

ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кафедра фармакології, клінічної фармакології
та фармації*

Тема лекції:

**ФАРМАКОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЦНС.
АНАЛЬГЕТИКИ**

Лектор: завідувач кафедри д.мед.н. Луценко Р.В.

Вивчення **фармакології болі має велике як медичне, так і соціальне значення. Так, контроль болі є обов'язковим прийомом в діяльності лікарів різного профілю: хірургів, анестезіологів, онкологів, неврологів та інших вузьких спеціальностей.**

Усунення болю сприяє поліпшенню процесів саморегуляції та відновлення функцій організму, забезпечуючи оптимізацію психологічного стану у важких іноперабельних онкологічних хворих.

Розуміння фармакології наркотичних анальгетиків необхідне для попередження небезпечного ускладнення - наркоманії, а також для терапії цього захворювання.

ПЛАН ЛЕКЦІЇ

1. Вступ.
2. Чому виникає біль?
3. Механізм знеболювальної дії наркотичних анальгетиків.
4. Класифікація.
5. Фармакологія морфіну.
6. Фармакологічна характеристика інших засобів.
7. Отруєння морфіном.
8. Ненаркотичні анальгетики.
9. Класифікація.
10. Фармакологічна характеристика.
11. Тести для самоконтролю.
12. Література.

Основним засобом групи наркотичних анальгетиків є **морфін** (алкалоїд, що міститься в молочному сокові снодійного маку).



Вперше морфін виділений в 1806 р **Сертьюрнером** з снодійного маку.

Це перший алкалоїд отриманий в чистому вигляді. Опій містить близько 50 алкалоїдів.

Основні алкалоїди - **морфін, кодеїн, папаверин, наркотин, тебаїн**. Опій містить алкалоїди двох основних груп: похідні 1-бензилізохіноліна і морфінана. Властивостями наркотиків володіють тільки морфінани.

НАРКОТИЧНІ ТА НЕНАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ – це препарати, що зменшують відчуття болю, але зберігають інші види чутливості та свідомість

Біль - важливий захисний механізм і сигнал небезпеки. Формування болю складається з двох протилежних систем **ноцицептивної** (сприймає біль) і **антиноцицептивної** (знеболювальної).

Біль сприймають больові рецептори (**ноцицептори**). Їх агоністи (**брадикінін, гістамін, серотонін, простагландини та речовина P**).

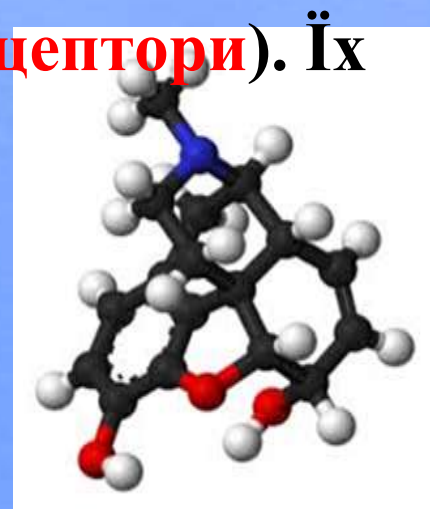
Поверхнева (**коротка і гостра**).

Глибока біль (**тривала**).

Вісцелярна (**тупа часто іррадіює**).

По нервових волокнах больові імпульси надходять у **таламус, середній мозок, підкіркові ядра і кору мозку**.

Там **БІЛЬ** сприймають опіатні рецептори:

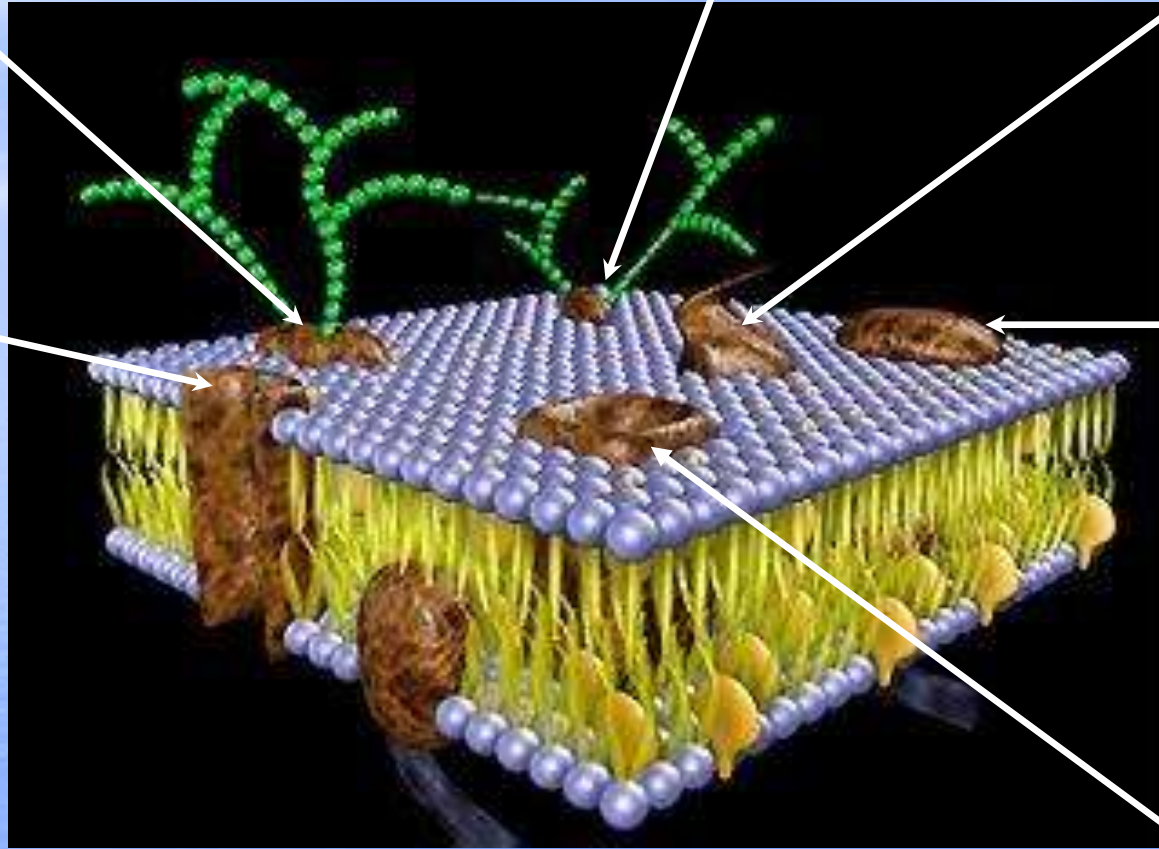


мю2 ($\mu 2$) – пригнічення дихання, ейфорія, залежність, ШКТ, обстипація

мю1 ($\mu 1$) – аналгезія (знеболення)

сигма (σ) – дисфорія, галюцинації, тахікардія.

дельта (δ) – аналгезія, вегетативні реакції (АТ, тахікардія)



каппа (κ) – аналгезія, міоз, залежність

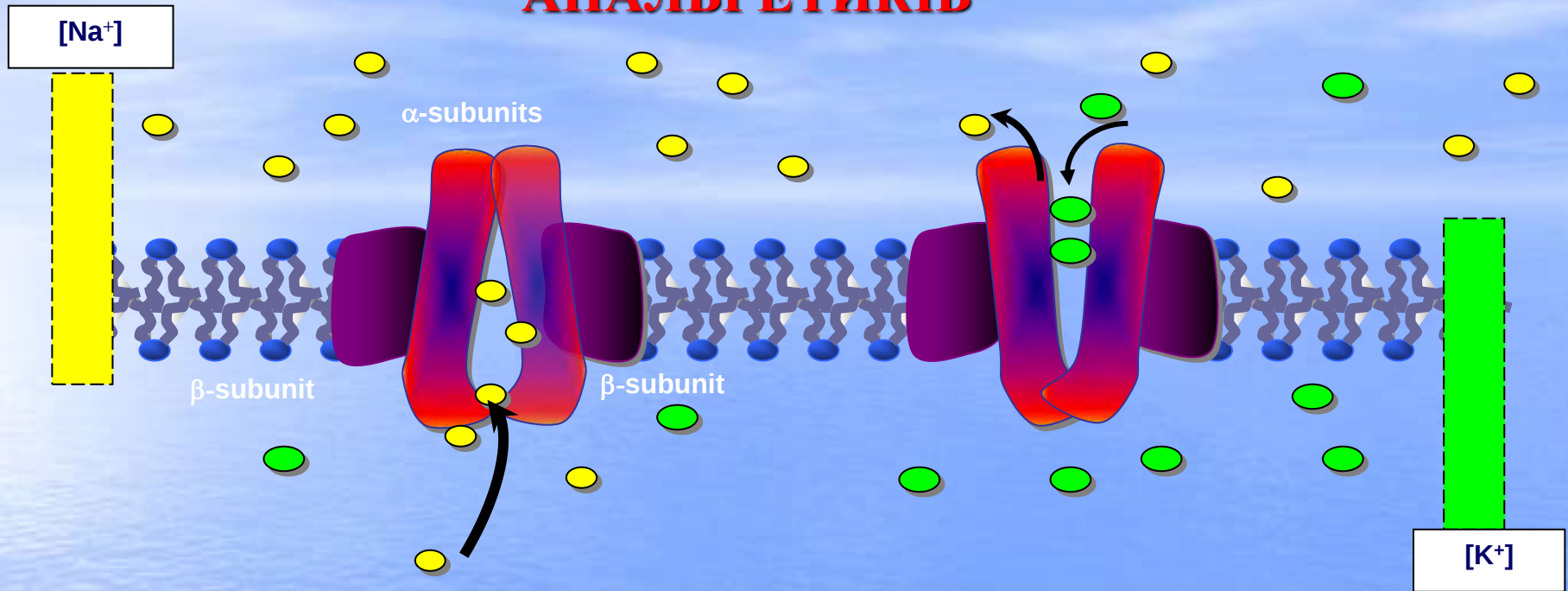
епсілон (ϵ) – аналгезія

У нормі їх агоністи **ендорфіни та енкефаліни**, підвищують стійкість організму до болі.

За їх принципом діють

НАРКОТИЧНІ АНАЛГЕТИКИ

КЛІТИННИЙ МЕХАНІЗМ ДІЇ НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ



При взаємодії наркотичного анальгетика з опіатними рецепторами знижується активність аденілатциклази і надходження Ca^{+2} всередину клітини, а також підвищується функція K^+ каналів.

НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ (опіатергічні засоби)

1. Агоністи опіатних рецепторів:

Алкалоїди: морфін, омнопон, кодеїн.

Синтетичні: похідні піперидину: тримеперидин (промедол), фентаніл, пиритрамін.

2. Агоністи – антагоністи опіатних рецепторів:

бензоморфани - пентазоцин, бупренорфін.

Морфіни – буторфанол, налорфін, налбуфін.

3. Антагоністи опіатних рецепторів:

налоксон, налтрексон.

4. Змішаний механізм дії – трамадол.



МОРФІНА ГІДРОХЛОРИД

алкалоїд опія (мак). Вводять внутрішньо, в/м, в/в. Діє. 3-5 год
Виводиться залозами желудка (промити шлунок при отруєнні)

Фармакодинаміка:

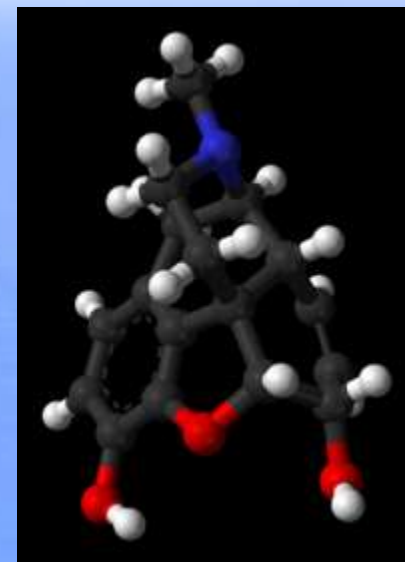
На ЦНС діє в 3 фази.

- ✓ 1 фаза – **ейфорія** (стан душевного комфорту, безтурботності, відстороненості);
- ✓ 2 фаза – **сон** (чуткий, поверхневий з яскравими кольоровими сновидіннями).
- ✓ 3 фаза – **абстиненція** (синдром відміни, характеризується психічними і фізичними порушеннями, дискомфортом та бажанням знову приймати наркотичний препарат).

МОРФІНА ГІДРОХЛОРИД

ФАРМАКОДИНАМІКА:

- ✓ знеболювальна дія (змінює емоційне забарвлення болю, її характер, сприйняття);
- ✓ ↓ тонус кашлевого центра;
- ✓ ↓ блювотний центр;
- ✓ ↓ дихальний центр;
- ✓ ↓ температуру тіла;
- ✓ ↑ окорухового нерва (міоз);
- ✓ ↑ n. vagus (брадикардія, гіпотонія);
- ✓ ↓ тонус симпатичної нервової системи;
- ✓ розширює судини головного мозку;
- ✓ ↑ спинальні рефлекси;
- ✓ ↓ перистальтика ШКТ, спазм сфинктерів;
- ✓ ↓ діурез;
- ✓ ↑ тонус сфинктерів сечового міхура.



МОРФІНА ГІДРОХЛОРИД

ПОКАЗАННЯ

- 1.Травматичний біль (больовий шок).**
- 2. Премедикація перед операцією.**
- 3. Переломи.**
- 4. Інфаркт міокарда.**
- 5. набряк легенів.**
- 6. Біль у онкологічних хворих.**
- 7. Кашель, що загрожує життю хворого.**



МОРФІНА ГИДРОХЛОРИД

ПОБОЧНА ДІЯ

- 1. Лікарська залежність.**
- 2. Закреп.**
- 3. Зниження АТ, нудота, блювання.**
- 4. Пригнічення дихання.**
- 5. Підвищення внутрішньочерепного тиску.**
- 6. Підвищення тонуусу сфінктерів.**
- 7. Затримка сечовипускання.**

МОРФІНА ГІДРОХЛОРИД

ПРОТИПОКАЗАННЯ

1. Діти до 2 років.
2. Гостре запалення.
3. Черепно-мозкова травма.
4. Судоми.
5. Бронхіальна астма.
6. Вагітність, лактація.
7. Кахексія і похилий вік.



МОРФІНА ГІДРОХЛОРИД

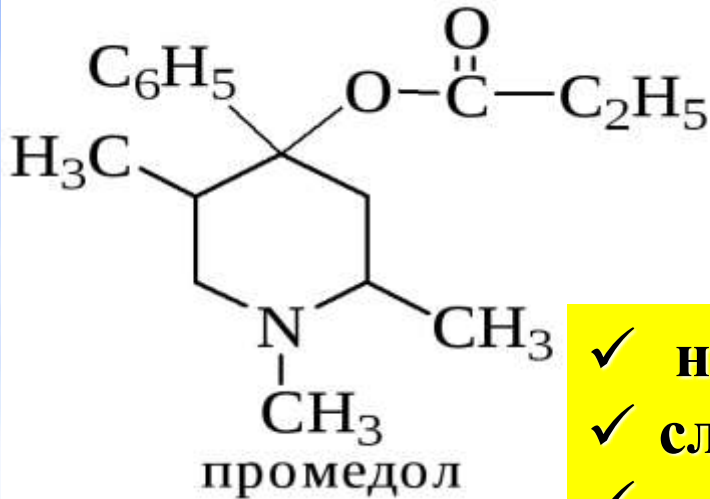
КЛІНІКА ОТРУЄННЯ (передозування)

1. Сон (кома).
2. Гіпотермія.
3. Брадикардія та гіпотонія.
4. Пригнічення дихання.
5. Переповнений сечовий міхур.
6. Міоз.
7. Підвищений тонус сухожильних рефлексів.



ДОПОМОГА ПРИ ОТРУЄННІ

1. Промити шлунок **перманганатом калію**.
2. Антидоти: налоксон, атропін.
3. Симптоматичні засоби: аналептики, адреноміметики.



ТРИМЕПЕРИДИН

- ✓ не проникає через плацентарний бар'єр;
- ✓ слабкіше морфіну в 5-6 разів;
- ✓ рідше викликає залежність;
- ✓ викликає спазмолітичну дію;
- ✓ підвищує тонус матки та розслаблює шийку матки.

Показання: знеболення пологів.



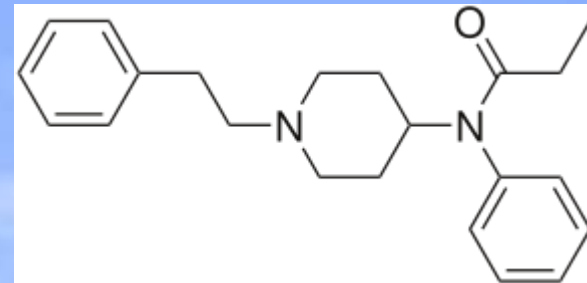
ОМНОПОН

- ✓ сума алкалоїдів опія з яких морфін 48-50%;
- ✓ за анальгетичною дією слабкіше морфіна у 2 рази;
- ✓ містить алкалоїди ізохінолінового ряду;
- ✓ володіє спазмолітичною дією і не викликає спазму гладких м'язів.

Показання: спастичний біль, кишкова, ниркова, печінкова коліки.



ФЕНТАНІЛ



- ✓ найсильніший анальгетик;
- ✓ діє до 30 хвилин;
- ✓ пригнічує дихання (апное).
- ✓ Призначають для НЕЙРОЛЕПТАНАЛЬГЕЗІЇ з дроперидолом (нейролептик) для премедикації, при інфаркті міокарда і травмах.





ПИРИТРАМІД

- Швидкодіючий сильний наркотичний анальгетик. Застосовують при болях різного походження:
 - хірургічні операції і післяопераційний період, при необхідності вводять повторно (через 2-3 год.) в зменшеній дозі.
- Поєднують з іншими нейротропними засобами - транквілізаторами, **дипразином (піпольфеном)**. Для «збалансованої анальгезії» (атаральгезії), в тому числі **при знеболюванні пологів.**

Побічні реакції: **нудота, блювота, пригнічення дихання.**



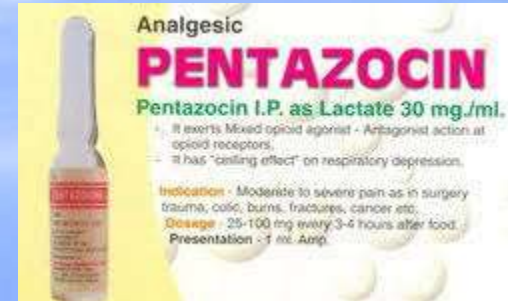
КОДЕЇНУ ФОСФАТ



- ✓ дія нагадує морфін, але слабкіша;
- ✓ пригнічує центр кашля;
- ✓ має протикашльову, знеболювальну, заспокійливу дію;
- ✓ швидко викликає звикання;
- ✓ менше ніж морфін впливає на ШКТ, блювотний і дихальний центри;
- ✓ призначають при сильному кашлі (плеврит, пневмонія, рак легенів, туберкульоз).

ПЕНТАЗОЦИН

- ✓ антагоніст **мю** – рецепторів, агоніст сігма- и **каппа**-рецепторів;
 - ✓ в 3-5 раз слабкіший за морфін;
 - ✓ підвищує АТ і внутрішньочерепний тиск;
 - ✓ діє до 5 годин;
 - ✓ менше ніж морфін впливає на блювотний, дихальний центри і тонус сфінктерів;
 - ✓ призначають дітям і при отруєнні морфіном;
 - ✓ при збільшенні дози може викликати збудження і тривогу;
 - ✓ підвищує артеріальний тиск.
-
- ✓ **Протипоказання:** інфаркт міокарда, бронхіальна астма, ЧМТ, епілепсія, коліки, хвороби нирок.



НАЛОКСОН

- ✓ блокує **мю- і каппа-** рецептори;
- ✓ антагоніст наркотичних анальгетиків;
- ✓ діє до 30 хвилин (3-4 години).

Показання: отруєння наркотиками, алкогольна кома, діагностика наркоманій, напад абстиненції



НАЛТРЕКСОН

Антагоніст наркотичних анальгетиків
тривалої дії.

Призначають для лікування **НАРКОМАНІЙ**.
Клептоманії, деперсоналізації, сексуальні
збочення, парафілії.



ТРАМАДОЛ



- **Має змішаний механізм дії.**
Є неселективним агоністом опіоїдних мю, дельта- і каппа-рецепторів.
Іншими механізмами, які беруть участь в забезпеченні аналгетичної дії трамадолу, є інгібування зворотного захоплення норадреналіну в нейронах і посилення серотонінергічної відповіді.
Відкриває K^+ і Ca^{++} - канали, викликає гіперполяризацію мембран і гальмує проведення больових імпульсів.
Анальгезуючий ефект обумовлений зниженням активності ноцицептивної і посиленням антиноцицептивної системи організму.
Трамадолу гідрохлориду виявляє протикашльову дію.
При застосуванні в терапевтичних дозах трамадолу гідрохлорид не пригнічує дихання і не впливає на моторику кишечника.

ПОКАЗАННЯ

- **гострий і хронічний больовий синдром помірною і значною мірою вираженості (перед- і післяопераційний періоди);**
- **злоякісні новоутворення;**
- **травми, невралгія;**
- **проведення болісних діагностичних і лікувальних маніпуляцій.**

Побічна дія

- посилене потовиділення;
- головний біль;
- запаморочення;
- рідко – слабкість;
- загальмованість;
- зниження швидкості реакцій;
- порушення сну;
- кошмарні сновидіння;
- ейфорія, галюцинації, тривожність, емоційна лабільність, депресія, амнезія.



НЕНАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ

(Нестероїдні протизапальні)

На фармацевтичному ринку присутні більше 110 НПЗЗ, представлених більше 3000 торгових марок.
У світі НПЗЗ продають більш ніж на 6 млрд. доларів.

Неселективні інгібітори ЦОГ:

- 1. Пох. саліцилової кислоти: ацетилсаліцилова кислота (аспірин).**
- 2. Пох. піразолону: метамізол натрій (анальгін), бутадіон.**
- 3. Пох. індолу: індометацин.**
- 4. Пох. параамінофенолу (аніліну): парацетамол (панадол).**
- 5. Пох. антранилової кислоти: мефенамінова кислота.**
- 6. Пох. арілпропіонової кислоти: ібупрофен, кетопрофен, декскетопрофен, напроксен.**

НЕНАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ

(Нестероїдні протизапальні)

7. Пох. арилоцетової кислоти: диклофенак-натрій (ортофен, вольтарен).

8. Пох. гетероарілоцетової кислоти: толметін, клоперак, кеторолак.

9. Оксиками: піроксикам.

10. Ізонікотинової кислоти: амізон.

Переважно інгібітори ЦОГ-2:

Мелоксикам (мовиліс), набуметон (релафен), німесулід.

Селективні інгібітори ЦОГ-2:

Целекоксиб (целебрекс), рофекоксиб (рофіка), валдекоксиб.

ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ

- пригнічують всі фази запалення;
- ↓ активності циклооксигенази (ЦОГ II) у вогнищі запалення;
- знижують синтез простагландинів ПГЕ2 α (↓ біль, лихоманку, запалення і набряк);
- пригнічують реакцію антиген/антитіло;
- ↓ пошкодження клітин;
- блокують фосфодіестеразу і ↑ цАМФ;
- стабілізують лізосоми і ↓ вихід і активність прот. ферментів.

ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ

- - ↓ виділення і синтез медіаторів запалення (брадикініна, гістаміна і серотоніна);
- покращення мікроциркуляції у вогнищі запалення, зменшують набряк і ексудацію;
- ↓ активність Т-лімфоцитів і ↓ лімфокінів;
- ↓ синтез міжклітинної речовини і проліферацію клітин, попереджують розвиток гранульом і рубцевої тканини;
- ↓ енергетичне забезпечення вогнища запалення;
- зменшують активність гіалуронідази, стабілізують сполучну тканину.

ЗНЕБОЛЮВАЛЬНА ДІЯ

1. *Центральний компонент:*

пригнічення синтеза простагландинів у ЦНС, діють на таламічні центри і попереджають підвищення ПГ у спинномозковій рідині – при цьому порушується проведення больових імпульсів по аферентним волокнам;

- ↓ збудливість больових центрів;
- ↑ виділення бета-ендорфінів.

2. *Периферичний компонент:*

- зменшення дії серотоніну, брадикініну, гістаміну на больові нервові закінчення;
- зменшення набряку і тиску (механічне подразнення) на больові рецептори у вогнищі запалення.

ЖАРОЗНИЖУЮЧА ДІЯ

1. *Центральний компонент:*

- ↓ синтез простагландинів (E1) у ЦНС
- ↓ пірогенну дію ПГЕ1 на центр терморегуляції у гіпоталамусі;
- зменшуює проникнення ГЕБ до пірогенів;
- стабілізує мембрани лейкоцитів і зменшує вихід пірогенів.

2. *Периферичний компонент:*

- ↑ тепловіддачі (розширюють судини шкіри і слизових, збільшують потовиділення).

Ефект розвивається на тлі лихоманки.

МЕХАНІЗМ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ДІЇ

Фосфоліпіди мембран



Арахидонова кислота

глюкокортикоїди



**НПВС
(аспірин)**

ЦОГ

Ендоперекиси

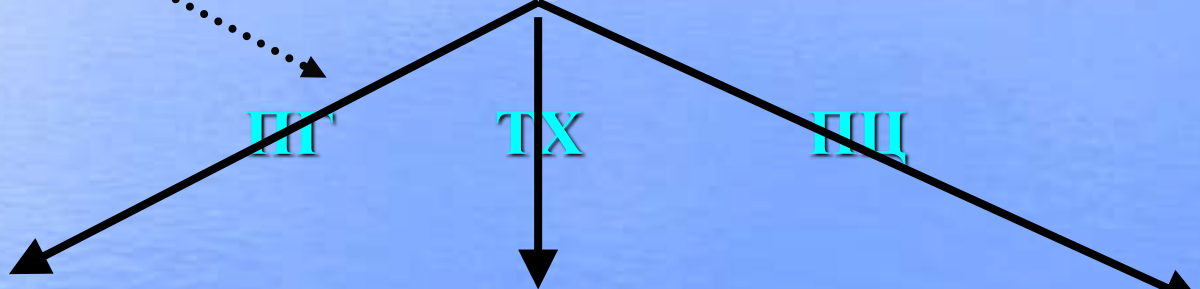


Синтетази

ПГ

ТХ

ПЦ



ПГ

TXA₂

ПЦ

(фактор адгезії та агрегації)

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НПЗЗ

- **Протизапальна активність:**
- Диклофенак > індометацин > бутадіон > ібупрофен > напроксен = мелоксикам = целекоксиб = німесулід = аспірин.
- **Анальгетична активність:**
- Кеторолак > диклофенак > анальгін > індометацин > декскетопрофен > парацетамол > піроксикам > напроксен > ібупрофен > бутадіон = мелоксикам = целекоксиб.

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

- ✓ післяопераційні болі;
- ✓ больовий синдром при малих травмах опорно-рухового апарату (забиття кісток, суглобів, пошкодження зв'язок та інше)
- ✓ захворювання опорно-рухового апарату, запальної, травматичної та ін. етіології (артрити, артрози, остеохондрози та ін.)
- ✓ колагенози (ревматизм, системний червоний вовчак, ОСТЕОАРТРОЗ та ін.)
- ✓ гострий і хронічний біль: зубний, головний, суглобний, міозит, невралгія, особливо обумовлений запаленням, травмою;
- ✓ лихоманка, простудні захворювання.

ПОБОЧНІ РЕАКЦІЇ:

- ✓ **Саліцилати (аспірин):** диспепсичні явища, зміни з боку ЦНС, послаблення слуху, зору, гіпопротеїнемія, алергічні реакції, ульцерогенна дія (пригнічення синтезу простагландинів у слизовій оболонці шлунка – факторів захисту, а також місцево подразнююча дія).
- ✓ **Похідні аніліна (парацетамол):** ураження нирок, метгемоглобінемія, алергічні реакції.
- ✓ **Похідні піразолону (анальгін):** зміни крові, ЦНС, алергічні реакції, ульцерогенна дія.
- ✓ **Похідні індола (індометацин):** порушення функції ЦНС, печінки, диспепсія, алергія, ульцерогенна дія, зміни в крові.
- ✓ **Похідні пропіонової, антранілової, фенілоцетової та ін. кислот:** диспепсичні явища, порушення з боку ЦНС, алергічні реакції, ульцерогенна дія, набряки.

ШКАЛА БЕЗПЕКИ

- **Найбільш безпечні:**
 - Целекоксиб, мелоксикам, німесулід.
- **Відносно безпечні:**
 - Диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, напроксен.
 - **Менш безпечні (обмежене застосування)**
 - Індометацин (високий ризик побічних реакцій)
 - Призначають, зазвичай при гострому нападі подагри, хр. біль в спині при спондилоартропатіях.
 - Пироксикам (сильно и тривало пригнічує ЦОГ-1).
 - **Не бажано застосовувати:**
 - Кеторолак (високий ризик побічних реакцій з боку ШКТ)
 - **Повністю виключити:**
 - Фенілбутазон (бутадіон) затримка рідини в організмі, агранулоцитоз.

Протипоказання к призначенню:

- **саліцилати**: знижена здатність згортання крові, кровотечі, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, алергічні реакції, перші три місяці вагітності;
- **похідні аніліна**: хвороби нирок, крові, печінки, алергічні реакції, вагітність;
- **похідні піразолону**: хвороби крові, нирок, печінки, алергічні реакції;
- **похідні індолу**: виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, алергічні реакції, бронхіальна астма, вагітність і лактація, епілепсія, паркінсонізм, дітям до 14 років;
- **похідні пропіонової, антранилової, фенилуксусної і ін. кислот**: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, виразковий коліт, алергічні реакції, вагітність і лактація, хвороби печінки.

АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА

- метаболізується в печінці, утворює кон'югати з гліцином і глюкуроною кислотою;
- проникає в різні тканини і вогнища запалення;
- виводиться нирками, у вигляді водорозчинних метаболітів;
- дія настає через 1-2 години і триває 4-5 годин;
- володіє антикоагулянтною дією до 1 доби;
- у великих дозах розширює судини, стимулює секрецію жовчі, екскрецію сечової кислоти, виділення АКТГ і глюкокортикоїдів, знижує цукор в крові;
- підсилює виділення поту;
- зменшує синтез протромбіну;
- порушує обмін вітаміну К;
- пригнічує синтез і підвищує розпад жирів;
- посилює гліколіз;
- усуває головний, зубний, м'язовий, суглобний біль та ін. болі, що виходять з нервової тканини та органів малого тазу.

АНАЛЬГІН

- ✓ **переважає знеболювальна та жарознижувальна дія;**
- ✓ **протизапальна виражена мінімально;**
- ✓ **пригнічує синтез простагландинів переважно у центральній нервовій системі;**
- ✓ **підвищує виділення сечової кислоти;**
- ✓ **діє до 5 годин.**

ІНДОМЕТАЦИН

Володіє протизапальною, анальгезуючою та жарознижувальною дією. Найбільш сильний і токсичний препарат.

Особливо ефективний у хворих з ревматоїдним артритом, при лікуванні гострих атак подагри. Він діє як анальгетик навіть при відсутності явних ознак запалення. Швидко виділяється нирками - протягом 24 год 50-90% дози, у зв'язку з чим, дія його коротше, ніж у бутадіона.

Побічна: порушення функцій ЦНС, печінки, панкреотоксічна дія, диспепсичні явища, алергічні реакції, ульцерогенна дія, зміни в крові, головний біль.

Протипоказання: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, алергічні реакції, бронхіальна астма, вагітність і лактація, епілепсія, паркінсонізм, дітям до 14 років.

Хворому перед оперативним втручанням для премидикації разом з атропіном ввели **наркотичний анальгетик**, що не має спазмолітичного ефекту. Який це був препарат?

- **Тримеперидин (Промедол)**
- **Трамадол**
- **Пірітрамід**
- **Етилморфіну гідрохлорид**
- **Морфіну гідрохлорид**

Привезли пацієнта в приймальне відділення з отруєнням, симптоми: дихання Чейн-Стокса, пригнічена робота серця, знижний АТ, t 35.5 0C, гіперрефлексія, виражений міоз, нудота, блювота. Вказати засіб допомоги?

- **Налоксон**
- **Унітіол**
- **Атропін**
- **Морфін**
- **Галантамін**

ЛІТЕРАТУРА

1. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну систему: навчально-методичний посібник / співав. Е.Г. Колот, Н.М. Дев'яткіна. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. 150с.
2. Бобирьов В.М. Фармакологія в кросвордах: навчальний посібник / В.М. Бобирьов, Е.Г. Колот, С.Ю. Чечотіна, Т.О. Дев'яткіна. Полтава, 2018. 150 с.
3. Фармакологія: підручник для студ. мед.ф-тів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред.. проф. І.С. Чекмана. Вид.4-тє. Вінниця: Нова Книга, 2017. 784 с.
4. Фармакологія: практикум Бобирьов В.М., Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О. [та ін.]. Вінниця: Нова Книга, 2017. 352 с.
5. Бобирьов В.М., Мамчур В.Й., Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Сидоренко А.Г., Хомяк О.В. Методичні рекомендації: Експериментальне вивчення нових антидепресивних засобів. К.: 2014. 40 с.
6. Чекман І.С., Бобирьов В.М., Кресюн В.Й., Годован В.В., Н.О. Горчакова, Казак Л.І., Кава Т.В., Г.Ю. Островська, Т.А. Петрова, М.М. Рябушко. Фармакологія: підручник для студ. стомат. ф-тів вищих мед. навч. закладів (2-е видання). - Вінниця «Нова книга», 2014. - 432 с.
7. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / І. С. Чекман, В.М. Бобирьов, Н.О. Горчакова, Л.І. Казак та ін./Видання 2-ге. - Вінниця: Нова книга, 2011. 784 с.
8. Медична рецептура: Навчальний посібник /Т.О. Дев'яткіна, Е.Г. Колот, Р.В. Луценко. 3-є вид., перероб. і доп. Харків, 2013. 104 с.