культур (Ретардантний ефект). Також відзначається порушення синтезу стеринів, що призводить до зниження транспірації рослин. Зокрема, тріадіменол і пропіконазол роблять деяку росторегулюючу дію; при обробці насіння зернових кошти затримують видалення первинного листа і порушують його геотропізм. [6]

Тебуконазол також володіє росторегулюючим впливом, який при несприятливих умовах (перезволоження ґрунту, недолік вологи, низька польова схожість насіння і енергія проростання та ін.) Може перейти в

Ретардантний. Такі ж властивості притаманні тритриконазолу, меншою мірою - інших азолів.

Токсикологічні характеристики

Корисні види

Тріазоли не отруйні для бджіл, крім пропіконазол.

Теплокровні.

Тріазоли в основному відносяться до токсичних речовин. Епоксіконазол у високих дозах проявляє канцерогенні властивості. Флутриафол особливо небезпечний при надходженні через дихальні шляхи, може викликати роздратування шкіри. В свою чергу пенконазол, тебуконазол, ципроконазол, дініконазол, дифеноконазол помірно небезпечні або малонебезпечні для людини і не становлять серйозної небезпеки для корисних організмів. [7]

У воді

Тріазоли небезпечні для водних організмів.

У ґрунті

Як правило, препарати малорухливі в ґрунті.

Аналіз діючих речовин

Дініконазол

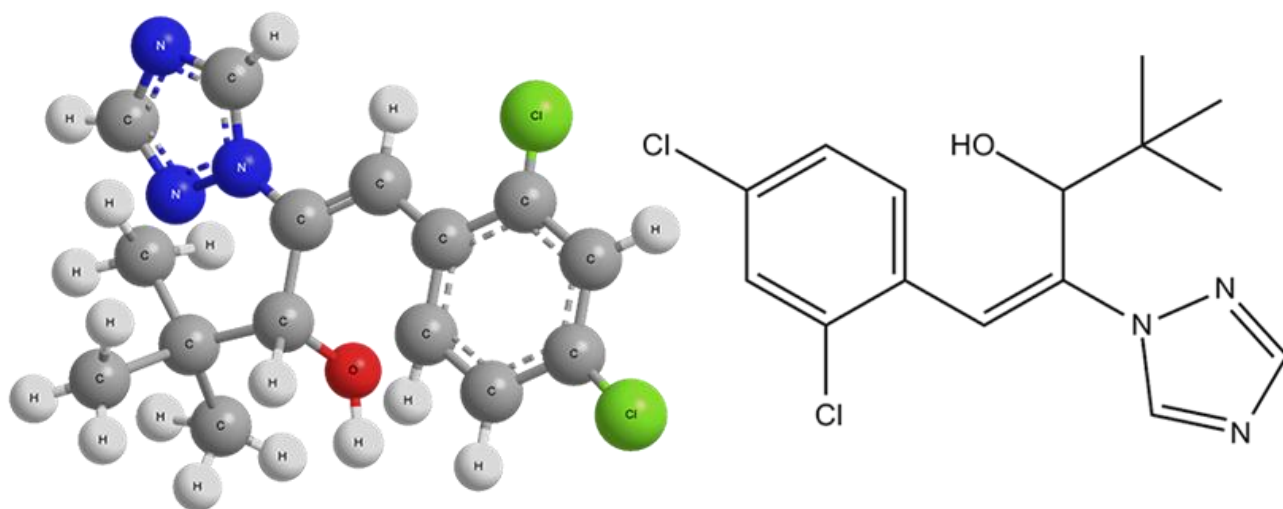


Рис. 1. Дініконазол

Таблиця 1.

Синоніми	спотлес, суми-8, ХЕ-779L, S-3308L
Англійською	Diniconazole
Хімічна формула	$C_{15}H_{17}Cl_2N_3O$
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	2% Суспензійний концентрат
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид
Засіб застосування	Обприскування

Дініконазол[(Е)-(R)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,4-диметіл-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл)пент-1-ен-3-ол] - Пестицид, системний фунгіцид з класу тріазолов. Використовується для боротьби зі збудниками різних хвороб овочевих, плодових і олійних культур в якості протруйника насіння.

Фізико-хімічні властивості

Кристалічна речовина, слабозчинні в воді, розчиняється в ацетоні, ксилоле, метиловий спирт і хлороформі. Запаху не має. Речовина стійка до дії вологи, сонячного світла, тепла.

Фізичні характеристики

- Молекулярна маса 326,2;
- Температура плавлення 134-156 ° С;
- Тиск парів 2,93 (при 20 ° С), 4,9 mPa (при 25 ° С);
- Розчинність в воді при 25 ° С - 4 мг / л.

Дія на шкідливі організми

Пригнічує різні види інфекції на насінні. З насіння пересувається в надземну частину рослини і на ранніх фазах розвитку захищає його від аерогенного інфікування борошнистою россою та іншими фітопатогенами.

Механізм дії.

Пригнічує біосинтез ергостерину, інгібуючи деметилування. Порушує біосинтез гіберелінів.

Застосування

На зернових від іржі, борошнистої роси, септоріозу листя та колоса, а також сітчастою гельмінтоспоріозної плямистості та облямованою плямистості ячменю дініконазол не уступав або перевершував по ефективності пропіконазол, тріадіменол та інші фунгіциди.

Зареєстровані препарати на основі дініконазола дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої та озимої (курна головешка, тверда головешка, пліснявіння насіння, фузаріозна і гельмінтоспоріозна кореневі гнилі), ячменю ярого та озимого (кореневі гнилі, кам'яна сажка, пліснявіння насіння).

Таблиця 2.

Токсикологические данные	
ДСД (мг/кг маси тіла людини)	0,003
ОДК в ґрунті (мг/кг)	0,1
ПДК в воді водосховищ (мг/дм ³)	0,004
ОБУВ у повітрі робочої зони(мг/м ³)	0,01
ПДК в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,005
МДУ в продукції (мг/кг):	
У зернах хлібних злаків	0,05

Токсикологічні властивості і характеристики

Среднетоксичен. ЛД₅₀ для щурів оральна 474-639 мг / кг, шкірно-резорбтивних більше 50 мг / кг. Не подразнює шкіру, слабо подразнює очі. Чи не мутагенний по тесту Еймса [1,2,4]. Препарати на основі дініконазола відносяться до 2 класу небезпеки для людини.

Отримання

Отримують з хлорпінаколіна, 2,4-діхлорбензальдегіда, 1,2,4-тріазолу і натрійборгідрида

Дифенокназол

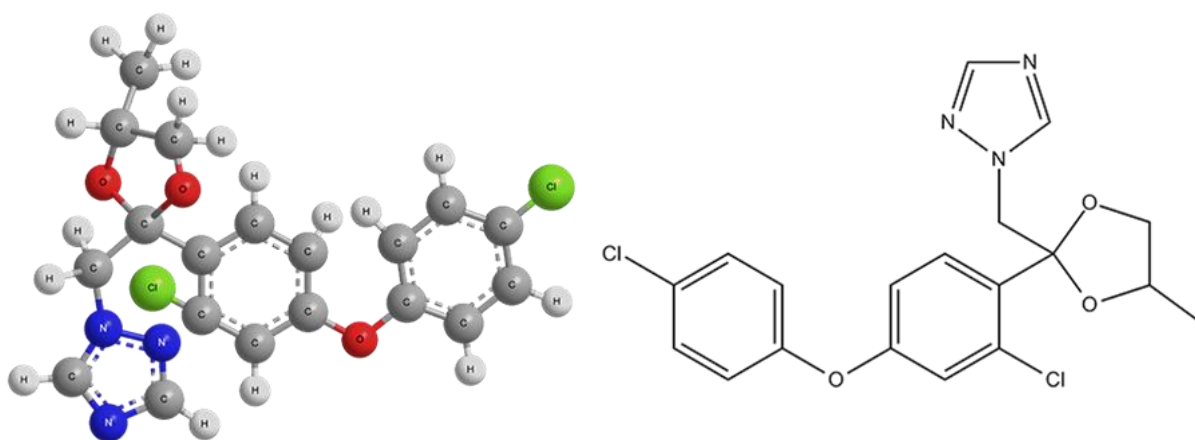


Рис. 2. Дифенокназол

Таблиця 3.

Синоніми	дивіденд, гейзер, богард, скор
По англійськи	Difenoconazole
Хімічна формула	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	3-9,2% Концентрат суспензії, 15-25% Концентрат емульсії
Спосіб проникнення	Контактний пестицид, системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид, імунізуючий фунгіцид, лікуючий фунгіцид

Засоби застосування	Обробка насіннєвого матеріалу (протруювання насіння), обприскування
---------------------	---

Дифеноконазол [цис, транс-3-хлор-4[4-метіл-2-(1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл-метіл)-1,3-діоксолан-2-іл-]феніл-4-хлорфеніл] - Пестицид, системний фунгіцид і протруювач насіння з класу похідних тріазолу. Використовується в сільському господарстві проти широкого кола фітопатогенів. Позитивно впливає на рослину, забезпечує закладку врожаю наступного року.

Фізико-хімічні властивості

Біла кристалічна речовина. Добре розчинний в більшості органічних розчинників. Стабільний до 300 ° С. Суміш цис- і транс-ізомерів.

Фізичні характеристики

- Молекулярна маса 406,26;
- Температура плавлення 78,6 ° С;
- Розчинність в воді 5 мг / л;
- Розчинність в воді 0,016 г / л (+25 ° С).

Дія на шкідливі організми

Дифеноконазол - системний фунгіцид і протруювач насіння. Дія не залежить від погодних умов, однак при температурах 12 ° С і нижче ефективність препарату знижується.

При обприскуванні препарат сорбирується листям, справляючи захисну і лікуючі дію. Тривалість дії препарату, використуваного з профілактичною метою проти парші та борошнистої роси - 6-7 днів, з лікувальною - 4-5 днів. Використовується також проти широкого кола патогенів з класів аскоміцетів, базидіоміцетів, дейтеромицетов. Крім захисної дії, препарат позитивно впливає на рослину (збільшує площу листової пластинки, довжину пагона і його облиственність в 1,2-1,6 рази), забезпечує закладку врожаю наступного року.

Дифеноконазол перевершує більшість препаратів за спектром дії на фітопатогенів, не володіє побічним Ретардантний дією на сходи і виключає їх

зрідженість. Поглинання діючої речовини насінням і паростками відбувається поступово, фунгіцидна активність препарату стабільна протягом найбільш вразливих фаз розвитку рослин на початку вегетаційного періоду.

Дифенокназол володіє специфічною активністю проти борошнистої роси, парші яблуні і хвороб кісточкових, а також проти сажкових, корневих гнилей та пліснявіння насіння.

Ще однією особливістю дифенокназола є м'якість дії на культурну рослину. В серії випробувань було з'ясовано, що в порівнянні з іншими речовинами при використанні засобу прискорюється проростання насіння на дві доби, а сходи з'являються одночасно. Відзначається також посилення кущистості і збільшення продуктивного стеблостою при однаковій довжині рослин, що істотно полегшує прибирання.

Обробку насіння препаратом можна починати задовго до сівби (протруєне насіння може зберігатися від декількох місяців до року).

Хоча препарат може використовуватися з лікувальною метою, найкращий результат дає його профілактичне застосування. Рекомендується 2 обприскування до цвітіння і 2 після нього, перше - у фазі рожевого бутона, наступні з інтервалом в 10-12 днів. Максимальна кількість обробок не більше 4. Останнє обприскування повинно бути не пізніше, ніж за 20 днів до збору врожаю.

Механізм дії.

Дифенокназол проникає в тканини рослини, повністю інгібує ріст субкутикулярного міцелію, знижує рівень спороношення патогена. При обробці насіннєвого матеріалу проникає глибоко всередину насіння і здатний поширюватися по мірі росту рослин по всіх органах.

Застосування

Пестициди, що містять Дифенокназол, що застосовуються в сільському господарстві:

- Алькасар, КС

- Аттик, КС
- Даймонд Супер, КС
- Дивіденд Стар, КС
- Дивіденд Екстрім, КС
- ДІСКОР, КЕ
- Максим Плюс, КС
- Раек, КЕ
- Ріас, КЕ
- Селест Топ, КС
- Скор, КЕ

Пестициди, що містять Дифеноконазол, що застосовуються для особистих підсобних господарств:

- Раек, КЕ
- Скор, КЕ
- Чістоцвіт, КЕ

Зареєстровані препарати на основі

- дифеноконазола дозволені до застосування в сільському і особистому підсобному господарствах проти хвороб яблуні, груші (парша, борошниста роса), буряку цукрового і кормового (церкоспороз, борошниста роса, альтернаріоз), картоплі, томата відкритого ґрунту (альтернаріоз), квіткових рослин (борошниста роса, сіра гниль) і ін .;
- дифеноконазола і мефеноксама: проти хвороб пшениця ярий (тверда головешка, пліснявіння насіння, фузаріозна коренева гниль, гелмінтоспоріозна коренева гниль, курна головешка, септоріоз, пітіозна коренева гниль) і ін .;
- дифеноконазола і пропіконазол: проти хвороб буряку цукрового, буряка столового (борошниста роса, церкоспороз);
- дифеноконазола і ципроконазол: проти хвороб пшениці ярої (курна головешка, тверда головешка, гелмінтоспоріозна і фузаріозна кореневі

гнилі, септоріоз, пліснявіння насіння), пшениці озимої (гельмінтоспоріозна коренева гниль, тверда головешка, фузаріозна коренева гниль, пліснявіння насіння, септоріоз, бура іржа, курна головешка) і ін.

Бакові суміші. Комбінується з усіма препаратами проти шкідників (інсектицидами), не викликаючи утворення сітки на плодах.

Таблиця 4.

Токсикологічні дані	
ДСД (мг/кг маси тіла людини)	0,01
ОДК в ґрунті(мг/кг)	0,1
ПДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,001
ОДУ у воді водойм (мг/дм ³)	(с.-т.)
ПДК в повітрі робочої зони (мг/м ³)	1,0
ОБУВ в повітрі робочої зони (мг/м ³)	(а)
ПДК в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,01
ОБУВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,003 (с.-т.)
МДУ в продукції (мг/кг):	
в зерні хлібних злаків	0,08
в картоплі	0,02
у моркві	0,3
в плодівих (кісточкові)	0,15
в плодівих (зерняткові)	0,1
в буряках цукрових	0,1

в буряках їдальні	0,2
в томатах	0,05
ВМДУ в продукції(мг/кг):	
в селері	5,0

Токсикологічні властивості і характеристики

Корисні види. Безпечний для бджіл. Не токсичний для птахів, дощових черв'яків. Малотоксичний для риби.

Теплокровні. Препарати на основі дифенконазола для теплокровних малотоксичні (ЛД50 для щурів - 1453 мг / кг). Не подразнюють шкіру і слизові очей.

У ґрунті. Речовина практично не пересувається в ґрунті. Вивчення особливостей динаміки токсиканта показало, що в перші два роки обробок препарату «Скор» на основі дифенконазола його залишкові кількості в ґрунті не були відзначені вже через три дні. Через три роки аналогічної системи захисту саду залишкові кількості препарату (що не перевищують орієнтовно-допустимі концентрації ОДК) були присутні протягом 14 днів. При подальшому вивченні період повного розпаду збільшувався до 21-24 днів після останньої четвертої обробки. Через 6 років залишкові кількості препарату у вигляді «слідів» були присутні на поверхні ґрунту до знімання врожаю, тобто всю вегетацію.

Шість років безперервного застосування препарату на одній ділянці сприяли його накопиченню та міграції по горизонтах ґрунту до глибини 60 см. На ділянках, де щорічно йде чергування препаратів, залишки Скора знаходяться в поверхневому шарі ґрунту лише в період його використання.

Збільшення кратності обробок сприяло збільшенню вмісту дифенконазола в ґрунті в перші дні після обробок. Після закінчення терміну очікування його залишки склали 0,02 мг / кг, що в 5 разів нижче ОДК.

У продукції. При вивченні динаміки вмісту препарату в плодах яблуни встановлено, що після чотирьох обробок фунгіцидом в день обробки (через 5 годин) було виявлено 1,85-2,06 мг / кг дифеноконазола, на 7 день - 0,52-0,54 мг / кг , на 14 день - 0,06-0,08 мг / кг (нижче максимально допустимого рівня на 20-40%). На 28 день після 4-х обробок в досліджуваних пробах залишки препарату були виявлені в кількості 0,005 мг / кг (МДУ 0,1 мг / кг). При зніманні врожаю залишкові кількості ксенобиотика не виявлені.

Класи небезпеки. Препарати на основі дифеноконазола відносяться до 3 класу небезпеки для людини і 3 класу небезпеки для бджіл.

Іпконазол

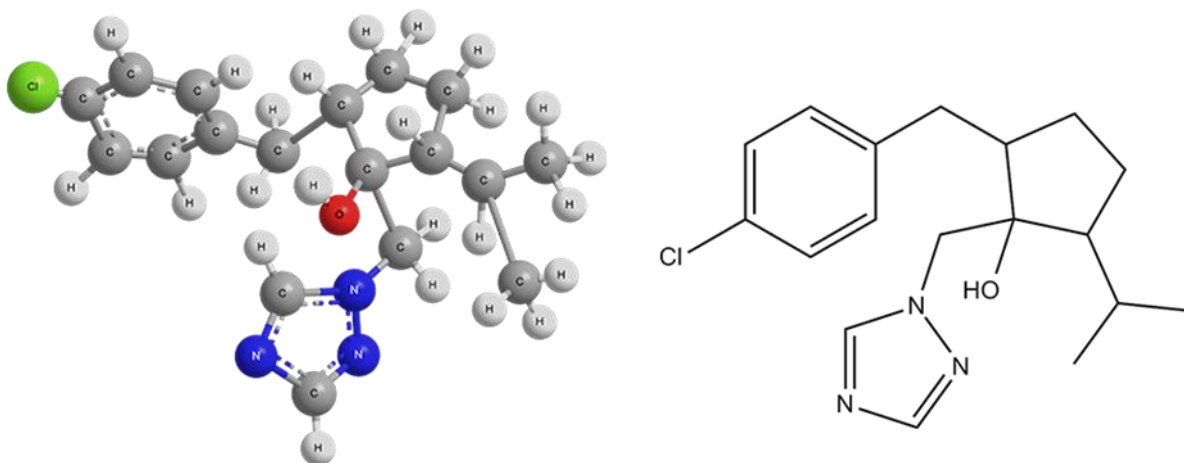


Рис. 3. *Іпконазол*

Таблиця 5.

Синоніми	Іпконазол
Англійською	Iaconazole
Хімічна формула	$C_{18}H_{24}ClN_3O$
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	1,5% Мікроемульсія
Засіб застосування	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид

Іпконазол [(1RS, 2SR, 5RS; 1RS, 2SR,5SR)-2-(4-хлорбензил)-5-ізоприл-1-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметіл)-циклопентанол] - Діюча речовина пестицидів, фунгіцид з класу тріазолов. Застосовується в боротьбі з різними хворобами насіння.

Фізико-хімічні властивості

Іпконазол - безбарвні кристали. Чи не піддається гідролізу і термічного розкладання. Технічний продукт являє собою суміш рацематів I (1RS, 2SR, 5RS) і II (1RS, 2SR, 5SR). Вони мають однаковою активністю.

Фізичні характеристики:

- Молекулярна маса 333,9;
- Температура плавлення 88-90 ° С;
- Розчинність в воді 6,93 мг / л;
- Тиск парів (при 25 ° С) I - $3,58 \cdot 10^{-3}$ мПа, II - $6,99 \cdot 10^{-3}$ мПа

Механізм дії. Іпконазол інгібує біосинтез ергостерину

Застосування

Пестициди, що містять Іпконазол для сільського господарства:

Ранконь АЙ-МІКС, МЕ

Ранконь, МЕ

Зареєстровані препарати на основі іпконазола дозволені до застосування проти збудників хвороб пшениці ярої та озимої (пліснявіння насіння, різні види сажки, гnilі, септоріоз), ячменю ярого та озимого (септоріоз, різні види сажки, гnilі, пліснявіння насіння).

Таблиця 6.

Токсикологические данные	
ЛД ₅₀ для щурів(мг/кг)	1338
ДСД (мг/кг маси тіла людини)	0,015
ОДК в ґрунті (мг/кг)	0,07

ПДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,002
ОДУ у воді водойм (мг/дм ³)	(общ.)
ОБУВ в повітрі робочої зони (мг/м ³)	0,4
ОБУВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,01
МДУ в продукції (мг/кг):	
в зерні хлібних злаків	0,02

Токсикологічні властивості і характеристики

Теплокровні. ЛД₅₀ для щурів становить 1338 мг / кг, дермальна > 2000 мг/кг. Не подразнює шкіру, слабо подразнює слизову очей кроликів.

Класи небезпеки. Зареєстровані препарати на основі іпконазола відносяться до 3 класу небезпеки для людини.

Метконазол

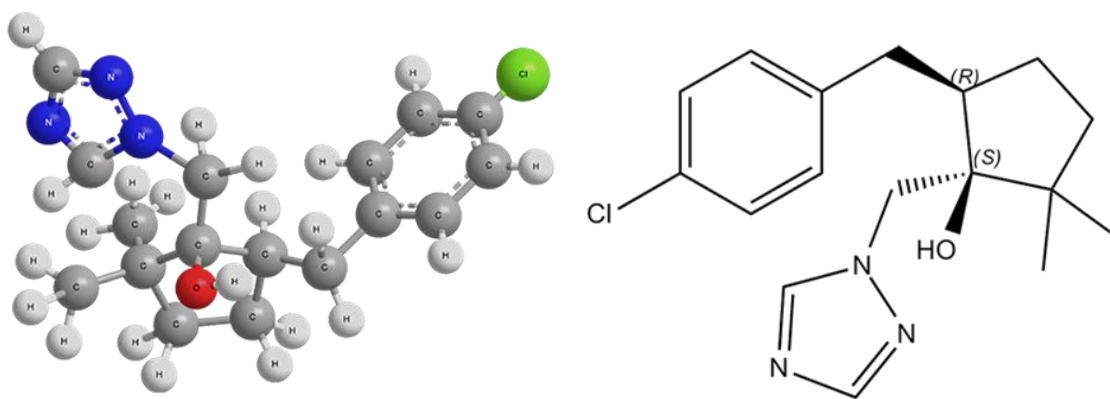


Рис. 4. Метконазол

Таблиця 7.

Синоніми	карамба, WL-136184
Англійською	Metconazole
Хімічна формула	C ₁₇ H ₂₂ ClN ₃ O
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів

Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	6% Концентрат емульсії
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид, лікуючий фунгіцид
Засоби застосування	Обприскування

Метконазол[(1RS,5RS;1RS,5SR)-5-(4-хлорбензил)-2,2-діметил-1-(1H-1,2,4-тріазол-1-илметил)циклопентанол] - Високоєфективний системний фунгіцид з класу тріазолов. Проявляє активність проти різних хвороб на озимій пшениці, озимому ріпаку і ярому ячмені.

Фізико-хімічні властивості

Метконазол - білий кристалічний порошок, запаху не має. Технічний продукт - суміш транс- і цис- ізомерів, в якій переважає цис-метконазол (80:20). Гидролітически і термічно стабільний.

Фізичні характеристики:

- Молекулярна маса 319,8;
- Температура плавлення 100-108 ° С;
- Тиск парів при 20 ° С - $1,23 \cdot 10^{-2}$ мПа;
- Розчинність в воді 30,4 мг / см³ (при рН = 7,5, 20 ° С);
- Щільність (при 0 ° С) 1,4.

Дія на шкідливі організми

Метконазол - системний фунгіцид. Володіє тривалим терапевтичним і захисною дією (близько 6 тижнів). Діє як превентивно, так і при вже з'явилися ознаки захворювання, зупиняючи розвиток розпочатої інфекції. В окремих випадках проявляє властивості регулятора росту рослин, викликаючи потовщення листків.

Механізм дії.

Механізм дії метконазола полягає в інгібуванні біосинтезу ергостерину, порушенні біосинтезу клітинних мембран гриба. Речовина швидко припадає в рослину і розподіляється в ньому акропетально.

Застосування

У 2003-2007 роках на дослідному полі РУП «Інститут захисту рослин» проводились дослідження з детоксикації метконазола і біологічної ефективності препаратів на посівах озимого ріпаку. В результаті випробувань виявлено, що застосування препарату на основі метконазола на озимому ріпаку дозволило рослинам сформувати більш потужну кореневу систему, що підтверджувалося зважуванням. Вивчення ефективності весняного застосування на цій культурі показало, що препарат проявляє виражену росторегулюючу дію.

Метконазол не контролює поширення хвороб на початку росту стебла озимого ріпаку, так як в цей період збудник склеротініоз знаходиться в стані спокою.

Весняне застосування препарату на основі метконазола як регулятора росту на озимому ріпаку сприяло рівномірному настанню фаз органогенезу (більш рівномірне цвітіння всіх пагонів рослини ріпаку, рівномірне дозрівання). Це підвищувало якість всіх заходів, що проводяться на ріпаку: підгодівлі, обробки проти шкідників і хвороб, збирання врожаю, і забезпечило отримання збільшень врожаю насіння до 6,8 ц / га.

Застосування фунгіциду навесні дозволяє істотно поліпшувати архітектоніку озимого ріпаку за рахунок зниження висоти рослин на 18-26 см, утворення

Зареєстровані препарати на основі метконазола дозволені до застосування проти хвороб ріпаку ярого та озимого (альтернаріоз, фомоз).

Таблиця 8.

Токсикологічні дані	
<u>ЛД₅₀</u> для щурів (мг/кг)	6

ДСД (мг/кг маси тіла для людини)	0,005
ОДК в ґрунті (мг/кг)	0,2
ПДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,006
ОДУ у воді водойм (мг/дм ³)	(<u>общ.</u>)
ОБУВ в повітрі робочої зони (мг/м ³)	0,4
ОБУВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,01
МДУ в продукції (мг/кг):	
в зерні хлібних злаків	0,15

Токсикологічні властивості і характеристики

Метконазол забороняється застосовувати в санітарній зоні навколо рибогосподарських водойм.

Ентомофаги та корисні види. Токсичний для кліщів-хижаків, малотоксичний для сонечок, для турунів безпечний. Практично не токсичний для дощових черв'яків.

Теплокровні. ЛД₅₀ для щурів - 660 мг / кг. Шкіру не подразнює, слабо подразнює очі кроликів. Мутагенними властивостями не володіє.

У продукції. При вивченні в 2006 році поведінки препарату на основі метконазола на озимому ріпаку визначалися залишкові кількості в насінні і маслі в період збирання врожаю. Наявності препарату виявлено не було.

Класи небезпеки. Препарати на основі метконазола відносяться до 2 класу небезпеки для людини і 3 класу небезпеки для бджіл.

Пенконазол (Тоназ)

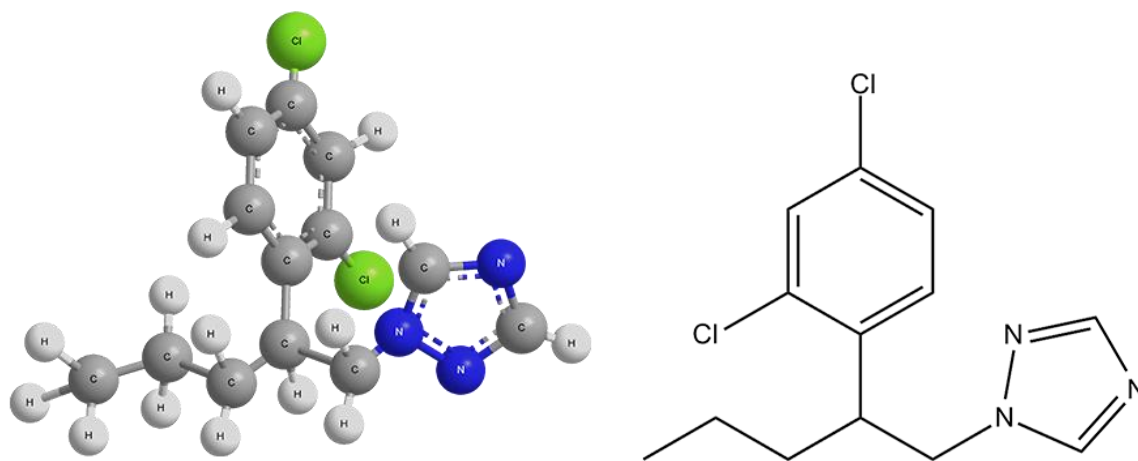


Рис. 5. Пенконазол

Таблиця 9.

Синоніми	Пенконазол, авард, топаз, GGA 71818
Англійською	Penconazole
Хімічна формула	$C_{13}H_{15}Cl_2N_3$
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	10% Концентрат суспензії
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид

Пенконазол [1- (2,4-дихлор-β-пропілфенетіл) -1Н-1,2,4-тріазол] - пестицид, високоефективний фунгіцид з класу тріазолів. Застосовується в сільському господарстві, активний проти патогенів, що викликають хвороби виноградної лози, ягідних, плодових і декоративних культур.

Фізико-хімічні властивості

Білий кристалічний порошок. Гідролітично і термостабільний. Розчинний у більшості органічних розчинників. Погано розчинні у воді.

Фізичні характеристики

- Молекулярна маса 284,18;
- Температура плавлення 60 ° С;

- Тиск парів при 20 ° С 0,21 мПа;
- Розчинність у воді 0,7 мг / л.

Дія на шкідливі організми

Швидке поглинання рослинами знижує ризик змивання препарату дощем, завдяки чому пенконазол високоефективний при будь-яких погодних умовах, а також при перепадах температур (до -10 ° С). Добре переноситься усіма рослинами, тому використовується практично на всіх культурах, на яких становить небезпеку борошниста роса. Пенконазол має тривалу дію, що дозволяє скоротити кількість обробок і пестицидне навантаження на навколишнє середовище.

Вибірковий у відношенні аскомицетов, базидіомицетов і дейтеромицетів.

Механізм дії. Інгібує біосинтез стеролів. Переміщується акропетально і пригнічує інфекцію в період проростання спор і проникнення ростової трубки в тканини аркуша. Впливає в дуже низьких концентраціях на патоген в період його впровадження в тканині листа і формування гаусторій.

Пестициди, що містять пенконазол для сільського господарства: Топаз, КЕ.

Пестициди, що містять пенконазол для особистих підсобних господарств: Топаз, КЕ

Застосування

Зареєстровані препарати на основі пенконазол дозволені до застосування в сільському і особистому підсобних господарствах проти хвороб огірка відкритого і захищеного ґрунту (борошниста роса), персика (борошниста роса, плодова гниль), суниці (борошниста роса), малини (розплідники) (пурпурова плямистість, сіра гниль), квіткових рослин (борошниста роса, іржа).

Бакові суміші. Легко змішується з іншими пестицидами. Застосовується в сумішах для комплексного захисту.

Фітотоксичність. Не фітотоксичний, не залишає нальоту на плодах.

Таблиця 10.

Токсикологічні дані	
ДСД (мг/кг маси тіла людини)	0,007
ОДУ в воді водойм (мг/дм ³)	(общ.)
ОБУВ в повітрі робочої зони (мг/м ³)	0,8
ОБУВ в атмосферному повітрі(мг/м ³)	0,01
МДУ в продукції (мг/кг):	
в кавунах	0,1
у винограді	0,3
в динях	0,2
в зерні хлібних злаків	0,005
в огірках	0,1
в плодкових (кісткові)	0,3
в ягодах	0,1
<u>ВМДУ</u> в продукції (мг/кг):	
в помідорах	0,1

Токсикологічні властивості і характеристики

Ентомофаги. Среднетоксичен для бджіл і птахів. Слаботоксичен для риб, для деяких видів - токсичний. Малотоксичен для фітосейулюса: загибель імаго становить від 0 до 29%.

Теплокровні. Не небезпечний для корисних організмів і помірно небезпечний для людини. Малотоксичен для теплокровних тварин (ЛД50 для щурів - 2125 мг / кг). Слабо подразнює шкіру та очі кроликів. При

згодовуванні з їжею в дозі 100 мг / кг корму протягом року не виявлено негативних ефектів, включаючи тератогенний і мутагенний, у собак; при 90-денному згодовуванні в дозі 10 мг / кг корму - у щурів.

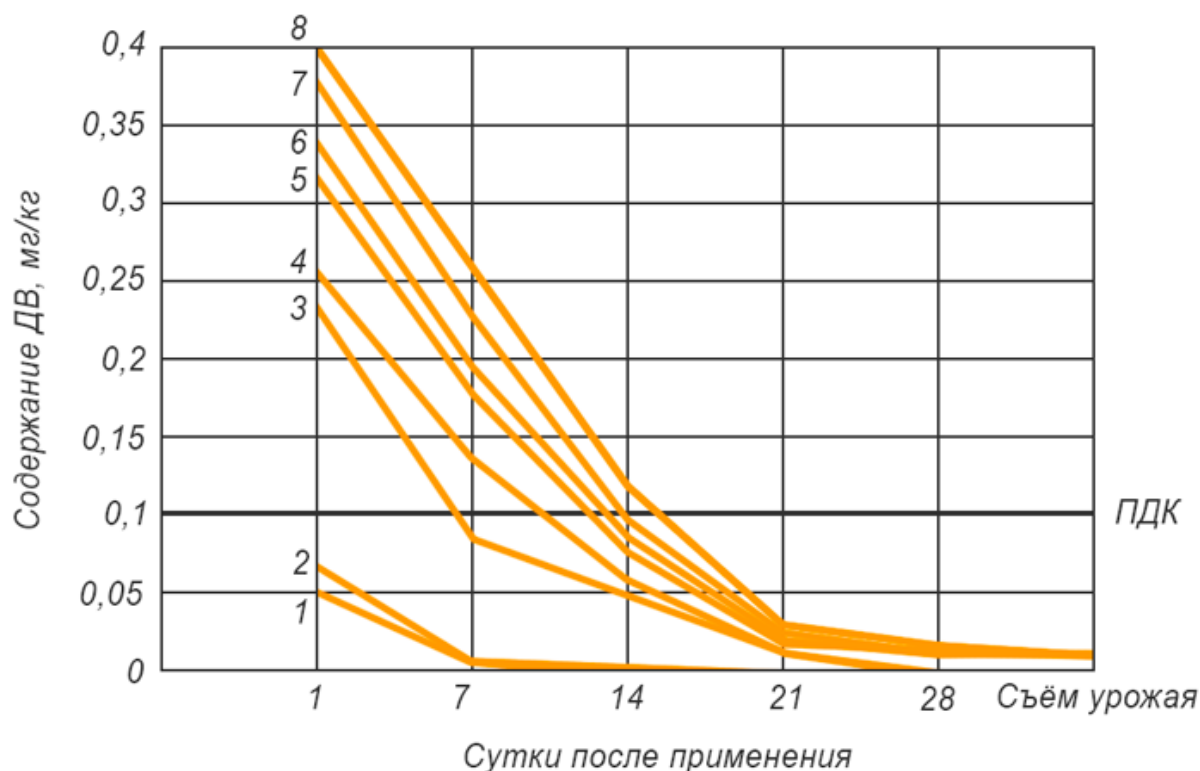


Рис. 6. Динаміка розкладання топазу на основі пенконазолу в ґрунті

У ґрунті. Довго зберігається в ґрунті (ДТ50 = 133-343 дні). Згідно, препарат на основі пенконазолу швидко і повністю розкладається в ґрунті.

При проведенні дослідження на дослідній ділянці вивчена тривалість збереження залишків токсиканта в ґрунті і деградація препарату в плодах яблуни. Максимальна кількість пенконазолу в ґрунті зареєстровано в перші 7 діб після останньої (4-ї) обробки. Зміст пенконазолу в день останньої обробки становило 0,25-0,49 мг / кг. Через 7 діб концентрація знизилася на 0,14 мг / кг, але все ж була вище ГДК. Згідно гігієнічним нормативам, через 20 діб після застосування залишки пенконазолу в ґрунті не повинні перевищувати 0,1 мг / кг. У даному дослідженні ця межа припадає на 14-у добу. (Табл.)

Варто відзначити, що через 3 роки безперервного використання препарату на основі пенконазолу на одній ділянці спостерігається його

накопичення в ґрунті. Якщо протягом 3 років його залишкові кількості (що не перевищують ГДК) були присутні в ґрунті протягом 14 днів, то в наступні роки період повного розпаду збільшувався до 21-24 днів. Через 6 років застосування препарату залишкові кількості діючої речовини у вигляді слідів присутні в поверхневому шарі ґрунту до знімання врожаю, тобто майже всю вегетацію. Таким чином, не слід проводити обробки цим препаратом на одній ділянці більше 3 років.

Таблиця 11.

Сутки после применения	Содержание пенконазола, (мг/кг)					
	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.
0	0.64	0.68	0.69	0.7	0.65	0.68
7	0.19	0.17	0.2	0.22	0.24	0.2
14	0.07	0.09	0.1	0.1	0.12	0.12
21	0.01	0.01	0.01	0.12	0.01	0.01
28	0	0	0	0	0	0
Съём урожая	0	0	0	0	0	0
МДУ 0,2 мг/кг						

Динаміка розкладання топазу на основі пенконазолу в плодах яблуні

У воді. Не допускається наявність залишків у воді рибогосподарських водойм.

У продукції. Було вивчено вміст залишкових кількостей пенконазол в плодах яблуні сорту Айдоред. Через 5 годин воно склало 0,64-0,68 мг / кг, на 7-й день - 0,19-0,20 мг / кг, на 14-й 0,07-0,12 мг / кг (нижче МДУ в 2,8-1,6 рази). На 28-й день і при зніманні врожаю залишкові кількості ксенобиотика відсутні (фото).

Класи безпеки. Препарати на основі пенконазол відносяться до 3 класу безпеки для людини і 3 класу безпеки для бджіл.

Пропіконазол

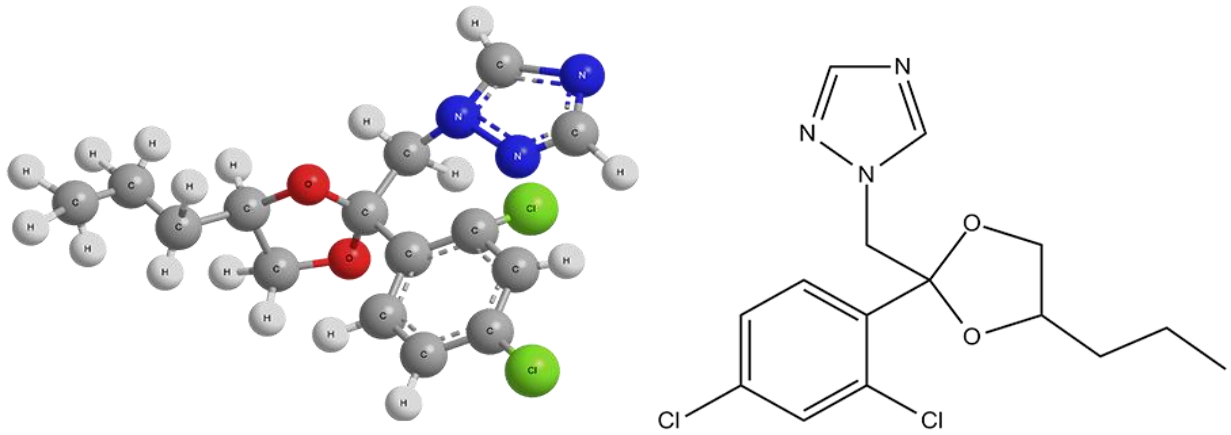


Рис. 7. Пропіконазол

Таблиця 12.

Синоніми	практик, нізоніт, Трифон, десмел, бампер, радар, тилт
Англійською	Propiconazole
Хімічна формула	$C_{15}H_{17}Cl_2N_3O_2$
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	9-25% Концентрат емульсії
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид, лікувальний фунгіцид
Способи застосування	Оприскування

Пропіконазол[(+/-)-1-[2-(2,4-дихлорфеніл)-4-пропіл-1,3-диоксолан-2-ілметил]-1Н-1,2,4-тріазол] - пестицид, захисний і лікуючий системний фунгіцид з класу тріазолів. Володіє широким спектром внутрішньорослинної дії. Застосовується в сільському господарстві для боротьби з хворобами зернових, виноградної лози.

Фізико-хімічні властивості

Безбарвна рідина. Добре розчинний у більшості органічних розчинників. За іншими літературними джерелами, пропіконазол являє собою

в'язку жовтувату рідину. Повністю змішується з ацетоном, метанолом і пропанолом. Незначно гідролізується. Стабільний до 320 ° С.

Фізичні характеристики

- Молекулярна маса 342.22;
- Температура плавлення 180 ° С при 13,3 Па;
- Розчинність у воді 0,11 г / л; [8]
- Температура кипіння 120 ° С;
- Тиск пару (20 ° С) $2,7 \cdot 10^{-2}$ мПа;
- Тиск пару (25 ° С) $5,6 \cdot 10^{-2}$ мПа;
- Температура займання > 250 ° С;
- Щільність 1,279 г / см³ (при 20 ° С);
- Розчинність у воді 176,5 мг / л (25 ° С, рН 7).

Дія на шкідливі організми

Пропіконазол має широкий спектр фунгіцидної дії. Проявляє ефективність проти недосконалих грибів (базидіоміцетів, аскоміцетів й дейтеромицетів). Ефективність після півгодинного дощу не знижується.

Має високу активність проти збудників борошнистої роси, іржі та плямистостей. Надає сильну лікуючі дію. Активність знижується в прохолодну і вологу погоду. Відзначена деяка дія в газовій фазі.

Зі збільшенням температури повітря фунгітоксичність пропіконазолу підвищується. Тривалість захисної дії становить 3-5 тижнів.

На зернових, як правило, достатньо однієї обробки. Повторне обприскування потрібно тільки у випадку дуже раннього появи хвороби. Остання обробка повинна бути за 30 днів до збирання врожаю.

У рослині речовина пересувається з транспіраційним струмом, але не переміщується з листя в колос. Оптимальним терміном обробки є другий-третій день після інокуляції.

Механізм дії. Інгібує біосинтез ергостерину. Пригнічує спороутворення. Під впливом діючої речовини гриб через 2 дні після проростання спор

призупиняє розвиток. Пропіконазол більш токсичний для вегетативних органів грибів, ніж для генеративних.

Препарати на основі пропіконазолу надають стимулюючу дію на розвиток і зростання захищаються рослин, посилюють фотосинтез в прапорових листках озимої пшениці.

Стійкі види. Слабо пригнічує кореневі гнилі та фузаріоз.

Пестициди, що містять пропіконазол, для сільського господарства:

- Агротех-Гарант-Альтін, КЕ
- Алькор Супер, КЕ
- Альтазол, КЕ
- Альто супер, КЕ
- Альтрум Супер, КЕ
- Амістар Тріо, КЕ
- Атлант, КЕ
- Бампер Супер, КЕ
- Бампер, КЕ
- Золтан, КЕ
- Колосаль Про, КМЕ
- Пеон, КЕ
- Прогноз, КЕ
- Пропі Шанс, КЕ
- Профі Супер, КЕ
- Профі, КЕ
- Профікс, КЕ
- Ріас, КЕ
- Супер Док, КЕ
- Тілт, КЕ
- Титул 390, ККР
- Титул Дуо, ККР
- Фільтерр, КЕ

Пестициди, що містять пропіконазол, для особистих підсобних господарств:

- Прогноз, КЕ
- пропити Плюс, КЕ

Застосування

Зареєстровані препарати на основі:

- пропіконазолу дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої та озимої (борошниста роса, різні види іржі, гельмінтоспоріозна плямистість, септоріоз), ячменю ярого та озимого (борошниста роса, сітчаста плямистість, іржа), жита озимого (септоріоз, ринхоспоріоз, різні види іржі, церкоспореллез, борошниста роса), вівса (корончатая іржа, червоно-бура плямистість), ріпаку ярого та озимого (фомоз, альтернаріоз), смородини чорної (маточники, розсадники висотою не більше 2 м) (антракноз, септоріоз, американська борошниста роса), троянди ефіроолійної (іржа), конюшини лугової (аскохітоз, антракноз, бура плямистість) і мн.др .;

- пропіконазолу, азоксистробіну і ципроконазолу проти хвороб пшениці ярої та озимої (різні види іржі, септоріоз, борошниста роса, піренофороз), ячменю ярого та озимого (темно-бура плямистість, сітчаста плямистість, карликова іржа, борошниста роса, ринхоспоріоз);

- пропіконазолу і тебуконазолу проти хвороб пшениці ярої та озимої (різні види іржі, септоріоз, борошниста роса, піренофороз, фузаріоз колоса), ячменю ярого, озимого (борошниста роса, карликова іржа, септоріоз, ринхоспоріоз, різні види плямистостей), жита озимого (іржі , септоріоз, ринхоспоріоз, борошниста роса), винограду (оїдіум), ріпаку ярого, озимого (альтернаріоз, борошниста роса, фомоз) і мн.др .;

- пропіконазолу і ципроконазолу проти хвороб пшениці ярої та озимої (церкоспореллез, різні види іржі, септоріоз, піренофороз, фузаріоз (часткове дія), жита озимого (різні види іржі, ринхоспоріоз, альтернаріоз (часткове дія), кладоспоріоз (часткове дія), фузаріоз (часткове дія)), буряку цукрового (альтернаріоз, борошниста роса, церкоспороз, фомоз) та ін .;

- прохлоразу і пропіконазолу проти хвороб пшениці ярої та озимої (борошниста роса, септоріоз, іржа бура, піренофороз), ячменю ярого та озимого (іржа карликова, різні плямистості, борошниста роса, ринхоспоріоз), буряку цукрового (борошниста роса, церкоспороз) та ін. ;

- дифенокназола і пропіконазол проти хвороб буряку цукрового, їдальні (борошниста роса, церкоспороз).

Бакові суміші. Пропіконазол можна застосовувати в бакових сумішах з більшістю використовуваних гербіцидів, інсектицидів, позакорневих добрив та регуляторів росту.

Фітотоксичність. Єе фітотоксичний, проте має рістрегулюючу активність. Так, при протравлюванні насіння зернових затримує подовження першого листа і порушує його геотропізм.

Таблиця 13.

Токсикологічні дані	
ЛД ₅₀ для щурів (мг/кг)	1517
ДСД (мг/кг маси тіла людини)	0,02
ОДК в ґрунті (мг/кг)	0,2
ПДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,15
ОДУ у воді водойм (мг/дм ³)	(орг.)
<u>ПДК</u> в повітрі робочої зони (мг/м ³)	0,5
ОБУВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,01
МДУ в продукції (мг/кг):	
у винограді	0,5
в зерні хлібних злаків	0,1
в ріпаку (зерно, масло)	0,1

в буряках цукрових	0,1
в буряках столових	0,05

Токсикологічні властивості і характеристики

У дозі 5 мг / кг (реальна) і 10 мг / кг (завищена) не впливає на нитрифіцируючих здатність ґрунтової мікрофлори.

Корисні види. Малотоксичний для риб і птахів, небезпечний для бджіл. За іншими літературними даними, пропіконазол не токсичний для бджіл, птахів, водоростей і дощових черв'яків.

Теплокровні. Малотоксичний для теплокровних тварин і людини. Слабо подразнює очі та шкіру. ЛД50 для щурів - 1517 мг / кг.

У ґрунті. Повільно руйнується в ґрунті (ДТ50 = 40-70 днів), по ґрунтовому профілю пересувається слабо.

Класи безпеки. Препарати на основі пропіконазолу відносяться до 2 і 3 класів безпеки для людини і 3 класу безпеки для бджіл.

Історія

Випущений в 1979 році.

Протіоконазол

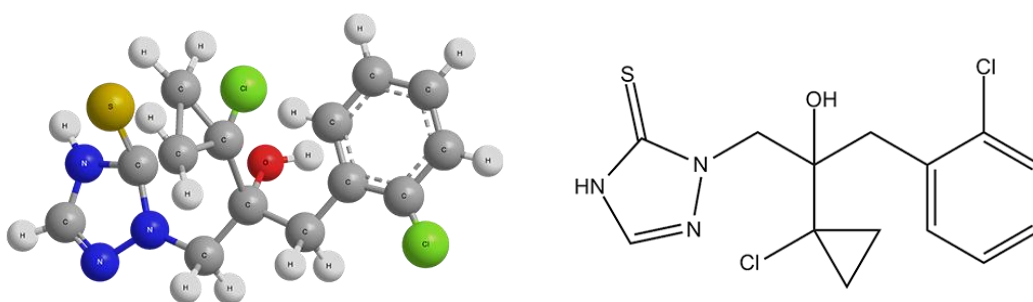


Рис. 8. Протіоконазол

Таблиця 14.

Синоніми	протіоконазол
----------	---------------

Англійською	Prothioconazole
Хімічна формула	C ₁₄ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ OS
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	37,5-250% концентрат суспензії, 12,5% концентрат емульсії
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид, імунізуючий фунгіцид
Способи застосування	Обробка насінняного матеріалу (протруювання насіння), оприскування

Протіоконазол[2-[(RS)-2-гідрокси-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропіл]-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіон] - пестицид, системний фунгіцид, володіє захисною, лікувальною дією. Використовується для обробки вегетуючих рослин проти збудників різних хвороб і для протруювання зерна.

Фізико-хімічні властивості

Світло-бежева або біла тверда речовина. Запаху не має. При зберіганні на повітрі стабільне, а також в лужному (DT50 > 1 року) і кислому (DT50 = 120 днів) середовищах. У водних фотолітичних умовах у присутності світла протіоконазол деградує (період напіврозпаду - 47,7 години). Основний продукт фотодеградації - протіоконазол-дестіо, його вміст становить до 56%.

Фізичні характеристики:

- Молекулярна маса 344,3;
- Температура плавлення 139,1-144,5 ° С;
- Тиск парів при 20 ° С: << 4 • 10⁻⁷ Па;
- Розчинність у воді:

- при рН = 4 - 0,005 г / куб. дм,

• при рН = 9 - 2,0 г / куб. дм.

Протіоконазол-дестіо:

Безбарвний порошок. Запаху не має. Стабільний у лужному і кислому середовищах (DT50 > 5000 год).

Фізичні характеристики

- Молекулярна маса 312,2
- Температура плавлення 108,5 ° С;
- Тиск парів при 20 ° С $2,7 \cdot 10^{-7}$ Па;
- Розчинність у воді 0,051 г / куб.дм.

Дія на шкідливі організми

Протіоконазол в рослині метаболізується до більш стійкого з'єднання - протіоконазол-дестіо.

Ефективний проти широкого спектра захворювань. Впливає на формування потужних сходів, добре розвиненою кореневої системи, підвищення кустистості, посухостійкості, на якісні показники зерна. Збільшення кустистості в перші ж тижні росту рослин на 25-35% підвищує посухостійкість і покращує споживання поживних елементів і вологи, що підвищує коефіцієнт кушіння в 1,5 рази.

Збільшення товщини втечі в два рази робить рослина більш міцним до механічних пошкоджень, а відсутність мезокотиль, найвразливішою частини пагона для комах і патогенних мікроорганізмів, забезпечує надійний захист культури від багатьох видів захворювань і шкідливих комах на початкових етапах її росту.

Пестициди, що містять протіоконазол для сільського господарства:

- Баритон, КС
- Ламадор Про, КС
- Ламадор, КС
- Прозаро, КЕ
- Сценік Комбі, КС

Застосування

Зареєстровані препарати на основі:

- Протіоконазолу і тебуконазолу дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої, озимої (різні гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння, септоріоз), ячменю ярого та озимого (гнилі, сітчаста плямистість, пліснявіння насіння, різні види сажки); жита озимого (гнилі, тифулез, пліснявіння насіння, стеблева голівешка); вівса (різні гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння, червоно-бура плямистість);

- Клотіанідину, флуоксастробіну, протіоконазолу і тебуконазолу дозволені до застосування проти хвороби пшениці озимої (різні гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння, септоріоз, снігова пліснява), пшениці ярої (різні гнилі, різні види сажки, септоріоз), ячменю ярого та озимого (гнилі, сітчаста плямистість, пліснявіння насіння, різні види сажки);

- Протіоконазолу і флуоксастробіну дозволені до застосування проти хвороб пшениці озимої (різні гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння, снігова пліснява), пшениці ярої (різні гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння), ячменю озимого (гнилі, снігова пліснява, пліснявіння насіння, різні види сажки); ячменю ярого (гнилі, кам'яна сажка, пліснявіння насіння).

Фітотоксичність. Не фітотоксичний.

Таблиця 15.

Токсикологічні дані	
ЛД ₅₀ для щурів (мг/кг)	> 6200
ДСД (мг/кг маси тіла людини)	0,05
ПДК в ґрунті (мг/кг)	0,1
ПДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,03
ОДУ у воді водойм (мг/дм ³)	(общ.)
ОБУВ в повітрі робочої зони (мг/м ³)	1,0
ОБУВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,02

МДУ в продукції (мг/кг):	
в зерні хлібних злаків	0,3
в ріпаку (зерно, масло)	0,05

Токсикологічні властивості і характеристики

Корисні види. Фунгіцид не токсичний для бджіл, птахів, дафній, дощових черв'яків і ґрунтових мікроорганізмів.

Теплокровні. ЛД50 для щурів > 6200 мг / кг. Речовина не надає подразнюючої дії на слизову оболонку очей і шкіру. Не володіє тератогенним або ембріотоксичну дію.

У ґрунті. В польових умовах речовина піддається швидкої деградації. Період напіврозпаду становить 1,3 - 2,8 днів. Основною ґрунтовий метаболіт - протіконазол-десть. У ґрунті в польових умовах ДТ50 Протіконазол-десть становить 16,3-72,3 дня. Метаболіт детектувати на межі виявлення (6 мкг/кг) в 10-20 см шарі. Його максимальні рівні спостерігалися в інтервалі від 1 до 28 днів після застосування, після 55-240 днів зазначалося повне зникнення (менше 6 мкг/кг).

Класи небезпеки. Препарати на основі Протіконазол відносяться до другого класу небезпеки для людини і третього класу небезпеки для бджіл.

Історія

З'явився на ринку в 2009 році. [2]

Тебуконазол

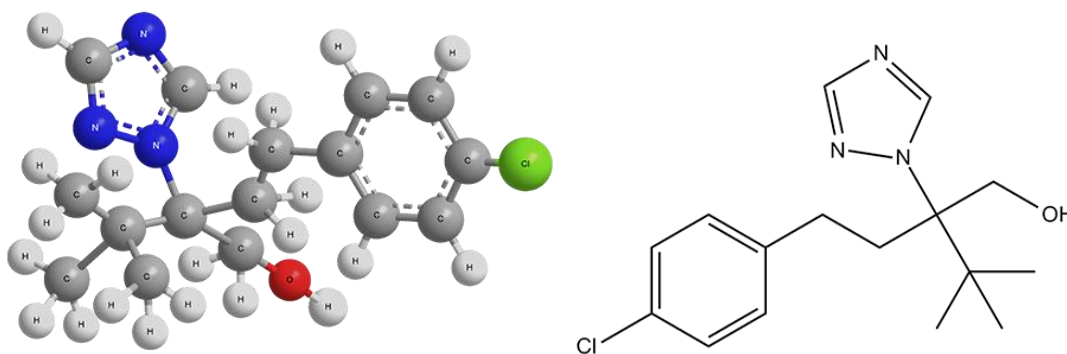


Рис. 9. Тебуконазол

Таблиця 16.

Синоніми	фенетразол, колосаль, традеман, агрос, хорізон, фолікур, раксіл, фараон
Англійською	Tebuconazole
Хімічна формула	$C_{16}H_{22}ClN_3O$
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	0,05-25% Концентрат суспензії, 12,5-25% Концентрат емульсії, 0,6-6% Мікроемульсії, 50% змочують порошок, 2,5% Текуча паста
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид, лікувальний фунгіцид
Способы применения	Обробка насінневого матеріалу (протруювання насіння), обприскування

Тебуконазол[(RS)-1р-хлорфеніл-4,4-диметил-3-(1Н-1,2,4-тріазол-1-іл-метил)пентан-3-іл] - пестицид, ефективний системний фунгіцид для обробки насіння зернових культур в боротьбі з фітопатогенами, що передаються з насінням. Відноситься до тріазолів третього покоління. Широкий діапазон системного дії ставить препарат на одне з перших місць в асортименті протруйників. Також він використовується для обробки вегетуючих рослин

ріпаку та зернових злаків як складового компонента комбінованих препаратів.

Фізико-хімічні властивості

Тебуконазол являє собою безбарвні кристали. Добре розчиняється в органічних розчинниках, погано у воді. Чи не гідролізується при рН від 4 до 9. Період напіврозпаду при 20 ° С більше року. Речовина стабільна при підвищеній температурі і на світлі. Стійка до гідролізу в чистій воді при рН 5 - 9 та фотолізу.

Фізичні характеристики

- Молекулярна маса 307,8;
- Температура плавлення 104,7 ° С;
- Тиск парів при 20 ° С- 1,7 • 10⁻³ мПа;
- Розчинність у воді 0,032%.

Дія на шкідливі організми

Системний фунгіцид широкого спектра дії. Володіє захисними, лікувальними і викорінювати властивостями. Швидко проникає в рослину і рівномірно розподіляється в ньому.

Тебуконазол має специфічний ефект проти всіх видів іржі зернових культур. При обприскуванні рослин протягом трьох тижнів захищає їх від хвороб. На борошністу росу діє слабше, ніж інші представники групітріазолов, тому на його основі випускають комбіновані препарати з додаванням триадимефон.

При обробці насіння ефективно пригнічує збудників корневих гнилей, сажкові гриби і пліснявіння насіння.

Володіє рострегулюючою дією, яка може перейти в ретардантну при несприятливих умовах: недолік вологи, перезволоження ґрунту, надто глибока закладення насіння, їх низька енергія проростання і польова схожість, висока гербіцидна навантаження - і уповільнити появу сходів (такі ж властивості притаманні дініконазолу, тритиконазолу і в меншій мірі інших азолів).

Механізм дії. Пригнічує біосинтез ергостерину в мембранах клітин фітопатогенів, інгибує деметилювання в положенні С-14. Утворені Д5-стерини також впливають на метаболізм, і цим тебуконазол відрізняється від інших тріазолов.

Резистентність. У зв'язку з особливим механізмом дії препарати на основі тебуконазолу уповільнюють темпи розвитку придбаної стійкості патогенів до похідних тріазолу.

Пестициди, що містять Тебуконазол для сільського господарства:

- Авіаль, КЕ
- Агресія, КС
- АлтСіл, КС
- Анкер Тріо, КС
- Бар'єр Колор, КС
- Булат, КС
- Бункер, ТСК
- Виал трастів, ТСК
- Виал ТТ, ТСК
- Віталон, КС
- Грандс Ультра, КС
- Грандс, КС
- Дозор, КС
- Доспех 3, КС
- Доспех, КС
- Зантарая, КЕ
- Зенон Аеро, КЕ
- Імпакт Супер, КС
- Скарб, КС
- Колосаль Про, КМЕ
- Колосаль, КЕ
- Конкорд, КЕ
- Конкур, КЕ
- Ламадор Про, КС
- Ламадор, КС
- Ламантин, КЕ
- Оріус 5, ТС
- Оріус 6, ТС
- Прозаро, КЕ
- Ракзан, КС
- Раксил Ультра, КС
- Раксил, КС
- Раксон, КС
- Раназол Ультра, КС
- Редут, КС
- Рубін, КС
- Сертіккор, КС
- Скарлет, МЕ
- Стінгер Тріо, КС
- Стінгер, КС
- Страйк Форте, КС
- Сфінкс, КС
- Сценик Комбі, КС
- Тебу 60, МЕ

- Тебузан, ТКС
- Тебузіл, ТКС
- Тебуконазол, КС
- Тебутін, КС
- тераси Форте, КС
- тераси, КС
- Тир, ТПС
- Титул Дуо, ККР
- Тритон, КС
- Універсал, СП
- Фаворит, КЕ
- Фалькон, КЕ
- Фараон, КЕ
- Фоліант, КЕ
- Фолікур, КЕ
- Фолінол, КЕ
- Форус, КЕ
- Шансів Тріо, КС
- Шансів, КС

Застосування

Остання обробка пшениці дозволена за 30 днів до збирання врожаю.

Підвищені норми протруйника (більше 5г / т за діючою речовиною) при сирій холодній погоді можуть знижувати схожість насіння.

Зареєстровані препарати на основі:

- тебуконазолу дозволений до застосування проти хвороб пшениці ярої та озимої (пліснявіння насіння, септоріоз), ячменю ярого та озимого (різні види сажки, гнилі, септоріоз), жита озимого (гнилі, фузаріозна снігова пліснява), вівса (різні види сажки, червоно-бура плямистість), льону-довгунця (крапчатість, антракноз), проса (головешка мітелок), пустирника серцевого (насінневі плантації) (іржа);

- тебуконазолу і біксафена дозволений до застосування проти хвороб пшениці ярої та озимої (різні види іржі, борошниста роса, піренофороз, септоріоз), ячменю ярого та озимого (різні види плямистостей, борошниста роса, ринхоспоріоз);

- тебуконазолу і мефеноксама дозволений до застосування проти хвороб пшениці ярої (тверда головешка, різні гнилі, пліснявіння насіння та ін.), Ячменю ярого (різні види сажки, сітчаста плямистість), вівса (покрита головешка, різні види гнилі, пліснявіння насіння, червоно-бура плямистість);

- тебуконазолу, тіабендазолу та імазалілу дозволений до застосування проти хвороб пшениці ярої (різні види сажки, різні види гнилей, пліснявіння насіння, борошниста роса і септоріоз (на ранніх фазах)), пшениці озимої (різні види гнилей, фузаріозна снігова пліснява, фузаріоз, альтернاریоз, фомопсис та ін.);

- тебуконазолу і триадимефону дозволений до застосування проти хвороб пшениці ярої (різні види іржі, піренофороз, борошниста роса, септоріоз колоса та листя), пшениці озимої (фузаріоз колоса, піренофороз, септоріоз листя та колосу), ячменю ярого та озимого (різні види іржі, борошниста роса), жита озимого (різні види іржі, ринхоспоріоз, борошниста роса, пірікуляріоз, септоріоз);

- тебуконазола і флутриафола дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярової і озимої (різні види головешки, гнилизни, септоріаз (на ранніх стадіях), борошниста роса, пліснявіння насіння), пшениці озимої (фузаріозна снігова пліснява), ячменю ярового і озимого (різні види головешки, гнилизни, плямистості, пліснявіння насіння), вівса (різні види головешки, гнилизни, пліснявіння насіння);

- тіабендазолу та тебуконазолу дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої, і озимої (різні види сажки, гнилі, пліснявіння насіння, бура іржа і септоріоз (на ранніх фазах)), вівса (пліснявіння насіння, різні види сажки), соняшнику (фомопсис, біла та сіра гнилі);

- тіраму та тебуконазолу дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої і озимої (гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння, септоріоз), ячменю ярого та озимого (гнилі, різні види сажки, сітчаста плямистість, пліснявіння насіння), жита озимого (гнилі, пліснявіння насіння, фузаріозна сніжна цвіль);

- флутриафола, тебуконазолу та імазаліла дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярової і озимої (гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння, борошниста роса, септоріоз (на ранніх стадіях)); пшениці озимої (фузаріозна снігова пліснява), ячменю ярого (гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння, сітчаста плямистість), вівса (пліснявіння насіння, стеблова сажка, фузаріозна коренева гниль, фузаріозна снігова пліснява), жита озимого (гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння, червоно-бура плямистість);

- імазаліла і тебуконазол дозволені до застосування проти хвороб пшениці озимої (різні гнилі, різні види сажки, борошниста роса, пліснявіння насіння, фузаріозна снігова пліснява), ячменю ярого та озимого (гнилі, різні види сажки, сітчаста плямистість), жита озимого (гнилі, різні види сажки, бура іржа, борошниста роса, фузаріозна снігова пліснява, пліснявіння насіння), вівса (гнилі, різні види сажки, червоно-бура плямистість, пліснявіння насіння

та ін), сої (аскохітоз, фузаріозна коренева гниль, фузаріоз, пліснявіння насіння);

- клотианідіна, флуоксастробіна, протиокназола і тебуконазола дозволені до застосування проти хвороб пшениці озимої (різні гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння, септоріоз, снігова пліснява), пшениці ярої (різні гнилі, різні види сажки, септоріоз), ячменю ярого та озимого (гнилі, сітчаста плямистість, пліснявіння насіння, різні види сажки);

- пропіконазола та тебуконазолу дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої, озимої (септоріоз, піренофороз, різні види іржі, фузаріоз колоса), ячменю ярого, озимого (борошниста роса, ринхоспоріоз, карликова іржа, темно-бура плямистість, септоріоз, сітчаста плямистість), винограду (оїдіум), ріпаку ярого (альтернаріоз, борошниста роса, фомоз);

- протиокназола та тебуконазолу дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої і озимої (гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння, септоріоз), ячменю ярого, озимого (гнилі, різні види сажки, пліснявіння насіння, сітчаста плямистість), жита озимого (гнилі, стеблова сажка, тифулез, пліснявіння насіння);

- спіроксамина, тебуконазолу і триадименола дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої і озимої (різні види іржі, фузаріоз колоса, септоріоз, ламкість стебел, гельмінтоспоріоз, борошниста роса), ячменю ярого та озимого (різні види іржі, борошниста роса, плямистості листя, фузаріоз колоса, септоріоз, ринхоспоріоз, ламкість стебел), жита озимого (ламкість стебел, септоріоз, іржа бура, гельмінтоспоріоз, фузаріоз колоса), цукрових буряків (фомоз, церкоспороз, борошниста роса).[5]

З повним переліком сумішей і оброблюваних культур можна ознайомитися на сайті, перейшовши за посиланнями в таблиці справа.

Таблиця 17.

Токсикологічні дані	
ДСД мг/кг маси тіла людини)	0,01

ОДК у ґрунті (мг/кг)	0,4
ПДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,025
ОДУ у воді водойм (мг/дм ³)	(заг.)
ПДК у повітрі робочої зони (мг/м ³)	0,3
ОБУВ у повітрі робочої зони (мг/м ³)	(а)
ПДК в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,01
ОБУВ ОБРВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	(м.р.)
МДУ в продукції (мг/кг):	
у винограді	1,0
в зерні хлібних злаків	0,3
у кукурудзі (зерно)	0,1
у соняшника (насіння, олія)	0,2
в просі	0,2
в рисі	2,0
у ріпаку (зерно, олія)	0,3
у буряках цукрових	0,1
у сої (боби, олія)	0,1

Токсикологічні властивості та характеристики

Корисні види. Дуже токсичний для бджіл.[2] За іншими літературними даними[6] фунгіцид не токсичний для бджіл, птахів, водоростей і дощових черв'яків.[6]

Теплокровні. Малотоксичний. ЛД50 оральна для щурів 3,9-5 г/кг, мишей 1,6-3,9. шкірно-резорбтивна для щурів більше 5 г/кг. Не подразнює шкіру та очі кролів. Не має ембріотоксичності для кролів і мутагенності в експериментах з ешерихій колі та сальмонелою.[4] За іншими даними,[6] речовина викликає слабке подразнення слизової оболонки очей у кроликів.

У ґрунті. У ґрунті зберігається до 5-6 тижнів.[9] Тебуконазол повільно руйнується в ґрунті і слабо пересувається по ґрунтовому профілю.[6]

Класи небезпеки. Препарати на основі тебуконазолу належать до 2 класу небезпеки для людини і 3 і 4 класів небезпеки для бджіл.[5]

Тетраконазол

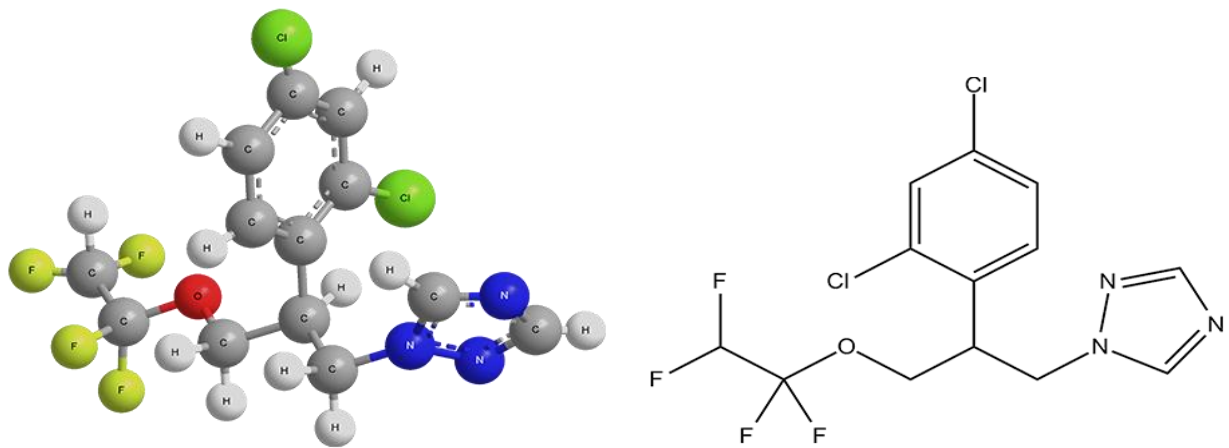


Рис. 10. *Тетраконазол*

Таблиця 18.

Синоніми	Тетраконазол
Англійською	Tetraconazole
Хімічна формула	$C_{13}H_{11}Cl_2F_4N_3O$
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	12,5% Водна емульсія
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид, лікуючий фунгіцид
Способи застосування	Обприскування

Тетраконазол [(RS)2-(2,4-дихлорфеніл)-3-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл) пропіл-1,1,2,2-тетрафторетиловий ефір] - пестицид, фунгіцид широкого спектру дії з класу похідних тріазолу. Використовується в сільському господарстві для боротьби із збудниками хвороб рослин.

Фізико-хімічні властивості

В'язка масляниста рідина жовтого кольору. Добре розчиняється в ацетоні, метанолі і дихлорметані.[3] Не гідролізується при рН 5-9. Не кородує залізо і алюміній.[3] Розкладається при 240 °С до кипіння. Речовина стабільна в розбавлених водних розчинах з рН=5-9.[5]

Фізичні характеристики

- Тиск парів при 20 °С 0,13 мПа;
- Розчинність у воді 0,0159% при 23 °С;[3]
- Показник заломлення 1,432 (20 °С).[5]

Дія на шкідливі організми

Тетраконазол - системний фунгіцид з сильною захисною і викорінюючою дією щодо патогенів вегетативних органів рослин.[1] Сорбується корінням і листям. Найбільш ефективний із усіх тріазолів щодо борошнистої роси зернових і гарбузових культур, парші яблуні, сітчастої плямистості ячменю та інших хвороб.[3] Діє також у вигляді парів.[3] Має тривалий період застосування: від двох-трьох листків до появи прапор-листа.[6]

Механізм дії. Пригнічує біосинтез ергостерину.[3] Швидко проникаючи через кутикулу (восковий шар) рослини, тетраконазол однорідно розподіляється усередині нього без накопичення в певних частинах. Характеризується трансламінарною активністю, переміщується в зростаючі тканини. На біосинтез гіббереллінів не впливає і тому не деформує молоді тканини рослин.[6]

Застосування

Пестициди, що містять Тетраконазол для сільського господарства:

- Емінент, ВЕ

Зареєстровані препарати на основі тетраконазола дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої (борошниста роса, бура іржа, септоріоз), пшениці озимої (борошниста роса, іржа жовта, бура іржа, септоріоз), цукрових буряків (борошниста роса, церкоспороз, фомоз).[4]

Бакові суміші. Сумісний з контактними та іншими фунгіцидами.[3]

Фітотоксичність. Не пригнічує рослини.[3]

Таблиця 19.

Токсикологічні дані	
ЛД50 для щурів (мг/кг)	1031-1248
ДСД (мг/кг маси тіла людини)	0,003
ОДК у ґрунті (мг/кг)	0,4
ПДК ГДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,01
ОДУ у воді водойм (мг/дм ³)	(заг.)
ПДК у повітрі робочої зони (мг/м ³)	0,3
ОБУВ у повітрі робочої зони (мг/м ³)	0,6
ОБУВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,003
МДО в продукції (мг/кг):	
в зерні хлібних злаків	0,2

Токсикологічні властивості та характеристики

Ентомофаги та корисні види. Помірно небезпечний для бджіл та інших запилювачів.[1] Не небезпечний для ґрунтових мікроорганізмів і корисних комах.[6]

Теплокровні. Малотоксичний препарат (ЛД50 для щурів - 1031-1248 мг/кг).[3][1] Не подразнює шкіру і злегка подразнює очі кроликів, не підвищує чутливість шкіри морських свинок. Не має мутагенних, тератогенних і

канцерогенних властивостей, не порушує репродуктивні функції тварин, не проявляє хронічної токсичності.[3]

Класи небезпеки. Препарати на основі тетраконазола відносяться до 3 класу небезпеки для людини і 3 класу небезпеки для бджіл.[4]

Триадіменол (Байтан)

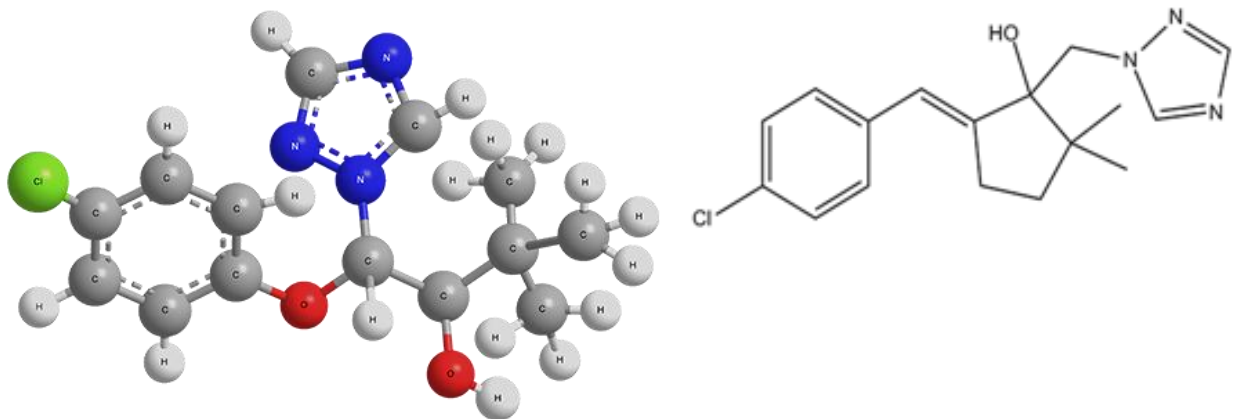


Рис. 11. Триадіменол

Таблиця 20.

Синоніми	Триадіменол, азоценол, байфидан, байтан
Англійською	Triadimenol
Хімічна формула	$C_{14}H_{18}ClN_3O_2$
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	4,3% Концентрат емульсії
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид
Способи застосування	Обприскування

Триадіменол [(1R,2R;1R,2S)-1-(4-хлорфенокси)-3,3-диметил-1-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл)бутан-2-ол] - пестицид, системний фунгіцид з класу

тріазолів. Використовується для обробки вегетуючих рослин. Застосовується в сумішах з іншими діючими речовинами.

Фізико-хімічні властивості

Кристалічна речовина. Має слабкий характерний запах. Слабо розчинна у воді, добре - в пропанолі і циклогексанолі. Стійка в нейтральних, слабо кислих і слабо лужних середовищах.[5][7]

Існує у вигляді двох диастереоізомерів: триадіменол I (більш активний) і II, які утворюються з триадимефона під впливом деяких грибів. Диастереоізомери знаходяться в мінливому співвідношенні. Стабільний до гідролізу.[9][3] Речовина стійка до фотолізу.[7]

Фізичні характеристики

- Молекулярна маса 295,8;
- Температура плавлення 112°C;[5]
- Тиск парів (при 20 °C) $4\text{-}6 \cdot 10^{-4}$ мПа;[7]
- Розчинність у воді 120 мг/л при 20°C.[10]

Дія на шкідливі організми

Легко проникає з транспіраційним струмом з обробленого насіння в проростки і тривало (протягом тижнів) може захищати рослини від ураження борошнистою росою (різного біолого-екологічного походження) і, частково, іржею. Захисну системну дію проти борошнистої роси та іржі становило в експериментах 4-8 днів.

Активність знижується в прохолодну і вологу погоду.[11]

Одним з недоліків діючої речовини є низька ефективність проти корневих гнилей та пліснявіння насіння.[3]

Триадіменол через його тривалу дію краще застосовувати на озимих культурах.[11]

Механізм дії. При дії триадименола баланс продуктів терпеноїдного біосинтезу зміщується в бік фітогормонів - абсцизової кислоти, гібберелліну, цитокініна. Підсумковий прояв цієї дії залежить від динамічної рівноваги, яка досягається гормонами на окремих стадіях розвитку і зростання.[6]

Триадіменол, також як і триадимефон та імазаліл, володіє високою активністю в газовій фазі, і в такій формі його можна застосовувати у боротьбі з листовими інфекціями у тепличних культур.[6]

Триадіменол, так само, як і триадимефон, крім ретардантної дії, має цитокінонову активність - здатність уповільнювати старіння. Рослини, оброблені цими речовинами, компактніші і коротші, ніж контрольні, з більш темним забарвленням і товстим зеленим листям, високим вмістом ксантофілла, каротиноїдів, хлорофілу і нуклеїнових кислот.

Крім цього, триадіменол (як і триадимефон) підвищує антистресові властивості, посухо- та морозостійкість, захищає від пошкодження озоном.

Пестициди, що містять Триадимефон для сільського господарства:

- Ламантин, КЕ
- Фалькон, КЕ

Застосування

Зареєстровані препарати на основі спироksamіну, тебуконазолу і триадименолу дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої і озимої (різні види іржі, фузаріоз колоса, септоріоз, ламкість стебел, гельмінтоспоріоз, борошниста роса), ячменю ярого та озимого (різні види іржі, борошниста роса, плямистості листя, фузаріоз колоса, септоріоз, ринхоспоріоз, ламкість стебел), жита озимого (ламкість стебел, септоріоз, бура іржа, гельмінтоспоріоз, фузаріоз колоса), цукрових буряків (фомоз, церкоспороз, борошниста роса).[4]

З повним переліком сумішей і оброблюваних культур можна ознайомитися на сайті, перейшовши за посиланнями справа в таблиці.

Фітотоксичність. Триадіменол відрізняється чітко вираженою ретардантною дією, яка проявляється в інгібуванні росту рослин, зокрема, пшениці.[9]

Раніше застосовувалися сумішеві препарати, що містять триадіменол, для передпосівної обробки насіння. При посіві протравленого насіння зернових в суху землю знижувалася їх польова схожість. Насіння, що підлягають обробці комбінованими препаратами на основі триадименола, повинні мати високу

енергію проростання та польову схожість. Вологість насіння повинна бути нижче 16%.[1]

Таблиця 21.

Токсикологічні дані	
ЛД50 для щурів (мг/кг)	1105-1161
ДСД (мг/кг маси тіла людини)	0,03
ГДК у ґрунті (мг/кг)	0,02
ОДК у ґрунті (мг/кг)	(тр.)
ГДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,002
ОДУ у воді водойм	(заг.)
ГДК у повітрі робочої зони	0,5
ОБРВ в атмосферному повітрі	0,01/(с.-с.)
МДО в продукції (мг/кг):	
у винограді	2,0
в зерні хлібних злаків	0,2
в огірках	0,1
у плодівих (зерняткові)	0,1
у буряках цукрових	0,1
в помідорах	0,1
ВМДУ в продукції (мг/кг):	
в просі	0,02
в рисі	0,05

Токсикологічні властивості та характеристики

Помірно небезпечний для екосистем і людини.[9]

Корисні види та ентомофаги. Малотоксичний для бджіл та інших корисних комах.[5] Не токсичний для водоростей і дощових черв'яків.[7]

Теплокровні. Помірно токсичний для теплокровних тварин (ЛД50 для щурів - 1105-1161 мг/кг).[1] Не подразнює шкіру.[10] При дворічному згодовуванні з їжею у дозі 125 мг/кг корму не виявлено негативних наслідків у щурів і мишей.[3]

У ґрунті. Повільно руйнується (період напіврозпаду становить 110 - 375 днів).[8]

Класи безпеки. Препарати на основі триадименола відносяться до 2 класу безпеки для людини і 3 класу безпеки для бджіл.[4]

Історія

Вперше введено у виробництво препарат для обробки насіння зернових культур під назвою байтан.[9]

Отримання

Одержують відновленням триадимефона реагентами, що переводять карбонільну групу в гідроксильну.[10]

Триадимефон (Байлетон)

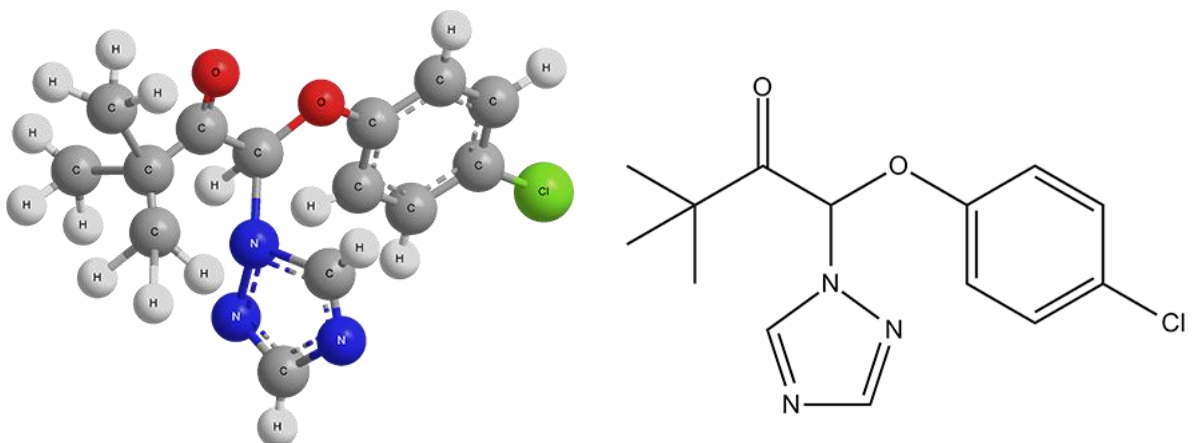


Рис. 12. Триадимефон

Таблиця 22.

Синоними	Триадимефон, байлетон, тозовіт, азовіт, азоцен
Англійською	Triadimefon
Хімічна фор	$C_{14}H_{16}ClN_3O_2$
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	10% Концентрат емульсії, 25% порошок, що змочується
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид, лікуючий фунгіцид
Способи застосування	Обприскування

Триадимефон - пестицид, один з перших фунгіцидів групи тріазолів. Високоактивний проти іржі і борошнистої роси.

Фізико-хімічні властивості

Безбарвна кристалічна речовина.[10] Добре розчиняється у більшості органічних розчинників.[6] Не розкладається протягом доби в 0,1 н розчині соляної кислоти або їдкого натру. Стабільний при протягом 7 днів при рН 1 і 13.[4]

Фізичні характеристики

- Молекулярна маса 294,7;
- Температура плавлення 82,3°C;[10]
- Тиск парів при 20°C менше 0,1 мПа;[4]
- Розчинність:
 - у воді 0,26 г/л[8]
 - ізопропанолі 20-40%
 - в толуолі 40-60%
 - циклогексаноні 60-120%

° метиленхлориді 120%[4]

Дія на шкідливі організми

Триадимефон - системний фунгіцид, володіє захисним (запобігає зараженню), лікуючим (пригнічує зараження, що розвивається, ще не заподіявши видимої шкоди, пригнічує повністю розвинене зараження). Першу обробку проводять при появі ознак захворювання.[6][2]

Вивчення метаболізму триадимефона в грибах і на рослинах показало, що він перетворюється в суміш діастереомерів триадименола, фунгіцидні властивості яких вище вихідного продукту. У міцелії грибів цей процес перетворення йде з великою швидкістю, і зміст триадименола в міцелії в 20-30 разів перевищує його концентрацію в інших об'єктах навколишнього середовища.[8]

Термін захисної дії на яблуні становить 10-14 днів, на зернових культурах - 30-50 днів.[9]

Причиняє деяку побічну дію на збудників хвороб зернових культур: кладоспориоза (чернь колоса, або оливкова пліснява зародка), крапчастої снігової плісняви, або тифулеза. При обробці насіння пригнічує насінну і ґрунтову інфекції твердої сажки пшениці, а також збудника ріжків.[4]

Сорбується трав'янистими рослинами через листя і коріння, що переміщується акропетально. Також відзначено базипетальне пересування. При використанні через 3-5 днів після зараження володіє лікувальною дією, тому перша обробка може бути проведена через деякий час після виявлення початкових ознак хвороби.[4]

Загибель грибів відбувається у стадії утворення гаусторій і формування аппресоріїв і везикул.

Повністю запобігає розвиток всередині листків озимої пшениці перших міжклітинних гіф *Russinia recondita* f. sp. *tritici* (збудник іржі) протягом 24 год після зараження.[4]

Механізм дії препарату полягає в інгібуванні деметилювання в положенні C-14 у процесі біосинтезу ергостерину. Реакції, що призводять до деметилювання в

- триадимефона дозволені до застосування проти хвороб кукурудзи (насінневі посіви) (гнилі, пухирчаста сажка, фузаріоз, пліснявіння качанів), пшениці ярої і озимої (борошниста роса, різні види іржі, септоріоз), жита озимого (септоріоз, борошниста роса, різні види іржі, ринхоспориоз, церкоспореллез), вівса (червоно-бура плямистість, іржа корончата), ячменю ярого та озимого (різні види іржі, борошниста роса, сітчаста плямистість), огірки відкритого та захищеного ґрунту (борошниста роса), суниці (розплідники та маточники) (борошниста роса, сіра гниль), малина (розсадники) (борошниста роса), яблуні (борошниста роса, парша), винограду (оїдіум, сіра гниль);

- тебуконазолу і триадимефона дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої (різні види іржі, піренофороз, борошниста роса, септоріоз колоса і листя), пшениці озимої (фузаріоз колоса, піренофороз, септоріоз листя і колосу), ячменю ярого та озимого (різні види іржі, борошниста роса), жита озимого (різні види іржі, ринхоспориоз, борошниста роса, пирикуляриоз, септоріоз).[5]

З повним переліком сумішей і оброблюваних культур можна ознайомитися, перейшовши за посиланнями в таблиці справа.

Бакові суміші. Триадимефон може застосовуватися при боротьбі з попелицями в суміші з інсектицидами. Обприскування комбінованими розчинами повинно проводитися безпосередньо після приготування.

Сумісний також зі змочуваною сіркою, і препаратами у вигляді порошків, що змочуються.[2]

Фітотоксичність. Не фітотоксичний.[6][4]

Таблиця 23.

Токсикологічні дані	
<u>ЛД₅₀</u> для щурів (мг/кг)	568-363
<u>ЛД₅₀</u> для мишей (мг/кг)	989-1071

ДСД (мг/кг маси тіла людини)	0,03
ПДК у ґрунті (мг/кг)	0,03
ОДК у ґрунті (мг/кг)	(тр.)
ПДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,02
ОДУ у воді водойм (мг/дм ³)	(с.-т.)
ПДК у повітрі робочої зони (мг/м ³)	0,5
ПДК в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,05
ОБУВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	(м.р.)
МДО в продукції (мг/кг):	
у винограді	0,1
у динях	0,05
в зерні хлібних злаків	0,5
в огірках	0,5
у плодівих (кісточкові, зерняткові)	0,05
у буряках цукрових	0,5
в томатах	0,5
у фейхоа	0,02
в ягодах	0,02

Токсикологічні властивості та характеристики

Помірно небезпечний для людини і екосистем.[9]

Ентомофаги та корисні види. Малотоксичний для бджіл та інших корисних комах, а також птахів.[10] За іншими літературними даними,

безпечний для бджіл та інших корисних комах.[3] Високотоксичний для Криптолемуса на винограді. Не знижує активність білої мускардини - *Beauveria bassiana* і гіперпаразита збудника борошнистої роси огірка - *Ampelomyces quisqualis*. Не токсичний для самок і німф більшості популяцій Фитосейулюса, а також Тифлодромуса, що регулює чисельність павутинних кліщів на винограді. Слаботоксичний або не токсичний для клопа *Anthosocus nemoralis* - хижака грушевої мідяниці, не токсичний для Енкарзії, не пригнічує розвиток везикулярно-арбоскулярної мікоризи при обробці вегетуючих рослин кукурудзи, томатів, огірка, пшениці і ячменю в звичайних дозуваннях.[4]

Теплокровні. Середньотоксичний для теплокровних. ЛД₅₀ для щурів - 568-363 мг/кг, для мишей - 989-1071 мг/кг. Трохи подразнює шкіру людини.[10][3] При 2-річному згодовуванні з їжею в дозах 500, 50 і 330 мг/кг корму не виявлено негативних ефектів відповідно у самців щурів, у самок щурів і собак.[4]

У ґрунті. В дозі 5 мг/кг (реальна) і 10 мг/кг (завищена) препарат не інгібував процес окислення амонію в ґрунті, в дозі 10 мг/кг сильно знижував перехід нітритів в нітрати.[4]

У продукції. В зерні ячменю деградує з утворенням 4-хлорфенола, що володіє аналогічною дією.[4]

Класи небезпеки. Препарати на основі триадимефону належать до 2 і 3 класів небезпеки для людини і 3 класу небезпеки для бджіл.[5]

Історія

Триадимефон - один з перших фунгіцидів з класу тріазолів, який застосовується на території Росії з 1970-х років.[9] Випущений в 1973 році.[2]

Отримання

Триадимефон може бути отриманий двома методами. За першим методом (Рис.13) спочатку отримують 3,3-диметил-1-(4-хлорфеноксид)бутанон-2 (стадія а), який хлорують сульфурилхлоридом (стадія б). Продукт, що утворився, вводять у реакцію з тріазолом в присутності основ або використовують натрієве або калієве похідне тріазолу.

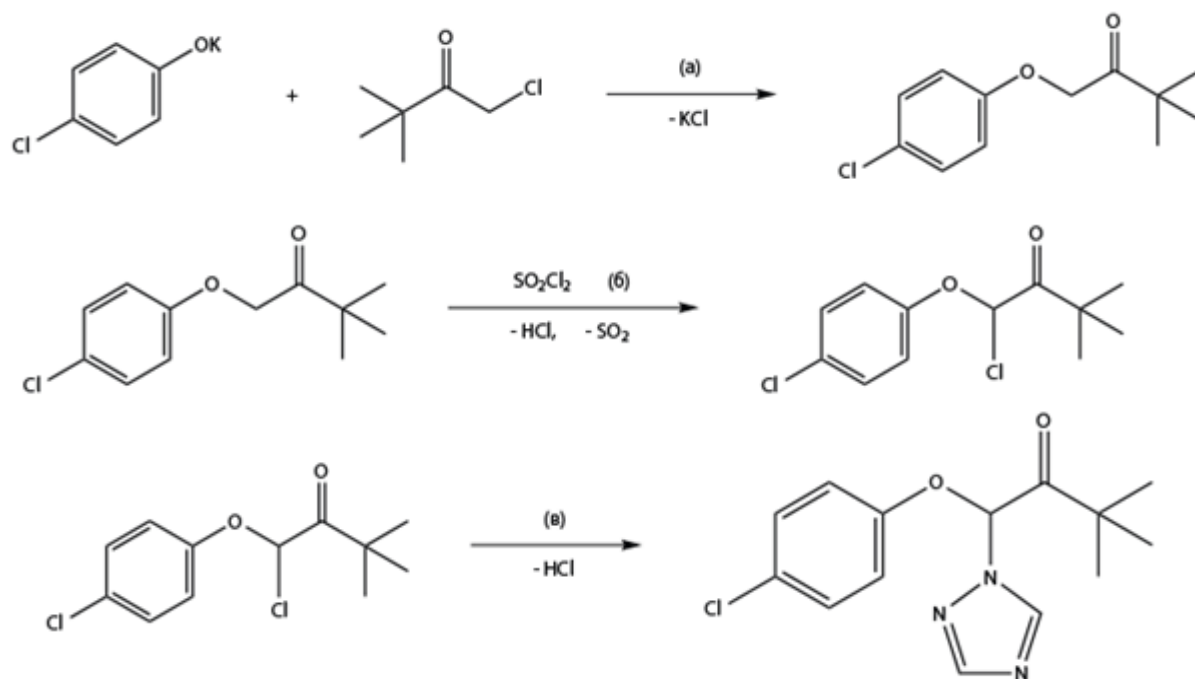


Рис. 13. Отримання триадимефона (метод I)

За другим методом (Рис.14) виходять з 3,3-диметил-1,1-дихлорбутана-2, який вводять у реакцію з 4-хлорфенолом і триазолом в присутності акцепторів хлороводню. В якості останніх можна використати різні основи.[8]

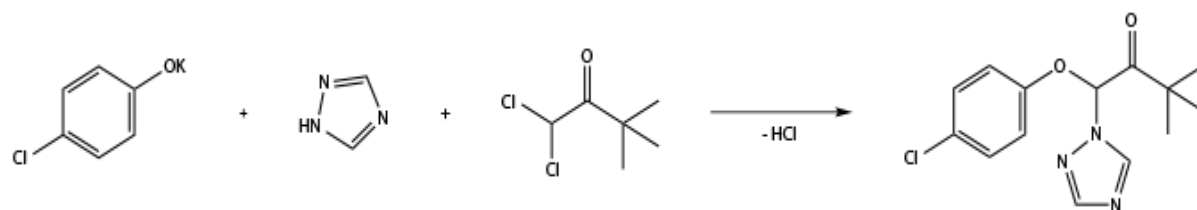


Рис. 14. Отримання триадимефона (метод II)

Тритіконазол

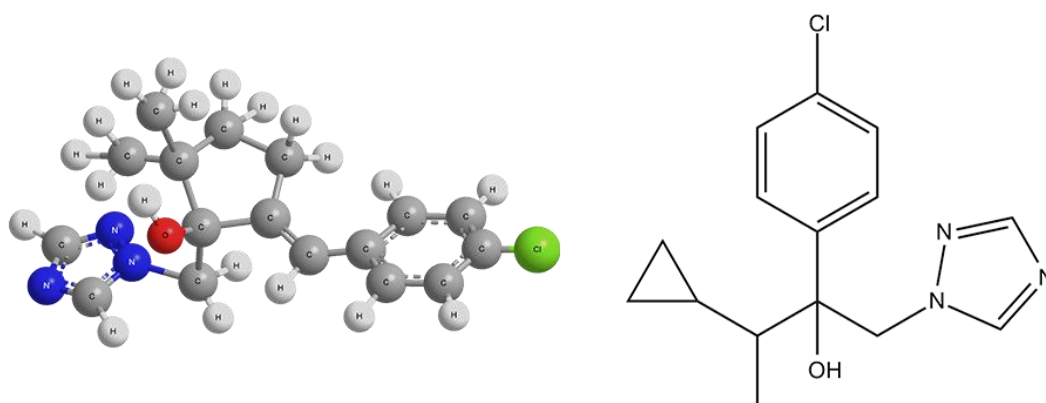


Рис. 15. Тритіконазол

Таблиця 24.

Синоними	Тритіконазол
Англійською	Triticonazole
Хімічна формула	$C_{17}H_{20}ClN_3O$
Група	Фунгіциди, Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	2,5-20% Концентрат суспензії
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид
Спосіб застосування	Обробка насіннєвого матеріалу (протруювання насіння)

Тритіконазол [(±)-(E)-2,2-диметил-1-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-5-(4-хлор-бензилиден) циклопентан-1-ол] - пестицид, фунгіцид системної дії з класу тріазолів. Широко використовується в сільському господарстві, ефективно пригнічує розвиток збудників пліснявіння насіння, борошністої роси.

Фізико-хімічні властивості

Білий порошок без запаху. Стійкий до гідролізу, термостабільний до 180°C. У водному розчині в темряві не розкладається протягом двох років.[6] У рослинах тритіконазол метаболізується до гідроксопохідних. [6]

Фізичні характеристики:

- Молекулярна маса 317,8;
- Розчинність у воді 9,3 мг/л, не залежить від величини рН;
- Щільність (20 °C) 1,326-1,369 г/см³. [6]

Дія на шкідливі організми

Тритіконазол має широкий спектр дії, володіє тривалим захисним ефектом.[8] Фунгіцидний ефект препаратів на основі тритіконазола

продовжується протягом всього періоду проростання насіння до кущіння культури.[2][10]

Тритиконазол, володіючи системною дією, проникає в проросток і знищує як поверхневу, так і внутрішню інфекцію насіння.[7]

Діюча речовина покращує перезимівлю озимих зернових. За певних умов дозволяє значно відсунути терміни обприскування посівів, а іноді і відмовитися від обробки фунгіцидами під час вегетації.[1] Активно контролює значущі види сажки і діє на кореневі гнилі. Відзначена його висока ефективність проти грибів *Helminthosporium* і *Alternaria* як на озимій пшениці, так і на озимому та ярому ячмені.[7]

На відміну від інших фунгіцидів цієї хімічної групи, тритиконазол негативно не впливає на проростання насіння. Тому препарат володіє високою селективністю на зернових колосових культурах.[1]

Механізм дії. Діюча речовина інгібує процес деметилування біосинтезу стеролів і призводить до порушення вибіркості проникності клітинних мембран патогена.[2][5]

Пестициди, що містять Тритиконазол для сільського господарства:

- Іншур Перформ, КС
- Кінто Дуо, КС
- Корріоліс, КС
- Ланта, КС
- Преміс Двісті, КС
- Преміс, КС
- Примекс, КС

Застосування

Тритиконазол в якості протруйника насіння забезпечує дружні і здорові сходи зернових культур, ранній захист, знижує ризик переходу хвороб на листя, зменшення втрат при проростанні насіння від насінневої і ґрунтової інфекції.[10]

Зареєстровані препарати на основі

- Тритиконазола дозволені до застосування проти хвороб пшениці ярої і озимої (тверда сажка), пшениці ярої (кореневі гнилі, септоріоз), пшениці озимої (снігова пліснява, церкоспореллезна гниль кореневої шийки, септоріоз, офіобольозна, гельмінтоспоріозні кореневі гнилі та ін), кукурудзи (летюча сажка суцвіть, пліснявіння насіння; пухирчаста сажка, різні кореневі і стеблові гнилі), вівса (пліснявіння насіння, покрита сажка, летюча сажка) та ін;
- тритиконазола і піраклостробина: проти хвороб пшениці ярої (фузаріозна і гельмінтоспоріозна кореневі гнилі, летюча сажка, тверда сажка, пліснявіння насіння), ячменю ярого (пліснявіння насіння, кам'яна сажка, летюча сажка, кореневі гнилі), ячменю озимого (фузаріозна коренева гниль, пліснявіння насіння, летюча сажка, кам'яна сажка) та ін;
- тритиконазола і прохлораза: проти хвороб пшениці озимої пшениці ярої, ячменю озимого (сітчаста плямистості, кореневі гнилі, церкоспореллезна гниль кореневої шийки тощо), ячменю ярого (кам'яна сажка, септоріоз, сітчаста та темно-бура плямистості та ін), ячменю озимого, ярого (пивоварного) (сітчаста і темно-бура плямистості, церкоспореллезна гниль кореневої шийки, летюча сажка тощо).[4]

З повним переліком сумішей і оброблюваних культур можна ознайомитися на сайті, перейшовши за посиланнями в таблиці справа.

Фітотоксичність. Не фітотоксичний.[9]

Таблиця 25.

Токсикологічні дані	
ДСД (мг / кг маси тіла людини)	0,005
ОДК в ґрунті (мг/кг)	0,1
ГДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,01
ОДУ в воді водойм (мг/дм ³)	(заг.)
ОБУВ в повітрі робочої зони (мг/м ³)	0,8

ОБУВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,01
МДУ в продукції (мг/кг):	
в зерні хлібних злаків	0,04
в кукурудзі (зерно)	0,1
в просі	0,1

Токсикологічні властивості і характеристика:

Токсичний для теплокровних. ЛД₅₀ для щурів більше 2000 мг / кг. Не подразнює слизову очей і шкірні покриви кроликів.

Препарати на основі тритриконазолу відносяться до 2 і 3 класів небезпеки для людини і 3 класу для бджіл.

Історія

Тритриконазол запатентований в 1988 році.

Флутріафол

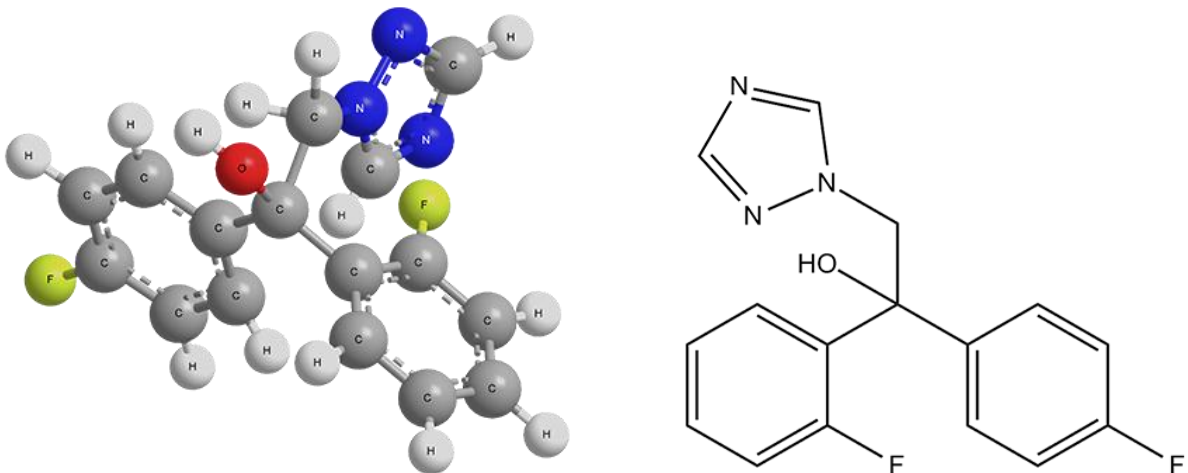


Рис. 16. Флутріафол

Таблиця 26.

Синоніми	Ферракс, Вінцит, імпакт
Англійською	Flutriafol

Хімічна формула	$C_{16}H_{13}F_2N_3O$
Група	Фунгіциди, діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	0,8-25% Концентрат суспензії, 2,5-25% Суспензійний концентрат
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид, лікувальний фунгіцид
Зсоби застосування	Обробка насінного матеріалу (протруювання насіння), обприскування

Флутриафол[(±)-α-(2-фторфенил)-α-(4-фторфенил)-1Н-1,2,4-тріазол-1-етанол] - Пестицид, фунгіцид з класу похідних тріазолу.

Характеризується широким спектром дії для боротьби проти хвороб зернових, для захисту зернобобових, плодових та інших культур. В сільському господарстві застосовується для боротьби з аерогенним, насінними та ґрунтовими інфекціями.

Фізико-хімічні властивості

Біла кристалічна речовина, розчинна в ацетоні, етанолі, диметилсульфоксиді і дихлорметані, не розчинна в метанолі. Досить стійка.

Фізичні характеристики

- Молекулярна маса 301,3;
- Температура плавлення 130 ° С;
- Тиск парів при 20 ° С 400 НПА;
- Розчинність в воді 130 мг / л.
- Розчинність у воді при рН = 7 - 0,013%;

Дія на шкідливі організми

Системний фунгіцид - флутриафол - пригнічує розвиток іржі, борошнистої роси на винограді і зернових культурах, церкоспорозу цукрових

буряків, парші яблуні. Слабко діє проти церкоспореллеза і фузаріозу. Забезпечує тривалий захисний ефект до 8 тижнів, має хорошу лікувальну дію, властивий глибинний ефект.

В рослинах пересувається акропетально. Період очікування становить 30 днів.

Діюча речовина - приклад цілеспрямованого синтезу, який здійснений завдяки комп'ютерному обчислювальному проектуванню. Геометрія молекули ідеально відповідає геометрії активного центру специфічного білка, що бере участь в синтезі ергостерину.

Механізм дії. Речовина блокує біосинтез ергостерину, порушуючи тим самим утворення клітинної оболонки і розвиток гиф міцелію. Володіє також фумігантною дією, особливо щодо мучністоросяних грибів.

Пестициди, що містять Флутріяфол для сільського господарства:

- Ансамбль, СК
- Віннер, КС
- Вінцент, КС
- Вінцит Форте, КС
- Вінцит Екстра, КС
- Вінцит, СК
- Вітацит, КС
- Грандс Ультра, КС
- Імпакт Супер, КС
- Імпакт Ексклюзив, КС
- Імпакт, СК
- Імпакт, СК
- Інплант, КС
- Медея, МЕ
- Піонер, КС
- Страйк Форте, КС
- Страйк, КС

- Терасил Форте, КС
- Тіазоли, КС
- Тріафол, КС
- Флуплант, КС
- Флуціт, КС

Застосування:

Зареєстровані препарати на основі:

- флутріяфолу дозволені для застосування проти хвороб озимої та ярої пшениці (різні види іржі, піренофороз, борошниста роса, фузаріоз колоса, септоріоз), ярого та озимого ячменю (різні види плямистостей, іржа, ринхоспоріоз, борошниста роса), цукрового буряку (фомоз, борошниста роса, церкоспороз), яблуні (парша, борошниста роса), винограду (оїдіум);

- тебуконазолу і флутріяфолу для застосування проти пшениці озимої та ярої хвороб (різні види гнилей, борошниста роса, пліснявіння насіння, септоріоз (на ранніх стадіях), озимої пшениці (фузаріозна снігова пліснява), ярого та озимого ячменю (різні види сажки, гнилі, плямистості, пліснявіння насіння), вівса (різні види сажки, гнилі, пліснявіння насіння);

- тіабендазолу і флутріяфолу для застосування проти хвороб ярої пшениці (товарні посіви) (тверда головешка, різні гнилі, пліснявіння насіння, септоріоз), ярої пшениці (насінневі посіви) (курна головешка), озимої пшениці (різні види сажки і гнилей, септоріоз, борошниста роса, пліснявіння насіння, бура іржа, снігова пліснява), ярого та озимого ячменю (кам'яна сажка, гнилі, плямистості та пр.), льону (антракноз, крапчатость), соняшнику (біла гниль (прикоренева форма), фомопсис, пліснявіння насіння), гороху (гнилі, пліснявіння насіння), рису (гінілі, пліснявіння насіння, пірікуляріоз), проса (фузаріозна насіннева інфекція, головешка мітелок, пліснявіння насіння);

- флутріяфолу, тебуконазолу та імазалілу для застосування проти хвороб озимої та ярої пшениці (різні види гнилей, борошниста роса, пліснявіння насіння та ін.); озимої пшениці (фузаріозна снігова пліснява),

ярого ячменю (різні види сажки, гнилі, сітчаста плямистість, пліснявіння насіння ін.);

- флутріяфолу і тіабендазолу для застосування проти хвороб озимої та ярої пшениці (різні види гнилей, пліснявіння насіння, тверда головешка, бура іржа, септоріоз), ячменю ярого та озимого (кореневі гнилі, пліснявіння насіння, сажки), вівса (різні види сажки, червоно-бура плямистість, пліснявіння насіння), вівса (різні види сажки, червоно-бура плямистість, пліснявіння насіння), кукурудзи (на зерно) (різні види сажки, гнилі, пліснявіння насіння), льону-довгунця (антракноз, крапчатість) і пр .;

- флутріяфолу, тіабендазол і імазаліл проти хвороб пшениці ярої (гнилі, різні види сажки, септоріоз, борошниста роса, іржа, пліснявіння насіння), пшениці озимої (різні види гнилей, головешки, снігова пліснява, пліснявіння насіння, септоріоз, іржа бура), ярого та озимого ячменю (різні види гнилі, головешки, пліснявіння насіння), вівса (різні види гнилі, головешки, червоно-бура плямистість, пліснявіння насіння), ярого та озимого ріпаку (кореневі гнилі фузариозно-пітіозної етіології, альтернاریоз, пліснявіння насіння).

Бакові суміші. Сумісний в бакових сумішах з іншими фунгіцидами, гербіцидами і хлорхолілхлорідом.

Фітотоксичність. Не фітотоксичний для захищаючих рослин.

Таблиця 27.

Токсикологічні дані	
ЛД ₅₀ для щурів (мг / кг)	1480
ДСД (мг / кг маси тіла людини)	0,004
ДСД (мг / кг маси тіла людини)	0,1
ГДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,006
ОДУ в воді водойм (мг/дм ³)	(заг.)
ОБУВ в повітрі робочої зони (мг/м ³)	0,5

ОБУВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,005
МДУ в продукції (мг / кг):	
в горосі	0,05
в зерні хлібних злаків	0,05
в кукурудзі (зерно)	0,05
в плодкових (зерняткові)	0,05
в соняшнику (насіння, масло)	0,05
в просі	0,05
в рисі	0,05
в цукрових буряках	0,1

Токсикологічні властивості і характеристика:

Корисні види. Через тривале збереження в воді і токсичного впливу на організми флутриафол небезпечний для водних організмів. Майже небезпечний для бджіл. Малотоксичний для птахів, риб. Безпечний для дощових черв'яків і ґрунтових мікроорганізмів: навіть за підвищеної норми витрат (1 кг д.р. / га) не впливав негативно на чисельність, масу і видовий склад дощових черв'яків, а також на мікробіологічні процеси в ґрунті.

Теплокровні.

Відноситься до третього класу безпеки для людини; особливо небезпечний при надходженні через дихальні шляхи, може викликати подразнення шкіри. ЛД50 для щурів - 1480 мг / кг. Подразнює слизові оболонки очей. Шкірно-резорбтивна доза для щурів більше 1г / кг.

При 90-денному вживанні з їжею в дозах 20 і 5 мг / кг корму не викликав негативних явищ, відповідно, у щурів і кроликів.

У ґрунті. Період напіврозпаду в ґрунті становить ДТ50 = 65-125 днів.

Класи небезпеки. Препарати на основі флутріяфолу відносяться до 2 і 3 класів небезпеки для людини і 3 класу небезпеки для бджіл.

Ципроконазол

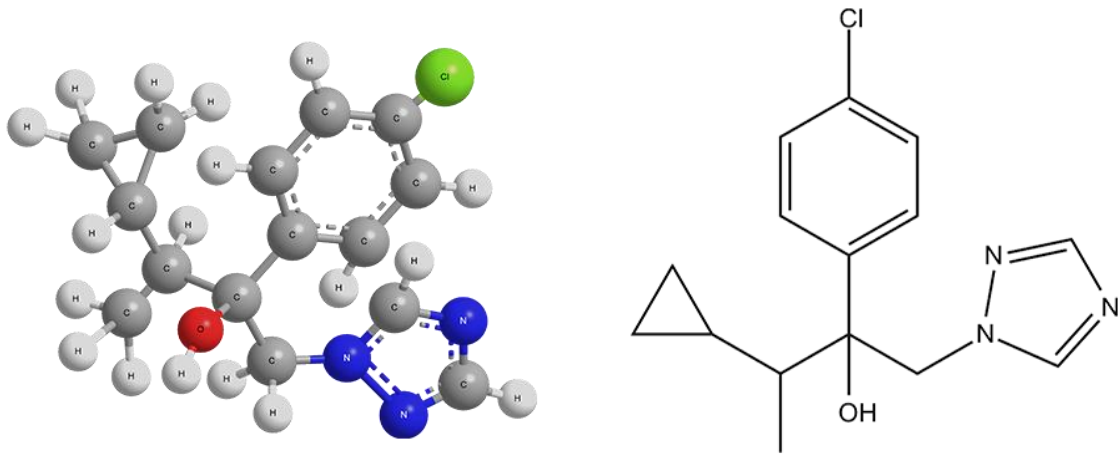


Рис. 17. Ципроконазол

Таблиця 28.

Синоніми	САН 619 Ф, тіптор, атемі, альто
Англійською	Cyproconazole
Хімічна формула	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ O
Група	Фунгіциди. Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	0,06-40% Концентрат суспензії, 3% Концентрат емульсії
Спосіб проникнення	Контактний пестицид, системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид
Засоби застосування	Обробка насінного матеріалу (протруювання насіння), обприскування

Ципроконазол [(2 RS, 3 RS; 2 RS, 3 SR) -2- (4-хлорфеніл) -3-циклопропіл-1- (1H-1,2,4-тріазол-1-іл) бутан-2-ол] - пестицид, системний фунгіцид з класу тріазолів із захисним, лікувальним і викоріненою дією. Володіє специфічною

активністю проти іржавинних грибів. Широко використовується в сільському господарстві для захисту від комплексу захворювань зернових культур і цукрових буряків.

Фізико-хімічні властивості

Безбарвна кристалічна речовина без запаху. Термо- і фотостабілена. Стабільний у водних розчинах при рН 5-9 і під дією УФ-світла. Стійкий за звичайних умов зберігання. Добре розчинний в більшості органічних розчинників. Слабо піддається гідролізу в 1N HCl і NaOH.

Фізичні характеристики:

- Молекулярна маса 291,78;
- Температура плавлення 103-105 ° C;
- Тиск парів при 20 ° C 34,6 мПа;
- Розчинність у воді 0,014% при 25 ° C;
- Температура кипіння > 250 ° C.

Дія на шкідливі організми

Володіє специфічною активністю проти іржавинних грибів. Швидко сорбується корінням і листям (30 хвилин після обприскування) і поширюються по ним.

З коренів трав'янистих рослин переміщається акропетально в листя. При нанесенні на листя йде акропетально, базіпетально і трансламінарно в усі інші листя. При обробці бруньок і стебел переміщається в листя переважно акропетально. Переходить з однієї поверхні листка на іншу. В експериментах з бобовими культурами, попередньо інфікованими іржею, через 15 хвилин після обробки ципроконазол знижував розвиток хвороби на 90%, а через 30 хвилин повністю придушував дію збудника, тоді як інші тріазоли такий ефект забезпечували тільки через 2-4 години.

Швидке проникнення зменшує ризик змиву препарату під час дощів і знижує необхідність повторної обробки. Зберігає активність до 45 днів. З ґрунту речовина швидко засвоюється корінням і пересувається в надземні органи.

При підвищенні температури і за відносної вологості повітря 60% активність ципроконазол знижується, а при підвищеній вологості (більше 90%) він стає високоефективним незалежно від температури.

Біологічна ефективність проти септоріозу колоса становить 80-85%, септоріозу листя 50-80%, піренофороз 70-75%, фузаріозу колоса 50-60%.

Селективен для аскомицетов, базидіомицетов і частково дейтеромицетов. Пригнічує фунгіцидність як *invitro*, так і *invivo*.

Ципроконазол діє при низьких концентраціях проти всіх видів головешки, в тому числі, в внутрішньонасінній інфекції пильної головні.

Термін виходу на поле після обробки - 3 дні, термін очікування до збирання врожаю 30 днів.

Механізм дії.

Інгібує біосинтез стеринів, у тому числі ергостеролу, в клітинах грибів, пригнічуючи С-14-деметилування взаємодією з цитохромом Р-450. На відміну від інших інгібіторів біосинтезу стеринів (тріадіменол), ципроконазол має більш широкий ареал дії, обумовлений фізико-хімічними властивостями, поглинанням і поширенням в рослинах.

Пестициди, що містять Ціпроконазол в сільському господарстві:

- Авакс, КЕ
- Агротех-Гарант-Альтин, КЕ
- Аканто Плюс, КС
- Алькасар, КС
- Алькор Супер, КЕ
- Алькор, КС
- Альпарі, КЕ
- Альтазол, КЕ
- Альто супер, КЕ
- Альто Турбо, КЕ
- Альтрум Супер, КЕ
- Амістар Тріо, КЕ

- Амістар Екстра, СК
- Аттик, КС
- Виал Тріо, ТСК
- Даймонд Супер, КС
- Дивіденд Стар, КС
- Золтан, КЕ
- Максим Екстрім, КС
- Пропішанс Супер, КЕ
- Профі Супер, КЕ
- Рекрут, КС
- Супер Альянс, КЕ
- Супер Док, КЕ
- Фільтерр, КЕ
- Цимус Прогрес, КЕ
- Цимус, КС

Застосування

Зареєстровані препарати на основі:

- ципроконазолу для застосування проти хвороб ярої та озимої пшениці (різні види іржі, септоріоз листя та колосу, борошниста роса, фузаріоз колоса, піренофороз), жита (різні види іржі, борошниста роса, септоріоз, ринхоспоріоз), ярого та озимого ячменю (темно – бура плямистість, сітчаста плямистість, карликова іржа, борошниста роса), цукрового буряку (фомоз (при інтенсивному розвитку), борошниста роса, церкоспороз);

- азоксистробіну і ципроконазолу для застосування проти хвороб ярої та озимої пшениці (різні види іржі, септоріоз листя та колосу, борошниста роса, чернь колоса, піренофороз та ін.), ярого та озимого ячменю (темно-бура плямистість, сітчаста плямистість, карликова іржа , борошниста роса, ринхоспоріоз), озимого жита (різні види іржі, ринхоспоріоз, оливкова пліснява), вівса (пліснявіння насіння, червоно-бура плямистість, гельмінтоспоріозна коренева гниль та ін);

- пікоксістробіну і ципроконазолу для застосування проти хвороб ярої та озимої пшениці (різні види іржі, септоріоз, борошниста роса, чернь колоса, піренофороз та ін.), ярого та озимого ячменю (темно-бура плямистість, сітчаста плямистість, карликова іржа, борошниста роса, ринхоспоріоз), вівса (червоно-бура плямистість);

- пропіконазолу, азоксистробіну і ципроконазолу для застосування проти хвороб ярої та озимої пшениці (різні види іржі, септоріоз, борошниста роса, піренофороз), ярого та озимого ячменю (темно-бура плямистість, сітчаста плямистість, карликова іржа, борошниста роса, ринхоспоріоз);

- пропіконазолу і ципроконазолу для застосування проти хвороб ярої та озимої пшениці (церкоспореллез, різні види іржі, септоріоз, піренофороз, фузаріоз (часткове дія), озимого жита (різні види іржі, ринхоспоріоз, альтернاریоз (часткове дія), кладоспоріоз (часткове дія), фузаріоз (часткове дія)), цукрового буряку (альтернاریоз, борошниста роса, церкоспороз, фомоз) і ін.;

- флудіоксонілу і ципроконазолу для застосування проти хвороб пшениці озимої (різні гнилі, септоріоз, пліснявіння насіння, тіфулезная снігова пліснява), ярої пшениці (пліснявіння насіння, різні гнилі, тверда головешка, септоріоз, пліснявіння насіння), ярого та озимого ячменю (різні гнилі, темно-бура та сітчаста плямистості, борошниста роса) та ін.;

- дифеноконазолу і ципроконазолу для застосування проти хвороб ярої та озимої пшениці (різні види гнилей, септоріоз, пліснявіння насіння), ярого ячменю (смугаста і сітчаста плямистості, пліснявіння насіння, борошниста роса).

Бакові суміші.

Фунгіцид сумісний з більшістю пестицидів, його можна застосовувати в бакових сумішах з іншими препаратами, якщо терміни обробки збігаються.

Фітотоксичність.

Не фітоциден, але в фазі 1-го вузла зернових або навесні на яблуні в прохолодну погоду препарат стримує розвиток подібно регулятору росту або

бітертанолу, прохлораз і фенпропіморфу, але це не відбивається на врожайності.

Таблиця 29.

Токсикологічні дані	
ЛД50 для щурів (мг / кг)	0,005
ДСД (мг / кг маси тіла людини)	0,2
ДСД (мг / кг маси тіла людини)	0,001
ГДК у воді водойм (мг/дм ³)	(с.-т.)
ОДУ в воді водойм (мг/дм ³)	0,7
ОБУВ в повітрі робочої зони (мг/м ³)	0,001
ОБУВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,005
МДУ в продукції (мг / кг):	
в винограді	0,1
В горосі	0,1
в зерні хлібних злаків	0,05
в плодівих (зерняткові)	0,1

Токсикологічні властивості і характеристикф

Високотоксичний для водоростей.

Корисні види. Безпечний для птахів, бджіл і запилювачів. Средньотоксичен для дичини і риби. Практично нешкідливий для польових черв'яків.

Теплокровні.

Помірно токсичний для теплокровних тварин (ЛД50 для щурів - 1333 мг / кг). Не подразнює шкіру та очі. Не підвищує чутливість шкіри у морських

свинок. Не виявив мутагенності при випробуванні методом Еймса і ін. Не володіє мутагенними, канцерогенними або тератогенних властивостями.

Слід уникати потрапляння препарату і робочого розчину в очі, на шкіру та одяг. Не вдихати парів і розпилу. При попаданні в очі, промити їх слабким струменем води протягом 10-15 хв. При попаданні в шлунок вжити заходів першої допомоги.

У ґрунті малорухомий (ДТ50 = 3 місяці). У вилужених ґрунтах стабільний і не дуже рухливий, в багатих органічними речовинами - затримується, як і інші тріазоли. Дуже стійкий, не мобільний, слабо вимивається.

В рослинах швидко розщеплюється. Залишкові кількості вихідної сполуки в зернових після 2-х обробок за сезон знаходяться на рівні 0,03 мг / кг.

Класи небезпеки. Препарати на основі ципроконазолу відносяться до 2 і 3 класів небезпеки для людини і 3 класу небезпеки для бджіл.

Історія

Був відкритий в 1986 році. У 1988 році фірма Сандоз Агро, Швейцарія запропонувала для застосування в Європі нове з'єднання - ципроконазол. В даний час його широко застосовують у багатьох країнах. У 1991 році один з препаратів на основі ципроконазолу - Альто 400 КС - був зареєстрований в Росії.

Епоксіконазол

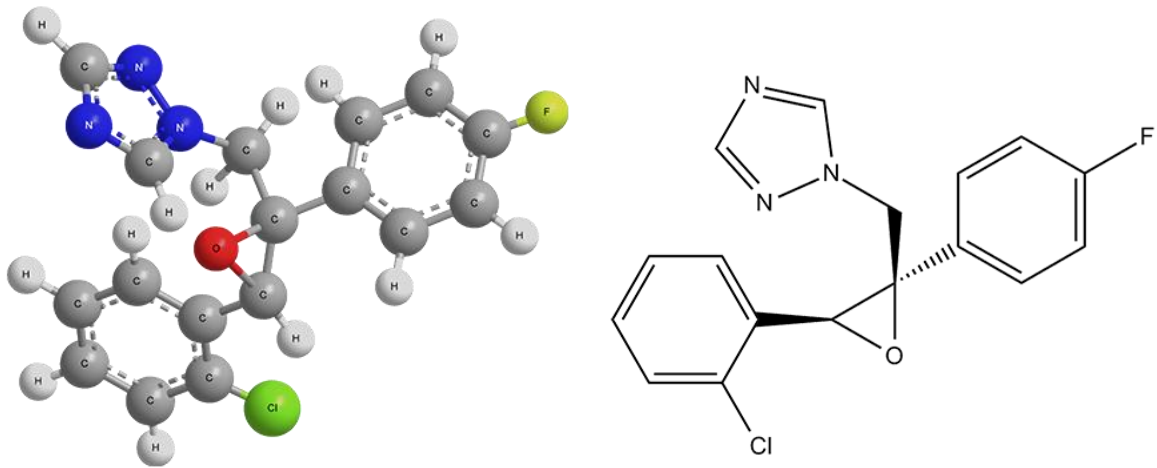


Рис. 18. Еноксіконазол

Таблиця 30.

Синоніми	-
Англійською	Eroxiconazole
Хімічна формула	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₃ O
Група	Фунгіциди. Діючі речовини фунгіцидів
Хімічний клас	Тріазоли
Препаративна форма	12,5-18,7% Концентрат суспензії
Спосіб проникнення	Системний пестицид
Дія на організми	Пестицид, фунгіцид
Характер дії	Захисний пестицид, лікуючий фунгіцид
Зсоби застосування	обприскування

Еноксіконазол[(2RS,3SR)-1-[3-(2-хлорфеніл)-2,3-епокси-2-(4-фторфеніл)пропіл]-1H-1,2,4-тріазол] - Пестицид, фунгіцид широкого спектра дії з класу тріазолів. Входить до складу багатьох препаратів. Відрізняється високою ефективністю проти збудників борошнистої роси, іржі, плямистості колоса та листя зернових культур.

Фізико-хімічні властивості

Еноксіконазол - безбарвна кристалічна речовина. Запаху не має. При нормальних умовах зберігання стабільний, у водному розчині не гідролізується (температура і рН не впливають).

Фізичні характеристики:

- Молекулярна маса 329,8;
- Температура плавлення 136,2 ° С;
- Тиск парів при 20 ° С менше 0,01 мПа; [5]
- Розчинність в воді 6,6 мг / л при 20 ° С. [5]

Дія на шкідливі організми

Епоксіназол володіє широким спектром фунгіцидної дії проти комплексу захворювань вегетативних органів злакових культур, характеризується швидким початком тривалої дії (від 3 до 6 тижнів.), Активний при холодній і вологій погоді. Має профілактичну та викорінену дію. Пригнічує борошністу росу, всі види плямистості та іржі в посівах зернових культур.

Пестициди, що містять епоксіконазол для сільського господарства:

- Абакус Ультра, СЕ
- Абакус, СЕ
- Рекс Дуо, КС
- Рекс С, КС
- Спірит, СК
- Терапевт Про, КС
- Тріада, ККР

Застосування

Зареєстровані препарати на основі:

- епоксіконазолу для застосування проти хвороб ярої та озимої пшениці (різні види іржі та плямистості, борошніста роса, септоріоз), ярого ячменю (різні види іржі та плямистості);

- піраклостробіну та епоксіконазолу для застосування проти хвороб ярої та озимої пшениці (різні види іржі та плямистості, борошніста роса, септоріоз), ярого ячменю (різні види іржі та плямистості, борошніста роса, септоріоз);

- тіофанат-метилу і епоксіконазолі для застосування проти хвороб ярої та озимої пшениці (різні види іржі та плямистостей, піренофороз), ярого

ячменю (різні види іржі та плямистості, борошниста роса), цукрового буряку (рамуляріозу, церкоспороз, борошниста роса).

Таблиця 31.

Токсикологічні дані	
ЛД50 для щурів (мг / кг)	0,004
ДСД (мг / кг маси тіла людини)	0,4
ГДК у воді водойм (мг/дм ³)	0,0005
ОДУ в воді водойм (мг/дм ³)	(заг.)
ОБУВ в повітрі робочої зони (мг/м ³)	1,0
ОБУВ в атмосферному повітрі (мг/м ³)	0,001

Токсикологічні властивості і характеристика

Препарат безпечний для навколишнього середовища.

Персистентний препарат в рослинах і зернових культурах зберігається практично весь період вегетації, завдяки чому рослини захищені від комплексу фітопатогенів.

Корисні види. Епоксіконазол не токсичний для бджіл, птахів, дощових черв'яків, водоростей і дафній.

Теплокровні. По токсичності та активності для корисних тварин епоксіконазол є типовим представником тріазолов, у високих дозах проявляє канцерогенні властивості. ЛД50 для щурів більше 5000 мг / кг. Не подразнює слизову оболонку очей і шкіру кролика.

У ґрунті. Діюча речовина довго зберігається в ґрунті і на рослині, тому існує небезпека забруднення продукції залишками токсиканта.

Класи небезпеки. Препарати на основі епоксіконазола відносяться до 2 і 3 класів небезпеки для людини і 3 і 4 класів небезпеки для бджіл.

РОЗДІЛ 2. ВИКОРИСТАННЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛУ В ПРОМИСЛОВОСТІ.

Використання похідних 1,2,4-тріазолу в піротехнічній промисловості.

Піротехніка — це наука про властивості піротехнічних сумішей, виробів, а також про способи виговлення останніх. Піротехнічні суміші при горінні (вибуху) дають світловий, тепловий димовий, звуковий та реактивний ефекти. Піротехніка — мистецтво виготовлення різноманітних піротехнічних сумішей, виробів з них, і спалювання їх з метою досягнення того чи іншого спеціального ефекту.

Основна вимога, що стосується піротехнічних сумішей та виробів із них — це одержання максимального спеціального ефекту. Для різних засобів спеціальний ефект обумовлений різними факторами. Піротехнічні засоби повинні бути безпечними при використанні та зберіганні. Ефект, який одержується при дії піротехнічних засобів, не повинен погіршуватись при їх тривалому зберіганні. Піротехнічні суміші повинні мати достатньо велику густину, володіти максимальним спеціальним ефектом при використанні невеликої кількості компонентів, фізичною і хімічною стійкістю при зберіганні, оптимальною чутливістю до теплових та механічних дій, мінімальними вибуховими властивостями, а також характеризуватися нескладним технологічним процесом виготовлення. [8]

Похідні 1,2,4-тріазолу, які містять нітро-, нітраміно-, зі до ні та інші енергоємні групи, становлять безсумнівний інтерес в якості вибухових речовин, компонентів порохів та палив. Можна очікувати, що поєднання в молекулі ендотермічного і в той же час достатньо стабільного тріазольного циклу з різними енергоємними фрагментами приведе до речовин, які володіють певними перевагами в порівнянні зі штатними вибуховими речовинами або компонентами високоенергетичних композицій.

Високоенергетичним сполукам у ряду 1,2,4-тріазола в останній час приділяється помітна увага, вчасності, опубліковано два обзори [9,10], які

присвячені нітропохідним 1,2,4-тріазолу. В даному обзорі розглянуті похідні 1,2,4-тріазолу, які містять нітрогрупи безпосередньо у атомі вуглецю циклу, нітраміно-1,2,4-тріазоли, зі до - та нітрогетероарілпохідні, а також зі до - та деякі інші похідні 1,2,4-тріазола.

Синтез високоенергетичних С-нітро-1,2,4-тріазолів

В галузі синтезу похідних тріазолу найбільшу кількість випробувань становить на С-нітро-1,2,4-тріазоли, і методи синтезу саме цих похідних тріазолу відрізняються різноманіттям.

Діазотування аміотріазолів з наступним заміщенням діазогрупи на нітрогрупу.

Цей метод заснований на реакції Зандмейєра, є найбільш загальним для синтезу С-ніротріазолів. Стосовно до ряду 1,2,4-тріазола метод уперше був реалізований для отримання 3,5-дінітро – 1,2,4-тріазолу (ДНТ) з 3,4,5-тріаміно-1,2,4-тріазола (гуанозину) діазотуванням останнього в надлишку нітрита натрію в присутності солей міді. [11]

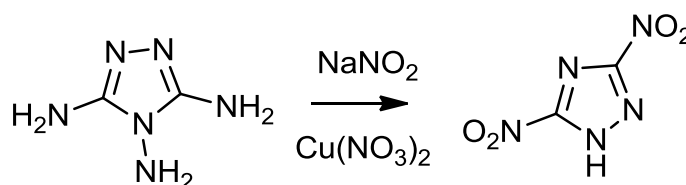
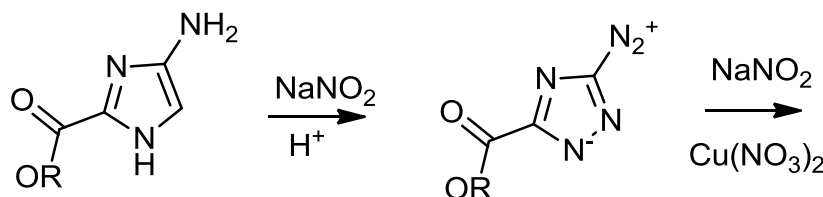


Рис. 19. Реакція Зандмейєра

Пізніше було встановлено, що реакція Зандмейєра може бути застосована і для синтезу мононітро-1,2,4-тріазолів.



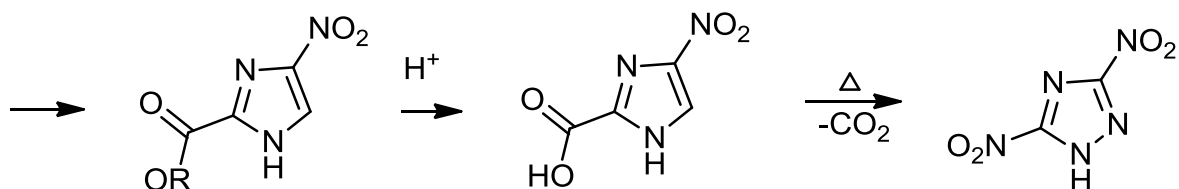


Рис. 20. Реакція Зандмейєра для синтезу мононітро-1,2,4-тріазолів

Вивчення реакція заміщення діазонієвої групи на нітрогрупу в ряду 1,2,4-тріазолу показало, що використання солей міді не є необхідними. Навпаки, проведення реакції при їх відсутності приводить до більш високим виходам та більшій чистоті отриманих нітротріазолів. Крім того, виявилось, що для отримання ДНТ набагато зручніше застосовувати замість гуанозину більш доступний 3,5-діаміно-1,2,4-тріазол (гуаназол).

В ряду випадків у препаративної і технологічної практиці синтез 3(5)-нітро-1,2,4-тріазолів здійснюється дуже просто – додаванням розчину відповідного амінотріазолу у розведеній мінеральній кислоті до водного розчину нітрита натрію з подальшим фільтруванням або екстракцією цільового продукту, вихід нітротріазолів складає від 40 до 90%.

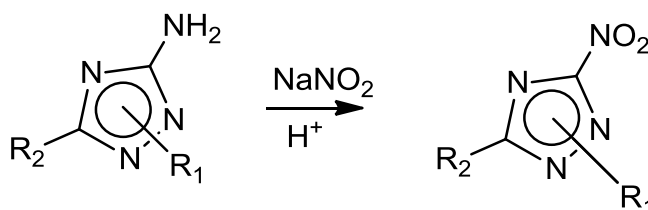


Рис. 21. Синтез 3(5)-нітро-1,2,4-тріазолів

Проміжні продукти- діазонієві солі, як правило, не накопичуються в реакційній масі, а швидко витрачаються на утворення кінцевого продукту.

Згадані дослідження зробили С-нітротріазоли легкодоступними з'єднаннями і дали імпульс широкому розвитку хімії нітротріазолів. ДНТ та його похідні викликали великий інтерес як високоенергетичні речовини, проте практичне використання 3,5-дінітро-1,2,4-тріазолу не було реалізовано через його значну розчинність у воді, гігроскопічності та високій кислотності

внаслідок сильного акцепторного впливання двох нітрогруп ($pK_a = -0.65$). У патенті описані натрієва, калієва, літієва, срібна, гуанідінова, свинцова і пірідінова солі ДНТ. Всі ці солі, за винятком срібної, добре розчинні у воді.

Амонієва сіль ДНТ була отримана екстракцією ДНТ з водного розчину розчином третичних амінів (наприклад, трилауріламіну) в органічному розчиннику (толуол, дихлоретан, метиленхлорид). З органічного розчинника амонієва сіль ДНТ виділяється при пропусканні газоподібного аміаку.

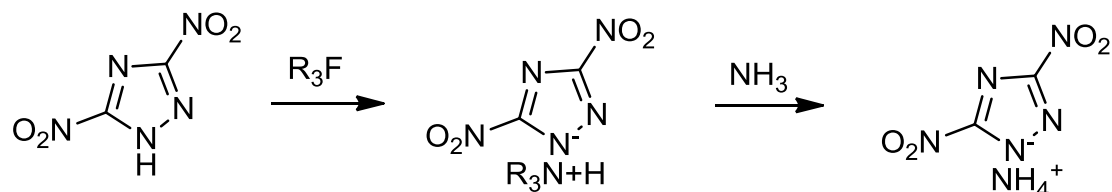


Рис. 22. Отримання амонієвої солі ДНТ

Амонієва сіль ДНТ також добре розчинна у воді (28г/100 мл).

Крім методів отримання солей розглянуті варіанти заміщення кислотного NH-протону циклу на алкільні замісники. Так, при дії на срібну сіль ДНТ метилйодидом або на натрієву сіль диметилсульфатом отримані 1-метил-3,5-динітро-1,2,4-тріазол (МДНТ); аналогічно отримані 1-етил- та 1-аллілзаміщені:

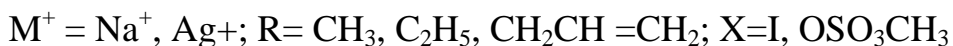
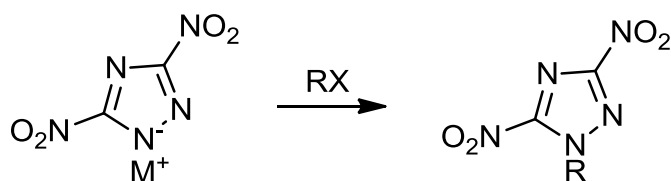


Рис. 23. Отримання 1-метил-3,5-динітро-1,2,4-тріазолу (МДНТ)

1-метил-3,5-динітро-1,2,4-тріазол (МДНТ) стійкий при нагріванні в вакуумі при 120 С, малочутливий до механічних впливів.

Дослідження його молекулярної та кристалічної структури показали, що в кристалічній ячійці упаковані молекули МДНТ двох конфігурацій, що

декілька відрізняються за геометричними параметрами(кутам, довжинам зв'язку).

За основними фізико-хімічними характеристиками МДНТ досить близьких тротилу, але переважає його за потужністю. В патенті розглянуті можливості використання МДНТ для спорядження боєприпасів заливкою, пресуванням, застосування його в електродетонаторах замість тетрила.

Етил- та алілзаміщені 3,5-динітро1,2,4-триазолу більше легкоплавкі (т.пл. 78 та 54-56° С, відповідно).

Синтезовані також 1-(нітроалкіл)похідні ДНТ. При взаємодії ДНТ з нітроалкенами трапляється приєднання триазольного циклу до кратного зв'язку олефіну:

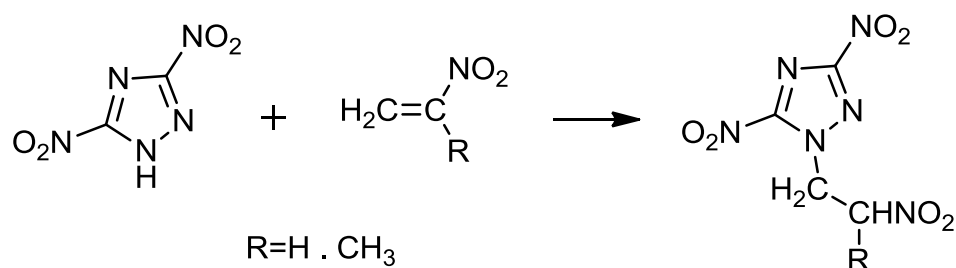


Рис. 24. Отримання 1-(нітроалкіл)похідних ДНТ

1-(2-нітроетил)-3,5-динітро-1,2,4-триазол (т.пл.147°С, щільність 1,76) за властивостями аналогічен тетрилу, але більш термічно стійкий.

З інших нітроалкілпохідних ДНТ слід відмітити з'єднання, які отримують нітруванням 1-алкеніл-3,5-динітро-1,2,4-триазолів по кратному зв'язку алкенільної групи:

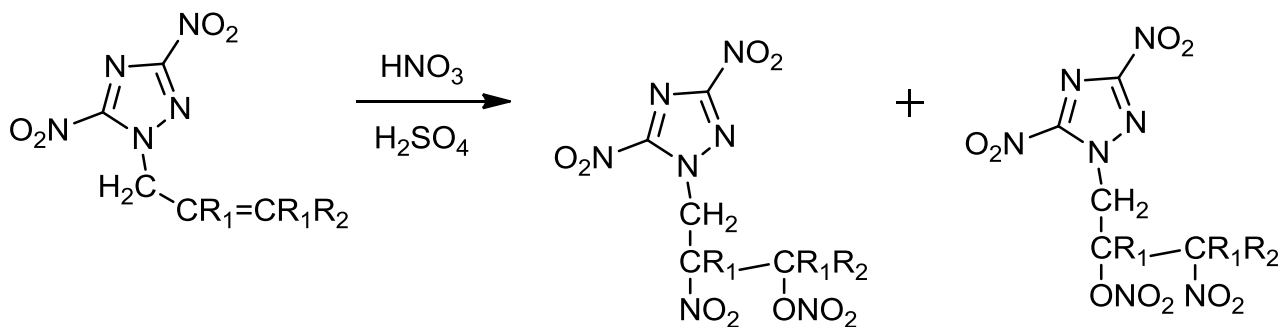


Рис. 25. Нітрування 1-алкеніл-3,5-динітро-1,2,4-тріазолів

Реакція ДНТ з формальдегідом у концентрованій сірчаній кислоті дає біс(3,5-динітро-1,2,4-тріазол-1-іл)метиловий ефір:

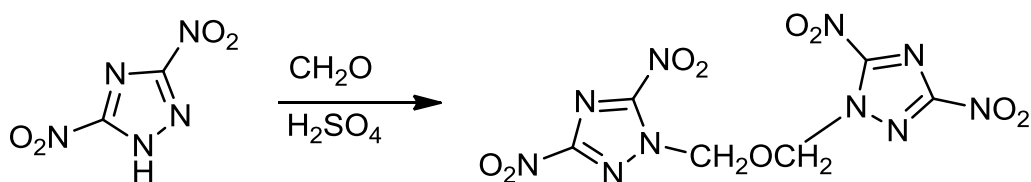


Рис. 26. Отримання біс(3,5-динітро-1,2,4-тріазол-1-іл)метилового ефіру

В останній час увагу привертає біс(3-нітро-1,2,4-тріазол-5-іл) (БНТ), який пропонується як нова вибухова речовина. Вперше ця сполука була отримана в 1970 р. реакцією відповідного бісамінотріазолу з надлишком нітрита натрію:

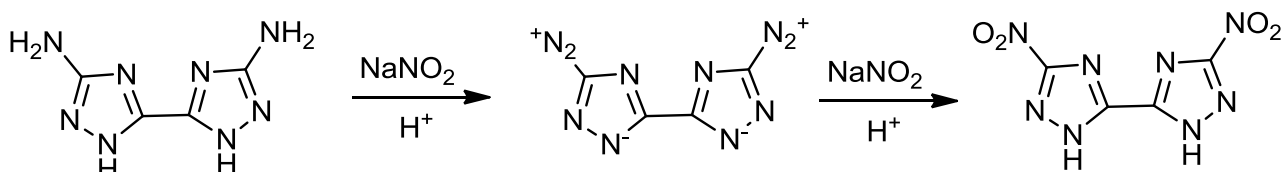


Рис. 27. Отримання біс(3-нітро-1,2,4-тріазол-5-іл) (БНТ)

Будова БНТ досліджена методом рентгеноструктурного аналізу.

Хімічні властивості С-нітро-1,2,4-тріазолів, в частості МДНТ, досліджені достатньо детально. Вивчено алкілування нітротріазолів алкілгалогенідами, діметилсульфатом, діазометаном, ефірами галогенуксусних кислот, оксиранами, хлорметилфероценом, приєднання нітротріазолів по активованому кратному зв'язку, гідроксиметилування.

Однією із характерних реакцій МДНТ та інших 1-заміщених 3,5-динітро-1,2,4-тріазолів є легке заміщення нітрогрупи в положенні 5 при дії нуклеофільних реагентів.

У лужних середовищах утворюються 1-R-3-нітротріазолони-5-1,2,4-, при взаємодії з амінами – відповідні 1-R-3-нітро-5-амінопохідні, реакція з гідразинами в залежності від умов дає продукти заміщення на гідразиногрупу або встановлення, з аніонами гетероциклічних NH-кислот утворюється 1-R-3-нітро-5-гетерил-1,2,4-тріазоли, з алкоголями і фенолями виходять 1-R-3-нітро-5-алкокси(феноксі)-1,1,4-тріазоли; з галогеноводніми кислотами отримані відповідно 1-R-3-нітро-5-галогено-1,2,4-тріазоли.

Достатньо високу реакційну здібність МДНТ по відношенню до нуклеофілів слід враховувати при роботі з цією речовиною та композиціями, які його містять.

Окиснення аміногрупи у 3(5)-аміно-1,2,4-тріазах. Отримання нітропохідних 1,2,4-тріазолу окисненням амінотріазолів обмежено двома прикладами. При окисненні 3(5)-аміно-1,2,4-тріазолу трифторнадоцтовою кислотою був отриман 3-нітро-1,2,4-тріазол з виходом 45%:

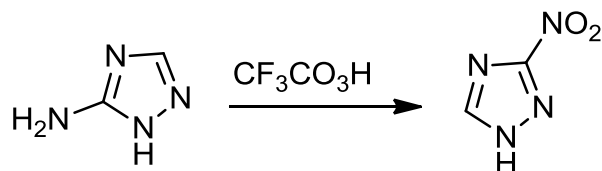


Рис. 28. Отримання 3-нітро-1,2,4-тріазолу

3,5-діаміно-1,2,4-тріазол або 1-ацетил-3,5-діаміно-1,2,4-тріазол окиснюється пероксидом водню в присутності вольфрамата натрію до 3-нітро-5-аміно-1,2,4-тріазолу, вихід-60%:

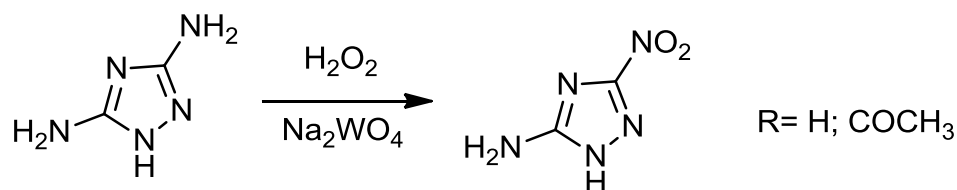


Рис. 29. Отримання 3-нітро-5-аміно-1,2,4-тріазолу

Незважаючи на обмеженість наявних даних по окисненню аміотріазолів, ця реакція може виявитись привабливою як метод синтезу нітротріазолів.

Нітрування похідних 1,2,4-тріазолів. На відміну від інших азолів з меншим числом атомів азоту (пірол, піразол, імідазол) нітрування 1,2,4-тріазолу азотною кислотою або звичайними нітруючими сірчано-азотними сумішами, як правило, не призводить до С-нітропохідних через дезактивацію циклу двома “пиридиновими” гетероатомами азоту, причому їх дезактивуюча дія посилюється ще й протонуванням гетероциклу в кислому середовищі. Усі спроби нітрування 1,2,4-тріазолу та його похідних, що не містять аміногруп, кислотними нітруючими агентами закінчувались отриманням солей тріазолія з мінеральними кислотами:

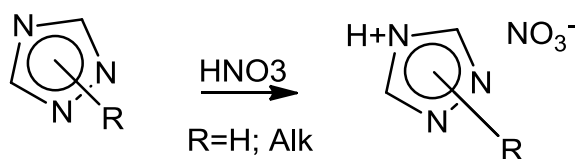


Рис. 30. Нітрування похідних 1,2,4-тріазолу

Єдиним винятком є процес нітрування 1,2,4-тріазолону-5 в азотній кислоті або сірчано-азотних сумішах, який дає 3-нітро-1,2,4-тріазолон-5 - одне з популярних і широко досліджуваних останнім часом вибухових речовин.

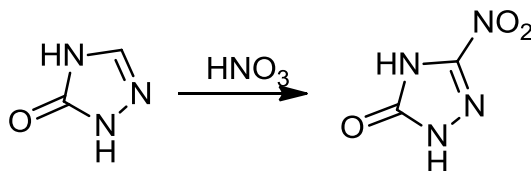


Рис. 31. Отримання 3-нітро-1,2,4-тріазолону-5

Нітротріазолон був отриман вперше близько 90 років тому, його хімічні властивості вивчені достатньо детально, але як вибухова речовина

НТО привернув увагу лише нещодавно і в даний час ведуться інтенсивні його дослідження з різних напрямків — методи отримання, фізико-хімічні властивості, солі з неорганічними та органічними основами з використання НТО у різних композиціях. Цей інтерес викликаний можливістю застосування НТО як вибухової речовини, здатної скласти альтернативу тріаміотринітробензолу (ТАТБ), але набагато більше технологічно доступної.

Вперше НТО заявлений як вибухова речовина групами американських та європейських вчених. У цих і наступних роботах наводяться вдосконалені методи нітрування тріазолону і кристалізація НТО, зокрема, з рециклом азотної кислоти, з використанням ультразвуку при нітруванні, отримання НТО у вигляді сферичних частинок.

Нітротріазолон — високоплавка речовина (т.пл. 264-266С, щільність 1,93), погано розчинний в органічних розчинниках, кристалізується з води. Є двухосновною кислотою. За вибуховими властивостями це малочутлива вибухова речовина. Швидкість детонації при щільності заряду 1,69 складає 7,4. Обчислювальна швидкість детонації і критичний тиск детонації НТО при максимальній щільності близькі до таких для гексогену. Досліджено термічне розкладання НТО, його розпад, ініційований ударом, радіацією, лазерним випромінюванням, проведені квантовохімічні розрахунки молекули НТО, проаналізована стійкість його можливих стабільних форм.

Запропоновано використовувати НТО як в якості самостійної вибухової речовини так і в композиціях зі сполучною (фторкаучуки, поліуретани, поліефіри), а також у сумішах з іншими вибуховими речовинами (октогеном, гексогеном, тротилом, ТЕНом), при створенні багаточарових зарядів в малочутливих складах, що містять поряд з НТО перхлорат амонію, алюміній, октоген, в газогенеруючих складах для автомобільних мішків безпеки. Проведено дослідження можливостей використання полімерно зв'язаного НТО в системах з фторкаучуков, поліуретаном, полівінілбутіралем, сополімером стиролу з акриламідом, полістиролом.

КИСЛОТНИЙ ХАРАКТЕР ДОЗВОЛЯЄ синтезувати ЙОГО СОЛІ З

МЕТАЛАМИ І ОРГАНІЧНИМИ основами. Отримані натрієва, калієва, літєва, амонієва, гідроксіаммонієвая солі, які використовували в якості проміжних сполук у синтезі солей з важкими металами. Дослідження останніх в якості можливих ініціюючих вибухових речовин показало, що вони не володіють ініціюючою здібністю.

Докладно вивчені головні вибухові характеристики солей НТО з етилендіаміном, гуанідином, аміногуанідином, ді- та триаміногуанідином, встановлені їх ентальпії утворення, чутливість до механічних впливів, температури початку інтенсивного розпаду. Усі солі менше чутливі ніж гексоген, октоген та триаміногуанідін-нітрат. Деякі з цих солей запатентовані як компоненти для складів гарматного пороху та реактивних палив. Досліджен термічний розпад етилендіаммонієвої, калієвої, мідної, свинцевої солей НТО. Термічна стабільність НТО та його солей зменшується в ряду : октоген- НТО- етилендіаммонієва сіль НТО-К НТО-ТЕН-тетрил-РbНТО-СuНТО.

Літєва, амонієва, етилендіаммонієва, діаміногуанідинова, 3-аміно-1,2,4-тріазолієва солі НТО досліджені методом рентгеноструктурного аналізу.

Повертаючись до нітрування зміщених 1,2,4-тріазолу як методу синтезу нітропохідних, вкажемо, що при дії некислотних нітруючих агентів(солей нітронія, ацетилнітрата) отримані мало стабільні N-нітро-1,2,4-тріазоли, які при нагріванні перегрупуються у C-нітросполуки.

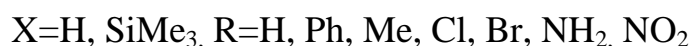
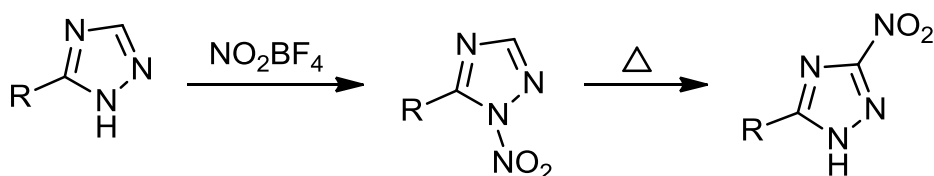


Рис. 32. Отримання N-нітро-1,2,4-тріазолів

У разі, якщо $R=NO_2$, перегруповання в 3,5-динітро-1,2,4-тріазол не відбувається; при нагріванні N-нітрогрупа відщеплюється з утворенням вихідного нітротріазолу. При $R=NH_2$ перегруповання відбувається по азоту

аміногрупи з утворенням 3-нітраміно-1,2,4-тріазолу.

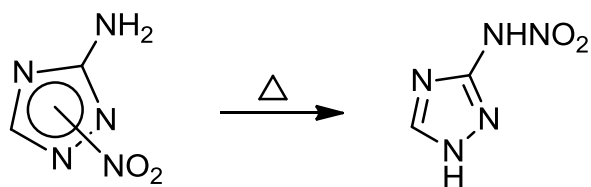


Рис. 33. Отримання 3-нітраміно-1,2,4-тріазолу

Зроблена спроба використовувати шлях синтезу С-нітроз'єднань через перегрупування N-сполук для отримання 5,5-динітро-3,3-азо-1,2,4-тріазолу. Нітрування 5,5-азо-1,2,4-тріазолу сумішшю $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ призводить до 1,1-динітро-3,3-азотріазолу (N-DNAT), однак перегрупування його у С-нітросполуку не відбувається.

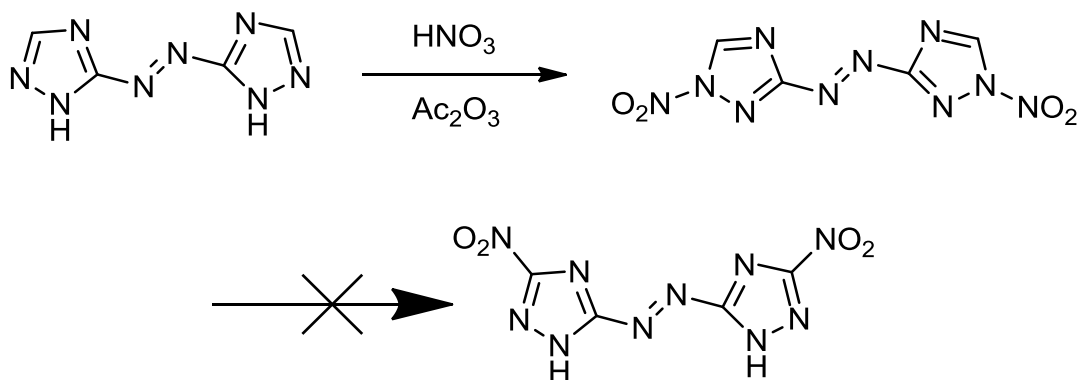


Рис. 34. Отримання 5,5-динітро-3,3-азо-1,2,4-тріазолу.

На відміну від моноциклічних N-нітроз'єднань N-DNAT більш стабільний (т.пл. 130С). Рентгеноструктурний аналіз показав, що це з'єднання існує у вигляді двох модифікацій.

Синтез 5-аміно-3-нітро-1,2,4-тріазолу (АНТ).

Це з'єднання, що не має заступника в положенні 1 триазольного циклу, привертає увагу як один з важливих проміжних продуктів у синтезі малочутливих вибухових речовин. Вперше він був отриманий нітруванням 5-ацетамідо-1,2,4-тріазолу сумішшю $\text{HNO}_3 + \text{Ac}_2\text{O}$ при 0 + 3°C виходом 40-45% :

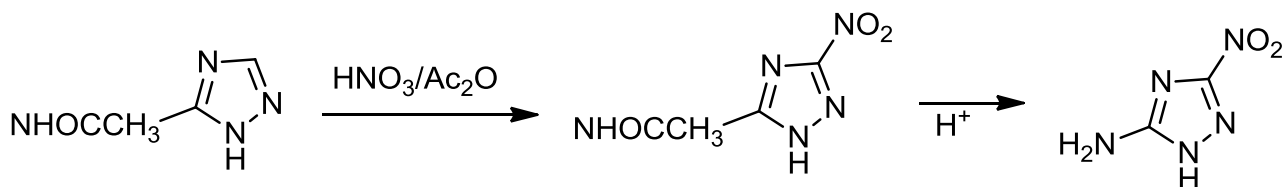
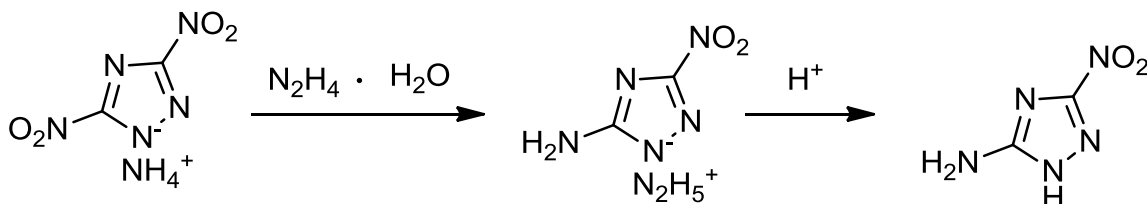


Рис. 35. Отримання 5,5-динітро-3,3-азо-1,2,4-тріазолу.

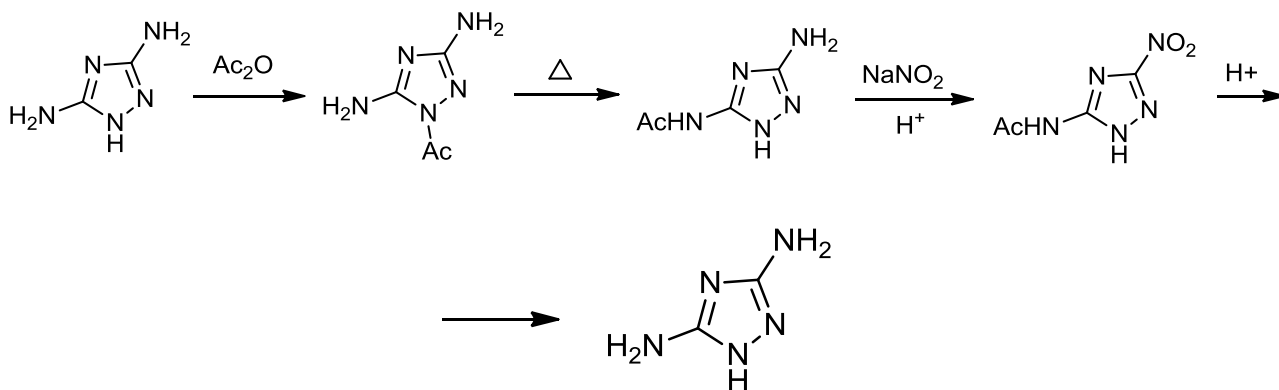
Реакція проводиться в строго контрольованих умовах, невеликі відхилення від яких призводять до некерованого розвитку процесу.

Більш зручний вже згаданий метод окислення однієї з аміногруп в гуаназолі. в публікації про ще двох методах синтезу АНТ

1. Відновлення однієї з нітрогруп в амонієвій солі ДНТ при 60-80°C



2. На основі гуаназола шляхом ацильного захисту однієї з аміногруп з подальшим перетворенням вільної аміногрупи в нітрогрупу та зняттям ацильного захисту:



В літературі можна знайти досить докладні відомості про АНТ: дипольні моменти молекули в газовій фазі і полярних розчинниках, квантово - хімічний розрахунок молекули, дані рентгеноструктурного аналізу АНТ, його гідрату і гідразієвої солі.

Нітраміно-1,2,4-тріазоли

Синтез 3(5)-нітраміно-1,2,4-тріазолів може бути здійснений шляхом циклізації ацилпохіднихнітраміногуанідину в лужному середовищі

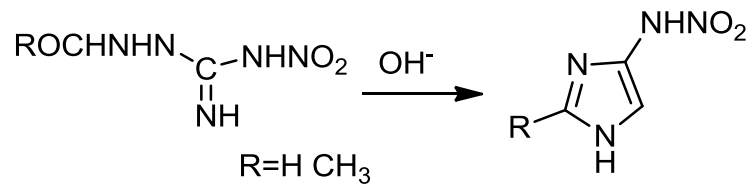


Рис. 36. Отримання 3(5)-нітраміно-1,2,4-тріазолів

При діазотуванні 1,6-динітро-2-(аміногуаніл)дігуанідину в соляній кислоті утворюється нестабільне азидоз'єднання, яке при витримці відщеплює 5-амінотетразол (5-NT₂-N) з замиканням фрагмента в 3,5-динітраміно-1,2,4-тріазол, що виділяється у вигляді монокалієвої, моноаммонієвої або моноаміногуанідінієвої солі.

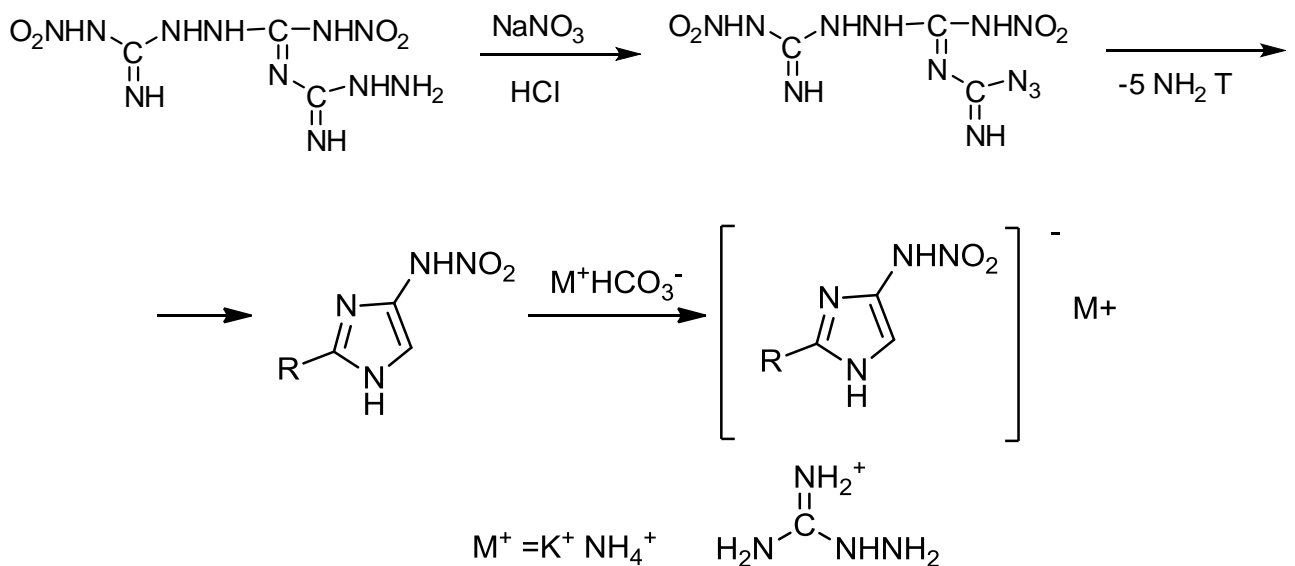


Рис. 37. Отримання 5-динітраміно-1,2,4-тріазолу

Інший метод синтезу 3(5)-нітраміно-1,2,4-тріазолів- нітрування амінотріазолів. Синтез може бути здійснений шляхом обробки нітратів амінотріазолом сірчаною кислотою:

При нітруванні сірчано-азотною сумішшю 3-нітро-5-ацетамідо-1,2,4-тріазолу був отриман 3-нітро-5-нітраміно-1,2,4-тріазол.

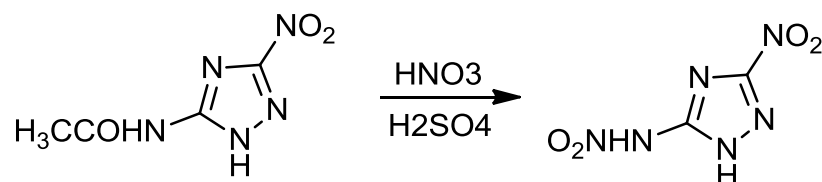


Рис. 38. Отримання 3-нітро-5-нітраміно-1,2,4-тріазолу.

Можливо також нітрування 3(5)-нітраміно-1,2,4-тріазолів до відповідних нітрамінопохідних тетранітрометаном або тетранітратомпентаеритриту в лужному середовищі (KOH, RbOH, CsOH) :

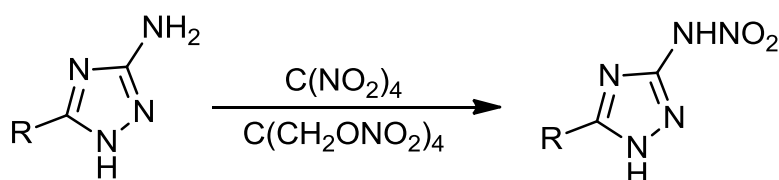
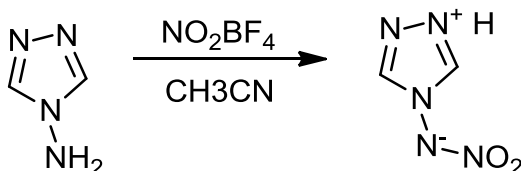


Рис. 39. Отримання нітрамінопохідних тетранітрометаном

Незаміщені за гетероатомом азоту 3(5)-нітрамінотріазоли- двоосновні кислоти , перша стадія дисоціації яких протікає по нітраміногрупі, а друга- по NH-групі циклу.

Своєрідну групу представляють ізомерні нітрамінопохідні -4-нітраміно-1,2,4-тріазоли, що утворюються при некіслотному нітруванні 4-амінотріазолу, 4-арілсульфамідо-1,2,4-тріазолу і його 1-алкілпохідних.



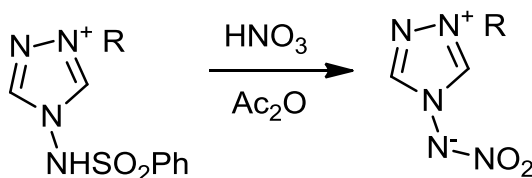


Рис. 40. Отримання 4-нітраміно-1,2,4-тріазолів

Біс(N-нітраміно)похідні 1,2,4-тріазолу отримані шляхом нітрування тетрафторборатом нітронію відповідних біс(N-аміно)-1,2,4-тріазолів. Біс(нітраміно)похідні 1,2,4-тріазолу, які описані в цьому розділі , особливо солі, можуть представити певний інтерес в якості компонентів високоенергетичних композицій. Однак будь-яка інформація з цього питання в доступній літературі відсутня.

Пікрил- та нітрогетарілпохідні 1,2,4-тріазолу

Нуклеофільна реакційна здатність 1,2,4-тріазолу, його нітро-і амінопохідні використовуються в реакціях заміщення галогену в пікрілхлориді, пікрілфториді і деяких ароматичних азотистих гетеро циклах. Докладне дослідження синтезу пікрілпохідних в ряду 1,2,4-тріазолу проведено Кобурном. Так, при взаємодії 1,2,4-тріазолу з пікрілхлоридом в розчині бутірлактону при 25С був отриманий 1-тринітрофеніл-1,2,4-тріазол.

Реакція 3(5)-аміно-1,2,4-тріазолу з пікрілхлоридом дає 3-пікриламіно-1,2,4-тріазол, з якого при взаємодії з пікрілфторидом отримують 1-пікріл-5-пікриламіно-1,2,4-тріазол.

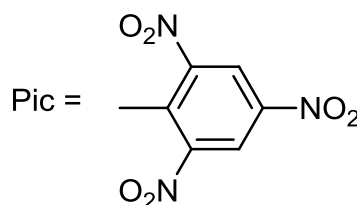
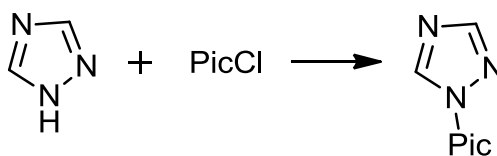


Рис. 41. Отримання 1-пікріл-5-пікриламіно-1,2,4-тріазолів

3,5-діаміно-1,2,4-тріазол з пікрилхлоридом утворює 3-пікриламіно-5-аміно-1,2,4-тріазол, взаємодія якого з пікрилфторидом призводить до 3,5-біспікриламінопохідного:

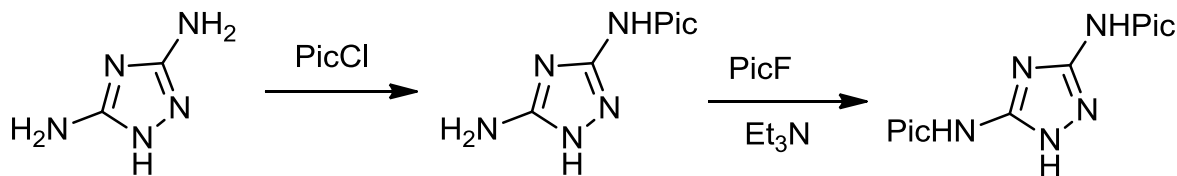


Рис. 42. Отримання 3-пікриламіно-5-аміно-1,2,4-тріазолів

Цікаво відзначити, що при спробі отримати 3,5-біс (пікриламіно) -1,2,4-тріазол нітуванням 3,5-біс (аніліно) -1,2,4-тріазолу спостерігалася деструкція тріазольного циклу з утворенням біс (пікрил) сечовини:

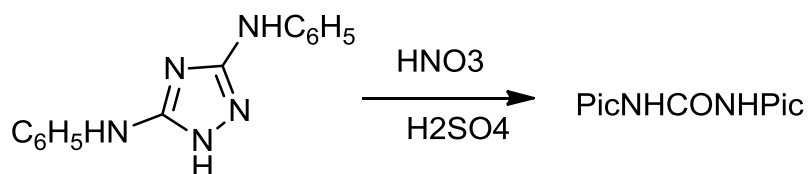


Рис. 43. Отримання біс (пікрил) сечовини

Біс(3-аміно-1,2,4-тріазол-5-іл) з 2 моль пікрилфторидом утворює біс(3-пікриламіно-1,2,4-тріазол-5-іл), а з 4 моль цього реагенту-тетрапікрилпохідне, яке виділяється у вигляді стійкого комплексу з 2 моль триетиламіну, з якого цільова сполука виходить при обробці його розчину у ДМСО соляною кислотою:

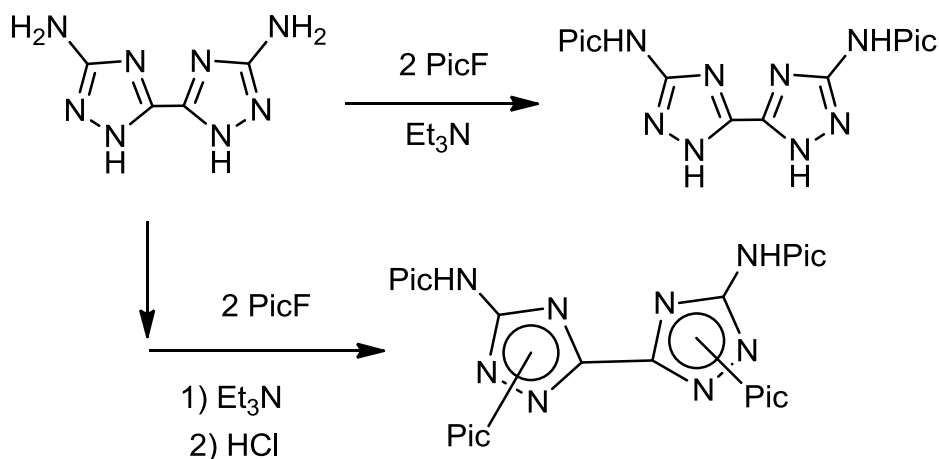


Рис. 44. Отримання біс(3-пікриламіно-1,2,4-тріазол-5-іл)

Точне розташування пікрільних груп у циклі не встановлено.

4-пікриламіно-1,2,4-тріазол отриман взаємодією пікрилхлориду з 4-аміно-1,2,4-тріазолом:

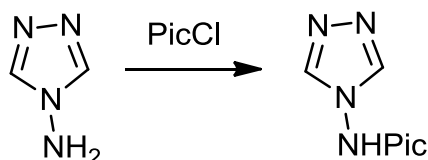


Рис. 45. Отримання 4-пікриламіно-1,2,4-тріазолу

Всі синтезовані пікриламінопохідні володіють високою термічною стійкістю, температура початку інтенсивного розкладання T 200С (за винятком пікрилірованих за гетероатомом азоту циклу), а для біс(пікриламінотріазолілу) T 340С. Щільність їх лежить в межах 1,70-1,85, окрім 3-пікриламіно-1,2,4-тріазолу, який володіє аномально високою щільністю-1,94. Всі з'єднання малочутливі до механічних впливів (менш чутливі ,ніж тротил).

Цікавий варіант синтезу 3-пікриламіно-1,2,4-тріазолу та його подальшого нітрування наводиться в роботі китайських дослідників. При взаємодії 3-аміно-1,2,4-тріазолу з тетрілом в метанолі в присутності карбонату натрію утворюється 3-пікриламіно-1,2,4-тріазол , який далі нітрується в суміші $\text{HNO}_3\text{-AcO}$ за аміногрупою і гетероатомом азоту циклу, а потім відбувається перегрупування N-нітрогрупи в становище 5 тріазольного циклу:

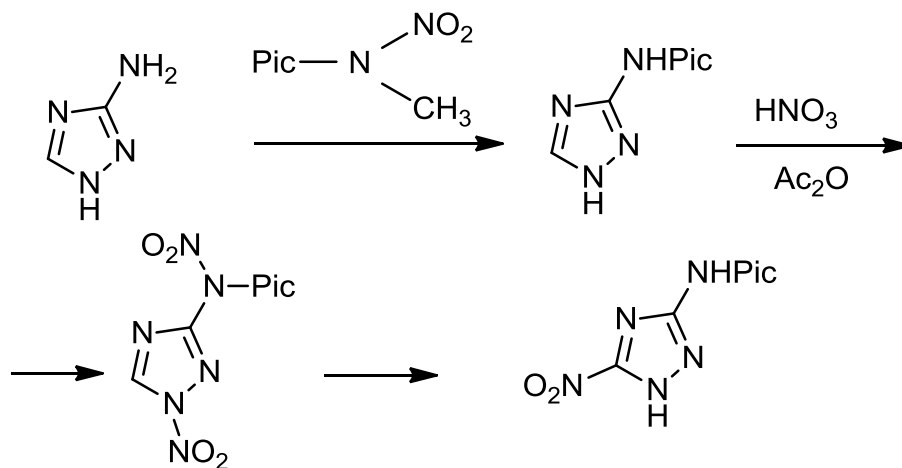


Рис. 46. Отримання 3-пікриламіно-1,2,4-тріазолу

За реакцією 3-амінотріазолу з 2,4,6-тринітро-1,3,5-трихлорбензолом з подальшим нітруванням і заміщенням хлору на аміногрупи був синтезований 3-(3,5-діаміно-2,4,6-тринітрофеніл)аміно-5-нітро-1,2,4-тріазол-гетероциклічний аналог ТАТБ:

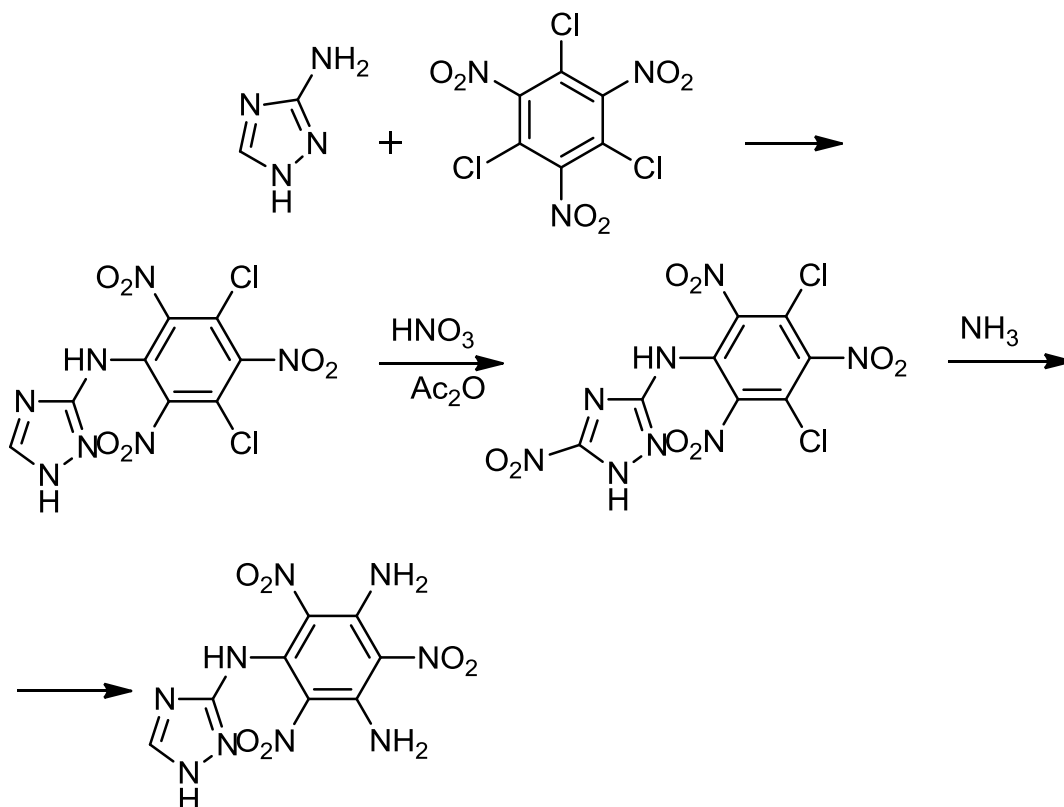


Рис. 47. Отримання 3-(3,5-діаміно-2,4,6-тринітрофеніл)аміно-5-нітро-1,2,4-тріазолу

Зроблена спроба поєднання пікрільної групи з дінітротріазольним фрагментом. Однак при взаємодії солей 3,5-дінітротріазола з пікрилхлоридом вдалося виділити лише 1-пікрил-3-нітро-5 хлор-1,2,4-тріазол і 1-пікрил-3-нітро-1,2,4-тріазолон-5, які утворюються в результаті нуклеофільного заміщення нітрогрупи в положенні 5 проміжного продукту (1-пікрил-3,5-дінітротріазола) хлорид-іоном і гідроксид-іоном, відповідно:

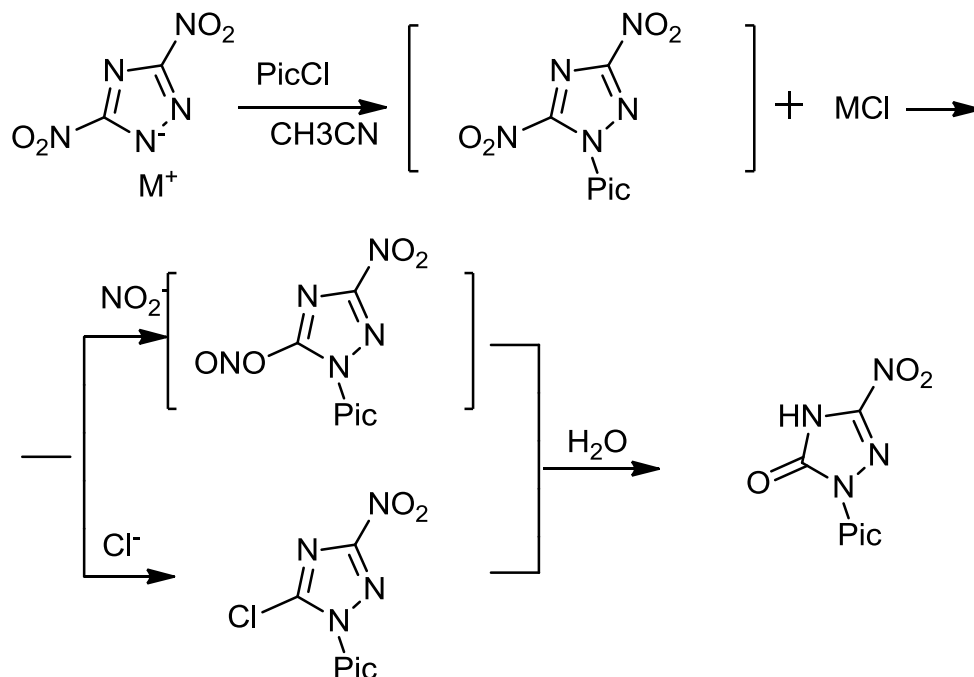


Рис. 48. Отримання 1-пікрил-3-нітро-5 хлор-1,2,4-тріазолу та 1-пікрил-3-нітро-1,2,4-тріазолону-5

Поряд із зазначеними сполуками виділена також пікринова кислота. Такий результат обумовлений високою чутливістю нітрогрупи в 1-заміщених 3,5-динітро-1,2,4-тріазол по відношенню до нуклеофільних реагентів.

1-пікрил-3-нітро-1,2,4-тріазолон-5 отримано також при взаємодії нітротріазолону з пікрилфторидом в розчині метилпірролідона, поряд з ізомерним 4-пікрил-3-нітротріазолоном. Останній при повторній реакції з пікрилфторидом утворює 1,4-діпікрил-3-нітро-1,2,4-тріазолон-5.

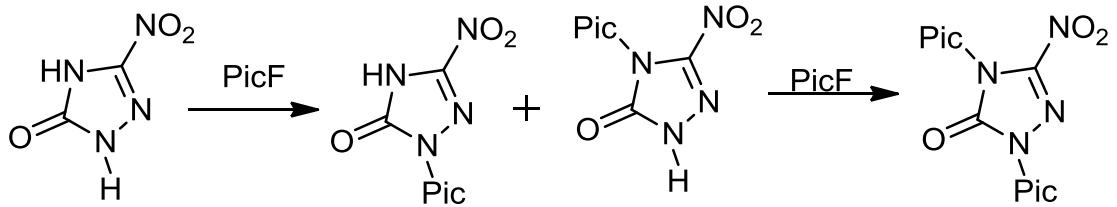


Рис. 49. Отримання 1,4-діпикрил-3-нітро -1,2,4-тріазолону-5

Аналогічна реакція нітротріазолону з пікрілхлоридом призводить лише до 2-хлор-4,6-дінітрофенолу.

Похідне 3-нітротріазола- інший аналог ТАТБ синтезований по реакції 1-хлор-3,5-діаміно-2,4,6-тринітробензола з солями нітротріазола.

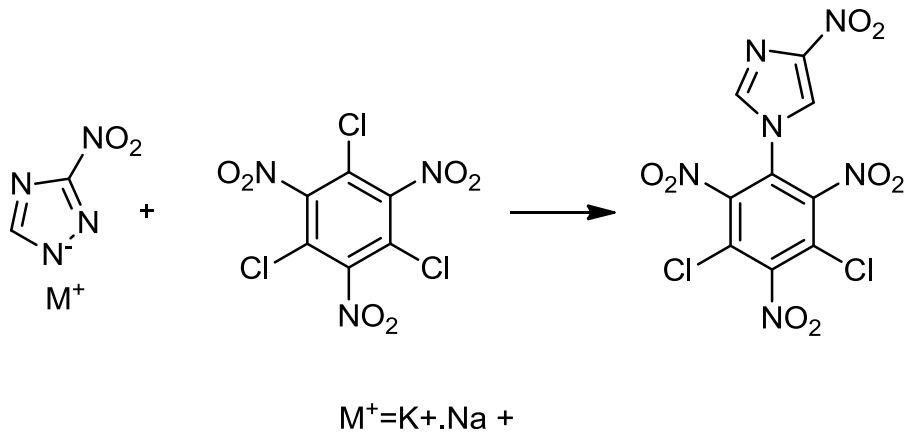


Рис. 50. Реакція 1-хлор-3,5-діаміно-2,4,6-тринітробензолу з солями нітротріазола.

Взаємодія 4,6-дігалогено-5-нітропіримідина з нітротріазолом в присутності триетиламіну в розчині ізопропілового спирту призводить до заміщення галогенів у піримідиновому циклі на нітротріазольні групи.

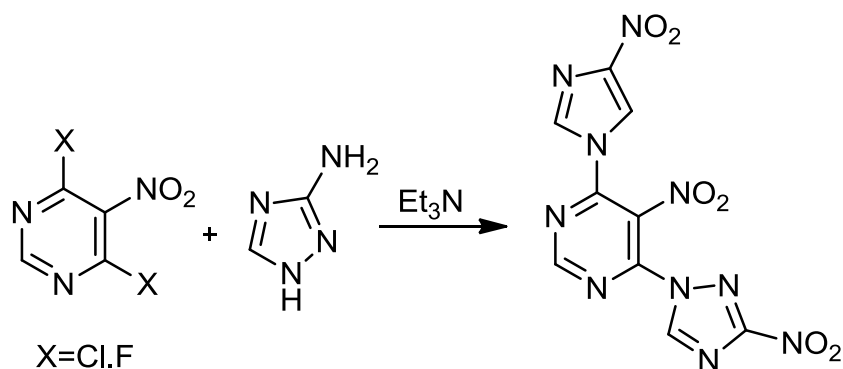


Рис. 51. Взаємодія 4,6-дігалогено-5-нітропіримідина з нітротріазолом

Аналогічні з'єднання отримані на основі 3-нітро-5-аміно-1,2,4-тріазолу. Так, реакція його з 4,6-дихлор-5-нітропіримідіном в етанолі в присутності етілату натрію дає 5-нітро-4,6-біс ((3-нітро-1H-1,2,4-тріазоліл)аміно)піримідин.

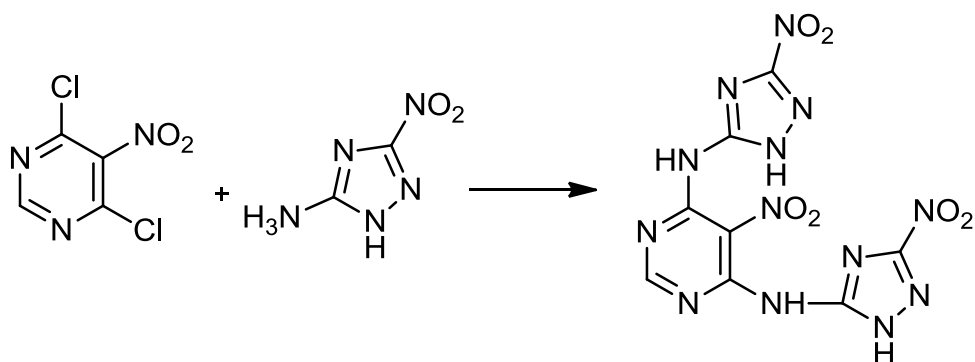


Рис. 51. Отримання 5-нітро-4,6-біс ((3-нітро-1H-1,2,4-тріазоліл)аміно)піримідину

Саме така структура приписана продукту реакції в. Пізніше ті ж автори на основі спектрів ЯМР N і C скорегували структуру цього з'єднання, встановивши, що це 5-нітро-4,6-біс (3-нітро-5-аміно-1,2,4-тріазол-1-іл)піримідин, тобто вихідний нітроамінотріазол реагує при заміщенні галогену не за аміногрупою, а за гетероатомом азоту циклу

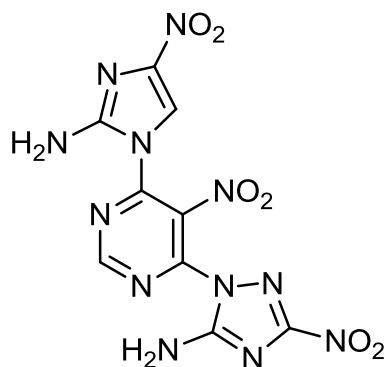


Рис. 51. 5-нітро-4,6-біс (3-нітро-5-аміно-1,2,4-тріазол-1-іл)піримідин

Дане з'єднання має щільність 1,81, швидкість детонації 8,2.

З інших гетарилпохідних 3-нітро-5-аміно-1,2,4-тріазолу слід відзначити з'єднання , в яких тріазольні цикли поєднуються S-тетразином та S-тріaziном, відповідно.

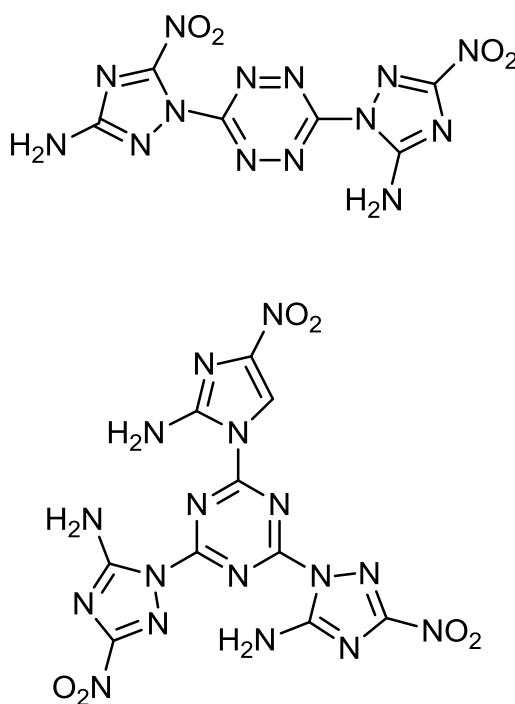


Рис. 52. Сполуки, в яких тріазольні цикли поєднуються S-тетразином та S-тріaziном.

Інформацією про практичне використання сполук ,що описаніу даному розділі, ми не диспонуємо.

3-азидо-1,2,4-тріазоли

Перше азидопохідне тріазолу - 3-азидо-1,2,4-тріазол був отриман в 1905 р реакцією 3-гідразино-1,2,4-тріазолу з нітритом натрію

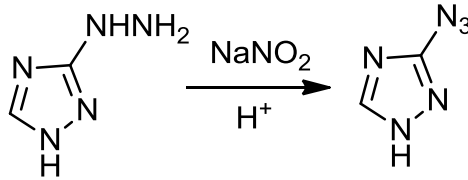


Рис. 53. Отримання 3-азидо-1,2,4-тріазолу

В подальшому було запропоновано кілька методів синтезу азидотріазолів. Так, серія 3-азидо- і 3-азидо-4-аміно-1,2,4-тріазолов отримана взаємодією 3-гідразин-4-амінотріазолів з 2 і 1 моль нітриту натрію, відповідно.

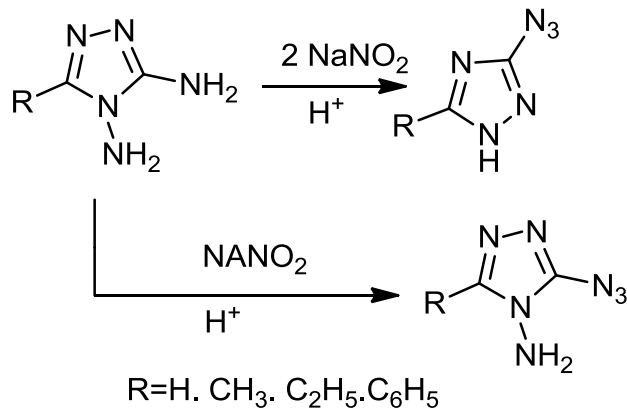


Рис. 54. Отримання азидотріазолів

Зручніший метод синтезу азидотріазолів на основі 3 (5) -аміно-1,2,4-тріазолів шляхом їх діазотування з подальшою обробкою розчину діазосолі азидом натрію

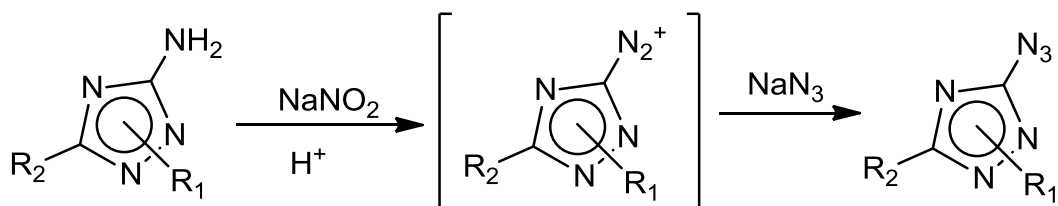


Рис. 55. Отримання азидотріазолів на основі 3 (5) -аміно-1,2,4-тріазолів

3-азидо-1,2,4-тріазоли утворюються також при діазотуванні 3-аміно-4-етоксікарбоніламіно-1,2,4-тріазолів через проміжну тріазолотетразольну систему з подальшим розкриттям тетразольного циклу

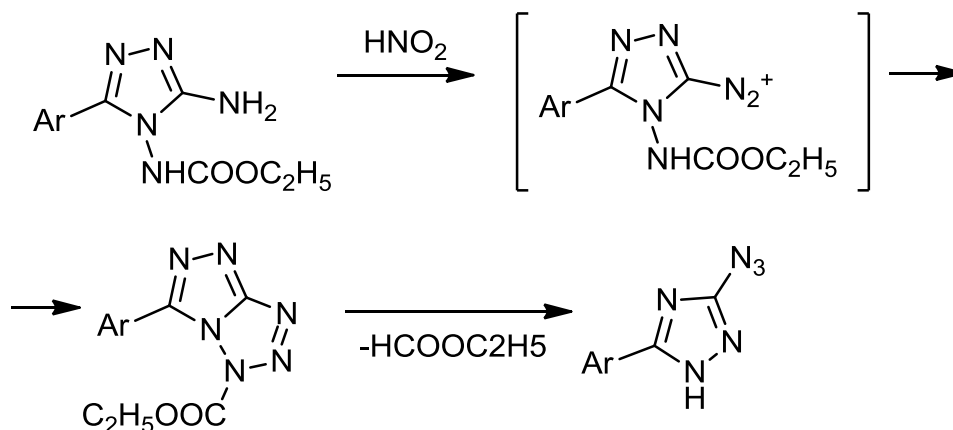


Рис. 56. Діазотування 3-аміно-4-етоксікарбоніламіно-1,2,4-тріазолів

Аналогічний варіант синтезу азидотріазолов через проміжні тріазоло-тетразольні похідні реалізован при галогенуванні тетразолілгідразонів

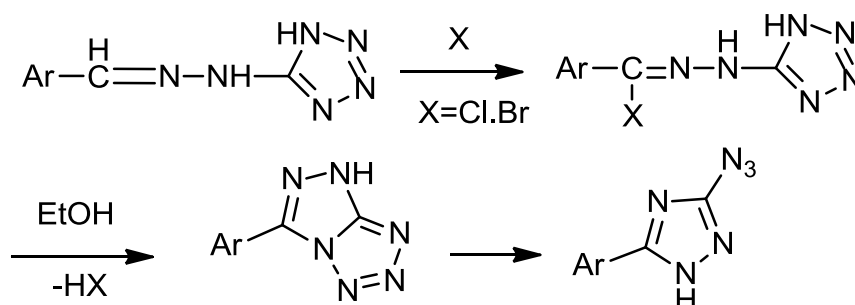


Рис. 57. Галогенування тетразолілгідразонів

Для 3 (5) -азідо-1,2,4-тріазолов можлива в принципі азидо-тетразольная таутомерія. В роботах вказується, що рівновагу зміщений у бік азидної форми, проте пізніше показала можливість отримання і S-тріазоло(2,3-d) тетразолів (при циклізації аніонів азидотріазолов).

1-метил-3-нітро-5-азідо-1,2,4-тріазол отриманий при дії ацетілгідрозіна на 1-метил-3,5-дінітротріазол. В цій реакції азотиста кислота, яка утворюється

в результаті нуклеофільного заміщення нітрогрупи, атакує ацетилгідразинну групу з перетворенням останньої в азидну групу:

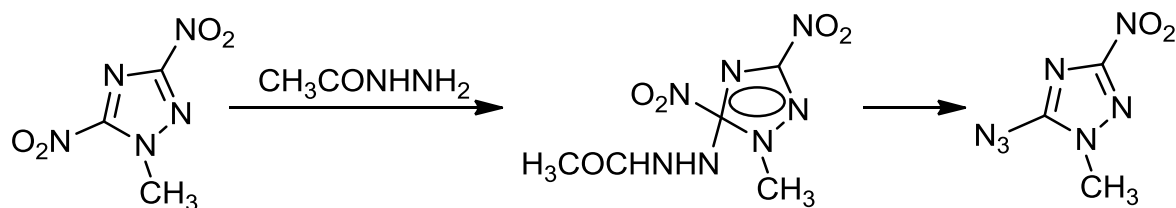


Рис. 58. Отримання 1-метил-3-нітро-5-азидо-1,2,4-тріазолу

Фізико-хімічні властивості азидо-1,2,4-тріазолів досліджені в ряді робіт: ентальпія утворення, термічна стабільність, кислотно-основні властивості, термічний розклад, мас-спектри, піроліз в газовій фазі. на основі даних по термічній стабільності та ентальпії утворення азидотріазолов зроблено висновок про можливість і перспективність їх використання в якості компонентів твердих ракетних палив, проте інформація щодо їх практичного застосування в цьому плані в доступній нам літературі відсутнє.

Інші високоенергетичні похідні 1,2,4-тріазолу

Відомості про похідні 1,2,4-тріазолу, що містять (крім нітро-, нітраміно-, азидних груп) інші енергоємні фрагменти, дуже мізерні. описані похідні діфтораміно-1,2,4-тріазолу, отримані при взаємодії аніонів триазолов з діфтораміносольфонілфторідом:

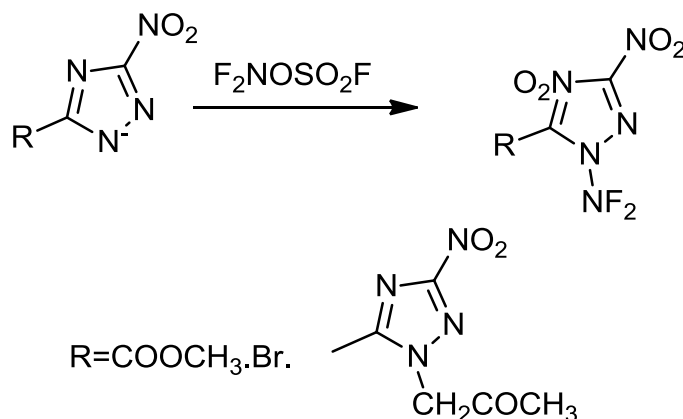


Рис. 59. Отримання похідних діфтораміно-1,2,4-триазолу

В роботі отримано 1- (1-метил-3-нітро-1,2,4-триазол-5-іл) -2-нітродіазен-1-оксид

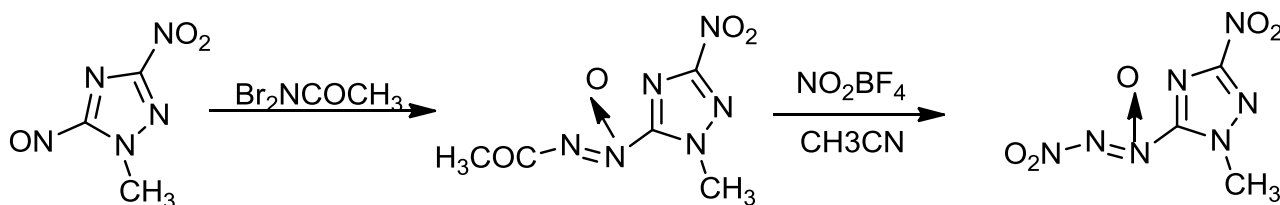


Рис. 60. Отримання 1- (1-метил-3-нітро-1,2,4-триазол-5-іл) -2- нітродіазен-1-оксиду

Це перше синтезованне з'єднання в ряду 1,2,4-триазолу, що містить нітродіазеноксидну групу.

Аналіз представлених в цьому огляді матеріалів дає можливість відзначити певну еволюцію вимог, пропонованих до високоенергетичним з'єднанням взагалі і до похідних 1,2,4-триазолу зокрема. якщо в початковий період досліджень у цій області (60-70-ті роки) основна увага приділялася з'єднанням з великою енергоємністю (похідні динітротріазола, що містять максимально можливе число нітрогруп) то з середини 80-х років намітився перехід до вивчення менш навантажених, але більш безпечних сполук (похідні нітротріазолону, мононітротріазола, амінонітротріазола в поєднанні з іншими гетероциклами).

Можливості отримання нових високоенергетичних сполук в ряду 1,2,4-триазолов далеко не вичерпані і слід очікувати подальшого прогресу в цьому напрямку

РОЗДІЛ 3. ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛУ В МЕДИЦИНІ

Лікарські препарати, що містять в своїй структурі тріазоловий фрагмент добре відомі широкому фармацевтичному і медичному загалу і зарекомендували себе як ефективні засоби з мало вираженими побічними ефектами у порівнянні з іншими лікарськими засобами, які проявляють аналогічну фармакологічну дію.

В залежності від замісників по 1,2,4-тріазоловому циклу широко застосовуються лікарські препарати з протипухлинним, антидепресивним, протигрибковим, гепатопротекторним, ранозагоюючим та противірусним ефектами.

ФЛУКОНАЗОЛ

Хімічна назва

2-(2,4-дифторфеніл)-1,3-біс(1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-2-пропанол

Загальна характеристика препарату

Препарат ефективний при опортуністичних мікозах, у т. ч. викликаних *Candida* spp. (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*), *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium* spp., *Tricho-phyton* spp. Показана також активність флуконазолу на моделях ендемічних мікозів, включаючи інфекції, викликані *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis* і *Histoplasma capsulatum*. Але варто зазначити, що, приміром, бластоміцетамі, гістоплазми, параккокцідію і споротрікс до флуконазолу менш чутливі, ніж до інших азолів.

Механізм фармакологічної дії

Флуконазол – представник класу тріазольних протигрибкових засобів [12], є потужним селективним інгібітором грибкового ферменту 14 - α -Деметілази. Крім того, флуконазол перешкоджає переходу ланостерола в ергостерол, який є основним компонентом клітинних мембран грибів.

Спосіб застосування та дози

– Генітальний кандидоз, включаючи вагінальний кандидоз (гострий і хронічний рецидивуючий), профілактичне застосування з метою зменшення частоти рецидивів вагінального кандидозу (3 і більше на рік); кандидозний баланіт;

– Мікози шкіри, включаючи мікози стоп, тіла, пахової ділянки; висівкоподібний лишай, оніхомікоз, а також кандидоз шкіри;

– Кандидоз слизових оболонок, у тому числі порожнини рота і глотки (включаючи атрофічний кандидоз порожнини рота, пов'язаний з носінням зубних протезів), стравоходу, неінвазивні бронхолегеневі кандидози, кандидурія, кандидози шкіри;

– Криптококоз, включаючи криптококовий менінгіт та інші локалізації даної інфекції (в т. ч. легені, шкіра), як у хворих з нормальним імунним відповіддю, так і у хворих з різними формами імуносупресії; крім того, флуконазол може використовуватися для профілактики криптококової інфекції у ВІЛ-інфікованих з імунодефіцитом;

– Генералізований кандидоз, включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивних кандидозних інфекцій (інфекції очеревини, ендокарда, очей, дихальних і сечових шляхів). Лікування може проводитися у хворих зі злоякісними новоутвореннями, хворих відділень інтенсивної терапії, хворих, що проходять курс цитостатичної або імуносупресивної терапії, а також за наявності інших факторів, що повертають до розвитку кандидозу;

– Глибокі ендемічні мікози, включаючи кокцидіомікоз і гістоплазмоз у хворих з нормальним імунітетом.

– З метою профілактики грибкових інфекцій у хворих із злоякісними новоутвореннями (у тому числі і через променевої терапії, хіміотерапії цитостатиками).

Всередину. Добова доза залежить від характеру та тяжкості грибкової інфекції.

– При вагінальному кандидозі флуконазол приймають одноразово в дозі 150 мг. Для зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу препарат може бути використаний у дозі 150 мг 1 раз на місяць. Тривалість терапії визначають індивідуально; вона варіює від 4 до 12 місяців. Деяким хворим може знадобитися більш часте застосування.

– При баланіті, спричиненому *Candida*, флуконазол призначають однократно в дозі 150 мг всередину.

Для профілактики кандидозу рекомендована доза флуконазолу становить 50-400 мг 1 раз на добу залежно від ступеня ризику розвитку грибкової інфекції.

– Дорослим при криптококовому менінгіті і криптококових інфекціях [13] інших локалізації в перший день зазвичай призначають 400 мг, а потім продовжують лікування в дозі 200 мг 1 раз на добу. Залежно від відповіді, дозу можна підвищити до 400 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування при криптококових інфекціях залежить від клінічної ефективності, підтвердженої мікробіологічними дослідженням. Рекомендована тривалість лікування при початковій терапії криптококового менінгіту складає 10-12 тижнів після негативного результату мікробіологічного дослідження проби спинномозкової рідини.

– При кандидемії, дисемінованому кандидозі та інших інвазивних кандидозних інфекціях доза звичайно становить 400 мг у першу добу, а потім – по 200 мг. При недостатній клінічній ефективності доза препарату може бути збільшена до 400 мг на добу, при важкому системному кандидозі – можливе збільшення дози до 800 мг на добу. Тривалість терапії залежить від клінічної ефективності; слід продовжувати не менше 2 тижнів після отримання негативної гемокультури або після зникнення симптомів захворювання.

– При орофарингеальному кандидозі препарат звичайно призначають по 50-100 мг 1 раз на добу; тривалість лікування – 7-14 днів. При необхідності,

у хворих з вираженим зниженням імунітету лікування може бути більш тривалим (3 тижні).

– При атрофічному кандидозі порожнини рота, пов'язаному з носінням зубних протезів, Флуконазол зазвичай призначають по 50 мг 1 раз на добу протягом 14 днів у поєднанні з місцевими антисептичними засобами для обробки протеза.

– При інших локалізаціях кандидозу (за винятком генітального кандидозу), наприклад при езофагіті, неінвазивному бронхолегеневому ураженні, кандидурії, кандидозі шкіри і слизових оболонок і т. д., ефективна доза звичайно становить 50-100 мг на добу при тривалості лікування 14-30 днів ; при важкому кандидозі слизових оболонок – 100-200 мг на добу.

– При наявності високого ризику генералізованої інфекції, наприклад, у хворих з очікуваною вираженою або довго збереження нейтропенією, рекомендована доза становить 400 мг 1 раз на добу. Флуконазол призначають за кілька днів до очікуваного появи нейтропенії; після підвищення числа нейтрофілів більш 1000/мм лікування продовжують ще протягом 7 діб.

– При мікозах шкіри, включаючи мікози стоп, шкіри пахової області та кандидозах шкіри рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень або 50 мг 1 раз на добу. Тривалість терапії в звичайних випадках становить 2-4 тижні, однак при мікозах стоп може знадобитися більш тривала терапія (до 6 тижнів).

– При лишаї – 300 мг 1 раз на тиждень протягом 2 тижнів, деяким хворим потрібна третя доза 300 мг на тиждень, у той час як у частині випадків виявляється достатнім однократного прийому 300-400 мг; альтернативної схемою лікування є застосування по 50 мг 1 раз на день протягом 2-4 тижнів.

– При оніхомікозі рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень. Лікування слід продовжувати до заміщення інфікованого нігтя (виростання неінфікованого нігтя). Для повторного росту нігтів на пальцях рук і стоп у нормі потрібно 3-6 місяців і 6-12 місяців відповідно.

– При глибоких ендемічних мікозах може знадобитися застосування препарату в дозі 200-400 мг на добу протягом до 2 років. Тривалість терапії визначають індивідуально, вона може становити 11-24 місяців при кокцидіомікозі і 3-17 місяців при гістоплазмозі. У дітей, як і при подібних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічного і мікологічного ефекту. У дітей препарат не слід застосовувати в добовій дозі, яка б перевищувала таку у дорослих. Препарат застосовують щодня 1 раз на добу.

– При кандидозі слизових оболонок рекомендована доза флуконазолу становить 3 мг / кг на добу. У перший день може бути призначена ударна доза 6 мг / кг з метою більш швидкого досягнення рівноважних концентрацій.

– Для лікування генералізованого кандидозу або криптококової інфекції рекомендована доза становить 6-12 мг / кг на добу залежно від тяжкості захворювання.

– Нарешті, для профілактики грибкових інфекцій у дітей зі зниженим імунітетом, у яких ризик розвитку інфекції пов'язаний з нейтропенією, що розвивається в результаті цитотоксичної хіміотерапії або променевої терапії, препарат призначають по 3-12 мг / кг на добу залежно від вираженості і тривалості збереження індукованої нейтропенії. Максимальна добова доза для дітей становить – 12 мг / кг.

Побічна дія

Нудота, біль у животі, діарея, метеоризм, шкірний висип, головний біль, анафілактичні реакції, гепатотоксичні ефекти.

Протипоказання

Підвищена чутливість до Флуконазолу і триазольних сполук, вагітність, годування грудьми, дітям до 16 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Застосування Флуконазолу [14] одночасно з варфарином збільшує протромбіновий час; Флуконазолу і пероральних гіпоглікемізуючих препаратів похідних сульфонілсечовини (хлорпропамід, глібенкламід,

гліпізид, тол бутамід) – продовжує період їх напіввиведення (слід враховувати можливість розвитку гіпоглікемії); Флуконазолу і фенітоїну - клінічно значимо підвищує концентрацію фенітоїну (необхідно проводити моніторинг концентрації і підбір дози). Флуконазол підсилює дію дифеніну. Багаторазове застосування гідрохлортіазиду збільшує концентрацію Флуконазолу в плазмі крові, однак це не потребує зміни режиму дозування останнього. Флуконазол в дозі 50-200 мг суттєво не впливає на ефективність комбінованих протизаплідних засобів для приймання через рот. Одночасне застосування Флуконазолу і рифампіцину призводить до зниження AUC на 25 % і тривалість періоду напіввиведення Флуконазолу на 20 %. При застосуванні такої комбінації доцільно підвищити дозу Флуконазолу. Під час застосування Флуконазолу слід контролювати концентрацію циклоспорину в крові.

При лікуванні Флуконазолом хворих, що одержують теофілін в високих дозах або хворих з підвищеним ризиком токсичної дії теофіліну необхідно контролювати симптоми передозування теофіліну; при їх появі слід змінювати терапію. Одночасне застосування Флуконазолу в дозі 400 мг/добу і вище з терфенадином протипоказане через можливість виникнення аритмії, в дозі меншій 400 мг/добу проводити під суворим контролем лікаря.

При одночасному застосуванні Флуконазолу і цизаприду можливі ускладнення з боку серцево-судинної системи (навіть пароксизми шлуночкової тахікардії).

Застосування Флуконазолу і зидовудину потребує ретельного спостереження за хворим для раннього виявлення побічної дії зидовудину, AUC якого значною мірою збільшується.

Застосування Флуконазолу [15] у хворих, що одержують цизаприд, астемізол, рифабутин, такроммус та інші препарати, що метаболізуються системою цитохрому P450, може супроводжуватись збільшенням концентрації цих препаратів в сироватці крові.

Флуконазол для введення в вену сумісний з 20 % розчином глюкози, розчином Рингера, розчином Хартмана, розчином калію хлориду в глюкозі,

розчином натрію гідрокарбонату, амінофузину, 0,9 % розчином натрію хлориду.

Передозування

Проявляється галюцинаціями і параноїдальною поведінкою. Лікування - симптоматичне (підтримуюча терапія, промивання шлунка). Форсований діурез прискорює виведення препарату. Гемодіаліз протягом 3 год зменшує вміст Флуконазолу приблизно на 50 %.

Особливості застосування

Хворі, у яких під час лікування Флуконазолом змінюються показники функції печінки, повинні знаходитись під наглядом лікаря. При появі ознак ураження печінки Флуконазол слід відмінити.

У хворих на СНІД при лікуванні Флуконазолом і появі висипань слід відмінити Флуконазол.

АЛПРАЗОЛАМ

Хімічна назва

8-Хлор-1-метил-6-феніл-4*H*-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін

Загальна характеристика препарату

Даний медикамент показаний до застосування для лікування неврозів і психопатії [16] (супроводжуваних почуттям незрозумілою тривоги і крайнього занепокоєння), реактивних депресивних станів (у тому числі при соматичних недугах), безсоння і абстинентного синдрому, що спостерігається у хворих наркоманією та алкоголізмом.

Механізм фармакологічної дії

Унаслідок вираженої анксиолітичною активності і помірного антидепресивного ефекту, що чиниться даним препаратом, він розслабляє м'язи, усуває судоми, сприяє якнайшвидшому засипанню (причому сон стає більш тривалим), знижує частоту нічних пробуджень пацієнта [17].

Спосіб застосування та дози

Даний препарат приймається перорально максимум три рази протягом доби, незалежно від вживання їжі. Оптимальний обсяг медикаменту визначається на підставі відомостей про вираженості синдрому, а також чутливості хворого до його компонентів. На початку лікування приймаються мінімальні дози (0.25 – 0.5 міліграма в добу). Якщо препарат переноситься добре, спочатку поступове збільшення дози слід проводити тільки ввечері, а потім і вдень.

Терапевтичний курс може тривати від кількох днів до двох-трьох місяців. Слід враховувати, що при особливо тривалому лікуванні може розвинутих серйозна лікарська залежність.

При виникненні необхідності припинити терапію приймається обсяг зменшують на підлогу міліграма кожні три доби.

Побічна дія

На тлі прийому препарату не виключено виникнення деяких побічних ефектів – сонливості (особливо у літніх хворих), швидкої стомлюваності, запаморочень, порушень концентрації уваги, уповільнення рухових і психічних реакцій [18]. Вкрай рідко відзначаються раптові спалахи неконтрольованої агресії, галюцинації, дратівливість, тривожність.

Розглянутий медикамент характеризується низькою токсичністю. При ненавмисному або навмисному прийомі великої кількості препарату (п'ятисот-шестисот міліграмів) можливий прояв сонливості, сплутаності свідомості, розладів мови, зниження рівня артеріального тиску.

Протипоказання

Протипоказаний при гіперчутливості пацієнта, дихальної, печінкової або ниркової недостатності (у тому числі гострої), міастенії, глаукомі, гострому отруєнні спиртними напоями, наркотичними, психотропними чи снодійними препаратами [19]. Крім того, розглянутий медикамент не призначається в період очікування дитини і природного вигодовування, а також, якщо хворому менше вісімнадцяти років.

Передозування

Сонливість, сплутаність свідомості, зниження рефлексів, ністагм, тремор, брадикардія, задишка або утруднене дихання, зниження артеріального тиску, кома. [20]

Особливості застосування

Лікарський засіб Алпрозолам і алкоголь несумісні. Порушення даного правила ставить під загрозу здоров'я і життя хворого.

АНАСТРОЗОЛ

Хімічна назва

а, а, а', а'-Тетраметил-5-(1*H*-1,2,4-тріазол-1ілметил)-м-бензолдіацетонітрил

Механізм фармакологічної дії

Анастрозол є потужним та високо вибірковим не стероїдним інгібітором ароматази. В пост менопаузі естрадіол утворюється переважно за участю ферменту ароматази [21]. Спочатку з андростенедіону утворюється естрон, який перетворюється на естрадіол. За допомогою специфічного інгібування ферменту ароматази можна досягти зниження рівня естрадіолу в крові, що пригнічує ріст пухлини у жінок з раком грудної залози. За допомогою високочутливих методик дослідження було визначено, що у жінок в пост менопаузі анастрозол в добовій дозі 1 мг викликає зниження рівня естрадіолу більш ніж на 80 %. Анастрозол не має прогестогенної, андрогенної або естрогенної активності.

Фармакокінетика. Анастрозол швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається за дві години після прийому препарату натщесерце. Їжа лише незначно сповільнює швидкість абсорбції, не впливаючи в цілому на її рівень. Невеликі зміни швидкості абсорбції не призводять до клінічно значущих ефектів щодо рівноважної концентрації препарату в плазмі крові при щоденному прийомі добової дози анастрозолу. За тиждень досягається приблизно

90-95 % рівноважної концентрації препарату в плазмі крові. Немає даних щодо залежності фармакокінетичних параметрів анастрозолу від часу або дози препарату. Анастрозол зв'язується з білками плазми на 40 %. У жінок в пост менопаузі анастрозол активно метаболізується. Менш ніж 10 % дози, яка надходить до організму, виводиться з сечею за 72 години в незміненому вигляді. Анастрозол метаболізується за рахунок *N*-деалкілювання, гідроксилування та глюкуронізації. Метаболіти виводяться з організму

переважно із сечею. Тріазол – основний метаболіт у плазмі крові не інгібує ароматазу. Анастрозол виводиться з організму повільно. Час напіввиведення з плазми крові становить 40-50 годин. Фармакокінетика анастрозолу не залежить від віку жінки в пост менопаузі.

Фармакокінетику анастрозолу у дітей не вивчали. Період напіввиведення анастрозолу у добровольців, хворих на цироз печінки в стабільному стані, або з порушенням функції нирок, не відрізняється від періоду напіввиведення у здорових добровольців.

Спосіб застосування та дози

Застосовують внутрішньо. Доза анастрозолу становить 1 мг (1 таблетка) один раз на день. У разі поширених форм захворювання, лікування повинно тривати доти, доки не почнуть виявлятися ознаки прогресування пухлини. Для ад'ювантної терапії хворих в пост менопаузі з ранніми стадіями раку молочної залози рекомендована тривалість лікування становить 5 років.

Побічна дія

Деякі побічні дії анастрозолу, такі як астения і сонливість, можуть негативно впливати на здатність до виконання потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій. У цьому рекомендується при появі цих симптомів дотримуватися обережності при керуванні транспортними засобами та механізмами. [22]

З боку нервової системи та органів чуття: астеничний синдром, інсомнія, сонливість, тривожність, депресія, головний біль, запаморочення, парестезія.

З боку серцево-судинної системи і крові (кровотворення, гемостаз): анемія, гіпертензія (сильне запаморочення, довгостроково триваюча головний біль), лейкопенія з / без інфекції, тромбофлебіт, тромбоемболія. З боку респіраторної системи: диспное, синусит, риніт, бронхіт, фарингіт. З боку органів травного тракту: зниження апетиту, нудота, блювота, запор діарея, сухість в роті.

Алергічні реакції: в т.ч. висип, свербіж, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона.

Інші: припливи, сухість піхви, вагінальна кровотеча, міалгія, артралгія, біль у грудях, біль у спині, зменшення рухливості суглобів, пітливість, грипоподібний синдром, периферичні набряки, стоншення волосся та алопеція, гіперхолестеринемія, підвищення рівнів ЛФ, АСТ і АЛТ (у хворих з метастазами в печінку), підвищення маси тіла.

Протипоказання

Гіперчутливість, пременопаузного період, супутня терапія тамоксифеном або препаратами, що містять естрогени; виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну <20 мл / хв), помірна або виражена печінкова недостатність (ефективність і безпека не встановлені), вагітність, годування груддю.

Обмеження до застосування

Остеопороз, гіперхолестеринемія, ІХС.

Застосування при вагітності та годуванні груддю: категорія дії на плід по FDA - X.

Препарати, що містять естрогени, не повинні призначатися одночасно з анастрозолом, т.к. ці препарати будуть нівелювати його фармакологічна дія. Знижуючи рівень циркулюючого естрадіолу, анастрозол може викликати зниження мінеральної щільності кісткової тканини. У пацієток, які страждають остеопорозом або які мають ризик розвитку остеопорозу, мінеральна щільність кісткової тканини повинна оцінюватися методом денситометрії (наприклад DEXA-скануванням) на початку лікування і в динаміці. При необхідності повинні бути розпочаті лікування або профілактика остеопорозу під ретельним наглядом лікаря.

ЛЕТРОЗОЛ

Хімічна назва

4,4'-(1*H*-1,2,4-Тріазол-1-ілметилен)добензонітрил

Механізм фармакологічної дії

У тих випадках, коли ріст пухлинної тканини залежить від присутності естрогенів, усунення опосередкованих естрогенами стимулюючих ефектів є передумовою для відповіді пухлини на терапію. У жінок в пост менопаузі естрогени утворюються переважно за участю ферменту ароматази, який перетворює андрогени (в першу чергу, андростендіон і тестостерон), що синтезуються в надниркових залозах, на естрон (Е 1) та естрадіол (Е 2). Тому за допомогою специфічного інгібування ферменту ароматази можна досягти пригнічення біосинтезу естрогену в периферичних тканинах і самій пухлинній тканині.

Летрозол є не стероїдним конкурентним інгібітором ароматази. Саме через таке інгібування летрозол пригнічує перетворення андрогенів на естрогени. В дослідях на самках тварин, що зниження маси матки та регресія естроген залежних пухлин [23] під впливом летрозолу досягаються з тією ж ефективністю, що й в разі оварієктомії. Однак, на відміну від оварієктомії, при застосуванні летрозолу не відбувається збільшення концентрації фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові. Летрозол вибірково пригнічує стероїдогенез в гонадах, не впливаючи при цьому на синтез мінералокортикоїдів та глюкокортикоїдів в надниркових залозах. Інгібування ароматази летрозолом відбувається внаслідок його конкурентного зв'язування з гемом цитохрому Р 450, що є субодиницею цього ферменту. Внаслідок цього знижується рівень біосинтезу естрогену в усіх тканинах організму. Лікування летрозолом [24] призводить до зниження вмісту естрону, ест радіолу та естрон сульфату в сироватці крові без суттєвого впливу на синтез в надниркових залозах кортикостероїдів, альдостерону, а також синтез гормонів щитовидної залози.

Фармакокінетика. Летрозол швидко і повністю всмоктується з травного тракту. Середня величина абсолютної біодоступності становить 99,9 %. Прийом їжі лише незначно знижує швидкість абсорбції, не впливаючи на площу під кривою «концентрація-час»).

Зв'язування летрозолу з білками плазми крові становить приблизно 60 % (переважно з альбуміном – 55 %). Концентрація летрозолу в еритроцитах становить приблизно 80 % від його рівня в плазмі крові. Після прийому 2,5 мг ¹⁴C-міченого летрозолу приблизно 82 % радіо активності в плазмі крові припадає на незмінену активну речовину. Отже, системна дія метаболітів летрозолу незначна. Летрозол швидко розподіляється в тканинах. Уявний об'єм розподілу в стані рівноваги становить приблизно $1,87 \pm 0,47$ л/кг.

Летрозол метаболізується з утворенням фармакологічно неактивної карбінолової сполуки (4,4'-метанолбісбензонітрил). Цей глюкуронідний кон'югат виводиться з сечею. При введенні в організм радіо активно міченого летрозолу в сечі 75 % введеної радіо активності припадає на карбіноловий метаболіт, 9 % – на два не ідентифікованих метаболіти і 6 % – на летрозол у незміненій формі.

Було виявлено, що перетворення летрозолу [25] на його метаболіт здійснюється під дією ізоферментів цитохрому P450 3A4 (утворення карбінолового метаболіту) і 2A6 (утворення карбінолового метаболіту та його кетонного аналогу). У мікро сомах печінки летрозол суттєво інгібує ізоформу 2A 6 та помірно інгібує ізоформу 2C 19.

Уявний термін напіввиведення летрозолу з плазми крові становить приблизно 2 доби. Після щоденного застосування препарату в дозі 2,5 мг рівноважна концентрація летрозолу досягається за 2 - 6 тижнів, при цьому вона приблизно в 7 разів вища, ніж після одноразового прийому тієї ж дози в 2,5 мг. В той же час значення рівноважної концентрації в 1,5 - 2 рази перевищує ті значення рівноважної концентрації, які можна обрахувати, виходячи з концентрацій, виміряних в разі одноразового застосування препарату. Це свідчить про відхилення від лінійності фармакокінетики

летрозолу при його багаторазовому застосуванні в добовій дозі 2,5 мг. Оскільки рівноважна концентрація летрозолу підтримується протягом тривалого часу, можна зробити висновок про те, що препарат не накопичується.

Спосіб застосування та дози

Ад'ювантна терапія хворих жінок у пост менопаузі на ранній стадії естроген залежної форми раку молочної залози.

Розширена ад'ювантна терапія раку молочної залози на ранній стадії у хворих жінок в пост менопаузі, які отримували стандартну ад'ювантну терапію тамоксифеном.

Як препарат першої лінії терапії [26] локалізованого або метастатичного гормон опозитивного раку молочної залози у жінок в пост менопаузі або у разі, якщо наявність таких позивних рецепторів до гормонів не відома.

Лікування поширених форм раку молочної залози у жінок в пост менопаузі (природної або викликанної штучно) в разі прогресування захворювання після попередньої терапії анти естрогенами.

Дорослі і пацієнти літнього віку. Рекомендована доза Летрозолу становить 2,5 мг 1 раз на добу щоденно. В ад'ювантній та розширеній ад'ювантній терапії лікування препаратом Летрозол має тривати протягом 5 років або поки не настане рецидив захворювання. Після стандартної ад'ювантної терапії тамоксифеном нагляд за хворими та лікування препаратом Летрозол має тривати протягом 4 років або поки не настане рецидив захворювання. У хворих із метастазами терапію препаратом Летрозол слід продовжувати до тих пір, доки ознаки прогресування захворювання не стануть очевидними. Під час передопераційної підготовки рекомендований регулярний нагляд за хворими. Для пацієнток літнього віку корекція дози препарату не потрібна.

Побічна дія

Пацієнтки з порушенням функції печінки та/або нирок. Для пацієнток з ураженням печінки або нирок (при кліренсі креатиніну ≥ 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. Однак пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) слід перебувати під ретельним наглядом лікаря.

Летрозол цілком задовільно переноситься як засіб першої та другої лінії терапії поширених форм раку молочної залози, а також як засіб ад'ювантної терапії ранніх форм раку молочної залози та засіб лікування хворих на рак молочної залози, які раніше отримували стандартну терапію тамоксифеном. Побічні реакції препарату в більшості випадків були слабо вираженими або помірними, більшість з них обумовлена дефіцитом естрогенів внаслідок дії препарату.

Нижче наведено перелік побічних реакцій при застосуванні летрозолу за даними як клінічних досліджень, так і за даними пост ліцензійного контролю.

Залежно від частоти тих чи інших побічних реакцій вони підпадають під такі категорії: дуже часті ($\geq 10\%$), часті (від $\geq 1\%$ до $< 10\%$), нечасті (від $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$), рідкі (від $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$), виняткові ($< 0,01\%$).

Інфекції: нечасті – інфекції сечовивідних шляхів.

Новоутворення (злоякісні та доброякісні, включаючи кісти та поліпи): нечасті – біль у місці локалізації пухлин.

З боку системи крові: нечасті – лейкопенія.

Метаболічні розлади: часті – анорексія, збільшення апетиту, підвищення вмісту холестерину в сироватці крові; нечасті – загальна набряклість.

З боку психіки: часті – депресія; нечасті – тривожний стан, нервозність, дратливість.

З боку нервової системи: часті – головний біль, запаморочення; нечасті – сонливість, безсоння, порушення пам'яті, парестезія, гіпоестезія, порушення смакових відчуттів; рідкі – порушення мозкового кровообігу.

З боку органа зору: нечасті – катаракта, подразнення очей, нечіткість зору.

З боку серцево-судинної системи: нечасті – відчуття серцебиття, тахікардія, тромбофлебіт (поверхневих та глибоких вен), артеріальна гіпертензія, ішемічні напади; рідкі – легенева емболія, артеріальний тромбоз, порушення мозкового кровообігу.

З боку дихальної системи: нечасті – задишка, кашель.

З боку травного тракту: часті – нудота, блювання, диспепсія, запори, діарея; нечасті – біль у животі, стоматит, сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи: нечасті – підвищена активність печінкових ферментів.

З боку шкіри: часті – алопеція, підвищене потовиділення, висипання (еритематозні, макулопапулярні, псоріатичні, везикулярні); нечасті – свербіж, сухість шкіри, кропив'янка.

З боку кістково-м'язової системи: поширені – артралгія; часті – міальгія, біль у кістках, остеопороз, переломи кісток; нечасті – артрит.

З боку сечовидільної системи: нечасті – збільшення частоти сечовипускань.

З боку репродуктивної системи: нечасті – вагінальна кровотеча, вагінальні виділення, сухість піхви, біль у молочних залозах.

Загальні порушення: дуже часті – припливи крові; часті – стомлюваність, периферичний набряк; нечасті – пірексія, сухість слизових оболонок, спрага.

Лабораторні показники: часті – збільшення маси тіла; нечасті – зменшення маси тіла.

Протипоказання

Дитячий вік.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Ендокринний статус, характерний для передменопаузального періоду.

Вагітність, період годування груддю.

Хворим із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлд-П'ю).

Передопераційне застосування препарату, якщо статус рецепторів негативний або невідомий.

Передозування

Клінічного досвіду щодо передозування летрозолу немає. В досліджах на тваринах показано, що гостра токсичність летрозолу незначна. В деяких клінічних дослідженнях найвищою разовою дозою летрозолу була доза 30 мг, а для багаторазового дозування застосовували дозу 5 мг (у здорових добровольців). Саме доза 5 мг є найвищою дозою, що було тестовано у хворих на рак молочної залози в пост менопаузі. Всі ці дози не спричиняли тяжких побічних явищ. У найвищих дозах, в яких застосовувався летрозол, він не спричиняв симптомів, які б становили загрозу для життя. Специфічного антидоту для летрозолу не існує. В разі гострого передозування рекомендовано симптоматичні та підтримувальні заходи.

Особливості застосування

Порушення функції нирок

Немає даних щодо застосування препарату Летрозол для лікування пацієток із кліренсом креатині ну < 10 мл/хв. Перед призначенням препарату таким пацієткам слід зважити на співвідношення потенційного ризику і очікуваного ефекту лікування.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) системна експозиція та час напів виведення летрозолу приблизно вдвічі довші, ніж у здорової людини.

Такі хворі потребують більш уважного спостереження.

Вплив на кістки

Існують дані про виникнення остеопорозу та/або переломів кісток при застосуванні препарату Летрозол. У зв'язку з цим протягом терапії рекомендований моніторинг стану кісткової тканини.

Препарат містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактози або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати його.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні авто транспортом або роботі з іншими механізмами

Оскільки під час лікування спостерігалися загальна слабкість, запаморочення, слід утримуватися від керування транспортними засобами та/або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

У клінічних дослідженнях було показано, що при одночасному призначенні летрозолу з циметидином і варфарином клінічно значущих взаємодій не спостерігається [27], незважаючи на той факт, що циметидин є відомим інгібітором однієї з ізоформ цитохрому Р 450, що може брати участь у метаболізмі летрозолу, за даними досліджень *in vitro*. Не було також продемонстровано клінічно значущої взаємодії летрозолу з деякими препаратами, що застосовуються часто, такими як бензодіазепіни, барбітурати, не стероїдні протизапальні засоби, парацетамол, фуросемід, омепразол. Клінічного досвіду із застосування летрозолу в комбінації з іншими протипухлинними засобами немає.

За результатами досліджень, проведених *in vitro*, летрозол пригнічує активність ізоферментів цитохрому Р 450 – 2А 6 і 2С 19 (останнього – помірно). Причому, як відомо, ізофермент СYP2A6 не бере помітної участі в метаболізмі лікарських препаратів. В експериментах *in vitro* також було показано, що летрозол не здатний суттєво пригнічувати метаболізм діазепаму (субстрату для СYP2С 19). Таким чином, клінічно значущі взаємодії з ізоферментом СYP2С 19 маловірогідні. Проте слід бути обережними при спільному застосуванні летрозолу і препаратів, які метаболізуються

переважно за участю вищеназваних ізоферментів, особливо в разі, якщо такі препарати мають невеликий діапазон терапевтичних концентрацій.

ТРАЗОДОН

Хімічна назва

2-(3-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]пропіл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он

Загальна характеристика препарату

Препарат надає антидепресивну (тимолептичну) дію, яка поєднується з анксиолітичним та транквілізуючим ефектом. За фармакологічними властивостями і нейрохімічною дією відрізняється від типових антидепресантів; не применшує депресивного впливу резерпіну, послаблює центральні ефекти фенаміну і периферичну дію норадреналіну.

Механізм фармакологічної дії

Фармакодинаміка. Тразодон є похідною триазолопіридину і чинить переважно антидепресивну дію з деяким седативним та анксиолітичним ефектом. Тразодон не впливає на моноамінооксидазу (МАО), що відрізняє його від МАО-інгібіторів, трициклічних антидепресантів.

Швидко впливає на психічні (тривожне напруження, дратівливість, страх, безсоння) та соматичні симптоми тривоги (відчуття серцебиття, головний біль, біль у м'язах, часте сечовипускання, посилена пітливість, гіпервентиляція).

Тразодон [28] ефективний при порушеннях сну у хворих з депресією – збільшує глибину і тривалість сну, відновлює його фізіологічну структуру і якість.

Тразодон стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю в період алкогольного абстинентного синдрому та ремісії у пацієнтів хворих на хронічний алкоголізм. При абстинентному синдромі у пацієнтів, які мають залежність від похідних бензодіазепіну, тразодон - ефективний засіб для лікування тривожно-депресивних станів і порушень сну. В період ремісії бензодіазепіни можуть бути повністю замінені тразодоном.

Препарат не спричиняє звикання.

Сприяє відновленню лібідо [29] і потенції, як у хворих з депресивним синдромом, так і у людей, які не страждають від депресії.

Механізм дії тразодону пов'язаний з високою афінністю препарату до деяких підтипів серотонінових рецепторів, з якими тразодон вступає в антагоністичну або агоністичну взаємодію залежно від підтипу, а також специфічної здатності інгібувати зворотне захоплення серотоніну.

Незначно впливає на нейтральне захоплення норадреналіну і дофаміну.

Препарат не впливає на масу тіла.

Фармакокінетика. Абсорбція препарату після прийому із шлунково-кишкового тракту висока. Прийом тразодону під час або відразу після їди зменшує швидкість абсорбції, знижує максимальну концентрацію препарату в плазмі крові і збільшує час досягнення максимальної концентрації. Тстах препарату досягається через 0,5 – 2 години після внутрішнього прийому.

Препарат проникає через гістогематичні бар'єри, а також в тканини і рідини (жовч, слина, грудне молоко). Зв'язок з білками плазми - 89 % - 95 %.

Тразодон метаболізується в печінці.

Період напів виведення дорівнює 3 - 6 годин, в другій фазі 5 - 9 годин. Більша частина метаболізованого препарату виводиться з сечею – приблизно 75 %, решта виводиться через 98 годин після прийому препарату; з жовчю виводиться приблизно 20 % від кількості прийнятого препарату.

Спосіб застосування та дози

Препарат застосовують лише дорослим.

Дорослі: 75 - 150 мг/день приймається одноразово ввечері перед сном. Дозу можна підвищувати до 300 мг/день, яку розділяють на два прийоми. Для стаціонарних пацієнтів дозу можна підвищити до 600 мг/день, яку розділяють на декілька прийомів.

Пацієнти літнього віку: початкова доза 100 мг/день приймається ввечері. Доза може бути підвищена, якщо так вирішить лікар, залежно від клінічного ефекту. Рідко виникає потреба у прийнятті дози вище 300 мг/день.

Таблетка з двома паралельними рисками на поверхні може бути розділена на три частини для можливості поступового підвищення дози залежно від тяжкості протікання захворювання, маси тіла, віку та загального стану пацієнта.

Терапія має розпочинатися з вечірніх прийомів зі щоденним підвищенням дози, згідно з рекомендаціями лікаря.

Препарат краще приймати після їди, лікування має тривати щонайменше один місяць.

Побічна дія

Триттіко є антидепресантом із седативними характеристиками, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату, яка потім зникає при продовженні терапії.

Іноді можуть виникати побічні реакції: головний біль, слабкість, запаморочення, ортостатична гіпотензія, брадикардія чи тахікардія; з боку травного тракту: нудота, блювання, діарея; безсоння та зниження концентрації уваги, втрата маси тіла, тремор, дезорієнтація та шкірні висипи.

Також відмічались випадки розвитку сератонінергічного синдрому та конвульсій під час терапії Триттіко [30], особливо при застосуванні з іншими психотропними препаратами.

Рідко спостерігались серцеві аритмії та зміни біохімічних показників крові: агранулоцитоз, тромбоцитопенія та анемія; порушення функціонування печінки: жовтяниця, гепатоклітинні порушення. В таких випадках необхідно негайно припинити прийом тразодону.

Як і при застосуванні інших альфа-адренергічних препаратів, тразодон рідко спричиняє пріапізм. Пацієнти, в яких підозрюється розвиток цих побічних реакцій, мають негайно припинити прийом препарату.

Протипоказання

Відома гіперчутливість до препарату або його компонентів.

Спадкова непереносимість фруктози, глюкозо-галактоз на мальабсорбція та цукрозо-ізомальтозна недостатність. Період вагітності та годування груддю.

Особливості застосування

У випадках клінічно виражених захворювань печінки та нирок або захворювань серця, особливо у пацієнтів з порушеннями AV-провідності різного ступеня, або інфаркту міокарда в анамнезі необхідно приймати Триттіко під пильним наглядом лікаря.

Триттіко може спричинити брадикардію та гіпотензію, особливо ортостатичну гіпотензію, за якою виникає компенсаторна тахікардія. При одночасному застосуванні гіпотензивних препаратів з тразодоном може знадобитися зниження дози гіпотензивного препарату.

Особливої уваги потребує прийом препарату у хворих на епілепсію, яким протипоказана різка відміна прийому препарату (доза має поступово зменшуватися до припинення прийому препарату).

При прийомі препарату можуть виникати агранулоцитоз, тромбоцитопенія та анемія. Рідко можуть виникати порушення функції печінки, інколи тяжкого ступеня, включаючи жовтяницю або гепатоцелюлярні порушення. В таких випадках необхідно негайно припинити лікування препаратом.

Поступове підвищення дози препарату до максимально рекомендованої лікарем знижує ризики виникнення небажаних реакцій.

Випадки небажаних реакцій зростають при одночасному застосуванні разом з препаратами, які містять *Hypericum perforatum*.

Оскільки таблетки містять сахарозу, це необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів, хворих на діабет або осіб, які дотримуються низькокалорійної дієти.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні авто транспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат впливає на швидкість психомоторних реакцій, тому слід утриматися від керування авто транспортом та роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Можливий вплив на м'язові релаксанти та леткі анестетики. Тразодон добре переноситься хворими на шизофренію в стані депресії, які приймають

фенотіазінові препарати, а також пацієнтами з хворобою Паркінсона, які застосовують леводопу.

Приєм трозодону може потенціювати реакцію на алкоголь та барбітурати.

Спостерігається взаємодія трозодону з інгібіторами монамін оксидази (ІМАО). Одночасний прийом трозодону та ІМАО або застосування трозодону протягом двох тижнів після припинення прийому ІМАО не рекомендований. Приєм ІМАО через тиждень після припинення прийому трозодону також не рекомендований.

Трозодон може значно інгібувати високу активність клонідину.

Хоча не відомі взаємодії з іншими гіпотензивними препаратами, можливість потенційованого ефекту трозодону все одно треба брати до уваги.

Трозодон при прийомі з дигоксином та дифенілом може підвищувати рівень останніх двох в сироватці крові.

ТІОТРИАЗОЛІН

Хімічна назва

морфоліній-3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат

Загальна характеристика препарату

Оригінальний кардіопротектор, що застосовується для лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Ефективно скорочує кількість нападів стенокардії (-46% vs -33% у порівнянні зі стандартною терапією, $p=0,0002$), збільшує толерантність до фізичного навантаження (у 62% пацієнтів в порівнянні з 48% пацієнтів зі стандартною терапією, $p=0,028$), зменшує потребу у використанні таблеток нітрогліцерину (-58% vs -48%, $p=0,0009$), зменшує кількість шлуночкових аритмій.

Механізм фармакологічної дії

Тіотриазолін виявляє гепатозахистну дію при гепатитах і цирозах печінки різного походження. Його фармакотерапевтичний ефект проявляється в нормалізації білкового, вуглеводного, ліпідного та пігментного обмінів, зниженні активності маркерних ферментів (Ас, АлТ, ЛДГ), зменшенні концентрації продуктів вільнорадикального окислення ліпідів та активацією ферментів антирадикального захисту.

При ректальному та піхвовому введенні тіотриазолін діє місцево при контакті зі слизовими оболонками прямої кишки та сечостатевої системи жінок при вагінальному застосуванні, виявляючи протизапальну дію, прискорює загоювання ран та виразок слизових оболонок сечостатевої системи. При всмоктуванні та прояві резорбтивного ефекту аналогічну дію він проявляє по відношенню до слизової шлунково-кишкового тракту.

Препарат має протизапальну дію, прискорює загоювання ран шкіри, слизових оболонок сечостатевої системи і шлунково-кишкового тракту.

Фармакокінетика. При ректальному введенні біологічна доступність препарату досягає 60 %. Крім місцевих ефектів, він досить швидко всмоктується слизовими і його максимальна концентрація в плазмі крові

реєструється через 1,5 години. Період напівелімінації препарату становить 2,9 години.

Спосіб застосування та дози

Місцево препарат застосовують ректально при запально-ерозивних ураженнях слизової оболонки прямої і сигмовидної кишок, тріщинах та ерозіях в ділянці анального отвору та прямої кишки.

Місцево препарат застосовують вагінально при запально-ерозивних процесах піхви та шийки матки, вірусних та атрофічних кольпітах, а також з метою прискорення епітелізації при порушенні цілісності слизової оболонки після діатермо- та кріогенотерапії, а також після хірургічних втручань.

З метою резорбтивного впливу препарат застосовують при захворювання печінки, зокрема при хронічному персистуючому гепатиті, хронічному активному гепатиті, цирозі печінки, вірусному та токсичному гепатитах.

Препарат призначають дорослим.

При гострих та хронічних гепатитах і цирозі печінки призначають ректально по 1 супозиторію 2 рази на добу (вранці та ввечері) протягом 2-4 тижнів.

При запальних процесах прямої, сигмоподібної кишок призначають ректально по 1 супозиторію 2 рази на добу (вранці та ввечері) протягом 1-2 тижнів.

При запально-ерозивних ураженнях піхви і шийки матки призначають вагінально по 1 супозиторію на добу (краще ввечері) протягом 1-2 тижнів або по одному супозиторію на добу (краще ввечері) протягом 1-2 тижнів або по 1 супозиторію 2 рази на добу (вранці і ввечері) протягом 7-10 днів.

Побічна дія

У надчутливих хворих можливі алергічні реакції як прояви індивідуальної несприйнятливості тіотриазоліну.

Протипоказання

При застосуванні у вказаних дозах побічних явищ не виявлено. Однак досвіду застосування у вагітних та матеріалів фармакокінетики щодо проникнення тіотріязоліну в молоко матерів, що годують грудьми та дітей недостатньо, тому рекомендовано не застосовувати препарат у цих категорій пацієнтів.

Передозування

При передозуванні в сечі можуть підвищитися концентрації натрію та калію. Після зменшення дози препарату побічні явища усуваються самостійно без спеціального лікування.

Особливості застосування

Вводити супозиторій необхідно у положенні лежачи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Взаємодія препарату з іншими засобами спеціально не вивчалась.

ТРИАЗОЛАМ

Хімічна назва

8-хлоро-6-(2-хлорофеніл)-1-метил-4*H*-[1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]бензодіазепін

Механізм фармакологічної дії

Снодійне засіб з групи похідних бензодіазепіну. Володіє також седативну, анксиолітичну, центральним м'язово-розслаблюючим і протисудомну властивостями. Виникнення основних ефектів обумовлена стимуляцією в мозку бензодіазепінових рецепторів [31], при порушенні яких підвищується чутливість GABA-рецепторів до медіатора. У результаті посилюється GABA-ергіческімі передача: активуються хлорні канали, посилюється гіперполяризація мембран нейронів, нейрональна активність знижується. Триазолам скорочує період засинання, зменшує кількість нічних пробуджень, збільшує загальну тривалість сну. Відносно мало впливає на структуру сну, в тому числі на тривалість фази швидкого сну. Відрізняється короткочасністю дії - період напіввиведення становить 1.5-5.5 ч. У зв'язку з цим менше виражені явища післядії вранці і вдень після прийому препарату на ніч.

Спосіб застосування та дози

Дозу триазолама встановлюють індивідуально. Дорослим рекомендують початкову дозу 250 мкг 1 р/сут перед сном. Іноді буває досить 125 мкг. Максимальна доза - 1 мг. Курс лікування становить від 4 діб до 3 міс. У літніх і ослаблених хворих починати терапію рекомендується з невеликих доз - 125 мкг. Максимальна доза для цих пацієнтів становить 250 мкг.

З обережністю призначають хворим з порушеннями функції печінки, легеневою недостатністю, страждаючим депресією, мають суїцидальні нахили; людям, схильним до формування лікарської залежності. Препарат не призначений для тривалого застосування. Бажано обмежити повторні призначення препарату людям, які не перебувають під наглядом лікаря.

Якщо препарат не викликає денної сонливості, він може бути призначений людям, професія яких вимагає швидкості психічної та фізичної реакції [32]. Однак пацієнти повинні бути попереджені про можливість зниження швидкості реакції при роботі з механізмами і водінні автомобіля. Формування лікарської залежності зустрічається вкрай рідко.

Побічна дія

З боку ЦНС та органів чуття: сонливість, запаморочення, оглушення, порушення координації, атаксія. Рідше - утруднення концентрації уваги, порушення свідомості, пам'яті, зору, смаку; депресія. Описано випадки розвитку агресивності, підвищеної збудливості, порушень координації та атаксії, галюцинацій, сомнамбулізму, антероградної амнезії.

Протипоказання

Підвищена чутливість до бензодіазепінів.

Передозування

Проявом передозування хальціоном є його основні клінічні ефекти - дрімотний стан і сон. Необхідно ретельно стежити за показниками функціонального стану серцево-судинної і дихальної систем. Рекомендується провести промивання шлунка. Показано внутрішньовенне введення рідини; при необхідності проведення штучної вентиляції легень, внутрішньовенне введення левартеренола або метарамінала.

Особливості застосування

З обережністю призначають хворим з порушеннями функції печінки, вираженої легеневої недостатності, які страждають депресією, мають суїцидальні нахили; особам, схильним до формування лікарської залежності. Препарат не призначений для тривалого застосування [33]. Бажано обмежити повторні призначення препарату особам, які не перебувають під наглядом лікаря. Якщо препарат не викликає денної сонливості, він може бути призначений особам, професія яких вимагає швидкості психічної та фізичної реакції. Однак, пацієнти повинні бути попереджені про можливість зниження швидкості реакції при роботі з механізмами та керуванні автомобілем. У

проведених дослідженнях було показано відсутність розвитку вираженої толерантності до препарату, кумуляції його в організмі або синдрому відміни, який після закінчення терміну його прийому, складав від 4 днів до 3 міс. Формування лікарської залежності зустрічається вкрай рідко. Необхідно попереджати пацієнтів про небезпеку вживання алкоголю на тлі терапії хальціоном. Безпека застосування триазоламу (хальціона) при вагітності, а також у дітей та підлітків молодше 18 років не доведена. При необхідності призначення хальціону годуючим матерям продовжувати грудне вигодовування не рекомендується.

Лікарська взаємодія

Активність хальціону (триазоламу) може посилюватися при його призначенні з седативними препаратами [34]. Спільне призначення препарату з циметидином призводить до збільшення концентрації хальціону в плазмі, що може вимагати зниження дози препарату. Концентрація триазоламу (хальціону) у плазмі крові збільшується у 2 рази при його призначенні одночасно з антибіотиками з групи макролідів, при цьому також збільшується період його напіввиведення.

БІФОНАЗОЛ

Хімічна назва

1-([1,1'-Біфеніл]-4-ілфенілметил)-1*H*-імідазол

Загальна характеристика препарату

Синтетичний протигрибковий препарат, що відноситься до підгрупи імідазолів класу азолів для місцевого застосування [35, 36].

Механізм фармакологічної дії

Знижує синтез ергостеролу клітинної мембрани грибів і порушує її бар'єрні функції. Діє фунгіцидно на дерматоміцети (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.), фунгістатично - на *Aspergillus ferrus*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Malassezia furfur*. Мінімальна ефективна концентрація для більшості збудників 5 нг / мл, при концентрації 3 нг / мл пригнічує ріст швидко проліферуючого міцелію *Trichophyton mentagrophytes*. На гриби роду *Candida* надає фунгістатичну, а в концентраціях 20 нг / мл - фунгіцидну дію [37]. Активний відносно *Corynebacterium minutissimum* (МПК від 0,5 до 2 мкг / мл) і грампозитивних коків, виключаючи ентерококи (МПК 4-16 мкг / мл).

Практично не всмоктується, при місцевій аплікації 0,6-0,8% абсорбується здоровою і 2-4% - запаленою шкірою. Глибоко проникає в шкіру, зберігаючи високі концентрації протягом тривалого часу. Через 6 годин після аплікації концентрація в шкірі досягає або перевищує мінімальну ефективну для основних грибів, що викликають дерматомікози. $T_{1/2}$ зі шкіри становить 19-32 год (залежить від її щільності в ділянці нанесення).

Спосіб застосування та дози

Зовнішньо. Крем (на ніч) наносять тонким шаром на інфіковані ділянки шкіри і втирають. Разова доза із розрахунку на площу поверхні розміром з долоню становить: для крему – стовпчик довжиною 5 мм, для розчину – 3 краплі. Тривалість лікування – 2-4 тижні. Крем в наборі для лікування нігтів наносять тонким шаром, покриваючи весь уражений ніготь, з дозуючого

пристрою, потім закривають пластиром і пов'язкою на 24 ч. Після видалення пластиру перед заміною пов'язки уражені нігті слід тримати в теплій воді близько 10 хв. Потім розм'якшену, інфіковану частину нігтя видаляють шабером. В кінці процедури нігті слід висушити, накласти мазь та закрити пластиром. Лікування кремом і пластиром проводять 1 раз на день до тих пір, поки ложе нігтя не стане гладким і буде видалена вся його розм'якшена частина.

Побічна дія. Місцеві шкірні реакції (почервоніння, печіння, подразнення, поколювання), алергічні реакції; при лікуванні грибкових захворювань нігтів – роздратування, почервоніння, лущення, контактний дерматит. [38]

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату, алергічні реакції на ланолін.

Передозування. Передозування даними лікарським препаратом практично неможлива.

Особливості застосування. Лікування немовлят препаратом можливо тільки під суворим наглядом лікаря. Препарат можна застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами.

ВОРИКОНАЗОЛ

Хімічна назва.

(α R, β S)- α -(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)- α -(2,4-дифторфеніл)- β -метил- β -(5-фтор-4-піримідиніл)етанол

Механізм фармакологічної дії.

Механізм дії вориконазолу пов'язаний з інгібуванням деметилювання 14 α -стеролу, опосередкованого цитохромом P450 гриба (ця реакція є ключовим етапом біосинтезу ергостеролу). Вориконазол [39] проявляє більшу селективність по відношенню до цитохром P450-залежних ферментів гриба, ніж до різних цитохром P450-залежної ферментної системи ссавців.

Вориконазол активний (як *in vitro*, так і за результатами клінічних досліджень при лікуванні ряду інфекцій) відносно більшості штамів таких мікроорганізмів: *Aspergillus spp.* (Включаючи *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*), *Candida spp.* (Включаючи штами *C. krusei*, стійкі до флуконазолу, резистентні штами *C. glabrata* і *C. albicans*, а також *C. parapsilosis* і *C. tropicalis*) І відносно патогенних грибів, що стали актуальними останнім часом, в т.ч. *Scedosporium apiospermum* (Безстатева форма *Pseudallescheria boydii*) І *Fusarium spp.*, включаючи *Fusarium solani*, які обмежено чутливі до існуючих протигрибкових засобів.

Інші грибкові інфекції, при яких застосовувався вориконазол (часто з частковим або повним відповіддю), включали в себе окремі випадки інфекцій, спричинених *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.*, включаючи *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* і *Trichosporon spp.*, включаючи *T. beigelii*.

In vitro продемонстрована активність вориконазолу щодо клінічних штамів *Candida spp.*, в т.ч. *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, а також *Acremonium*

spp., *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.*, *Histoplasma capsulatum*. Була виявлена активність *in vitro* щодо *Curvularia spp.* і *Sporothrix spp.*

Активність вориконазолу [40] була продемонстрована *in vivo* у нормальних і іммунокомпрометірованих морських свинок з встановленими системними інфекціями, викликаними *Aspergillus fumigatus*: Зазначалось пролонгування виживаності інфікованих тварин та зниження мікологічної тяжкості процесу в уражених органах. Активність продемонстрована також у іммунокомпрометірованих свинок з легеневою інфекцією, викликаній *Aspergillus fumigatus*.

Лікарська стійкість. Частота розвитку резистентності до вориконазолу для різних грибів невідома. Грибкові ізоляти зі зниженою чутливістю до флуконазолу або ітраконазолу проявляють також пониженою чутливістю до вориконазолу, що свідчить про перехресної резистентності, яка може відзначатися між цими азолів [41]. Релевантність перехресної резистентності та клінічного ефекту охарактеризована не повністю. У клінічних випадках, коли азоли демонстрували перехресну резистентність, могло вимагатися їхнє використання для альтернативної протигрибкової терапії.

Канцерогенність, мутагенність, вплив на фертильність

У дворічних дослідженнях канцерогенності у щурів використовували пероральні дози вориконазолу 6, 18 і 50 мг / кг, або 0,2; 0,6 і 1,6 рекомендованої підтримуючої дози (РПД) в перерахунку на мг/м², у мишей – 10, 30 і 100 мг / кг, або 0,1, 0,4 і 1,4 РПД в перерахунку на мг/м². Гепатоцелюлярний аденоми були зафіксовані у самок щурів при дозі 50 мг / кг і гепатоцелюлярної карциноми – у самців щурів при дозах 6 і 50 мг / кг. У мишей гепатоцелюлярний аденоми були виявлені у самців і самок, гепатоцелюлярної карциноми – у самців при дозах вориконазолу, еквівалентних 1,4 РПД.

In vitro вориконазол демонстрував кластогенним активність (головним чином розрив хромосом) на культурі клітин лімфоцитів людини. Вориконазол

не виявляв генотоксичності в тесті Еймса, тесті на клітинах яєчника китайського хом'ячка, мікроядерний тест у мишей, тесті позапланового синтезу ДНК.

Вориконазол викликав зниження частоти настання вагітності у щурів при дозах 50 мг / кг, або 1,6 РПД. Це спостереження було статистично значимо тільки в попередньому дослідженні, але не в розширеному дослідженні фертильності.

Фармакокінетика

Фармакокінетику вориконазолу [42] вивчали у здорових людей, представників особливих груп і у хворих. Фармакокінетика вориконазолу є нелінійною за рахунок насичення його метаболізму і характеризується високою межіндивідуальною варіабельністю. При підвищенні дози спостерігається непропорційне (більш виражене) збільшення експозиції. За розрахунками, підвищення пероральної дози у здорових людей з 200 мг 2 рази на добу до 300 мг 2 рази на добу призводить до збільшення експозиції (AUC_t – площа під кривою концентрація-час до останнього кількісного виміру) в середньому в 2,5 рази, при підвищенні вводиться в / в дози з 3 мг / кг 2 рази на добу до 4 мг / кг 2 рази на добу експозиція збільшується в 2,3 рази. При в / в або пероральному застосуванні ударних доз концентрації в плазмі наближаються до рівноважних протягом перших 24 ч. Якщо хворий не одержує ударну дозу, то при багаторазовому застосуванні вориконазолу 2 рази на добу відбувається кумуляція препарату і рівноважні концентрації в плазмі досягаються до 6-му дню у більшості пацієнтів. Фармакокінетичні властивості вориконазолу подібні при пероральному прийомі та в / в введенні. Вориконазол [43] швидко і практично повністю всмоктується після прийому внутрішньо; C_{max} досягається через 1-2 години після прийому. Біодоступність вориконазолу при прийманні внутрішньо становить 96%. При повторному прийомі вориконазолу з жирною їжею C_{max} і AUC_t знижуються на 34 і 24% відповідно. Всмоктування вориконазолу не залежить від рН шлункового соку. Розрахунковий об'єм розподілу вориконазолу в

рівноважному стані становить 4,6 л / кг, що вказує на широкий розподіл ЛЗ в тканині. Зв'язування з білками плазми становить 58%.

Дослідження *in vitro* показали, що вориконазол метаболізується за участю ізоферментів цитохрому P450 – CYP2C19, CYP2C9 і CYP3A4.

Дослідження *in vivo* свідчать про те, що CYP2C19 відіграє важливу роль у метаболізмі вориконазолу. Цей фермент проявляє генетичний поліморфізм. Наприклад, зниженого метаболізму вориконазолу («слабкі метаболізанти») можна чекати у представників 15-20% азіатської і 3-5% європеїдної та негроїдної рас. Дослідження у представників європеїдної раси і японців показали, що у пацієнтів із зниженим метаболізмом експозиція (AUC_t) вориконазолу в середньому в 4 рази вище, ніж у гомозиготних пацієнтів з активним метаболізмом («екстенсивні метаболізанти»). У гетерозиготних «екстенсивних метаболізаторів» AUC_t вориконазолу в середньому в 2 рази вище, ніж у гомозиготних. Основним метаболітом вориконазолу є N-оксид (72% серед циркулюючих мічених метаболітів у плазмі). Цей метаболіт має мінімальну протигрибкову активність і не вносить вклад в загальний ефект вориконазолу. Вориконазол виводиться шляхом метаболізму у печінці, менше 2% виводиться в незміненому вигляді із сечею. Після повторного в / в та перорального застосування міченого вориконазолу в сечі виявляють приблизно 80 і 83% радіоактивної дози відповідно. Більша частина (> 94%) загальної дози виводиться протягом перших 96 годин як після перорального, так і в / в застосування. Термінальний T_{1/2} вориконазолу залежить від дози і становить приблизно 6 годин при прийомі всередину в дозі 200 мг. У зв'язку з нелінійністю фармакокінетики термінальний T_{1 / 2} не дозволяє передбачити кумуляцію або елімінацію вориконазолу.

Залежність параметрів фармакокінетики від деяких факторів

Пол. При багаторазовому пероральному застосуванні вориконазолу C_{max} і AUC_t у здорових молодих жінок були на 83 і 113% відповідно вище, ніж у молодих здорових чоловіків (18-45 років) [44]. Значущих відмінностей

Смах та АUC_т у здорових літніх чоловіків та здорових літніх жінок (≥ 65 років) не виявлено. Корекції дози залежно від статі не потрібна.

Вік. При повторному пероральному застосуванні Смах і АUC_т у здорових літніх чоловіків (≥ 65 років) були на 61 і 86% відповідно вище, ніж у здорових молодих чоловіків (18-45 років). Значущих відмінностей Смах та АUC_т у здорових літніх жінок (≥ 65 років) і здорових молодих жінок (18-45 років) не виявлено. Безпека вориконазолу у молодих і літніх пацієнтів однакова, у зв'язку з чим корекція дози в похилому віці не потрібно.

Середні рівноважні концентрації в плазмі у дітей, які отримували вориконазол в дозі 4 мг / кг кожні 12 год, співставні з такими у дорослих, які отримували вориконазол в дозі 3 мг / кг кожні 12 год (1186 нг / мл у дітей, 1155 нг / мл у дорослих). У зв'язку з цим рекомендована підтримуюча доза для дітей у віці від 2 до 12 років становить 4 мг / кг кожні 12 год

Порушення функції нирок. При одноразовому прийомі вориконазолу в дозі 200 мг фармакокінетика вориконазолу у пацієнтів з нормальною функцією нирок і хворих від легкої (СІ креатиніну 41-60 мл / хв) до важкої (СІ креатиніну <20 мл / хв) ступеня порушення функції нирок істотно не залежить від стану функції нирок. Зв'язування вориконазолу з білками плазми схоже у хворих з різним ступенем ниркової недостатності. У хворих з помірним або вираженим порушенням функції нирок (сироваткові рівні креатиніну ≥ 220 мкмоль / л або 2,5 мг / дл) спостерігається кумуляція допоміжної речовини – сульфобутілового ефіру бета-циклодекстрин (SBECD), що входить до складу ліофілізату для приготування розчину для ін'єкцій.

Порушення функції печінки. Після одноразового прийому внутрішньо вориконазолу в дозі 200 мг у хворих з легкою (Child-Pugh A, n = 8) або помірно вираженою (Child-Pugh B, n = 4) печінковою недостатністю системна експозиція (AUC) була в 3,2 рази вище, ніж у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Порушення функції печінки не впливає на зв'язок вориконазолу з білками плазми. При повторному пероральному застосуванні АUC_т вориконазолу була порівнянна у хворих з помірно вираженою

печінковою недостатністю (Child-Pugh B), які отримували препарат у підтримуючій дозі 100 мг 2 рази на добу, і у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які отримували вориконазол в дозі 200 мг 2 рази на добу. Відомостей про фармакокінетику у хворих на цироз печінки (Child-Pugh C) немає.

Спосіб застосування та дози.

В/в, всередину. Всередину, за 1 год до або через 1 год після їжі. В / в, інфузійно, зі швидкістю не більше 3 мг/кг/год протягом 1-2 год (не вводити струйно). Перед в/в інфузією порошок вориконазолу слід розчинити і потім додатково розвести.

Лікування (в/в або всередину) починають з дози насичення (перші 24 год), щоб вже в перший день домогтися концентрації в сироватці, близької до рівноважної. Враховуючи високу біодоступність при прийомі всередину (96%, див. «Фармакокінетика»), за наявності клінічних показань можна переходити з в/в на пероральне застосування препарату.

Дози залежать від показань і маси тіла пацієнта. В/в, що насичує доза (всі свідчення) - 6 мг / кг кожні 12 год, підтримуюча доза (після перших 24 годин) - 3-4 мг / кг кожні 12 годин (залежно від показань).

Всередину, дорослим і дітям старше 12 років, масою тіла не менше 40 кг: насичуюча доза 400 мг кожні 12 год, підтримуюча - 200 мг кожні 12 год; при масі тіла менше 40 кг: насичуюча доза - 200 мг кожні 12 год, підтримуюча - 100 мг кожні 12 год. Досвід застосування у дітей від 2 до 12 років обмежений, що ускладнює вибір оптимальних дозувань.

Тривалість лікування залежить від клінічного ефекту і результатів мікологічного аналізу.

Корекції дози у літніх людей не потрібно.

Порушення функції нирок не впливає на фармакокінетику вориконазолу при прийомі всередину. У зв'язку з цим корекція дози вориконазолу для прийому всередину у хворих з легким або вираженим порушенням функції нирок не потрібна. При в / у введенні у хворих з помірним або вираженим порушенням функції нирок (СІ креатиніну <50 мл /

хв) спостерігається кумуляція допоміжного компонента препарату - SBECD. Таким хворим вориконазол слід призначати всередину, за винятком тих випадків, коли співвідношення ризику і користі виправдовує його в / в введення. У подібних ситуаціях необхідно регулярно контролювати рівні креатиніну; в разі його підвищення слід обговорити можливість переходу на прийом вориконазолу всередину.

При гострому ушкодженні печінки, що проявляється підвищенням активності "печінкових" трансаміназ (АЛТ, АСТ), корекція дози не потрібна. У таких випадках рекомендується продовжити контроль за показниками функції печінки з метою виявлення їх подальшого підвищення.

У хворих з легкою або середньою печінковою недостатністю (Child-Pugh А і В) рекомендується призначати стандартну ударну дозу, а підтримуючу дозу знижувати в 2 рази. Хворим з вираженим порушенням функції печінки вориконазол слід призначати тільки в тих випадках, коли очікувана користь перевищує можливий ризик, і під постійним контролем з метою виявлення ознак токсичності препарату.

Побічні дії.

Найбільш поширеними небажаними реакціями, зазначеними при проведенні клінічних випробувань, були зорові порушення, лихоманка, висип, блювання, нудота, діарея, головний біль, сепсис, периферичні набряки, біль у животі, респіраторні порушення [45]. Підвищення показників печінкових тестів, висип і зорові порушення – побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, які найбільш часто призводили до припинення терапії вориконазолом.

Побічні ефекти, які спостерігалися при застосуванні вориконазолу і, можливо, були пов'язані з лікуванням (n = 1493):

З боку нервової системи та органів чуття: головний біль (3,2%), галюцинації (2,5%), запаморочення (1,3%), порушення зору (20,6%), фотофобія (2,4%), зміна кольоросприйняття (1,3%) , крововилив у сітківку (0,2%).

З боку серцево-судинної системи і крові (кровотворення, гемостаз): тахікардія (2,5%), підвищення артеріального тиску (1,9%), зниження артеріального тиску (1,7%), вазодилатація (1,5%), тромбоцитопенія (0,5%), анемія (0,1%), лейкопенія (0,3%), панцитопенія (0,1%).

З боку органів ШКТ: нудота (5,9%), блювання (4,8%), відхилення функціональних тестів печінки (2,7%), підвищення показників функції печінки (1,9%), в т.ч. підвищення лужної фосфатази (3,6%), АСТ (1,9%), АЛТ (1,8%), білірубину (0,8%); біль у животі (1,7%), діарея (1,1%) , холестатична жовтяниця (1,1%), сухість у роті (1,0%), жовтяниця (0,2%).

З боку сечостатевої системи: периферичні набряки (1,1%), порушення функції нирок (0,5%), гостра ниркова недостатність (0,5%), підвищення креатиніну (0,3%).

Алергічні реакції: висип (5,8%), макуло-папульозний висип (1,1%), свербіж (1,1%).

Інші: лихоманка (6,2%), озноб (4,1%), гіпокаліємія (1,6%), гіпомагніємія (1,1%), біль у грудях (0,9%).

Зорові порушення. При лікуванні вориконазолом часто зустрічаються зорові порушення. Приблизно у 30% хворих спостерігається порушення зорового сприйняття: затуманення зору, зміна кольорового зору або фотофобія. Порушення зору є мінущі та повністю оборотні, в більшості випадків вони зникають спонтанно протягом 60 хв. При повторному застосуванні вориконазолу відзначається ослаблення їх вираженості. Зорові порушення зазвичай легко виражені, рідко вимагають припинення лікування і не призводять до яких-небудь наслідків у віддаленому періоді. Порушення зору можуть асоціюватися з більш високими концентраціями в плазмі та / або дозами препарату.

Механізм їх розвитку не відомий, хоча, найімовірніше, ЛС діє на сітківку. При вивченні впливу вориконазолу на функції сітківки у здорових добровольців виявлено зниження амплітуди хвиль на електроретинограмі (ЕРГ). Зміни ЕРГ не наростали при продовженні лікування протягом 29 днів і

повністю зникали після відміни вориконазолу. Ефект більш тривалої терапії вориконазолом (понад 29 днів) на зорову функцію не відомий.

Шкірні реакції. Часто при застосуванні вориконазолу відзначали шкірні реакції, але необхідно зазначити, що ці пацієнти мали серйозні основні захворювання і одночасно приймали інші ЛЗ. У більшості випадків висипання були легко або помірно виражені. У поодиноких випадках при лікуванні вориконазолом розвивалися тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та багатформна еритема.

При появі висипу хворого слід ретельно спостерігати, а при прогресуванні шкірних змін вориконазол доцільно скасувати. У хворих, які отримують тривалу терапію вориконазолом, можуть розвинутися шкірні реакції фоточутливості.

Менш поширені побічні ефекти, що зустрічалися у <1% всіх пацієнтів, які отримували вориконазол, включаючи здорових добровольців (всього n = 2090):

З боку нервової системи та органів чуття: астенія, сплутаність свідомості, депресія, тривога, тремор, ажитація, парестезії, атаксія, набряк головного мозку, гіперестезія, синдром Гійєна-Барре, екстрапірамідний синдром, ністагм, зниження або посилення зорового сприйняття, туман перед очима, блефарит, неврит зорового нерва, набряк соска зорового нерва, склерит, диплопія, окорухові порушення, помутніння рогівки, атрофія зорового нерва, порушення смакового сприйняття.

З боку серцево-судинної системи і крові (кровотворення, гемостаз): передсердна або шлуночкова аритмія, брадикардія, надшлуночкова тахікардія, AV блокада, бігемінія, подовження інтервалу QT, фібриляція шлуночків, кардіомегалія, кардіоміопатія, геморагічний / ішемічний інсульт, серцева недостатність, ендокардит, екстрасистолія, зупинка серця, інфаркт міокарда, тромбофлебіт, флебіт, анемія (в т.ч. макро-, нормо-або мікроцитарная,

мегалобластна, апластична), лімфоаденопатія, агранулоцитоз, ДВС-синдром, лімфангіт.

З боку респіраторної системи: респіраторний дистрес-синдром, набряк легенів, синусит.

З боку органів ШКТ: перитоніт, підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лактатдегідрогенази, білірубину, хейліт, холелітіаз, холецистит, запор, дуоденіт, збільшення печінки, гінгівіт, глосит, гепатит, печінкова недостатність, панкреатит, набряк язика, псевдомембранозний коліт, печінкова кома.

З боку сечостатевої системи: гематурія, підвищення залишкового азоту сечовини, альбумінурія, нефрит, некроз канальців нирок.

З боку шкірних покривів: фоточутливість, алопеція, ексфолюативний дерматит, пурпура, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), екзема, псоріаз, злоякісна ексудативна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), кропив'янка, ангіоневротичний набряк, дискоїдний червоний вовчак, багатформна еритема.

Алергічні реакції: набряк, набряк обличчя, анафілактоїдні реакції (в т.ч. припливи крові до обличчя, пітливість, тахікардія, задишка, непритомний стан, нудота, свербіж і висипання на шкірі).

Інші: асцит, целюліт, грипоподібний синдром, гіпертермія, больовий синдром (в т.ч. біль у спині, біль у боці, біль у тазовій області, за грудиною біль), артрит, реакція «трансплантат проти хазяїна», гранульома, інфекція, у т.ч. бактеріальна і грибкова інфекція, захворювання слизових оболонок, сепсис, недостатність функції кори надниркових залоз, гіпер-або гіпотиреоз, гіпоглікемія, гіперхолестеринемія, еозинофілія. Місцеві реакції – біль, інфекція, запалення в місці введення.

Показники функції печінки. Загальна частота клінічно значущого підвищення активності трансаміназ у хворих, які отримували вориконазол, – 13,4%. Порушення функції печінки можуть асоціюватися з більш високими концентраціями в плазмі та / або дозами препарату. У більшості випадків

відхилення показників функції печінки зникають при продовженні лікування (без зміни дози або після її корекції) або його припинення. При застосуванні вориконазолу рідко спостерігалися випадки тяжкої гепатотоксичності у хворих з серйозними основними захворюваннями. Ці випадки можуть включати в себе випадки жовтяниці, гепатиту та печінково-клітинної недостатності, що призводить до смерті.

Реакції, пов'язані з інфузією. При в / в інфузії вориконазолу можуть спостерігатися анафілактоїдні реакції, включаючи припливи крові до обличчя, лихоманку, пітливість, тахікардію, утруднення в грудях, задишку, непритомний стан, нудоту, свербіж і висип. Ці симптоми з'являються відразу після початку інфузії.

Протипоказання.

Гіперчутливість, одночасне застосування з субстратами CYP3A4 – терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом, хінідином, сиролімус, алкалоїдами ріжків (ерготамін, дигідроерготамін), одночасне застосування з індукторами CYP450 – рифампіцином, карбамазепіном і довгостроково діючими барбітуратами (наприклад фенобарбітал), ритонавіром (400 мг кожні 12 год), Ефавіренз (див. «Взаємодія»).

Обмеження до застосування.

Гіперчутливість до інших азолів, тяжка печінкова недостатність, тяжка ниркова недостатність (при парентеральному введенні), вік до 2 років (безпека та ефективність не встановлені).

Взаємодія.

Вориконазол метаболізується під дією ізоферментів цитохрому P450 CYP2C19, CYP2C9 і CYP3A4. Інгібітори або індуктори цих ізоферментів можуть викликати відповідно підвищення або зниження концентрацій вориконазолу в плазмі.

Рівні вориконазолу в плазмі значно знижуються при одночасному застосуванні з наступними ЛЗ:

Рифампіцин (індуктор CYP450) – рифампіцин (600 мг 1 раз на добу) знижує C_{max} в плазмі і AUC_t вориконазолу на 93 і 96% відповідно. Одночасне застосування вориконазолу і рифампіцину протипоказано (див. «Протипоказання»).

Ритонавір (індуктор CYP450, інгібітор і субстрат CYP3A4) – ритонавір (400 мг кожні 12 год) знижує C_{max} в рівноважному стані і AUC_t вориконазолу, прийнятого внутрішньо, в середньому на 66 і 82% відповідно. Ефект більш низьких доз ритонавіру на концентрацію вориконазолу поки не відомий. Встановлено, що повторний прийом вориконазолу всередину не робить вираженого ефекту на C_{max} в рівноважному стані і AUC_t ритонавіру, також прийнятого повторно. Одночасне застосування вориконазолу і ритонавіру (400 мг кожні 12 год) протипоказано (див. «Протипоказання»).

Карбамазепін і довгостроково діючі барбітурати, в т.ч. фенобарбітал (потужні індуктори CYP450) – ймовірно, значно знижують концентрації вориконазолу в плазмі, хоча їх взаємодія не вивчалась. Одночасне застосування вориконазолу з карбамазепіном і довгостроково діючими барбітуратами протипоказано (див. «Протипоказання»).

Ефавіренз (ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, індуктор CYP450, інгібітор і субстрат CYP3A4) – в рівноважному стані ефавіренз (400 мг 1 раз на добу всередину) знижує рівноважну C_{max} і AUC_t вориконазолу в середньому на 61 і 77% відповідно. Вориконазол в рівноважному стані (400 мг всередину кожні 12 годин у перший день, потім 200 мг всередину кожні 12 год протягом 8 днів) підвищує рівноважну C_{max} і AUC_t ефавіренцу в середньому на 38 і 44% відповідно. Одночасне застосування вориконазолу і ефавірензу протипоказане (див. «Протипоказання»).

Вориконазол інгібує активність ізоферментів цитохрому P450 CYP2C19, CYP2C9 і CYP3A4. У зв'язку з цим вориконазол може підвищувати плазмові концентрації речовин, які метаболізуються цими ізоферментами CYP450.

Протипоказано одночасне застосування вориконазолу з наступними ЛЗ:

Терфенадин, астемізол, цизаприд, пімозид і хінідин (субстрати CYP3A4) – хоча взаємодія з цими препаратами не вивчалась, проте, одночасне застосування вориконазолу з терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом або хінідином протипоказано, тому підвищення їх концентрацій в плазмі може призвести до подовження інтервалу QT та в рідких випадках до розвитку мерехтіння / тріпотіння шлуночків (див. «Протипоказання»).

Сиролімус (субстрат CYP3A4) – вориконазол підвищує C_{max} і AUC_{0-t} сиролімусу (2 мг одноразово) на 556 і 1014% відповідно. Одночасне застосування вориконазолу і сиролімусу протипоказано (див. «Протипоказання»).

Алкалоїди ріжків (субстрати CYP3A4) – хоча взаємодія з цими препаратами не вивчалась, проте вориконазол може викликати підвищення концентрацій алкалоїдів ріжків (ерготаміну і дигідроерготаміну) у плазмі і розвиток ерготизму. Одночасне застосування алкалоїдів ріжків з вориконазолом протипоказано (див. «Протипоказання»).

Взаємодія з вориконазолом може призвести до підвищення концентрації в крові препаратів, перерахованих нижче. У зв'язку з цим при їх одночасному застосуванні необхідно постійне спостереження і / або корекція доз.

Циклоспорин (субстрат CYP3A4) – у пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки і перебувають у стабільному стані, вориконазол підвищує C_{max} і AUC_{0-t} циклоспорину принаймні на 13 і 70% відповідно. При призначенні вориконазолу хворим, які отримують циклоспорин, рекомендується зменшити дозу циклоспорину вдвічі та контролювати його рівні в плазмі. Підвищення концентрації циклоспорину супроводжується нефротоксичністю. Після відміни вориконазолу слід контролювати рівні циклоспорину та при необхідності збільшити його дозу.

Такролімус (субстрат CYP3A4) – вориконазол підвищує C_{max} і AUC_{0-t} такролімусу (0,1 мг / кг одноразово) на 117 і 221% відповідно. При призначенні вориконазолу хворим, які отримують такролімус, рекомендується зменшити дозу останнього до 1/3 і контролювати його рівні в плазмі.

Підвищення рівнів такролімусу супроводжується нефротоксичністю. Після відміни вориконазолу слід контролювати рівні такролімусу і при необхідності збільшити його дозу.

Варфарин (субстрат CYP2C9) – одночасне застосування вориконазолу (300 мг 2 рази на добу) з варфарином (30 мг одноразово) супроводжувалося збільшенням максимального ПВ до 93%. При одночасному призначенні варфарину і вориконазолу рекомендується контролювати ПВ.

Інші пероральні антикоагулянти, наприклад фенпрокумон, фенокумарол (субстрати CYP2C9, CYP3A4) – вориконазол може викликати підвищення концентрацій кумаринів в плазмі і ПВ. Якщо хворим, які отримують препарати кумарину, призначають вориконазол, слід контролювати ПВ з короткими інтервалами і відповідним чином підбирати дози антикоагулянтів.

Похідні сульфонілсечовини (субстрати CYP2C9) – вориконазол може підвищити концентрації похідних сульфонілсечовини (наприклад толбутаміду, гліпізиду і глібуриду) у плазмі і спричинити гіпоглікемію. При одночасному їх застосуванні необхідно ретельно контролювати рівні глюкози в крові.

Статини (субстрати CYP3A4) – *in vitro* вориконазол інгібує метаболізм ловастатину (у мікросомах печінки людини). У зв'язку з цим вориконазол може спричинити підвищення плазмових концентрацій статинів, що метаболізуються під дією CYP3A4. При їх одночасному застосуванні рекомендується оцінити доцільність корекції дози статинів. Підвищення рівня статинів іноді супроводжувалося розвитком рабдоміолізу.

Бензодіазепіни (субстрати CYP3A4) – *in vitro* вориконазол інгібує метаболізм мідазоламу (у мікросомах печінки людини). У зв'язку з цим вориконазол може спричинити підвищення плазмових рівнів бензодіазепінів, які метаболізуються під дією CYP3A4 (мідазолам, триаолоам, алпразолам), і розвиток пролонгованої седатії. При одночасному застосуванні цих препаратів рекомендується обговорити доцільність корекції дози бензодіазепіну.

Алкалоїди барвінку (субстрати CYP3A4) – вориконазол може підвищити вміст алкалоїдів барвінку в плазмі (наприклад вінкристину і вінбластину) і

викликати нейротоксичність. Рекомендується обговорити доцільність корекції дози алкалоїдів барвінку.

Фенітоїн (субстрат CYP2C9 і потужний індуктор CYP450) – слід уникати одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну за винятком тих випадків, коли очікувана користь перевищує можливий ризик. Фенітоїн (300 мг 1 раз на добу) знижує C_{max} і AUC_t вориконазолу на 49 і 69% відповідно. Вориконазол (400 мг 2 рази на добу) підвищує C_{max} і AUC_t фенітоїну (300 мг 1 раз на добу) на 67 і 81% відповідно. При одночасному застосуванні фенітоїну з вориконазолом рекомендується ретельно моніторувати рівні фенітоїну в плазмі. Фенітоїн можна застосовувати спільно з вориконазолом, якщо підтримуюча доза останнього збільшена до 5 мг / кг кожні 12 год в / в або з 200 до 400 мг кожні 12 год всередину (з 100 до 200 мг кожні 12 год всередину у пацієнтів з масою тіла менше 40 кг).

Рифабутин (індуктор CYP450) – рифабутин (300 мг 1 раз на добу) знижує C_{max} і AUC_t вориконазолу (200 мг 2 рази на добу) на 69 і 78% відповідно. При одночасному призначенні рифабутину C_{max} і AUC_t вориконазолу в дозі 350 мг 2 рази на добу становлять 96 і 68% від показників при застосуванні тільки вориконазолу в дозі 200 мг 2 рази на добу. При застосуванні вориконазолу в дозі 400 мг 2 рази на добу C_{max} і AUC_t відповідно на 104 і 87% вище, ніж при монотерапії вориконазолом у дозі 200 мг 2 рази на добу. Вориконазол у дозі 400 мг 2 рази на добу підвищує C_{max} і AUC_t рифабутину на 195 і 331% відповідно. Якщо очікувана користь від лікування перевищує ризик, рифабутин можна застосовувати одночасно з вориконазолом. У цьому випадку підтримуючу дозу вориконазолу слід підвищити до 5 мг / кг кожні 12 год в / в або з 200 до 350 мг кожні 12 год всередину (з 100 до 200 мг кожні 12 год всередину у хворих масою тіла менше 40 кг). При одночасному лікуванні рифабутином та вориконазолом рекомендується регулярно проводити розгорнутий аналіз крові і контролювати небажані ефекти рифабутину (наприклад увеїт).

Омепразол (інгібітор CYP2C19; субстрат CYP2C19 і CYP3A4) – омепразол (40 мг 1 раз на добу) підвищує C_{max} і AUC_т вориконазолу на 15 і 41% відповідно. Корекція дози вориконазолу не рекомендується. Вориконазол підвищує C_{max} і AUC_т омепразолу на 116 і 280% відповідно. При призначенні вориконазолу хворим, які отримують омепразол, дозу останнього рекомендується зменшити вдвічі. Вориконазол може також інгібувати метаболізм інших блокаторів протонного насоса, які є субстратами CYP2C19.

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (субстрати CYP3A4, інгібітори або індуктори CYP450) – дослідження *in vitro* показують, що делавердін може інгібувати метаболізм вориконазолу; невірапін може індукувати метаболізм вориконазолу, хоча подібний ефект не вивчався; вориконазол може пригнічувати метаболізм ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. При одночасному застосуванні вориконазолу з ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази хворих слід спостерігати з метою виявлення можливих токсичних ефектів.

Враховуючи невелику фармакокінетична взаємодія або відсутність значущої взаємодії, не потрібна корекція доз наступних ЛЗ:

Циметидин (неспецифічний інгібітор CYP450, а також підвищує рН шлункового соку) – циметидин (400 мг 2 рази на добу) викликає підвищення C_{max} і AUC_т вориконазолу на 18 і 23% відповідно.

Ранітидин (підвищує рН шлункового соку) – ранітидин (150 мг 2 рази на добу) не виявляє значимого впливу на C_{max} і AUC_т вориконазолу.

Макроліди – еритроміцин (інгібітор CYP3A4, 1 г 2 рази на добу) і азитроміцин (500 мг 1 раз на добу) не роблять істотного впливу на C_{max} і AUC_т вориконазолу.

Преднізолон (субстрат CYP3A4) – вориконазол підвищує C_{max} і AUC_т преднізолону (60 мг одноразово) на 11 і 34% відповідно.

Дигоксин (транспорт, опосередкований Р-глікопротеїном) – вориконазол не робить істотного впливу на C_{max} і AUC_т дигоксину (0,25 мг 1 раз на добу).

Мікофенолова кислота (субстрат УДФ-глюкуронілтрансфери) – вориконазол не впливає на C_{max} і AUC_{0-t} мікофенолової кислоти (1 г одноразово).

Індиавіру сульфат (інгібітор і субстрат CYP3A4) – індиавіру сульфат (800 мг 3 рази на добу) не робить істотного впливу на C_{max} і AUC_{0-t} вориконазолу. Вориконазол суттєво не впливає на C_{max} , C_{min} і AUC_{0-t} індиавіру сульфату (800 мг 3 рази на добу).

Інші інгібітори ВІЛ-протеази (субстрати й інгібітори CYP3A4) – дослідження *in vitro* свідчать про те, що вориконазол може інгібувати метаболізм інгібіторів протеази ВІЛ (наприклад саквінавіру, ампренавір та нелфінавіру), і що інгібітори ВІЛ-протеази можуть пригнічувати метаболізм вориконазолу. У разі одночасного застосування вориконазолу з інгібіторами протеази ВІЛ хворих слід спостерігати з метою виявлення можливих токсичних ефектів.

Фармацевтична несумісність. Інфузію вориконазолу не слід проводити через один катетер або канюлю з іншими ЛЗ, включаючи препарати для парентерального харчування. Однак можливе введення вориконазолу на тлі повного парентерального харчування через окремий вхід багатоканального катетера. Несумісний з розчином натрію бікарбонату 4,2% для в / в інфузій, сумісність з розчином в інших концентраціях не відома. Одночасно з введенням вориконазолу не слід проводити інфузії препаратів крові.

Передозування.

При проведенні клінічних випробувань було відзначено три епізоди випадкового передозування (у дітей, які отримали в / в дози, в п'ять разів вище рекомендованої). Був відзначений один випадок фотофобії тривалістю 10 хв.

Лікування: симптоматична терапія. Антидот вориконазолу невідомий. Вориконазол видаляється при гемодіалізі з кліренсом 121 мл / хв. SBECD діалізується з кліренсом 55 мл / хв. У разі передозування гемодіаліз може сприяти виведенню вориконазолу і SBECD з організму.

Застосування при вагітності та годуванні груддю.

Дослідження на тваринах показали, що вориконазол у високих дозах виявляє токсичну дію на репродуктивну функцію. Вориконазол виявляє тератогенну дію у щурів (вовча паща, гідронефроз / гідроуретер), починаючи з дози 10 мг / кг (0,3 рекомендованої підтримуючої дози в перерахунку на мг/м²), і ембріотоксичну дію у кроликів при дозі 100 мг / кг (в 6 разів вище РПД в перерахунку на мг/м²). Інші ефекти у щурів включали: зменшення осифікації крижового і хвостового хребців, черепа, лобкової і під'язикової кісток, додаткові ребра, аномалії сегментів груднини, дилатація сечовода / ниркової миски. При всіх рівнях доз естрадіол плазми у вагітних щурів був знижений. Застосування вориконазолу у щурів призводило до збільшення тривалості вагітності і утрудненим пологах, було асоційоване з підвищенням перинатальної смертності дитинчат при дозі 10 мг / кг. У кроликів відзначалося підвищення ембріолетальності, зниження ваги плодів і підвищення частоти виникнення змін скелета, шийних ребер і внегрудінних місць осифікації.

У разі застосування вориконазолу в період вагітності або при настанні вагітності в період лікування вориконазолом пацієнтка повинна бути попереджена про потенційний ризик для плоду.

Категорія дії на плід по FDA – D.

Вориконазол не слід застосовувати у жінок, що годують грудьми, за винятком тих випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик (виведення з грудним молоком не вивчалось).

Особливості застосування.

Перед початком терапії необхідно відкоригувати такі електролітні порушення, як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія.

Забір проб для культурального та інших лабораторних досліджень (серологія, Гістопатологія) з метою виділення та ідентифікації збудників слід проводити до початку лікування. Терапія може бути розпочата до отримання результатів культурального та інших лабораторних досліджень, але при їх наявності лікування слід відповідним чином скорегувати. Виділено клінічні

штами, що володіють зниженою чутливістю до вориконазолу. Проте підвищені мінімальні пригнічують концентрації (МПК) не завжди дозволяють передбачити клінічну неефективність; відомі випадки, коли вориконазол був ефективний у хворих, інфікованих мікроорганізмами, стійкими до інших азолів. Оцінити кореляцію між активністю *in vitro* і клінічними результатами лікування важко, враховуючи складність хворих, яких включали в клінічні дослідження; значення прикордонних концентрацій вориконазолу, що дозволяють оцінювати чутливість до цього препарату, не встановлені.

Застосування вориконазолу пов'язано з небажаними явищами з боку серцево-судинної системи: подовженням інтервалу QT на ЕКГ, що супроводжується рідкими випадками мерехтіння / тріпотіння шлуночків у пацієнтів, які отримують терапію вориконазолом (у тяжкохворих пацієнтів з множинними факторами ризику, такими як кардіотоксичного хіміотерапія, кардіоміопатія, гіпокаліємія і супутня терапія, що могли сприяти розвитку даного ускладнення). Пацієнтам з даними потенційно проаритмічними станами вориконазол повинен призначатися з обережністю.

Гепатотоксичність: при лікуванні вориконазолом спостерігаються нечасті (0,1-1%) випадки серйозних реакцій з боку печінки (включаючи виявляється клінічно гепатит, холестази і печінково-клітинну недостатність, в т.ч. з летальним результатом). Небажані явища з боку печінки в основному спостерігаються у хворих з серйозними захворюваннями (головним чином злоякісними пухлинами крові). У хворих без будь-яких факторів ризику спостерігаються мінущі реакції з боку печінки, включаючи гепатит і жовтяницю. Порушення функції печінки звичайно оборотні і минають після припинення лікування. Під час лікування вориконазолом рекомендується регулярно контролювати функцію печінки, особливо печінкові проби і білірубін. При появі клінічних ознак хвороби печінки, які можуть бути пов'язані з вориконазолом, необхідно обговорити доцільність припинення терапії.

У важких хворих, які отримують вориконазол, спостерігали випадки розвитку гострої ниркової недостатності. Такі хворі, ймовірно, отримували інші нефротоксичні лікарські засоби і мали супутні захворювання, результатом яких могло б стати зниження функції нирок. У процесі терапії необхідно монітування функції нирок (лабораторні дослідження, у т.ч. визначення сироваткового рівня креатиніну).

При в/в введенні вориконазолу спостерігаються інфузійні реакції, в основному припливи крові до обличчя і нудота. Якщо ці симптоми виражені, то слід обговорити доцільність припинення лікування.

У поодиноких випадках при лікуванні вориконазолом у хворих розвиваються ексфоліативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона. При появі висипу хворих слід спостерігати, а при прогресуванні шкірних поразок вориконазол доцільно скасувати. Крім того, застосування вориконазолу супроводжувалося шкірними реакціями фоточутливості, особливо при тривалій терапії. Під час лікування хворим рекомендується уникати інтенсивного або тривалого опромінення прямим сонячним світлом.

Жінки репродуктивного віку під час лікування повинні постійно користуватися ефективними методами контрацепції.

Вориконазол може викликати минущі та оборотні порушення зору, в т.ч. туман перед очима, порушення / посилення зорового сприйняття і / або фотофобія. При наявності таких симптомів пацієнти повинні уникати виконання потенційно небезпечних дій як, наприклад, керування автомобілем або використання складної техніки. При прийомі вориконазолу пацієнти не повинні керувати автомобілем по ночах.

ІТРАКОНАЗОЛ

Хімічна назва

4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-дихлорфеніл)-2-(1*H*-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-2,4-дигідро-2-(1-метилпропіл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-он

Механізм фармакологічної дії.

Фармакодинаміка.

Ітраконазол – синтетичний протигрибковий препарат групи триазолів з широким спектром протигрибкової дії.

Механізм дії ітраконазолу такий же, як в інших препаратів класу азолів. Він пригнічує утворення ергостеролу клітинних стінок гриба, виявляючи вплив на ланостериндиметилазу – фермент, залежний від цитохрому Р-450. [6]

До препарату чутливі: *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Candida* spp. (включаючи *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* і деякі інші мікроорганізми.

Фармакокінетика.

Максимальна біодоступність ітраконазолу відзначається при прийомі препарату відразу після їди. Після одноразового прийому препарату максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 3–4 години.

При тривалому застосуванні стабільна концентрація ітраконазолу в плазмі досягається через 1–2 тижні від початку лікування і через 3–4 години після прийому останньої дози препарату становить: 0,4 мкг/мл – при прийомі 0,1 г ітраконазолу 1 раз на добу; 1,1 мкг/мл – при прийомі 0,2 г препарату 1 раз на добу, 2 мкг/мл – при прийомі 0,2 г 2 рази на добу.

З білками плазми зв'язується 99,8% активної речовини.

Ітраконазол [47] розподіляється в різних тканинах організму, причому концентрація в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці, скелетних

м'язах у 2–3 рази перевищує концентрацію в плазмі крові. Концентрація ітраконазолу в тканинах, що містять кератин, особливо у шкірі, в 4 рази перевищує концентрацію в плазмі крові. Терапевтична концентрація ітраконазолу в шкірі зберігається протягом 2–4 тижнів після припинення чотиритижневого курсу лікування. Терапевтична концентрація ітраконазолу в кератині нігтів досягається через 1 тиждень після початку лікування і зберігається принаймні протягом 6 місяців після завершення тримісячного курсу лікування. Ітраконазол проникає також у сальні та потові (у меншій кількості) залози шкіри.

Ітраконазол метаболізується в печінці з утворенням великої кількості похідних [48], одне з яких – гідроксиітраконазол – спричиняє порівнювану з ітраконазолом протигрибкову дію з кінцевим періодом напіввиведення 1–1,5 доби. Приблизно 35% від прийнятої дози препарату виводиться із сечею у вигляді метаболітів протягом 1 тижня, з них у незміненому вигляді виводиться менше 0,03%. З випорожненнями у незмінному вигляді виводиться близько 3–18% прийнятої дози препарату.

У пацієнтів з нирковою і печінковою недостатністю, а також у деяких пацієнтів з імуносупресією (СНІД, нейтропенія, трансплантація органів) біодоступність ітраконазолу може знижуватися.

Показання для застосування. Лікування мікозів, спричинених чутливими до препарату збудниками: вульвовагінальний кандидоз, хронічний рецидивуючий грибовий вульвовагініт; мікози шкіри, порожнини рота, очей; оніхомікоз, спричинений дерматофітами та/або дріжджовими грибами; системні мікози: системний аспергільоз, кандидоз, криптококоз (у тому числі криптококовий менінгіт), гістоплазмоз, споротрихоз, параккокцидіоз, бластомікоз та інші системні мікози.

Спосіб застосування та дози. Препарат призначають внутрішньо відразу ж після їди, капсули ковтають цілими.

При вульвовагінальному кандидозі препарат призначають у дозі 0,2 г 2 рази на добу протягом 1 дня або в дозі 0,2 г 1 раз на добу протягом 3 днів.

При хронічному рецидивуючому грибковому вульвовагініті – по 0,1 г 2 рази на добу протягом 6–7 днів, а потім протягом 3–6 менструальних циклів по 1 капсулі в перший день циклу.

При висівкоподібному лишай – 0,2 г 1 раз на добу протягом 7 днів.

При дерматомікозах – 0,1 г 1 раз на добу протягом 15 днів. У випадку ураження висококератинізованих ділянок (таких, як шкіра кистей і стоп) проводять додатковий курс лікування протягом 15 днів, застосовуючи таку ж дозу препарату.

При кандидозі порожнини рота – 0,1 г 1 раз на добу протягом 15 днів.

При грибковому кератиті – 0,2 г 1 раз на добу протягом 21 дня.

При оніхомікозі – 0,2 г на добу протягом 3 місяців або проводять повторні курси лікування методом пульс-терапії, призначаючи препарат у дозі 0,2 г 2 рази на добу протягом 1 тижня з наступними перервами. При ураженні нігтів на ногах (незалежно від того, чи уражені нігті на руках) проводять 3 курси лікування: 1 тиждень прийому препарату, потім 3 тижні перерва. При ураженні нігтів тільки на руках проводять 2 курси лікування: 1 тиждень прийому препарату, 3 тижні перерви.

При системному аспергільозі препарат призначають у дозі 0,2 г 1 раз на добу протягом 5 місяців; при необхідності дозу препарату підвищують до 0,2 г 2 рази на добу.

При системному кандидомікозі – 0,1–0,2 г 1 раз на добу від 3 тижнів – до 7 місяців, при необхідності дозу препарату підвищують до 0,2 г 2 рази на добу.

При системному криптококозі (без ознак менінгіту) – 0,2 г 1 раз на добу; для підтримуючої терапії препарат призначають у дозі 0,2 г 1 раз на добу від 2 місяців до 1 року. При криптококовому менінгіті – по 0,2 г 2 рази на добу.

При гістоплазмозі – від 0,2 г 1 раз на добу до 0,2 г 2 рази на добу протягом 8 місяців.

При споротріхозі – 0,1 г 1 раз на добу протягом 3 місяців.

При паракокцидіоїдозі – у дозі 0,1 г 1 раз на добу протягом 6 місяців.

При хромомікозі – 0,1–0,2 г 1 раз на добу протягом 6 місяців.

При бластомікозі – від 0,1 г 1 раз на добу до 0,2 г 2 рази на добу протягом 6 місяців.

У деяких пацієнтів з порушеннями імунітету (СНІД, трансплантація органів, нейтропенія) може виникнути потреба у збільшенні дози препарату.

Побічна дія. Диспепсія, нудота, біль у животі, запор, транзиторне підвищення активності трансаміназ у крові, в окремих випадках при тривалому лікуванні – гепатит (чіткий причинно-наслідковий зв'язок з прийомом препарату не встановлений); головний біль, запаморочення, периферична нейропатія, алергічні реакції (свербіж шкіри, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона); дисменорея, в окремих випадках при тривалому лікуванні можливі алопеція, гіпокаліємія, набряки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату або його компонентів.

Передозування. До теперішнього часу немає повідомлень про випадки передозування препарату.

Особливості застосування. У період вагітності препарат призначають тільки при системних мікозах, якщо очікуваний ефект терапії перевищує ризик небажаного впливу на плід.

Жінкам дітородного віку в період лікування препаратом рекомендується застосовувати ефективні контрацептивні засоби. У період годування груддю препарат призначають тільки у тих випадках, коли очікуваний результат лікування перевищує ризик можливого небажаного впливу на дитину, або припиняють годування.

Пацієнтам з підвищеним рівнем трансаміназ у крові препарат призначають тільки у випадках, якщо очікуваний ефект терапії перевищує можливий ризик гепатотоксичної дії; застосування препарату припустиме, якщо значення показників АЛТ і АСТ перевищують верхню межу норми не

більше, ніж у 2 рази. При цирозі печінки чи при порушенні функції нирок препарат застосовується під контролем рівня Ітраконазолу в плазмі і у разі потреби коригують дози.

Необхідно контролювати функціональний стан печінки, якщо курс лікування триває більше

1 місяця, а також якщо у пацієнта, що приймає препарат, з'являються анорексія, нудота, блювання, підвищена стомлюваність, біль у животі або відзначається темний колір сечі. При виявленні порушень функції печінки прийомом препарату припиняють.

При периферичній нейропатії, спричиненій прийомом препарату, також необхідно припинити прийом препарату.

На сьогодні недостатньо клінічних даних для того, щоб рекомендувати препарат для широкого застосування в педіатричній практиці. Ітраконазол призначають дітям тільки у тих випадках, коли очікуваний ефект лікування перевищує можливий ризик побічних ефектів.

Вплив препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з технікою не спостерігався. По можливості під час лікування утриматись від керування автомобілем.

Слід обережно призначати Ітраконазол пацієнтам, які мають підвищену чутливість до інших препаратів азолової групи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Не рекомендується одночасний прийом внутрішньо терфенадину, астемізолу, цизаприду, мідазоламу, триазоламу, мізоластину, дофетиліду, хінідину, пімозиду, симвастатину, ловастатину з Ітраконазолом.

Необхідно дотримуватися обережності при одночасному призначенні непрямих антикоагулянтів, циклоспорину А, дигоксину, блокаторів кальцієвих каналів групи дигідропіридину, а також вінкристину, метаболізм яких здійснюється за участю ензимів типу цитохрому Р-450-3А, оскільки можливе посилення ефектів та/або збільшення часу дії цих лікарських засобів.

Одночасний прийом препаратів, що індукують ферментні системи печінки (рифампіцин, фенітоїн та ін.), істотно знижує біодоступність Ітраконазолу.

Антацидні препарати приймають не раніше, ніж через 2 години після прийому Ітраконазолу. При одночасному прийомі Ітраконазолу із зидовудином, етинілестрадіолом або норетистероном значних взаємодій не відзначено.

ПОЗАКОНАЗОЛ

Хімічна назва

4-(4-(4-(4-(((3R,5R)-5-(2,4-дифлуорофеніл)-5-(1,2,4-тріазол-1-ілметил)оксолан-3-іл)метокси)феніл)піперазин-1-іл)феніл)-2-((2S,3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-он

Механізм фармакологічної дії

Позаконазол — синтетичний протигрибковий препарат, що відноситься до класу азолів широкого спектру дії [49]. Препарат має як фунгістатичну, так і фунгіцидну дію, що залежить від концентрації препарату в крові. Механізм дії позаконазолу полягає у інгібуванні синтезу стеролів у клітинах грибків, що приводить до пошкодження клітинних мембран грибків.

До препарату чутливі грибки *Candida spp.*; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporium spp.*; *Trichophyton spp.*; *Blastomyces dermatitides*; *Coccidioides immitis*; *Histoplasma capsulatum*; *Aspergillus spp.*; *Fonsecaea spp.*; *Fusarium spp.*; *Mucor spp.*; *Alternaria spp.*; *Pseudallescheria boydii*; *Exophiala spp.*; *Ramichloridium spp.*; *Rhizomucor spp.*; *Rhizopus spp.* та має найбільш широкий спектр дії до збудників інвазивних мікозів.

Фармакокінетика.

Позаконазол добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту, біодоступність при пероральному прийомі дуже висока, зв'язування з білками плазми становить 98%. Максимальна концентрація в крові досягається на протязі 3-5 годин. Препарат створює високі концентрації в більшості тканин та рідин організму. Немає даних, чи позаконазол проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Препарат проникає через плацентарний бар'єр та виділяється в грудне молоко.

Позаконазол [50] метаболізується в печінці в незначній кількості з утворенням неактивних метаболітів, виділяється з організму переважно в незміненому вигляді з калом (77%) в незміненому вигляді та частково з сечею (14%). Період напіввиведення препарату становить в середньому 35 годин

(варіює від 20 до 66 год), при печінковій та важкій нирковій недостатності цей час може збільшуватись.

Спосіб застосування та дози

Для лікування інвазивних грибкових інфекцій призначають по 400 мг 2 рази / добу. Пацієнтам, які не можуть приймати препарат з їжею або харчовими добавками, рекомендується призначати по 200 мг 4 рази / добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості основного захворювання пацієнта, вираженості імунodefіциту і ефективності проведеного лікування.

Для лікування орофарингеального кандидозу в перший день лікування призначають 200 мг 1 раз / сут (вступна доза), потім по 100 мг 1 раз / добу протягом наступних 13 днів.

Для лікування орофарингеального кандидозу, рефрактерного до ітраконазолу та/або флуконазолу призначають по 400 мг 2 рази/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості основного захворювання пацієнта і ефективності проведеного лікування.

Збільшення дози позаконазол понад 800 мг / добу не приводить до підвищення ефективності лікування.

Для профілактики інвазивних грибкових інфекцій призначають по 200 мг 3 рази/добу. Тривалість профілактичного лікування залежить від тривалості нейтропенії у гематологічних хворих або вираженості імуносупресії у реципієнтів трансплантатів кровотворних стовбурових клітин. Пацієнтам з гострим мієлоїдний лейкоз або миєлодиспластическим синдромом профілактичне лікування слід починати за кілька днів до очікуваного початку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після збільшення числа нейтрофілів до рівня більше 500/мкл.

При порушенні функції нирок корекції дози не потрібно.

Фармакокінетичні дані щодо застосування позаконазол при порушенні функції печінки обмежені [51] , тому рекомендації щодо корекції дози у даної групи пацієнтів не розроблені. У невеликого числа пацієнтів зі зниженою функцією печінки спостерігалось збільшення $T_{1/2}$ позаконазол.

Препарат слід приймати під час їжі. Пацієнтам, які не можуть суміщати прийом препарату зі звичайною їжею, для поліпшення абсорбції позаконазол слід приймати препарат одночасно з прийомом рідких нутрицевтиків.

Побічна дія

Найбільш часто - нудота (6%) і головний біль (6%). Частота побічних ефектів: часто ($> 1/100$, $<1/10$), іноді ($> 1/1000$, $<1/100$), рідко ($> 1/10000$, $<1/1000$).

З боку системи кровотворення: часто - нейтропенія; іноді - тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, еозинофілія, лімфаденопатія; рідко - гемолітико-уремічний синдром, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, панцитопенія, кровотечі (неуточнені).

З боку системи згортання крові: рідко - порушення згортання крові (неуточнені).

З боку ендокринної системи: рідко - надниркованедостатність, зниження рівня гонадотропінів.

З боку ЦНС і периферичної нервової системи: часто - парестезії, запаморочення, сонливість, головний біль; іноді - судоми, невропатія, гіпестезія, тремор; рідко - непритомність, енцефалопатія, периферична невропатія, психоз, депресія.

З боку органів чуття: іноді - нечіткість зору; рідко - диплопія, скотома (дефект поля зору), порушення слуху.

З боку серцево-судинної системи: іноді - подовження інтервалу QTc / QT, зміни на ЕКГ, пальпітація, підвищення або зниження артеріального тиску; рідко - шлуночкова аритмія типу "пірует", раптова смерть, шлуночкова тахікардія, зупинка серця і дихання, серцева недостатність, інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, тромбоемболія легеневої артерії, тромбоз глибоких вен (неуточнений).

З боку дихальної системи: рідко - легенева гіпертензія, інтерстиціальна пневмонія, пневмоніт.

З боку травної системи: часто - блювання, нудота, біль у животі, діарея, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, здуття живота, анорексія, підвищення активності АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ, збільшення вмісту білірубину в крові; іноді - панкреатит, ушкодження гепатоцитів, виразка слизової оболонки ротової порожнини; рідко - шлунково-кишкова кровотеча, непрохідність кишечника, печінкова недостатність, холестатичний гепатит, холестаза, гепатоспленомегалія, болючість печінки, астериксис (печінковий тремор).

Дерматологічні реакції: часто - шкірний висип; іноді - алопеція; рідко - везикулярний висип.

З боку кістково-м'язової системи: іноді - біль в спині.

З боку сечовидільної системи: іноді - гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, підвищення вмісту сироваткового креатиніну; рідко - інтерстиціальний нефрит, нирково-каналцевий ацидоз.

З боку статевих систем: іноді - порушення менструального циклу; рідко - болючість молочних залоз.

Інші: часто - лихоманка, астенія, стомлення; іноді - набряки, слабкість, біль, озноб, нездужання; рідко - набряк язика, набряк обличчя.

Алергічні реакції: іноді - анафілактичні реакції; рідко - синдром Стівенса-Джонсона, реакції підвищеної чутливості.

З боку лабораторних показників: часто - порушення електролітного балансу; іноді - гіперглікемія.

Протипоказання

Спільне застосування [52] з алкалоїдами ріжків (у зв'язку з ризиком підвищення концентрації алкалоїдів ріжків в крові і розвитку ерготизму); спільне застосування з субстратами СYP3A4 - терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом, галофантрина або хінідином (у зв'язку з ризиком підвищення концентрації активних речовин в крові, подальшого подовження інтервалу QTc і, в рідкісних випадках, розвитку шлуночкової аритмії типу "пірует"; спільне застосування з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази - симвастатином, ловастатином і аторвастатином (у зв'язку з ризиком

підвищення концентрацій даних препаратів в крові і розвитку рабдоміолізу); підвищена чутливість до позаконазол.

З обережністю застосовують при підвищеній чутливості до інших азольних сполук в анамнезі, при тяжкому порушенні функції печінки, природженому або придбаному подовженні інтервалу QTc, при кардіоміопатії (особливо в поєднанні з серцевою недостатністю), при синусової брадикардії, при діагностованою симптоматичної аритмії, сумісному прийомі з препаратами, подовжують інтервал QTc (крім перерахованих вище), в зв'язку з підвищеним ризиком розвитку порушень серцевого ритму.

Застосування при вагітності та годуванні груддю. Інформації про безпеку застосування позаконазол при вагітності і період лактації недостатньо. Застосування препарату при вагітності можливе тільки в тому випадку, коли передбачувана користь для матері переважає потенційний ризик для плоду. При необхідності застосування препарату в період лактації слід вирішити питання про припинення грудного вигодовування.

В експериментальних дослідженнях на тваринах виявлено токсичну дію препарату на плід. Позаконазол екскретується з молоком у лактуючих щурів.

Застосування при порушеннях функції печінки. З обережністю застосовують при важкому порушенні функції печінки. Пацієнти, у яких на фоні терапії позаконазол відзначено порушення функції печінки за даними лабораторного дослідження, повинні перебувати під клінічним наглядом для запобігання розвитку більш серйозного пошкодження печінки. Спостереження повинно включати лабораторний контроль функції печінки (зокрема, визначення рівня АЛТ, АСТ, ЩФ і загального білірубіну в сироватці крові).

Застосування при порушеннях функції нирок. При порушенні функції нирок корекції дози не потрібно.

Застосування у дітей. Ефективність та безпечність застосування позаконазол у дітей віком до 13 років не встановлені.

Використання в педіатрії. Ефективність та безпечність застосування позаконазол у дітей віком до 13 років не встановлені.

Вплив на здатність до водіння автотранспорту і керуванню механізмами. Даних про вплив позаконазол на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами немає.

Передозування

У пацієнтів, які отримували позаконазол в дозах до 1600 мг / сут, не виявлено додаткових небажаних реакцій в порівнянні з тими, хто отримував нижчі дози. Випадкове передозування була зареєстрована у одного пацієнта, який приймав препарат по 1200 мг 2 рази / добу протягом 3 днів. Небажаних реакцій, пов'язаних з передозуванням, у даного пацієнта відзначено не було.

Позаконазол не виводиться при гемодіалізі.

Лікарська взаємодія

Позаконазол метаболізується [53] шляхом глюкуронирования УДФ (ферментативна реакція II фази) і є субстратом для виведення р-глікопротеїном *in vitro*. Таким чином, інгібітори (в т.ч. верапаміл, циклоспорин, хінідин, кларитроміцин, еритроміцин та ін.) Або індуктори (в т.ч. рифампіцин, рифабутин, деякі протисудомні засоби.) Цього метаболічного шляху можуть підвищувати або знижувати, відповідно, концентрацію позаконазол в плазмі.

Ефавіренз (400 мг 1 раз / добу) зменшує C_{max} і AUC позаконазол на 45% і 50% відповідно, у зв'язку з чим слід уникати спільного застосування цих препаратів.

Рифабутин (300 мг 1 раз / добу) зменшує C_{max} і AUC позаконазол на 57% і 51% відповідно. Позаконазол збільшує C_{max} і AUC рифабутину на 31% і 72% відповідно. Слід уникати спільного застосування позаконазол і рифабутину або схожих індукторів (наприклад, рифампіцину), якщо переваги спільного застосування не перевищують його ризику для даного пацієнта. При спільному застосуванні цих препаратів рекомендується ретельно контролювати формулу крові і наявність побічних ефектів, пов'язаних з підвищеною концентрацією рифабутину (наприклад, увеїту).

Фенітоїн (200 мг 1 раз / добу) зменшує C_{max} і AUC позаконазол на 41% і 50% відповідно. Слід уникати спільного застосування позаконазол і фенітоїну або схожих індукторів (наприклад, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону), якщо переваги спільного застосування не перевищують його ризику для даного пацієнта.

Можливе зменшення C_{max} і AUC позаконазол на 39%, при одночасному застосуванні позаконазол з циметидином (400 мг 2 рази / добу). Це обумовлено зменшенням абсорбції, ймовірно у зв'язку зі зниження кислотності шлункового соку. Вплив інших антагоністів H_2 -рецепторів або інгібіторів протонної помпи, здатних знижувати кислотність шлункового соку протягом декількох годин, на концентрацію позаконазол в плазмі не вивчено, однак через ймовірного зниження біодоступності позаконазол слід, по можливості, уникати його сумісного застосування з цими препаратами.

Позаконазол є інгібітором CYP3A4 і, якщо пацієнт вже приймає препарати, які метаболізуються за участі цього ізоферменту, то позаконазол слід застосовувати тільки в тому випадку, коли переваги спільної терапії не перевищують ризику для даного пацієнта.

Введення позаконазол в дозі 200 мг 1 раз / сут підвищує вміст мідазоламу - субстрату CYP3A4 - на 83% після його в / в введення. Слід дотримуватися обережності при спільному призначенні позаконазол і препаратів, що є субстратами ізоферменту CYP3A4, що вводяться в / в, при цьому може знадобитися зниження дози останніх. Вплив позаконазол на концентрацію субстратів CYP3A4 в плазмі при їх пероральному введенні не вивчено, але можна очікувати, що воно буде набагато більш виражено, ніж при в / в введенні субстратів. Якщо позаконазол застосовують з пероральними субстратами CYP3A4, які при підвищенні концентрації в плазмі можуть викликати серйозні небажані явища, то слід ретельно контролювати їх концентрації в крові і відстежувати можливий розвиток небажаних явищ, при необхідності, знижуючи їх дози.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бензодіазепінів, які метаболізуються ізоферментом CYP3A4.

Спільне застосування терфенадину, астемізолу, цизаприду, пімозиду, галофантрина або хінідину з позаконазол протипоказано, т.к. може привести до підвищення концентрації цих препаратів в плазмі, з подальшим подовженням інтервалу QT і, в рідкісних випадках, розвитком шлуночкової аритмії типу "пірует".

Позаконазол може істотно підвищувати концентрацію в крові інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, симвастатин ловастатин і аторвастатин), що метаболізуються ізоферментом CYP3A4. Під час лікування позаконазол прийом інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази повинен бути припинений, оскільки підвищення концентрації цих речовин в крові асоціюється з розвитком рабдоміолізу.

При спільному застосуванні з позаконазол рекомендується часто контролювати наявність побічних і токсичних реакцій, пов'язаних з дією блокаторів кальцієвих каналів (наприклад, дилтіазем, верапаміл, ніфедипін, нізолдіпін), і, при необхідності, коригувати дозу цих препаратів,

Оскільки інгібітори ВІЛ-протеази є субстратами ізоферменту CYP3A4, можна очікувати, що позаконазол підвищує їх концентрації в крові. У здорових добровольців застосування позаконазол (400 мг 2 рази / добу протягом 7 днів) підвищує C_{max} і AUC атазанавіру (300 мг 1 раз / добу протягом 7 днів) в середньому в 2.6 рази і в 3.7 рази відповідно. Застосування позаконазол у здорових добровольців (400 мг 2 рази / добу протягом 7 днів) підвищує C_{max} і AUC атазанавіру в меншій мірі при спільному призначенні з ритонавіром (300 мг атазанавіру і 100 мг ритонавіру 1 раз / добу протягом 7 днів) - в середньому в 1.5 рази і в 2.5 рази відповідно. Пацієнти, які приймають дані препарати спільно з позаконазол, повинні перебувати під ретельним клінічним наглядом для виявлення можливих токсичних реакцій.

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази є субстратами ізоферменту CYP3A4. Можна очікувати, що позаконазол збільшує їх

концентрації. Пацієнти, які приймають дані препарати спільно з позаконазол, повинні перебувати під ретельним клінічним наглядом для виявлення можливих токсичних реакцій.

Особливості застосування

Лікування можна починати, не чекаючи отримання результатів мікробіологічного дослідження, однак після їх отримання слід провести адекватну корекцію протигрибкової терапії. [54]

Інформації про перехресної чутливості між позаконазол та іншими протигрибковими азольними сполуками немає, однак слід дотримуватися обережності при призначенні позаконазол пацієнтам з гіперчутливістю до інших азолів.

У клінічних дослідженнях були зареєстровані повідомлення про зміну функції печінки (наприклад, від слабкого до помірного підвищення активності АЛТ, АСТ, ЩФ і загального білірубину в сироватці крові) під час лікування позаконазол. Ці реакції спостерігали, головним чином, у пацієнтів з важкими фоновими захворюваннями (наприклад, онкогематологічними) і вони не були підставою для припинення терапії. Підвищення показників функціональних печінкових тестів було оборотним і завершувалося після припинення терапії, а в деяких випадках спостерігали нормалізацію функціональних показників до припинення терапії.

Необхідно дотримуватися обережності при призначенні позаконазол пацієнтам з важкими порушеннями функції печінки. У таких пацієнтів подовження $T_{1/2}$ позаконазол може привести до посилення його дії. Пацієнти, у яких на фоні терапії позаконазол відзначено порушення функції печінки за даними лабораторного дослідження, повинні перебувати під клінічним наглядом для запобігання розвитку більш серйозного пошкодження печінки. Спостереження повинно включати лабораторний контроль функції печінки (зокрема, визначення рівня АЛТ, АСТ, ЩФ і загального білірубину в сироватці крові).

Слід контролювати електролітний баланс, особливо вміст калію, магнію і кальцію, і при необхідності, виробляти відповідну корекцію перед початком і під час терапії позаконазол.

Дані з фармакокінетики препарату у пацієнтів з вираженою дисфункцією ШКТ, яка може привести до зниження концентрації позаконазол в крові (наприклад, при вираженій діареї або блювоті), обмежені. Таких пацієнтів слід ретельно спостерігати для своєчасного виявлення можливої активізації грибкової інфекції.

РИБАВІРИН

Хімічна назва

1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід

Механізм фармакологічної дії.

Фармакодинаміка.

Рибавірин – синтетичний аналог нуклеозидів [55] із широким спектром противірусної активності проти ДНК- та РНК-вірусів. Ефективний відносно ДНК-вірусів: простого герпесу типу 1 та 2, вітряної віспи, гепатиту В, цитомегаловірусів і аденовірусів. Чутливими РНК-вірусами до Рибавірину є віруси імунодефіциту людини, гепатиту А та С, грипу А, кору, паротиту, вірус Коксаки, рино віруси, рота віруси і віруси гарячки Ласа та Денге.

Механізм дії.

Рибавірин блокує вірусну відповідь за допомогою різних механізмів. [56] Найважливіше, що пояснює та обумовлює широкий механізм його спектра дії, є гальмування покриву вірусної матричної РНК (mRNA) та блокування передачі генетичної інформації. Ця реакція присутня у відповіді більшості вірусів.

Механізм дії також пов'язаний зі структурною схожістю Рибавірину до природного нуклеозиду гуанозину. Після фосфорилювання в Рибавірин трифосфат, найактивнішу біологічну форму, молекула може впливати на вірусні ферменти, пов'язані з синтезом білків (РНК-полімер аза та ін.). Тому він має широкий спектр віростатичної активності (як на вірус ДНК, так і на вірус РНК та ретровірус).

Рибавірин пригнічує ДНК-полімер азу вірусу герпесу, РНК-полімер азу вірусу інфлюєнца і Morbillivirus, а також ретротранскриптазу ретровірусу. Він також інгібує повторний поділ вірусу, не заподіюючи шкоди функції клітин, та володіє вираженою активністю проти синтиціального респіраторного вірусу.

Механізм дії Рибавіріну у комбінації з інтерфероном альфа-2b проти вірусу гепатиту С (HCV) не відомий.

Результати клінічних досліджень [57] показали, що моно терапія Рибавірином не впливає на елімінацію вірусу гепатиту (РНК HCV) або на покращання гістології печінки після 6 - 12 місяців лікування та протягом наступних 6 місяців спостереження. Комбінована терапія Рибавірином та інтерфероном альфа виявила ефективність та безпечність у лікуванні хворих на хронічний гепатит С із синергічним терапевтичним ефектом.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Рибавірин швидко, але не повністю всмоктується при пероральному прийомі. При прийомі внутрішньо разової дози максимум терапевтичних концентрацій досягається між 1-ю і 2-ю годинами після застосування.

Біодоступність. Приблизно 45-65 % їжі збільшує оральну біодоступність (до 70 % відносна біодоступність (AUC, мкг x год/мл) і середня максимальна концентрація в плазмі (C_{max} , мг/мл) після прийому жирної їжі).

Об'єм розподілу. Приблизно 5000 л.

Отримані концентрації в сироватці перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для чутливих вірусів.

Період напіврозпаду. Початкова середня тривалість життя - 2 години, в той час як гранична середня тривалість життя Рибавіріну - 20 - 50 годин. Максимальна концентрація (T_{max} , години) однієї дози - 1,5 години.

Розподіл. Рибавірин широко розподіляється в організмі, головним чином накопи чується в кістякових м'язах і еритроцитах, хоча також накопи чується в нирках, надниркових залозах, селезінці та цереброспінальній рідині. Рибавірин не зв'язується з білками плазми.

Метаболізм. 60 % дози Рибавіріну метаболізує в печінці двома шляхами. Перший – шлях зворотного фосфорилювання, який дає місце 1,2,4-триазолу-3-карбоксаміду (активний метаболізм), другий – шлях розпаду

включає деривозилування та гідроліз амідів для утворення 1,2,4-триазолу-3-карбоксихільної кислоти. Печінковий метаболізм також є одним із важливих шляхів виведення.

Виведення. Трифазове: 53 % дози виводиться із сечею (як Рибавірин, так і його метаболіти). 15 % - із калом, 2 % - легеньми.

Спосіб застосування та дози.

Рибавірин приймають внутрішньо з їжею, щоденно у два прийоми (вранці та ввечері).

Дорослі.

Доза Рибавірину в комбінації з інтерфероном альфа-2b залежить від маси тіла: від 1000 мг до 1200 мг на добу. При генотипі 1 дозу розподіляють на 2 прийоми:

- маса тіла пацієнта менше 75 кг: 400 мг (2 капсули) вранці та 600 мг (3 капсули) ввечері;
- маса тіла пацієнта більше 75 кг: 600 мг (3 капсули) вранці та 600 мг (3 капсули) ввечері.

При генотипі 2 чи 3 добова доза становить 800 мг у два прийоми.

Тривалість лікування - від 24 до 48 тижнів.

Побічна дія.

Серйозним токсичним ефектом при лікуванні Рибавірином є гемолітична анемія. [58]

Іноді можуть спостерігатися інші побічні реакції: головний біль, біль у грудях, животі, загальне нездужання, втомлюваність, астенія, схуднення, анорексія, діарея, нудота, блювання, порушення сну (безсоння, сонливість), погіршення зору, анемія, лейкопенія, нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія; пов'язане з гемолізом незначне зростання рівня сечової кислоти та непрямого білірубіну.

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату. Вагітність. Період годування груддю. Гемоглобінопатії (у тому числі таласемія, серпоподібно

клітинна анемія). Хронічна ниркова недостатність (кліренс креатині ну менше 50 мл/хв). Тяжка депресія із суїцидальними намірами. Тяжкі порушення функції печінки, декомпенсований цироз, ауто імунний гепатит, захворювання щитовидної залози в анамнезі.

Передозування.

Про випадки передозування не повідомлялося.

Застосування у період вагітності або годування груддю протипоказане.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату у дітей вивчені не достатньо, тому препарат не слід призначати дітям віком до 18 років.

Особливості застосування.

Лікування рибавірином слід проводити під контролем лікаря. При тривалому застосуванні слід перевіряти стан периферичної крові. Перед початком лікування необхідно провести гематологічні дослідження, включаючи розгорнутий біохімічний аналіз. [59]

Анемія, пов'язана з Рибавірином, може спричинити порушення серцевої функції або погіршення симптомів судинної патології. Тому слід проводити постійний моніторинг пацієнтів з наявністю в анамнезі тяжкого серцево-судинного захворювання.

Рибавірин накопичується всередині клітин і виводиться з організму дуже повільно, тому сексуальні партнери повинні приймати ефективний протизаплідний засіб під час і протягом 7 місяців після закінчення лікування.

Застосування у людей літнього віку. Пацієнтам перед застосуванням Рибавірину необхідно контролювати функцію нирок.

Пацієнти з кліренсом креатині ну менше 50 мл/хв не повинні приймати Рибавірин. При збільшенні рівня креатині ну сироватки до 2 мг/дл введення Рибавірину та інтерферону альфа слід припинити.

Немає необхідності у корегуванні дози Рибавірину для пацієнтів із дисфункцією печінки.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні авто транспортом або роботі з іншими механізмами.

Особам, які під час лікування Рибавірином відчують втому, сонливість або дезорієнтацію, слід відмовитись від керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Прийом антацидних засобів знижує біодоступність Рибавірину.

Рибавірин [60] пригнічує фосфорилювання зидовудину та ставудину. Клінічна значимість цих даних остаточно не встановлена. Спостерігається синергізм Рибавірину з дидеоксиазиноном як інгібітором вірусу імунодефіциту людини.

У той же час не виявлена взаємодія нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази чи інгібіторів протеаз із Рибавірином.

Літературні джерела

1. Андреева Є.І., Зінченко В.А. Системні фунгіциди - інгібітори біосинтезу ергостерину. Журнал «АгроXXI», №4, 2002, с.14-15
2. Голишін Н. М. Фунгіциди. - М.: Колос, 1993. -319 с.: іл.
3. Белов Д.А. Хімічні методи та засоби захисту рослин в лісовому господарстві й озелененні: Навчальний посібник для студентів. -М.: МГУЛ, 2003. - 128 с
4. Ганієв М.М., Недорезков В.Д. Хімічні засоби захисту рослин. - М.: Колос, 2006. - 248 с.
5. Попов С.Я. Основи хімічного захисту рослин. Попов С.Я., Дорожкіна Л.А., Калінін В.А. / Под ред. професора С.Я Попова. - М.: Арт-Ліон, 2003. - 208 с.
- 6.Тютєрев С.Л. Хімічні протруйники. Протруювання насіння зернових колосових культур. Москва: Журнал «Захист і карантин рослин», 2005. - с.106-109
- 7.Ефективний захист зернових культур від хвороб за допомогою препарату Альто 400 к.с. : Підсумки і перспективи застосування на полях Росії. Всеросійський НДІ фітопатології. М., 1996
8. Пятаков Д.А., Чернишев В.М. Високоенергетичні матеріали на основі азотовмісних гетероциклів: Навч. посібник/ НПП. – Новочеркаськ: Вид-во «НОК», 2013 – 84с.
9. Методи синтеза поліциклічних нітрамінов/ С.В. Сисолятин, Г.В. Сакович, В.Н. Сурмачьов// Успіхи хімії. – 2007. – Т.76, №1. – С.724-731.
10. Thiokol Corporation in the US, as reported by P. Braithwaite, S.Collignon, J.C. Hinshaw, G. Johnstone, R. Jones, V.A. Lyon, K. Poush and R.B. Wardle, inProc. International Symposium on Energetic Materials Technology, American Defense Preparedness Association (1994); Chem. Abstr., 1996, 125.
11. A.T. Nielsen, in Chemistry of Energetic Materials, Eds. G.A. Olah and D.R. Squire, Academic Press, San Diego, CA, Chapter 5, 95-124 (1991).

12. Cha R., Sobel J. D. Fluconazole for the treatment of candidiasis: 15 years experience// *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2004 Jun. – Vol. 2, № 3. – P. 357–366.
13. Goins A. R., Ascher D., Waecker N. et al. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for treatment of oral candidiasis in infants// *Pediatr Infect Dis J.* – 2002. – Vol. 21. – P. 1165–1167.
14. Triolo V., Gari-Toussaint M., Casagrande F. et al. Fluconazole therapy for *Candida albicans* urinary tract infections in infants// *Pediatr. Nephrol.* – 2002. – Vol. 17, № 7. – P. 550–553.
15. Waele J., Vogelaers D., Blot S. et al. Fungal Infections in Patients with Severe Acute Pancreatitis and the Use of Prophylactic Therapy// *Clin Infect Dis.* – 2003. – Vol. 37. – P. 208–213.
16. Edwards J.G., Inman W.H.W., Pearce G.L., Rawson N.S.B. Prescription-event monitoring of 10895 patients treated with alprazolam // *Br. J. Psychiatry.* 1991. Vol. 158. P. 387–392.
17. Elie R., Lamontagne Y. Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1984. Vol. 4. P. 125–129.
18. Enkelman R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder // *Psychopharmacology.* 1991. Vol. 105. P. 428–432.
19. Fleishaker J.C., Hulst L.K. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine // *Eur. J.* 1994. Vol. 46. P. 35–39.
20. Dunner D.L., Ishiki D., Avery D.H. et al. Effects of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: A controlled study // *J. Clin. Psychiatry.* 1986. Vol. 47. P. 458–460.
21. Fidel P. J. Jr, Sobel J. D. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9; 35-48.
22. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol* 1999; 17: 410–4.
23. McKnight JA (May 2003). "Principles of chemotherapy". *Clinical*

Techniques in Small Animal Practice 18 (2): 67–72.

24. Issels, R. (1999). "Hyperthermia Combined with Chemotherapy – Biological Rationale, Clinical Application, and Treatment Results". *Onkologie* 22 (5): 374–381.

25. Sievers EL, Linenberger M (Nov 2001). "Mylotarg: antibody-targeted chemotherapy comes of age". *Current Opinion in Oncology* 13 (6): 522–7.

26. Morotti M, Valenzano Menada M, Venturini PL, Mammoliti S, Ferrero S (Apr 2012). "Pemetrexed disodium in ovarian cancer treatment". *Expert Opinion on Investigational Drugs* 21 (4): 437–49.

27. Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, Van Dam FS (Jun 2004). "Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop". *Journal of Clinical Oncology* 22 (11): 2233–9.

28. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C (2009). "Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis". *Lancet* 373 (9665): 746–58.

29. Weber MM, Emrich HM (1988). "Current and Historical Concepts of Opiate Treatment in Psychiatric Disorders". *International Clinical Psychopharmacology* 3 (3): 255–66.

30. Haddad PM, Dursun SM (January 2008). "Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management". *Hum Psychopharmacol* 23 (Suppl 1): 15–26.

31. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA (October 2008). "Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective". *Curr. Drug Metab.* 9 (8): 827–44.

32. Authier, N.; Balayssac, D.; Sautereau, M.; Zangarelli, A.; Courty, P.; Somogyi, AA.; Vennat, B.; Llorca, PM.; Eschaliier, A. (Nov 2009). "Benzodiazepine dependence: focus on withdrawal syndrome". *Ann Pharm Fr* 67 (6): 408–13.

33. Griffiths RR, Johnson MW (2005). "Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds". *J Clin Psychiatry.* 66 Suppl 9: 31–41.

34. Bayer, A.J.; Bayer EM; Pathy MSJ; Stoker MJ. (1986). "A Double-Blind Controlled Study of Chlormethiazole and Triazolam in the Elderly.". *Acta Psychiatrica Scandinavica* 73 (suppl 329): 104–111.
35. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial Candiduria: A Review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1602–7.
36. Fischer JF, Chew WH, Shadomy S et al. Urinary tract infections due to *Candida albicans*. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 1107–18.
37. Vazquez J. A., Sobel JD, Demitriou R, Vaishampayan J, Lynch M, Zervos M. J. Karyotyping of *Candida Albicans* isolates obtained longitudinally in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Infect Dis* 1994;170:1566-9.
38. Graybill JR. Fluconazole efficacy in animal models of mycotic diseases. *Recent Trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. RA Fromtling (Ed.). JR Prous: Barcelona 1987:113-24.
39. Herbrecht R, Denning D, Patterson T, Bennett J, Greene R, Oestmann J, Kern W, Marr K, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin R, Wingard J, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar P, Hodges M, Schlamm H, Troke P, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group (Aug 8, 2002). "Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis". *N Engl J Med* 347 (6): 408–15.
40. Patterson T, Boucher H, Herbrecht R, Denning D, Lortholary O, Ribaud P, Rubin R, Wingard J, DePauw B, Schlamm H, Troke P, Bennett J (Nov 15, 2005). "Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome". *Clin Infect Dis* 41 (10): 1448–52.
41. Kullberg B, Sobel J, Ruhnke M, Pappas P, Viscoli C, Rex J, Cleary J, Rubinstein E, Church L, Brown J, Schlamm H, Oborska I, Hilton F, Hodges M (22 Oct 2005-28). "Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial". *Lancet* 366 (9495): 1435–42.

42. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, Hodges M, Troke P, Romero A (Nov 1, 2001). "A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients". *Clin Infect Dis* 33 (9): 1447–54.

43. Walsh T, Pappas P, Winston D, Lazarus H, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdière M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (Jan 24, 2002). "Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever". *N Engl J Med* 346 (4): 225–34.

44. Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani S, Ambrose P, Andes D (April 2006). "Voriconazole therapeutic drug monitoring". *Antimicrob Agents Chemother* 50 (4): 1570–2.

45. Epaulard O, Saint-Raymond C, Villier C, Charles J, Roch N, Beani JC, Leccia MT (Sep 2010). "Multiple aggressive squamous cell carcinomas associated with prolonged voriconazole therapy in four immunocompromised patients". *Clin Microbiol Infect* 16 (9): 1362–1364.

46. Gilbert DN, Moellering, RC, Eliopoulos GM, Sande MA (2006). *The Sanford Guide to antimicrobial therapy*.

47. Rudin CM, Brahmer JR, Juergens RA, Hann CL, Ettinger DS, Sebree R, Smith R, Aftab BT, Huang P, Liu JO (May 2013). "Phase 2 study of pemetrexed and itraconazole as second-line therapy for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer". *Journal of Thoracic Oncology* 8 (5): 619–623.

48. Barone JA, Koh JG, Bierman RH, Colaizzi JL, Swanson KA, Gaffar MC, Moskovitz BL, Mechlinski W, Van de Velde V (1993). "Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers". *Antimicrob. Agents Chemother.* 37 (4): 778–84.

49. Schiller DS, Fung HB (September 2007). "Posaconazole: an extended-

spectrum triazole antifungal agent". *Clin Ther* 29 (9): 1862–86.

50. Rachwalski EJ, Wieczorkiewicz JT, Scheetz MH (October 2008). "Posaconazole: an oral triazole with an extended spectrum of activity". *Ann Pharmacother* 42 (10): 1429–38.

51. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2006.

52. Li X, Brown N, Chau AS et al. (January 2004). "Changes in susceptibility to posaconazole in clinical isolates of *Candida albicans*". *J. Antimicrob. Chemother.* 53 (1): 74–80.

53. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF et al. (January 2007). "Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial". *Clin. Infect. Dis.* 44 (1): 2–12.

54. Cornely O, Maertens J, Winston D, Perfect J, Ullmann A, Walsh T, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh Y, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D (2007). "Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia". *N Engl J Med* 356 (4): 348–59.

55. Paeshuyse, J; Dallmeier, K; Neyts, J (December 2011). "Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action.". *Current Opinion in Virology* 1 (6): 590–8.

56. Flori, N; Funakoshi, N; Duny, Y; Valats, JC; Bismuth, M; Christophorou, D; Daurès, JP; Blanc, P (March 2013). "Pegylated interferon- α 2a and ribavirin versus pegylated interferon- α 2b and ribavirin in chronic hepatitis C : a meta-analysis.". *Drugs* 73 (3): 263–77.

57. Zeuzem, S; Poordad, F (July 2010). "Pegylated-interferon plus ribavirin therapy in the treatment of CHC: individualization of treatment duration according to on-treatment virologic response.". *Current Medical Research and Opinion* 26 (7): 1733–43.

58. Zhu, Q; Li, N; Han, Q; Zhang, P; Yang, C; Zeng, X; Chen, Y; Lv, Y; Liu,

X; Liu, Z (June 2013). "Statin therapy improves response to interferon alfa and ribavirin in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis". *Antiviral Research* 98 (3): 373–9.

59. Soares-Weiser, K; Thomas, S; Thomson, G; Garner, P (13 July 2010). "Ribavirin for Crimean-Congo hemorrhagic fever: systematic review and meta-analysis." (PDF). *BMC Infectious Diseases* 10: 207.

60. Ventre, K; Randolph, AG (24 January 2007). "Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children". *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (1).