



Характеристика 1,2,4-тріазолвмісних препаратів, зареєстрованих на вітчизняному ринку лікарських засобів, ветеринарних препаратів та інших секторах господарства України

М. В. Оглобліна ^{ID}1,A,C,F, І. В. Бушуєва ^{ID}2,B,D, В. В. Парченко ^{ID}2,E,F

¹Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна, ²Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Сучасний ринок лікарських препаратів України має динаміку постійного розвитку. Динаміка фармацевтичного ринку повністю залежить від добробуту населення. Сучасні особливості, як-от карантинні обмеження, спричинили низку деформацій у споживанні лікарських засобів.

Так, після введення в дію карантину в березні 2020 року частину населення охопили панічні настрої, що змусили робити запаси життєво важливих товарів. У цей час спостерігали істотне збільшення обсягів продажу лікарських засобів, зокрема противірусної, антисептичної та дезінфекційної активності. Динаміка залишків лікарських засобів на полицях досягла +50 %. Але надалі визначили різкий спад споживання в період червень – жовтень 2020 року й у квітні 2021 року у зв'язку з повноцінною дією карантинних обмежень і в березні – квітні 2022 року через запровадження воєнного стану в Україні. Нині темпи закупівель і залишків лікарських засобів на полицях аптек перевищують темпи зростання їх продажу.

Мета роботи – здійснення дослідження та надання характеристики асортименту національного ринку вітчизняних 1,2,4-тріазолвмісних препаратів.

Матеріали та методи. У роботі використали такі методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали відомості фахової літератури щодо реєстрації вітчизняних 1,2,4-тріазолвмісних препаратів в Україні.

Результати. Здійснили пошук, аналіз, а також навели характеристику та узагальнення інформації щодо вітчизняних лікарських препаратів – похідних 1,2,4-тріазолів. У результаті вивчення доступних джерел фахової інформації та здійснення наукового пошуку встановили: ринок України помірно насичений 1,2,4-тріазолвмісними препаратами вітчизняного виробництва. Препарати мають доволі широке коло застосування в медицині, різний механізм дії, належать до різних фармакотерапевтичних груп, а також їх використовують у ветеринарній практиці й агропромислому господарстві.

Висновки. Опрацювання, аналіз, систематизація, зіставлення та узагальнення сучасних джерел інформації свідчать про досить високі показники біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу, широкий спектр застосування, помірне насичення національного ринку 1,2,4-тріазолвмісними препаратами.

Ключові слова: вітчизняний ринок, препарат, характеристика препаратів – похідних 1,2,4-тріазолу.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 215–222

Analysis of the domestic market of 1,2,4-triazole-containing drugs

M. V. Ohloblina, I. V. Bushuieva, V. V. Parchenko

The modern market of medicines in Ukraine has the dynamics of constant development. At the same time, the dynamics of the pharmaceutical market depend entirely on the welfare of the population. Current features of quarantine restrictions have caused a number of distortions in drug consumption. Thus, after the introduction of quarantine in March 2020, part of the population panicked, which forced them to stockpile vital goods. At this time, there was a significant increase in sales of drugs, including antiviral, antiseptic, and disinfectant activity. The dynamics of drug balances on the shelves reached +50 %. However, there was a sharp decline in consumption between June-October 2020 and April 2021 due to the full effect of quarantine restrictions and March-April 2022 due to martial law in Ukraine. Today, the rate of purchases and balances of medicines on the shelves of pharmacies exceeds the rate of growth of their sales.

The aim of the work is to conduct research and provide a description of the range of the national market of domestic 1,2,4-triazole-containing drugs.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259045>

UDC 339.13.021:[615.31:547.79](477)
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.259045](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259045)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 215–222

Key words: domestic market, drug, characteristics of drugs – 1,2,4-triazole derivatives.

*E-mail: valery999@ukr.net

Received: 13.05.2022 // Revised: 31.05.2022 // Accepted: 08.06.2022

Materials and methods. The following methods were used in the work: analytical, information retrieval, descriptive, and generalization. The materials of the research were literature sources that contain information on the registration of domestic 1,2,4-triazole-containing drugs in Ukraine at present.

Results. The search, analysis, characterization, and generalization of domestic drugs – derivatives of 1,2,4-triazoles were carried out. It was established that the Ukrainian market was moderately saturated with 1,2,4-triazole-containing drugs of domestic production based on the study of available information and scientific research. The drugs have a fairly wide range of applications in medicine, have different mechanisms of action, belong to different pharmacotherapeutic groups, and were used in veterinary practice and the agro-industrial economy.

Conclusions. Elaboration, analysis, systematization, comparison, and generalization of modern sources of information indicated a fairly high biological activity of 1,2,4-triazole derivatives, a wide range of applications, and moderate saturation of the national market with 1,2,4-triazole-containing drugs.

Key words: domestic market, drug, characteristics of drugs – 1,2,4-triazole derivatives.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 215–222

Сучасний ринок лікарських препаратів України має динаміку постійного розвитку. Динаміка фармацевтичного ринку повністю залежить від добробуту населення. Сучасні особливості, як-от карантинні обмеження, спричинили низку деформацій у споживанні лікарських засобів. Так, після введення в дію карантину в березні 2020 року частину населення охопили панічні настрої, що змусили робити запаси життєво важливих товарів. У цей час спостерігали істотне збільшення обсягів продажу лікарських засобів, зокрема противірусної, антисептичної та дезінфекційної активності. Динаміка залишків лікарських засобів на полицях досягала +50 %. Але надалі визначали різкий спад споживання в період червень – жовтень 2020 року й у квітні 2021 року у зв'язку з повноцінною дією карантинних обмежень і в березні – квітні 2022 року через запровадження воєнного стану в Україні. Нині темпи закупівель і залишків лікарських засобів на полицях аптек перевищують темпи зростання їх продажу. Заводи-продуценти, зважаючи на обставини, що склалися, переглядають маркетингові плани та корегують формат збутової діяльності підприємств.

Мета роботи

Здійснення дослідження та надання характеристики асортименту національного ринку вітчизняних 1,2,4-тріазольмісних препаратів.

Матеріали і методи дослідження

У роботі використали такі методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали відомості фахової літератури щодо реєстрації вітчизняних 1,2,4-тріазольмісних препаратів в Україні.

Результати

Зважаючи на обмеження доступу до поповнення асортименту імпорту та зупинення виробництва деякими вітчизняними заводами-виробниками, дослідили асортимент вітчизняного ринку 1,2,4-тріазольмісних препаратів.

Ризатриптан (ризоптан) – протимігренозний лікарський засіб, агоніст 1B/1D-рецепторів 5-гідрокситриптамину (5-НТ1B/1D-рецепторів) за селективним механізмом дії. Діюча речовина – N, N-диметил-5-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл-

метил)-1H-індол-3-етанамін. Поглиблені дослідження щодо патофізіології мігрени дали підстави для розроблення і впровадження триптанів – селективних агоністів рецепторів серотоніну (5-гідрокситриптамину – 5-НТ), що активують 5-НТ1B/1D-рецептори. У сучасній фармакотерапії мігрени використання триптанів має перевагу завдяки їхній фармакологічній селективності, підтвердженій ефективності та безпеці [1]. Діюча речовина ризатриптану доволі швидко і майже повністю ($\approx 90\%$) всмоктується в шлунково-кишковому тракці після перорального застосування у формі таблеток, має абсолютну біодоступність 47 % внаслідок помірного метаболізму [2]. Середній час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (t_{\max}) після одноразового приймання таблетки 10 мг у здорових добровольців становить 1,0–1,5 години [2–5]. Ризатриптан має відносно короткий період напіврозпаду – близько 2,0–2,5 години [2,4]. Фармакокінетичні дослідження на здорових чоловіках не показали накопичення препарату після введення кількох доз ризатриптану 10 мг (по 3 дози кожні 2 години протягом 4 днів поспіль) [4]. Капсули ризатриптан мають аналогічний до таблеток фармакокінетичний профіль, але нижчу швидкість абсорбції (середня t_{\max} – 1,6–2,5 години) [6]. Діюча речовина препарату метаболізується здебільшого за участі моноаміноксидази А [2]. Кліренс ризатриптану в чоловіків майже на 25 % вищий, ніж у жінок (1042 мл/хв і 821 мл/хв) відповідно.

Вориконазол (візеалот, віфенд, ворозол) – сучасний протигрибковий засіб системного застосування [7]. Діюча речовина належить до похідних 1,2,4-тріазолу – (R-(R*,S*))-альфа-(2,4-дифлюорфеніл)-5-флюоро-бета-метил-альфа-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-4-піримідинетанол. Первинний механізм дії цієї речовини зумовлений пригніченням реакції деметилування 14 α -ланостеролу, опосередкованої грибовим цитохромом P450, який є головною ланкою процесу біологічного синтезу ергостеролу грибів [8]. Наступне накопичення 14 α -метил-стеролу поступово впливає на втрату ергостеролу мембранами грибових клітин, що і спричиняє протигрибкову дію вориконазолу. Показано, що вориконазол є більш селективним до грибових ферментів цитохрому P450, ніж до ферментних систем цитохрому P450 у різних ссавців [9]. Діюча речовина препарату *in vitro* характеризується високою протигрибковою активністю проти широкого спектра видів *Candida* (включаючи резистентний до флуконазолу вид *C. krusei* і резис-

тентні штами *C. glabrata*, *C. albicans*) та фунгіцидною дією проти всіх досліджених видів *Aspergillus* [10]. Вориконазол *in vitro* виявляє також фунгіцидну активність проти нових патогенних грибків, включаючи такі види, як *Scedosporium* або *Fusarium*; їхня чутливість до наявних протигрибкових засобів обмежена [8].

Апрепітант (еменд) – протиблювотний засіб, селективний високоафінний антагоніст рецепторів нейрокініну-1 (NK1) субстанції Р. Діюча речовина – 5-(((2R,3S)-2-((1R)-1-(3,5-біс(трифлуорометил)феніл)етокси)-3-(4-флуорофеніл)-4-морфолініл)метил)-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-тріазол-3-он. Антагоністи NK1-рецепторів запобігають розвитку блювоти, що спричинена хіміотерапевтичними препаратами (як-от цисплатином) внаслідок центрального механізму дії [11,12]. Діюча речовина препарату доволі легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр і зв'язується з NK1-рецепторами головного мозку, діючи при цьому на центральну нервову систему досить тривалий час. Апрепітант інгібує і гостру, й відстрочену фази блювання, викликані цисплатином, а також посилює протиблювотну дію ондансетрону та дексаметазону [12]. Після приймання внутрішньо C_{max} у плазмі крові досягається майже через 4 години. Біодоступність препарату становить 60–65 %. Одночасне приймання їжі не має значущого впливу на біодоступність апрепітанту. Фармакокінетика апрепітанту в діапазоні клінічних доз є нелінійною. Зв'язування з білками плазми – понад 95 %. Апрепітант, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, зазнає інтенсивного метаболізму в печінці внаслідок окиснення в морфоліновому кільці та його бічних ланцюгах передусім під дією CYP 3A4, тільки невелика частина препарату метаболізується за участі CYP1A2 і CYP 2C19 (CYP 2D6, CYP 2C9 або CYP 2) [13].

Рибавірин – сучасний синтетичний аналог нуклеозидів, активний *in vitro* щодо деяких РНК- і ДНК-вірусів [14]. Діюча речовина належить до похідних карбоксамідів – 1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід. Дослідники повідомляють, що механізм, завдяки якому рибавірин у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b впливає на вірус гепатиту С, не відомий [15]. Зауважимо, що монотерапія рибавірином при хронічному гепатиті С не призводить до елімінації вірусу (РНК-вірусу гепатиту С) або поліпшення гістологічної картини печінки після 6–12 місяців лікування та протягом 6 місяців наступного лікування та спостереження [15]. Проте терапія з застосуванням комбінації рибавірину з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b під час клінічних досліджень призвела до підвищення рівня відповіді на лікування порівняно з монотерапією пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b [16]. Автор вивчили можливість перенесення рибавірину неплазмозивним шляхом завдяки еритроцитам. Показано також, що транспортування відбувається за участі зрівноважувального нуклеозидного переносника типу es [17].

Естазолам – сучасний ефективний снодійний лікарський препарат, що має седативну активність. Діюча речовина належить до похідних бензодіазепіну – 8-хлор-6-феніл-4H-

тріазол (4,3-а)-[1,4]бензодіазепін [18]. Активність препарату зумовлена дією на багато структур центральної нервової системи. Механізм фармакологічної активності тісно пов'язаний із гальмівним ендogenous нейромедіатором, γ -аміномасляною кислотою (ГАМК) і рецептором [18]. Естазолам, як і всі бензодіазепіни, посилює гальмівний вплив ГАМК-ергічних нейронів кори головного мозку, гіпокампа, мозочка, стовбура й інших структур центральної нервової системи. Клінічна дія препарату характеризується снодійним і менш вираженим анкісіолітичним ефектом. Естазолам має незначний протисудомний ефект, помірно розслаблює скелетні м'язи [18].

Тріазолам (альпрозолам) – снодійний засіб бензодіазепінової структури, має також анкісіолітичну, седативну, протисудомну й центральну міорелаксуючу дію [19]. Діюча речовина – 8-хлоро-6-(2-хлорофеніл)-1-метил-4H-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1,4]бензодіазепін. Підсилює інгібуючу дію ГАМК (медіатор пре- та постсинаптичного гальмування в усіх відділах центральної нервової системи) на передачу нервових імпульсів [19].

Фармакологічний ефект зумовлений стимулювальною дією на бензодіазепінові рецептори, розташовані в алостеричному центрі постсинаптичних ГАМК-рецепторів висхідної активуючої ретикулярної формації стовбура мозку та вставних нейронів бічних рогів спинного мозку, зменшуючи збудливість підкіркових структур головного мозку (лімбічна система, таламус, гіпоталамус) [19]. Анкісіолітична дія спричинена впливом на мигдалеподібний комплекс лімбічної системи та виявляється зменшенням емоційного напруження, полегшенням тривоги, страху, занепокоєння. Седативний ефект формується під впливом препарату на ретикулярну формацію стовбура головного мозку та неспецифічні ядра таламуса, виявляється як зменшення симптоматики невротичного походження (тривоги, страху). Основний механізм снодійної дії полягає у пригніченні клітин ретикулярної формації стовбура головного мозку. Препарат зменшує вплив емоційних, вегетативних і моторних подразників, що порушують механізм засинання [19], збільшує тривалість сну, вкорочує період засинання та зменшує кількість нічних пробуджень. Протисудомна дія реалізується шляхом посилення пресинаптичного гальмування. Пригнічується поширення епілептогенної активності, але не знімається збуджений стан вогнища. Центральна міорелаксуюча дія зумовлена гальмуванням полісинаптичних спінальних аферентних гальмівних шляхів. Можливе також пряме гальмування рухових нервів і функції м'язів. У терапевтичних дозах не пригнічує серцево-судинну та дихальну системи [19].

Летрозол належить до нестероїдних інгібіторів ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену), протипухлинний препарат. Діюча речовина – 4,4'-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)ен)добензонітріл. Відомо, що інколи ріст пухлинної тканини залежить від наявності естрогенів [20]. Зменшення впливу естрогенів шляхом усунення їхнього стимулювального впливу – передумова пригнічення росту пухлини. Ароматази безпосередньо впливають на утворення естрогенів у жінок у постменопаузі. Відбувається процес перетворення

андрогенів, що синтезуються у надниркових залозах, на естрон (E1) та естрадіол (E2). Отже, пригнічуючи фермент ароматазу, можна досягти зменшення біосинтезу естрогенів у периферичних тканинах і в пухлинній тканині [21].

Діюча речовина летрозолу пригнічує ароматазу шляхом конкурентного зв'язування з гемом цитохрому P450, що призводить до зниження біосинтезу естрогенів у всіх тканинах. У здорових жінок у постменопаузі одноразова доза летрозолу, що становить 0,1 мг, 0,5 мг і 2,5 мг, знижує рівень естрогену та естрадіолу в сироватці крові (порівняно з початковим рівнем) на 75–78 % і на 78 % відповідно. Максимальне зниження спостерігають через 48–78 годин [22]. У жінок із поширеною формою раку молочної залози у постменопаузі щоденне застосування летрозолу в дозі від 0,1 мг до 5,0 мг знижує рівень естрадіолу, естрогену та естрогену сульфату в плазмі крові на 75–95 % від початкового рівня. При застосуванні препарату в дозі 0,5 мг і більше у багатьох випадках концентрації естрогену та естрогену сульфату стають меншими за межу чутливості методу, що використовують для визначення гормонів. Отже, за допомогою цих доз препарату досягають вираженішого пригнічення синтезу естрогенів.

Анастрозол – препарат для лікування поширеного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузальному періоді [23]. Діюча речовина – $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -тетраметил-5-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-m-бензендіацетонітрил. У жінок у постменопаузальний період естрогени утворюються здебільшого шляхом перетворення з андростендіону за участю ферменту ароматази в жировій тканині, м'язах і печінці. Зниження під впливом анастрозолу рівня циркулюючого естрадіолу виявляє терапевтичну дію в жінок у постменопаузальному періоді, які хворі на рак молочної залози. Анастрозол у добовій дозі 1 мг знижує рівень естрадіолу на 80 %, у добовій дозі до 10 мг не впливає на секрецію гідрокортизону й альдостерону. Препарат не має гестагенної, андрогенної та естрогенної активності [24], швидко всмоктується у травному тракті. Зв'язування анастрозолу з білками плазми становить 40 %. Після 7-денного приймання анастрозолу досягають 90–95 % рівноважної концентрації. Виводиться передусім із сечею як метаболіти та в незміненому стані (менше ніж 10 % дози) протягом 72 годин.

Ітраконазол (інтракон, інтронгар, орунгал, спорагал) – синтетичний протигрибковий засіб, активний щодо широкого спектра збудників. Це рацемічна суміш чотирьох діастереоізомерів (1:1:1:1) (дві енантіомерні пари), кожна з яких має три хіральні центри, (\pm)-1-сек-бутил-4-[p-4-[p-[(2R*,4S*)-2-(2,4-дихлорофеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]- Δ^2 -1,2,4-тріазолін-5-он. Механізм дії ітраконазолу пов'язаний з інгібуванням синтезу ергостеролу – важливого компонента клітинної мембрани грибів. До ітраконазолу чутливі *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*, *Candida spp.* (включаючи *C. albicans*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis* і деякі інші

мікроорганізми [25]. Клінічний ефект, що досягається під час застосування ітраконазолу, повністю виявляється через 2–4 тижні після припинення терапії в разі мікозів шкіри, через 6–9 місяців після припинення лікування при оніхомікозі [26]. Ітраконазол розподіляється в різних тканинах організму, концентрація в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці, скелетних м'язах у 2–3 рази перевищує таку в плазмі крові. Концентрація ітраконазолу у тканинах, що містять кератин, особливо у шкірі, вчетверо перевищує таку в плазмі крові. Терапевтична концентрація ітраконазолу в шкірі зберігається протягом 2–4 тижнів після припинення 4-тижневого курсу лікування [27].

Флуконазол – протигрибковий засіб, який специфічно діє та блокує синтез грибкових стеролів. Діюча речовина – 2-(2,4-дифторфеніл)-1,3-біс(1H-1,2,4-тріазол-1-іл)-2-пропанол. Певним чином специфічно впливає на грибкові ферменти, залежні від цитохрому P450. Біологічно активний щодо різноманітних штамів *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum spp.* та *Trichophyton spp.* Діюча речовина флуконазолу активна щодо збудників ендемічних мікозів: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* [26]. Після перорального приймання добре всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 0,5–1,5 години після приймання внутрішньо. Період напіввиведення препарату становить 30 годин, що дає змогу застосовувати його 1 раз на добу під час курсу лікування, забезпечує терапевтичний ефект при вагінальному кандидозі після одноразового приймання [28]. Концентрація активної речовини в плазмі прямо пропорційна прийнятій дозі. З білками крові зв'язується 11–12 % флуконазолу. При щоденному одноразовому прийманні флуконазолу протягом 4–5 днів стабільна концентрація в плазмі досягається у 90 % пацієнтів. У разі введення в перший день лікування ударної (дворазової добової) дози цей ефект досягається до 2 дня лікування [29].

Посаконазол (ноксафіл) – потужний інгібітор ферменту ланостеролу 14 α -деметилази, що каталітично впливає на важливий етап біосинтезу ергостеролу. Діюча речовина має хімічну назву 4-(p-(4-(p-(((3R, 5R)-5-(2,4-дифлюорофеніл)тетрагідро-5-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил))-3-фурил)метокси)феніл)-1-піперазиніл)феніл)-1-((1S,2S)-1-етил-2-гідроксипропіл)-дельта-1,2,4-тріазолін-5-он. Це типовий представник азолів, тому має широкий спектр протигрибкової активності проти дріжджових і пліснявих грибів, включаючи гриби роду *Candida* (у тому числі штамів *C. albicans*, резистентних до флуконазолу, вориконазолу й ітраконазолу, *C. krusei* та *C. glabrata*, менше – *C. lusitanae*, менш чутливі до камфотерицину В), *Aspergillus* (у тому числі штами, резистентні до флуконазолу, вориконазолу, ітраконазолу) та проти грибів, які вважають нечутливими до азолів, як-от зигоміцети (наприклад, штами *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* і *Rhizomucor*). In vitro посаконазол чинив фунгіцидну дію проти штамів *Aspergillus*, диморфних грибів (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffeii* та *Coccidioides immitis*).

Авесстим – імуностимулювальний ветеринарний препарат. Діюча речовина – морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-

тріазол-3-ілтіо]ацетат, що належить до похідних тріазолу. В оптимальних дозах активізує окремі біохімічні процеси в клітинах, виявляє антиоксидантну, імуномодульвальну, протизапальну, гепатопротекторну та детоксикаційну дії, нормалізує обмін речовин. Препарат посилює специфічну імунну відповідь на введення вакцин, підвищує резистентність організму до хвороб вірусної етіології. Діюча речовина через 24 години після останнього застосування виводиться з організму, і в сироватці крові її не виявляють. Препарат призначають курчатам, ремонтному молодняку курей-несучок, індичатам, каченяткам, гусеняткам, перепелятам для поліпшення загальної резистентності організму, активізації специфічної імунної відповіді на введення вакцин, ослаблення поствакцинальних ускладнень, а також для неспецифічної профілактики вірусних хвороб і змішаних респіраторних захворювань [30].

Для посилення специфічної імунної відповіді препарат додають у питну воду для випоювання протягом 2 діб до та 2 діб після щеплення з розрахунку 0,025 мл препарату на 1 кг маси тіла на 1 добу.

Для посилення загальної резистентності організму молодняку та в разі виявлення ознак респіраторних захворювань препарат застосовують аерозольно з допомогою генераторів холодного туману з розрахунку 1–2 мл препарату на 1 м³ приміщення з експозицією 40 хвилин, щодоби протягом 3–5 діб.

Трифюзол-НЕО – імуномодульвальний ветеринарний препарат. Діюча речовина, що запатентована в Україні, належить до водорозчинних похідних 1,2,4-тріазолу – піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат [31,32]. Механізм дії активної субстанції полягає в активізації біохімічних процесів у клітинах тканин. Препарат має антиоксидантну, імуномодульвальну, протизапальну, гепатопротекторну та детоксикаційну дії, нормалізує обмін речовин, посилює специфічну імунну відповідь на введення вакцин, підвищує резистентність організму до хвороб вірусної етіології, сприяє відновленню показників специфічної та неспецифічної резистентності, підвищенню вмісту Т-клітин, В-лімфоцитів крові [31]. Діюча речовина через 24 години після останнього застосування виводиться з організму, її не виявляють у сироватці крові. Застосовують у комплексному лікуванні собак, котів при гнійно-запальних захворюваннях (ранах, абсцесах тощо) для пришвидшення репаративних процесів, одужання тварин, активізації факторів природного захисту організму [32].

Ветмікодерм – ветеринарний нестероїдний засіб, діюча речовина якого запатентована в Україні та Польщі, належить до похідних 1,2,4-тріазолу – 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-метил)морфолін [33]. Протигрибкова дія спричинена порушенням цілісності мембрани клітини гриба, 1,2,4-тріазолі порушують синтез ергостеролу – основного структурного компонента клітинної мембрани грибів. Ефект пов'язаний з інгібуванням цитохром Р450-залежних ферментів, зокрема 14- α -деметилази (стерол-14-деметилази), що каталізує реакцію перетворення ланостеролу в ергостерол. Це призводить до порушення синтезу ергостеролу клітинної мембрани грибів [34]. Бактеріостатична активність 4-((5-(де-

цилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-метил)морфоліну полягає в порушенні нормального перебігу біохімічних процесів у збудників внаслідок гальмування активності окремих ферментних систем. При цьому створюються несприятливі умови для розвитку та розмноження мікроорганізмів. Бактерицидна дія 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-метил)морфоліну спричиняє необоротні зміни в протоплазмі клітини (денатурацію білків), зумовлюючи швидку загибель мікробів.

Фортіс Комбі – сучасне ефективне добриво. Діюча речовина – моноетаноламоній 2-[5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат, запатентована в Україні. Використовують у сільському господарстві та в приватному секторі шляхом обробки насіння, прикореневого та позакореневого підживлення в період вегетації на культурах [34]. Характеризується стимульовальними властивостями, забезпечує прискорення проростання насіння, покращує укорінення саджанців, збільшує схожість і знижує негативний вплив несприятливих зовнішніх факторів, як-от похолодання чи посуха. Крім того, позитивно впливає на стан кореневої системи, зокрема корневих волосків, що відповідають за поглинання поживних речовин із води та ґрунту. Завдяки внесенню цього добрива істотно підвищується імунітет рослин, і це дуже важливо в Україні у зв'язку з нестабільними погодними умовами, оскільки при різких перепадах температури імунітет знижується, і рослини легко піддаються різним захворюванням.

Висновки

Опрацювання, аналіз, систематизація, зіставлення та узагальнення сучасних джерел інформації свідчать про досить високі показники біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу, широкий спектр застосування, помірне насичення національного ринку 1,2,4-тріазолвмісними препаратами.

Перспективи подальших досліджень. Результати роботи дали змогу спланувати наступні дослідження щодо аналізу сучасного вітчизняного ринку за насиченістю закордонними 1,2,4-тріазолвмісними препаратами.

Фінансування

Робота здійснюється в рамках ініціативної НДР Медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв.

Подяка

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість проводити і публікувати свої дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Оглобліна М. В., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна.
ORCID ID: [0000-0001-5696-3621](https://orcid.org/0000-0001-5696-3621)

Бушуева І. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5336-3900](https://orcid.org/0000-0002-5336-3900)

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2283-1695](https://orcid.org/0000-0002-2283-1695)

Information about authors:

Ohloblina M. V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine.

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko V. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Natural Disciplines for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Goadsby P. J., Lipton R. B., Ferrari M. D. Migraine—current understanding and treatment. *The New England journal of medicine*. 2002. Vol. 346, Iss. 4. P. 257-270. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010917>
- [2] Disposition and pharmacokinetics of the antimigraine drug, rizatriptan, in humans / K. P. Vyas, R. A. Halpin, L. A. Geer et al. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2000. Vol. 28, Iss. 1. P. 89-95.
- [3] Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT_{1D} agonist / D. G. Sciberras, W. J. Polvino, B. J. Gertz et al. *British journal of clinical pharmacology*. 1997. Vol. 43, Iss. 1. P. 49-54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1997.tb00032.x>
- [4] Rizatriptan, a novel 5-HT_{1B/1D} agonist for migraine: single- and multiple-dose tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects / M. R. Goldberg, Y. Lee, K. P. Vyas et al. *Journal of clinical pharmacology*. 2000. Vol. 40, Iss. 1. P. 74-83. <https://doi.org/10.1177/00912700022008595>
- [5] Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials / M. D. Ferrari, P. J. Goadsby, K. I. Roon, R. B. Lipton. *Cephalalgia*. 2002. Vol. 22, Iss. 8. P. 633-658. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00404.x>
- [6] Maxalt® (rizatriptan benzoate tablets) and Maxalt-MLT® (rizatriptan benzoate orally disintegrating tablets) United States prescribing information. New Jersey, USA: Merck & Co, Inc, 2003.
- [7] Voriconazole: a new triazole antifungal agent / M. M. Pearson, P. D. Rogers, J. D. Cleary, S. W. Chapman. *The Annals of pharmacotherapy*. 2003. Vol. 37, Iss. 3. P. 420-432. <https://doi.org/10.1345/aph.1C261>
- [8] Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *Journal of clinical microbiology*. 1998. Vol. 36, Iss. 1. P. 198-202. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.1.198-202.1998>
- [9] Johnston D., Zhon X., Fukuoka T. Voriconazole is highly active against the 14α demethylase of *Candida krusei*. Proceedings of the 39th ICAAC, San Francisco, September 18, 1995. Abstr. 125.
- [10] Johnson E. M., Szekely A., Warnock D. W. In-vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998. Vol. 42, Iss. 6. P. 741-745. <https://doi.org/10.1093/jac/42.6.741>
- [11] Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: A randomized double-blind study / F. Roila, B. Ruggeri, E. Ballatori et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32, Iss. 2. P. 101-106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4547>
- [12] Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*. 2008. Vol. 14, Iss. 2. P. 85-93. <https://doi.org/10.1097/PP0.0b013e31816a0f07>
- [13] Di Maio M., Gallo C., Perrone F. Analisi congiunta degli studi di fase III con palonosetron nella prevenzione dell'emesi da chemioterapia moderatamente emetogena [Meta-analysis of phase III studies with palonosetron in the prevention of vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy]. *Tumori*. 2008. Vol. 94, Iss. 2. P. 14-22.
- [14] IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel et al. *Nature genetics*. 2009. Vol. 41, Iss. 10. P. 1100-1104. <https://doi.org/10.1038/ng.447>
- [15] Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A. J. Thompson et al. *Nature*. 2009. Vol. 461, Iss. 7262. P. 399-401. <https://doi.org/10.1038/nature08309>
- [16] Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study / A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes et al. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138, Iss. 4. P. 1338-1345. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.056>
- [17] Gonzalez S. A., Keeffe E. B. IL-28B As a Predictor of Sustained Virologic Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology & hepatology*. 2011. Vol. 7, Iss. 6. P. 366-373.
- [18] Taylor J. R., Vazquez C. M., Campbell K. M. Pharmacologic management of chronic insomnia. *Southern medical journal*. 2006. Vol. 99, Iss. 12. P. 1373-1377. <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000243131.25116.bd>
- [19] Комpendіум — лікарські препарати. URL : <http://compendium.com.ua>
- [20] Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels / J. Geisler, H. Helle, D. Ekse et al. *Clinical cancer research*. 2008. Vol. 14, Iss. 19. P. 6330-6335. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-5221>
- [21] Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial / I. Smith, D. Yardley, H. Burris et al. *Journal of clinical oncology*. 2017. Vol. 35, Iss. 10. P. 1041-1048. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2871>
- [22] Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031 / M. J. Ellis, V. J. Suman, J. Hoog et al. *Journal of clinical oncology*. 2011. Vol. 29, Iss. 17. P. 2342-2349. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6950>
- [23] Gupta A. K., Ryder J. E., Johnson, A. M. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *The British journal of dermatology*. 2004. Vol. 150, Iss. 3. P. 537-544. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05728.x>
- [24] Heikkilä H., Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland. *The British journal of dermatology*. 1995. Vol. 133, Iss. 5. P. 699-703. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb02741.x>
- [25] Workowski K. A., Bolan G. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*. 2015. Vol. 64, Iss. RR-03. P. 1-137.
- [26] Dharmik P. G., Gomashe A. V., Upadhyay V. G. Susceptibility pattern of various azoles against *Candida* species causing vulvovaginal candidiasis. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. 2013. Vol. 63, Iss. 2. P. 135-137. <https://doi.org/10.1007/s13224-012-0280-3>
- [27] Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing / M. A. Pfaller, D. J. Diekema, M. G. Rinaldi et al. *Journal of clinical microbiology*. 2005. Vol. 43, Iss. 12. P. 5848-5859. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.5848-5859.2005>
- [28] Застосування морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату для лікування і профілактики деяких захворювань / І. В. Бушуева, Л. І. Пархоменко, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 97-99.
- [29] Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-іонів : дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.02 / Запоріз. держ. мед. ун-т. Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. 360 с.
- [30] Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-іону, які містять ядро фурану : дис...

- канд. фармац. наук: 15.00.02 / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2006. 207 с.
- [31] Трифузол-НЕО [сайт]. URL : <http://trifuzol-neo.com/>
- [32] Chromatographic research of liniment, which active substance belongs to new derivatives of 1, 2, 4-triazole / V. P. Martynshyn, V. M. Hunchak, A. I. Yaroshenko et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10, Iss. 1. P. 806-811. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35871.61609>
- [33] Evaluation of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine / R. Shcherbyna, V. Parchenko, V. Martynshyn, V. Hunchak. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2018. Vol. 42, Iss. 1. P. 43-52. <https://doi.org/10.1501/Eczfak-0000000601>
- [34] Фортис Комби [сайт]. URL : <https://fortis-combi.com/>
- ### References
- [1] Goadsby, P. J., Lipton, R. B., & Ferrari, M. D. (2002). Migraine--current understanding and treatment. *The New England Journal of medicine*, 346(4), 257-270. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010917>
- [2] Vyas, K. P., Halpin, R. A., Geer, L. A., Ellis, J. D., Liu, L., Cheng, H., Chavez-Eng, C., Matuszewski, B. K., Varga, S. L., Guiblin, A. R., & Rogers, J. D. (2000). Disposition and pharmacokinetics of the antimigraine drug, rizatriptan, in humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 28(1), 89-95.
- [3] Sciberras, D. G., Polvino, W. J., Gertz, B. J., Cheng, H., Stepanavage, M., Wittreich, J., Olah, T., Edwards, M., & Mant, T. (1997). Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT_{1D} agonist. *British journal of clinical pharmacology*, 43(1), 49-54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1997.tb00032.x>
- [4] Goldberg, M. R., Lee, Y., Vyas, K. P., Slaughter, D. E., Panebianco, D., Ermlich, S. J., Shadle, C. R., Brucker, M. J., McLoughlin, D. A., & Olah, T. V. (2000). Rizatriptan, a novel 5-HT_{1B/1D} agonist for migraine: single- and multiple-dose tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects. *Journal of clinical pharmacology*, 40(1), 74-83. <https://doi.org/10.1177/00912700022008595>
- [5] Ferrari, M. D., Goadsby, P. J., Roon, K. I., & Lipton, R. B. (2002). Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 22(8), 633-658. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00404.x>
- [6] Merck & Co Inc. (2003) Maxalt® (rizatriptan benzoate tablets) and Maxalt-MLT® (rizatriptan benzoate orally disintegrating tablets): United States prescribing information. New Jersey, USA: Merck & Co, Inc.
- [7] Pearson, M. M., Rogers, P. D., Cleary, J. D., & Chapman, S. W. (2003). Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *The Annals of pharmacotherapy*, 37(3), 420-432. <https://doi.org/10.1345/aph.1C261>
- [8] Espinel-Ingroff, A. (1998). In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *Journal of clinical microbiology*, 36(1), 198-202. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.1.198-202.1998>
- [9] Johnston, D., Zhon, X., & Fukuoka, T. (1995). Voriconazole is highly active against the 14 α demethylase of *Candida krusei*. *Proceedings of the 39th ICAAC, San Francisco*.
- [10] Johnson, E. M., Szekely, A., & Warnock, D. W. (1998). In-vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 42(6), 741-745. <https://doi.org/10.1093/jac/42.6.741>
- [11] Roila, F., Ruggeri, B., Ballatori, E., Del Favero, A., & Tonato, M. (2014). Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: A randomized double-blind study. *Journal of Clinical Oncology*, 32(2), 101-106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4547>
- [12] Lohr, L. (2008). Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 14(2), 85-93. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31816a0f07>
- [13] Di Maio, M., Gallo, C., & Perrone, F. (2008). Analisi congiunta degli studi di fase III con palonosetron nella prevenzione dell'emetosi da chemioterapia moderatamente emetogena [Meta-analysis of phase III studies with palonosetron in the prevention of vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy]. *Tumori*, 94(2), 14-22.
- [14] Suppiah, V., Moldovan, M., Ahlenstiel, G., Berg, T., Weltman, M., Abate, M. L., Bassendine, M., Spengler, U., Dore, G. J., Powell, E., Riordan, S., Sheridan, D., Smedile, A., Fragomeli, V., Müller, T., Bahlo, M., Stewart, G. J., Booth, D. R., & George, J. (2009). IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nature genetics*, 41(10), 1100-1104. <https://doi.org/10.1038/ng.447>
- [15] Ge, D., Fellay, J., Thompson, A. J., Simon, J. S., Shianna, K. V., Urban, T. J., Heinzen, E. L., Qiu, P., Bertelsen, A. H., Muir, A. J., Sulkowski, M., McHutchison, J. G., & Goldstein, D. B. (2009). Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 461(7262), 399-401. <https://doi.org/10.1038/nature08309>
- [16] Rauch, A., Kutalik, Z., Descombes, P., Cai, T., Di Iulio, J., Mueller, T., Bochud, M., Battagay, M., Bernasconi, E., Borovicka, J., Colombo, S., Cerny, A., Dufour, J. F., Furrer, H., Günthard, H. F., Heim, M., Hirschel, B., Malinverni, R., Moradpour, D., Müllhaupt, B., ... Swiss HIV Cohort Study (2010). Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*, 138(4), 1338-1345.e13457. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.056>
- [17] Gonzalez, S. A., & Keeffe, E. B. (2011). IL-28B As a Predictor of Sustained Virologic Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology & hepatology*, 7(6), 366-373.
- [18] Taylor, J. R., Vazquez, C. M., & Campbell, K. M. (2006). Pharmacologic management of chronic insomnia. *Southern medical journal*, 99(12), 1373-1377. <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000243131.25116.bd>
- [19] *Kompendium – likarski preparaty* [Compendium. Medicines] [in Ukrainian]. <https://compendium.com.ua/uk>
- [20] Geisler, J., Helle, H., Ekse, D., Duong, N. K., Evans, D. B., Nordbø, Y., Aas, T., & Lønning, P. E. (2008). Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. *Clinical cancer research*, 14(19), 6330-6335. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-5221>
- [21] Smith, I., Yardley, D., Burris, H., De Boer, R., Amadori, D., McIntyre, K., Ejlertsen, B., Gnani, M., Jonat, W., Pritchard, K. I., Dowsett, M., Hart, L., Poggio, S., Comarella, L., Salomon, H., Wamil, B., & O'Shaughnessy, J. (2017). Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial. *Journal of clinical oncology*, 35(10), 1041-1048. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2871>
- [22] Ellis, M. J., Suman, V. J., Hoog, J., Lin, L., Snider, J., Prat, A., Parker, J. S., Luo, J., DeSchryver, K., Allred, D. C., Esserman, L. J., Unzeitig, G. W., Margenthaler, J., Babiera, G. V., Marcom, P. K., Guenther, J. M., Watson, M. A., Leitch, M., Hunt, K., & Olson, J. A. (2011). Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *Journal of clinical oncology*, 29(17), 2342-2349. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6950>
- [23] Gupta, A. K., Ryder, J. E., & Johnson, A. M. (2004). Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *The British journal of dermatology*, 150(3), 537-544. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05728.x>
- [24] Heikkilä, H., & Stubb, S. (1995). The prevalence of onychomycosis in Finland. *The British journal of dermatology*, 133(5), 699-703. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb02741.x>
- [25] Workowski, K. A., Bolan, G. A., & Centers for Disease Control and Prevention (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 64(RR-03), 1-137.
- [26] Dharmik, P. G., Gomashe, A. V., & Upadhyay, V. G. (2013). Susceptibility pattern of various azoles against *Candida* species causing vulvovaginal candidiasis. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, 63(2), 135-137. <https://doi.org/10.1007/s13224-012-0280-3>
- [27] Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Rinaldi, M. G., Barnes, R., Hu, B., Veselov, A. V., Tiraboschi, N., Nagy, E., & Gibbs, D. L. (2005). Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to flu-

- conazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *Journal of clinical microbiology*, 43(12), 5848-5859. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.5848-5859.2005>
- [28] Bushueva, I. V., Parkhomenko, L. I., Knysh, Ye. G., & Panasenko, O. I. (2014). Zastosuvannia morfolinii 2-[5-(pirydyn-4-il)-1,2,4-triazol-3-iltio]atsetatu dlia likuvannia i profilaktyky deiakykh zakhvoriuvan [Application of the morpholines of 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetates for the treatment and prevention of some diseases]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 97-99. [in Ukrainian].
- [29] Parchenko, V. V. (2014). *Syntezy, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti v riadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk) [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones (Doctoral dissertation)]. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [30] Parchenko, V. V. (2006). *Syntezy, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, yaki mistiat yadro furanu* [Synthesis, physicochemical and biological properties of 1,2,4-triazole-3-thione derivatives containing furan nucleus (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. Kyiv [in Ukrainian].
- [31] *Tryfuzol-NEO* [website] [in Ukrainian]. <http://trifuzol-neo.com/>
- [32] Martynyshyn, V. P., Hunchak, V. M., Yaroshenko, A. I., & Parchenko, V. V. (2019). Chromagrophic research of liniment, which active sub-stance belongs to new derivatives of 1, 2, 4-triazole. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10(1), 806-811. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35871.61609>
- [33] Shcherbyna, R., Parchenko, V., Martynyshyn, V., & Hunchak, V. (2018). Evaluation of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 42(1), 43-52. <https://doi.org/10.1501/Eczfak-0000000601>
- [34] *Fortys Komby* [website] [in Ukrainian]. <https://fortis-combi.com>