

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију</p> <p>25.04.2014., Наставно научно веће Медицинског факултета, Универзитет у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. Проф. др Момир Миков, редовни професор, ужа научна област фармакологија и токсикологија, изабран у звање редовног професора 05.07.1999., Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду,</p> <p>2. Доц. др Илија Срдановић, доцент, ужа научна област интерна медицина, изабран у звање доцента 08.09.2012., Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду,</p> <p>3. Проф. др Слободан Савић, редовни професор, ужа научна област судска медицина, изабран у звање редовног професора 04.04.2007., Медицински факултет, Универзитет у Београду</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме:</p> <p>Весна, Милорад, Мијатовић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава:</p> <p>21.03.1983., Бачка Паланка, Република Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p>Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, интегрисане академске студије – медицина, доктор медицине</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p>2008., академске докторске студије – клиничка медицина</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: -</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -</p>

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Процена кардиолошке безбедности при примени метадона у супституционој терапији зависника од опијата

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.

Докторска дисертација кандидата је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 99 страница (не рачунајући литературу и прилоге). Садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 9 поглавља: увод, циљеви истраживања, радне хипотезе, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци, литература и прилози. Дисертација садржи 9 графикона, 3 слике, 36 табела и 5 прилога. Литература са 213 домаћих и страних библиографских јединица у складу је са важећим правилима за цитирање.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. **Наслов докторске дисертације** је јасно и прецизно формулисан и у складу са садржајем истраживања.
2. **Увод докторске дисертације** је подељен у три целине. Прва целина пружа основне информације о метадону, његовим фармакокинетским и фармакодинамским својствима, као и о интеракцијама са другим истовремено примењеним лековима. У другом делу, аутор се осврће на терапијску примену метадона, не само у супституционој терапији опијатних зависника, већ и у терапији хроничног бола. На јасан и систематичан начин, а у складу са најсавременијим водичима, наведене су индикације за примену супституционе терапије метадоном (СТМ), као и различити приступи у њеном спровођењу. У трећем одељку је анализирана безбедност примене метадона у СТМ зависника од опијата, са посебним освртом на кардиолошку безбедност при његовој примени. Такође, наведене су актуелне европске и америчке смернице за ЕКГ мониторинг опијатних зависника на СТМ. У завршном делу је понуђен приказ и алтернативне неметадонске супституционе терапије опијатних зависника. *Увод је написан јасно, систематично и пружа свеобухватан увид у истраживану проблематику.*
3. **Циљеви истраживања** обухватили су анализу смртних случајева повезаних са употребом метадона (Methadone Related Deaths - MRDs) и спровођење клиничког испитивања код опијатних зависника на СТМ да би се проценила кардиолошка безбедност примене метадона, посебно у комбинацији са бензодиазепинима. Са том сврхом упоређивани су патохистолошки налаз на срцу код MRDs са постморталним концентрацијама метадона и диазепама, дужине QTc интервала (коригован QT интервал у ЕКГ-у) код опијатних зависника на СТМ са концентрацијама метадона и диазепама у крви, вредности тропонина у крви опијатних зависника на СТМ са концентрацијама метадона и диазепама у крви, концентрације метадона и диазепама у крви код MRDs са концентрацијама ових лекова у крви опијатних зависника на СТМ, патохистолошки налаз на срцу код MRDs са кардиолошким налазом (дужина QTc интервала и вредност тропонина) опијатних зависника на СТМ. Такође, извршена је и социо-демографска анализа опијатних зависника укључених у студију. Постављене су следеће **радне хипотезе**: истовремена примена метадона и бензодиазепина не утиче на патохистолошки налаз на срцу код MRDs, не доводи до промене дужине QTc интервала и не повећава вредност тропонина код опијатних зависника на СТМ током првих 6 месеци терапије. Такође, концентрације метадона и диазепама у крви код MRDs не корелирају

са концентрацијама ових лекова у крви код опијатних зависника на СТМ нити патохистолошки налаз на срцу код MRDs корелира са дужином QTc интервала и вредности тропонина код опијатних зависника на СТМ.

Циљеви рада и радне хипотезе су јасно изложени, прецизно формулисани и омогућавају доношење конкретних закључака.

4. **Материјал и методе** одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада у медицини. Целокупно истраживање је одобрено од стране Етичке комисије Клиничког центра Војводине и од Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. У овом поглављу су јасно и прецизно описани материјал и методе коришћени у раду. У оквиру ретроспективне студије примењиване су фармакоепидемиолошке методе, проспективна студија представља клиничко испитивање са лонгитудиналним приступом и студијом пресека, док су концентрације лекова одређиване детаљно образложеним аналитичким методама. Поставка методологије је таква да се истраживање може поновити. Коришћене методе су адекватне, прихваћене и коришћене у широј научној заједници. Изабране методе одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата. Примењене методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку.

Коришћени материјал и методе за испитивање су савремени и у складу са поствљеним циљевима и задацима.

5. **Резултати** испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и графички. Подељени су у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода.

Резултати произилазе из примењене методологије. Приказани су прегледно, разумљиво и на начин примерен типу података.

6. **Дискусија** је свеобухватна и јасно написана. Кандидат аргументовано и критички анализира резултате истраживања и компарира их са релевантним наводима из литературе. Литературни подаци су адекватно одабрани, актуелни и релевантни за извођење валидних закључака из проучаване проблематике. Коментари и тумачења резултата су логични.

Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена, те указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.

7. **Закључци** су јасни и прецизно дефинисани. Изнети закључци су потпуно у складу са задацима и циљевима испитивања и правилно су изведени из добијених резултата.

Закључци су логично изведени из резултата истраживања, прегледно изнети и произилазе из добро постављених циљева и примењене адекватне методологије.

8. **Литература** – *Коришћена литература је обимна, савремена и правилно одабрана према захтевима теме која се разматра.*

9. **Прилози** – Упитници коришћени у клиничком испитивању, као и хроматограми аналитичког испитивања су прегледно приказани.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

M22

1. **Mijatović V**, Samojlik I, Ajduković N, Đurendić-Brenesel M, Petković S. Methadone-related deaths – epidemiological, pathohistological and toxicological traits in 10-year retrospective study in Vojvodina, Serbia. *J Forensic Sci* 2014; doi 10.1111/1556-4029.12425.
2. Samojlik I, **Mijatović V**, Petković S, Škrbić B, Božin B, The influence of essential oil of aniseed (*Pimpinella anisum*, L.) on drug effects on the central nervous system. *Fitoterapia* 2012;83(8):1466-73.
3. **Mijatović V**, Čalasan J, Horvat O, Sabo A, Tomić Z, Radulović V. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Serbia: a comparison with Croatia and Denmark during 2005-2008. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(2):203-7.

M23

1. **Mijatović V**, Dickov A, Petković S, Popov T, Samojlik I. Safety assessment of low doses of methadone in combination with benzodiazepines in real occasions during methadone maintenance treatment- a pilot study. *Heroin Addict Relat Clin Problem* 2013;15(3):29-35.
2. Samojlik I, **Mijatović V**, Gavarić N, Krstin S, Božin B. Consumers' attitude towards the use and safety of herbal medicines and herbal dietary supplements in Serbia. *Int J Clin Pharm* 2013; 35(5):835-40.
3. Andrejić B, **Mijatović V**, Samojlik I, Horvat O, Čalasan J, Đolai M. The influence of chronic intake of saccharin on rat hepatic and pancreatic function and morphology: gender differences. *Bosn J Basic Med Sci* 2013; 13(2):94-9.
4. Horvat O, **Mijatović V**, Čalasan J, Sabo A, Outpatient utilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs in three largest municipalities in South Backa District. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140(5-6), 339-43.
5. Čalasan J, **Mijatović V**, Horvat O, Varga J, Sabo A, Stilinović N. The outpatient utilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs in South Bačka District, Serbia. *Int J Clin Pharm* 2011;33(2):246-51.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Закључци засновани на резултатима овог истраживања јасно и разложно су саопштени у 10 тачака:

1. У Војводини је запажена растућа тенденција MRDs, али ни један од умрлих није био на СТМ, и највероватније су самоиницијативно користили метадон и бензодиазепине.
2. Патохистолошки налаз на срцу може говорити у прилог кардиотоксичности метадона и његове комбинације са бензодиазепинима, поготово код случајева са пронађеним акутним миокардијалним оштећењем. Што се тиче хроничних промена на срцу, не постоји могућност да се потврди нити да оповргне улога психостимуланаса (кокаин, метамфетамин).

3. Детектоване концентрације метадона и диазепама код MRDs су биле у опсегу терапијских.
4. Поредиши социодемографске карактеристике опијатних зависника који су почели са СТМ у овом истраживању са подацима из сличних студија спроведених широм света, запажена је сличност у погледу великог броја карактеристика.
5. Показан је статистички значајан пораст дужине QTc интервала након 1. и након 6. месеца примене СТМ у односу на вредност пре примене СТМ, како у групи свих испитаника, тако и у подгрупи мушког пола.
6. Показано је постојање статистички значајне корелације између концентрације метадона и дужине QTc интервала након 15. дана, 1. и 6. месеца примене СТМ, како код свих испитаника, тако и у подгрупи мушког пола. Ова корелација остаје статистички значајна и уколико се укључе и други фактори – концентрација диазепама и дужине периода употребе хероина, код свих испитаника и у подгрупи мушког пола након 15 дана и месец дана примене СТМ, као и у подгрупи мушког пола након 6. месеца СТМ.
7. Највећи број пацијената је пре почетка примене СТМ припадао категорији са благим кардиоваскуларним ризиком. Након истека првог месеца СТМ, број пацијената који је припадао категорији са благим кардиоваскуларним ризиком се увећао, те је то и даље остала категорија са највећим бројем испитаника.
8. Иако ни један пацијент није пријавио неко нежељно деловање метадона на нивоу кардиоваскуларног система, највећи број пацијената оба пола се након првог месеца примене СТМ жалио на појачано знојење и опстипацију.
9. Концентрације метадона и диазепама у узорцима крви код MRDs се налазе у распону концентрација ових лекова у крви испитаника који су учествовали у проспективној студији.
10. Трећина умрлих је имала само знаке акутног оштећења срца, док до пораста вредности тропонина и дужине QTc интервала преко 500 ms није дошло ни код једног испитаника из проспективне студије.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидат је показао систематичан научно истраживачки приступ анализи великог броја прикупљених података. Резултати истраживања у односу на постављене циљеве приказани су систематично, детаљно су обрађени и критички продискутовани. Графички прикази и табеле доприносе прегледности резултата. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова.

Изабрани начин приказа резултата истраживања, као и целокупно тумачење резултата начињеног истраживања су примерени, добро одабрани, као и прегледно и разложно предочени, те их Комисија оцењује позитивно.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме **Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.**

<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе</p> <p><i>Докторска дисертација садржи све битне елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити.</i></p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p><i>Дисертација даје оригиналан научни допринос у области клиничке фармакологије и терапије болести зависности. Актуелност теме потврђују бројне студије сличне проблематике, које су спроведене у свету у последњих неколико година. Резултати клиничког испитивања указују на значајну улогу бензодиазепина у комбинацији са метадоном примењеним у терапијским дозама током СТМ. Због показане корелације дужине QTc интервала са ниским терапијским концентрацијама метадона и диазепама и тенденције пораста дужине QTc интервала са порастом примењене дозе метадона, ЕКГ као јефтина и широко доступна метода треба да нађе своје место у редовном кардиолошком мониторингу опијатних зависника на СТМ. Рутинско одређивање вредности тропонина се није показало као оправдано. Резултати ретроспективне студије указују на могуће фаталне ефекте метадона у комбинацији са бензодиазепинима, оба детектована у терапијским концентрацијама. Упоредивањем патохистолошког налаза на срцу преминулих са токсиколошким налазом претпостављена је веза између кардиолошких манифестација њихове истовремене примене, као и заједничка потенцијална улога у настанку смртог исхода. Упоредивањем налаза MRDs са подацима добијеним клиничким испитивањем учвршћује претпоставке о потенцијалној вези метадона и бензодиазепина у повећању кардиотоксичности метадона.</i></p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p><i>Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.</i></p>

X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
<ul style="list-style-type: none"> - да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана - да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни односно измени) или - да се докторска дисертација одбија
<p>На основу позитивних вредновања појединих делова, као и укупне позитивне оцене докторске дисертације, Комисија за оцену докторске дисертације, са задовољством, предлаже да се докторска дисертација кандидата асист. др Весне Мијатовић, под насловом „<i>Процена кардиолошке безбедности при примени метадона у супституционој терапији зависника од опијата</i>“ прихвати, а кандидату омогући спровођење поступка јавне одбране.</p>

датум:

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Момир Миков, редовни професор
Медицинског факултета у Новом Саду,
Универзитета у Новом Саду

Доц. др Илија Срдановић, доцент
Медицинског факултета у Новом Саду,
Универзитета у Новом Саду

Проф. др Слободан Савић, редовни професор
Медицинског факултета у Београду,
Универзитета у Београду

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.