

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5389/3-1 од 28.05.2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Јелене Милосављевић, под називом:

**„ПРОМЕНЕ У ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАМУ ПОД УТИЦАЈЕМ
ФАРМАКОТЕРАПИЈЕ У ТРЕТМАНУ ОПИЈАТСКЕ ЗАВИСНОСТИ“**

Чланови комисије су:

1. проф. др Михајло Јаковљевић, председник, Ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.

2. Проф др Владимир Милорадовић, члан, Ванредни професор ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Крагујевац, КЦ Крагујевац, Клиника за кардиологију КЦ Крагујевац.

3. Проф др Иван Димитријевић, члан, Ванредни професор ужа научна област психијатрија, Клиника за психијатрију, Клинички центар Србије, Медицински факултет у Београду.

2.1 Кратка биографија кандидата

Јелена Милосављевић, девојачко Ђорђевић, рођена 19.10.1979год у Нишу. Медицински факултет у Нишу уписала 01.10.1998год, дипломирала 20/03/2006год. са просечном оценом 9.78. Уписала докторске академске студије на смеру Неуронауке, на Медицинском факултету у Крагујевцу 25.11.2006год и потписала уговор о стипендирању доктораната са Министарством науке и заштите животне средине, чиме је стекла статус истраживача-докторанта на пројекту “Имунорегулативне интеракције у туморским и аутоимунским феноменима”, Института за имунологију Медицинског факултета у Крагујевцу. Усмени докторантски испит на Докторским академским студијама положила оценом 10, дана 27.10.2008год. Одслушала четврту годину специјализације из психијатрије, на Медицинском факултету у Београду, у фази је припреме специјалистичког испита. Завршила едукацију из психотерапијске технике Трансакциона анализа ТА 101, 2011год. Након рада у неколико приватних болница у Београду, дана 18.08.2008 год засновала радни однос на неодређено време у Општој болници Св. Лука у Смедереву, Служба за Психијатрију.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Промене у електрокардиограму под утицајем фармакотерапије у третману опијатске зависности“

Предмет: Анализа промена у електрокардиограму под утицајем фармакотерапије у третману опијатске зависности.

Хипотезе:

1. Ризик од појаве продужења QTc интервала, Блока десне гране Хисовог снопа, синусне тахикардије, синусне аритмије значајно је већи код пацијената који примају дозе Метадона веће од горње границе уобичајене дневне дозе према одобреном сажетку карактеристика лека у Републици Србији (60 мг дневно).
2. Налтрексон примењен у терапијској дози према сажетку лека не изазива кардиоваскуларне компликације.
3. Примена Метадона у терапији одржавања опијатске зависности, након 6 месеци корелира са продужетком QTc интервала, Блоком десне гране Хисовог снопа, синусном тахикардијом, синусном аритмијом.
4. Постоји потреба за континуираним ЕКГ скринингом, детаљном анамнезом која укључује и терапију коју пацијент узима пре укључивања Метадона у терапију одржавања апстиненције код хероинских зависника.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио радове у целости у међународним и домаћим часописима у којима је он први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе. Списак публикација:

Радови у часописима националног значаја:

1. Nikolić J., Cvetković T., Sokolović D., Jevtović T., Bjelaković G., **Djordjević J.** Effect of asotemia on liver activity in acute renal failure. Acta medica Medianae. 2002. 4:1-8. **(M52)**
2. **Djordjević J.**, Ćirić V. Značaj Lespeflana u akutnoj bubrežnoj insuficijenciji. Naučni podmladak verba medica. 2003.3:34-45.**(Некатегоризован)**
3. **Djordjević J.**, Ravanić D B, Jurišić V. Analiza ličnosti heroinskog zavisnika u recidivu bolesti. Pons Medicinski časopis. 2008. 13:34-37. **(M53)**
4. **Djordjević J.** Apoptosis in substance related disorders. Engrami Časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju I granične discipline. 2008.30:41-50. **(M52)**

2.4 Преглед стања у подручју истраживања

У публикованим серијама случајева изражена је брига због два потенцијално летална ефекта Метадона, нарочито кад се користи у високим дозама- продужење QTc интервала што повећава ризик од вентрикуларне тахикардије типа Torsade de pointes (3).

Студија је показала да су пацијенти са QTc изнад 440мс били старији 39-56год и узимали су већу дневну дозу Метадона 66-228мг/дневно. Доза Метадона је била у корелацији са QTc интервалом(4). Пацијенти са или без дугог QTc нису показивали разлику у плазма концентрацији Р и С Метадон енантиомера. Још увек је нејасно у којој дози Метадон узрокује клинички сигнификантно продужење QTc или TdP(5).

Фактори ризика за продужење QTc код Метадонских корисника су: старост, женски пол, болест срца, ХИВ инфекција, већа дневна доза Метадона, ниже протромбинско време, коришћење СУРЗА4 инхибитора. (6).

Неке студије нису показале постојање корелације између дозе Метадона, нивоа Метадона у серуму и QTc (7).

Током двадесетогодишње праксе коришћења Налтрексона, није публикувано да изазива пролонгацију QTc интервала или сродне кардиоваскуларне ефекте. Није било корелације између концентрације Налтрексона и дужине QTc. Није било извештаја QT пролонгације или TdP повезаних са администрацијом Налтрексона или структурално сличних компоненти (8).

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљ:

1. Испитивање могућих кардиолошких компликација (QTc интервал, Блок десне гране Хисовог снопа, синусна тахикардија, синусна аритмија) током коришћења Метадона у терапији одржавања у различитим дозама (20-120mg/dan).
2. Корелација између дозе Налтрексона и промене у ECG(QTc интервал, Блок десне гране Хисовог снопа, синусна тахикардија, синусна аритмија).
3. Корелација између дужине терапије Метадоном и промене у ECG (QTc интервал, Блок десне гране Хисовог снопа, синусна тахикардија, синусна аритмија).
4. Одређивање безбедне дозе Метадона која не утиче на промене у ECG.

Значај:

Очекивани резултати студије су да коришћење Метадона у терапији одржавања хероинских зависника повећава ризик за појаву продужења QTc интервала, Блока десне гране Хисовог снопа, синусне тахикардије, синусне аритмије и да је он значајно већи код пацијената који примају дозе Метадона веће од горње границе уобичајене дневне дозе према одобреном сажетку карактеристика лека у Републици Србији (60 мг дневно) и да примена Метадона у терапији одржавања опијатске зависности, након 6 месеци корелира са појавом кардиоваскуларних компликација. Постојање великог броја публикованих радова о корелацији између лечења Метадоном и дужине QTc, оправдава коришћење смерница, уз обавезан QTc скрининг коришћењем ЕКГ-а за све пацијенте на терапији Метадоном. Током двадесетогодишње праксе коришћења Налтрексона није публикувано да изазива продужење QTc интервала и придружене кардиоваскуларне ефекте (8). Значај студије је у добијању резултата који ће омогућити дефинисање протокола за сигуран третман хероинске зависности.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Када се разматра безбедност третмана хероинске зависности у погледу кардиоваскуларних компликација, треба нагласити да је литература у погледу метадонске терапије контрадикторна. У неким студијама корелација између дозе Метадона и QTc није нађена, те је резултат студије да постоји безбедност Метадона у

терапији хероинске зависности (10). У неким серијама случајева показана је брига ако се користи у високим дозама, изазива пролонгацију QTc интервала, која повећава ризик од вентрикуларне тахикардије типа Torsade de pointes (11). Студија је показала да су пацијенти са QTc преко 440мс, били узрасне доби 39-56 година узимали су већу дозу метадона, 66-228мг дневно. Доза метадона била је у корелацији са QTc интервалом. Пацијенти са или без продуженог QTc интервала нису показали разлику у плазма концентрацији Р и С Метадон енантиомера (5). Још увек је нејасно у којој дози метадон узрокује клиничко продужење QTc или TdP (12,13,14,15).

2.7 Методе истраживања

А. ВРСТА СТУДИЈЕ

Проспективна, отворена контролисана интервенцијска клиничка студија.

Б. ПОПУЛАЦИЈА

У студију ће бити укључено најмање 136 хероинска зависника код којих је индикована терапија одржавања апстиненције применом Метадона или Налтрексона. Испитаници ће методом случајног избора, у односу 1:1, бити распоређени у експерименталну групу која ће примати Метадон и контролну групу која ће бити лечена Налтрексоном, а примена лекова вршиће се према уобичајеној клиничкој пракси, у складу са важећим националним водичима добре клиничке праксе и одобреним сажетком карактеристика лека у Републици Србији. Упоредиване групе испитаника биће усклађене према полу, старости (± 5 година), дужини узимања хероина (± 5 година), удруженим патолошким стањима и другом медикаментозном терапијом коју користе, а према укључујућим/искључујућим критеријумима. Студија ће бити спроведена у Клиничком центру "Крагујевац", а пацијенти ће бити праћени годину дана од момента укључивања поменутих лекова у терапију.

Испитаници на терапији Метадоном биће подељени у 6 подгрупе, у складу са величином дозе Метадона: 20 до 120 mg/dan (20, 40, 60, 80, 100 и 120 mg/dan), у свакој подгрупи ће бити по 12 испитаника, односно по 72 испитаника укупно на терапији одржавања Метадоном.

Испитаници на терапији Налтрексоном биће подељени у 2 подгрупе, у складу са величином дозе Налтрексона: 25мг до 50 mg/dan (25mg и 50mg) у свакој подгрупи биће по 36 испитаника, укупно 72 испитаника на терапији Налтрексоном.

ЕКГ ће бити рађен на почетку лечења, а затим на сваких месец дана, а по потреби, по савету кардиолога уколико буде потребно и чешће. Електролитни статус биће рађен испитаницима пре увођења терапије, а затим сваких месец дана. Упоредиване групе испитаника биће усклађене према полу, старости (± 5 година), дужини узимања хероина (± 5 година), удруженим патолошким стањима и другом медикаментозном терапијом коју користе, а према укључујућим/искључујућим критеријумима. Студија ће бити спроведена у Клиничком центру "Крагујевац", а пацијенти ће бити праћени годину дана од момента укључивања поменутих лекова у терапију. Појаву продужења QTc интервала и других значајних промена у ЕКГ налазу слепо ће процењивати специјалиста кардиолог са вишегодишњим искуством у дијагностици и лечењу аритмија, према актуелним доктринарним ставовима када је ова патологија у питању.

Укључујући критеријуми:

Пацијент који је потписао информисани пристанак о учешћу у истраживању, дијагностикована опијатска зависност- F 11 (МКБ-10), пацијент код кога је индиковано лечење Метадоном или Налтрексоном (у складу са одобреним индикацијама у Републици Србији – према сажетку карактеристика лека), пацијент који испуњава критеријуме националног водича добре праксе за укључење једног или другог лека, да пацијент има између 18 година и 65 година, да не користи конкомитантну терапију, да је пацијент на хоспиталном или ванхоспиталном (амбулатно или у оквиру метадонског програма) третману по протоколима лечења.

Искључујући критеријуми (приликом укључења)

1. Пацијент са контраиндикацијама за било који од ова два лека по протоколу за овај вид лечења у складу са условима наведеним у дозволи за стављање лека у промет у Републици Србији, тј. одобреним сажетком карактеристика лека:

- Главне контраиндикације за Метадон су: геспираторна депресија, опструктивне болести дисајних путева, акутни астматични напад, истовремена примена са МАО инхибиторима или 15 дана након терапије МАО инхибиторима, зависност од не-опијатних дрога, метадон није намењен за примену код деце, преосетљивост на метадон или хидроксибензоате, повреде главе или интракранијална хипертензија, феохромоцитом, ризик од паралитичког илеуса.

- Главне контраиндикације за Налтрексон су: преосетљивост на налтрексон хидрохлорид или било коју од помоћних супстанци, тешки поремећај бубрежне функције, тешки поремећај функције јетре, акутни хепатитис, зависници од опиоида који нису прошли процес детоксикације, због могуће појаве акутног апстиненцијалног синдрома, болесници који тренутно узимају опиоиде, и они код којих су развијени акутни апстиненцијални симптоми, болесници код којих је анализа мокраће на опиоиде дала позитиван резултат.

2. Пацијент који уз прописану терапију злоупотребљава ПАС – алкохол, хероин, кокаин, марихуану, лекове итд (регулисано Помпидоу упитником). Проверава се урин тестом DOA Multignost panel 5 (марихуана, амфетамин, опијати, кокаин и екстази).

3. Пацијент са коморбидитетом – друга значајна акутна или хронична обољења на скринингу, осим оних која су претходно наведена као контраиндикације за узимање Метадона или Налтрексона (регулисано Помпидоу упитником): хипо/хипертиреоза, електролитни поремећаји попут хипокалемије (губитак K^+ путем ГИТ-а: дијареја, повраћање, фистуле, назогастрична сукција, апликација дренажа, злоупотреба лаксатива, Сопп-ова болест, секундарни хипералдостеронизам, ексцесивна продукција кортикостерида (Кушингов синдром), полиурична фаза акутне и хроничне бубрежне инсуфицијенције, лекови: диуретици, инхибитори карбоанхидразе.

4. Ако пацијент има ризик за суицид

5. Уколико има епизоде насилничког понашања у последњих 12 месеци пре скрининга (по процени истраживача)

6. Акутне и хроничне болести срца, системске и друге болести које нису адекватно регулисане а доводе до промена у ЕКГ-у.

7. Пацијент са абнормалним ЕКГ налазом (где спадају и пацијенти са урођено продуженим QTc интервалом, што се открива скининг ЕКГ-ом пре укључивања лека).

8. Пацијенти који користе неки од лекова за које постоји поуздани подаци о могућем утицају на дужину QT интервала или електролитне поремећаје попут хипокалемије, (неки антиаритмици или антибиотици, антихистаминици, антипсихотици,

антидепресиви, као и тиазидни и диуретици Хенелеове петље који изазивају хипокалемију и сл.).

9. Пацијенти за које се процени да неће имати задовољавајућу комплијансу са протоколом студије.

-Критеријуми за искључење у току студије

• Уколико повуче информисани пристанак, уколико престане да користи било који од ова два лека из било којих разлога, уколико није доступан – нпр. затвор итд. Злоупотреба ПАС током студије или лекова за које постоје поуздани подаци да могу довести до продужења QTc интервала или хипокалемије (антиаритмици, макролидни антибиотици-еритромицин, кларитромицин или флуорохинолони и др., антихистаминици, антипсихотици, антидепресиви, диуретици који изазивају хипокалемију и сл.). Проверава се урин тестом DOA Multignost panel 5 (марихуана, амфетамин, опијати, кокаин и екстази). Ако QTc интервал током студије буде ≥ 500 мс. Уколико се појави нека од контраиндикација за употребу Метадона, односно Налтрексона (нпр. дијагностикује се обољење због кога не сме да прима наведене лекове или др.).

В. УЗОРКОВАЊЕ

Биће коришћени следећи лекови:

- Metadon Alkaloid® орални раствор; 10mg/mL; боца; 1x1000mL, Alkaloid AD.
- Naltrexone film tableta; 50mg; блистер; 1x7kom, Haupt Pharma Wolfratshausen GMBH.

Дозирање једног или другог лека се врши према уобичајеној клиничкој пракси што је наглашено у националним водичима добре праксе.

Као прецизнија мера срчаног циклуса комора узима се коригована вредност QT интервала (QTc) која се израчунава по Базеттовој формули тако што се вредност QT интервала подели квадратним кореном растојања између два Р зупца (израчунавање ће вршити кардиолог у Коронарној јединици Интерне клинике КЦ).

Нормалне вредности QTc интервала су за одраслог мушкарца <430мс, а за одраслу жену <450мс. Граничне вредности за одраслог мушкарца су 431-450, а за одраслу жену 451-470мс. Продужене вредности се сматрају >450 за мушкарца, >470мс за жену. Убрзани срчани рад преко 100 у минути је синусна тахикардија (2).

Рутински поступак у лечењу опијатске зависности је да се након спроведеног дијагностичког поступка и индикована супституционе терапије, зависнику отвара медицинска документација под одређеним редним бројем (идентификациони број метадонског протокола). Попуњава се Помпидоу упитник (за потребе евиденције, епидемиолошког праћења, националног регистра и статистике), отвара се медицински картон. Терапеут (лекар или психолог) упознају пацијента са протоколом спровођења метадонске терапије, позитивним ефектима, нежељеним дејствима. Помпидоу упитник је званична евиденција европског мониторинг центра (ЕМЦДДА). Упитник попуњава психолог или медицинска сестра/техничар који су претходно обучен за овакву врсту администрације. Након попуњавања упитника, подаци се уносе у базу података и у предвиђеном року, достављају одговарајућем центру, углавном Заводима за јавно здравство.

Студијске процедуре:

-скрининг и рандомизација.

- Потписан информисани пристанак да хоће да учествује у истраживању (тј. коришћење личних података, без откривања идентитета у сврху студије).
- Медицинска документација – да ли испуњава критеријуме за укључивање у студију, тј. увођење једног или другог лека.
- ЕКГ-налаз
- Витални параметри (стање свести, телесна температура, пулс, дисајна фреквенца, артеријски крвни притисак).
- Рандомизација: сви испитаници који испуњавају укључујуће критеријуме, усклађени како је наведено у уводном делу методологије, помоћу функције "randbetween" у програму Microsoft Excell биће случајно распоређени у групу која ће примати Метадон, односно налтрексон.

- Праћење

- ЕКГ -а на почетку лечења а затим на сваких месец дана (а код QTc интервала од 450-500 мс чешће, по савету кардиолога).
- Електролитни статус пре увођења терапије, а затим на сваких месец дана.
- Дозе лекова и разлози за промену дозе.
- Срчани нежељени догађаји или озбиљни нежељени догађаји.
- Сви ЕКГ-и се сакупљају и архивирају.

Лек и администрација лека:

- Дозирање једног или другог лека се врши према уобичајеној клиничкој пракси што је наглашено у националним водичима добре праксе.
- Лекови који нису контраиндиковани у односу на прописане.
- Лекови који не утичу на промене у ЕКГ-у.

Нежељени догађаји

срчани нежељени догађаји – не морају нужно да буду повезани са леком.
озбиљни нежељени догађаји

- Резултирају смрћу
- Претећи по живот
- Захтевају хоспитализацију или продужетак болничког лечења

Г. ВАРИЈАБЛЕ

Независне варијабле: терапија Метадоном, терапија Налтрексоном (дозе, начин примене, дужина терапије).

Зависне варијабле: QTc (коригована вредност QT интервала која се израчунава по Базеттовој формули тако што се вредност QT интервала подели квадратним кореном растојања између два Р зупца), блок десне гране Хисовог снопа, синусна тахикардија, синусна аритмија.

Збуњујуће варијабле: утицај пола, старости, трајања хероинске зависности (дужина узимања хероина), удружених обољења/патолошких стања и конкомитантне фармакотерапије искључен је усклађивањем упоређиваних група испитаника, а у складу са укључујућим/искључујућим критеријумима за учешће у студији, како је претходно наведено.

Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Ако се примени најмања могућа доза метадона (0-59 mg/dan) у односу на највећу дозу (110-150 mg/dan) онда је потребна величина узорка да би се пронашла статистички значајна разлика у продужењу QTc интервала (двострано тестирање, значајност разлике 0,05, најмања снага студије 80%, величина ефекта 0,4856432) између ових терапијских група (411,5+/-23,8 односно 422,7+/-22,3) израчунато т тестом за независне узорке по 68 по групи, односно укупно 136 пацијената (9). Да би групе биле равномерне биће укључено по 72 испитаника по групи, односно укупно 144 хероинска зависника.

Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Статистичка обрада података биће урађена у рачунарском програму IBM SPSS Statistics 19. Непрекидне варијабле биће представљене у облику средње вредности \pm стандардне девијације, а атрибутивне варијабле процентуалном учесталости појединих категорија. За испитивање разлике у средњој вредности непрекидних варијабли мерених у више временских пресека унутар група користиће се једнофакторска АНОВА поновљених мерења у случају нормалне расподеле, на основу Колмогоров-Смирновљевог теста, односно непараметријска алтернатива Фридманов тест, ако подаци не прате нормалну дистрибуцију. Повезаност између дозе лека или дужине трапије и дужине QTc интервала биће испитивана уз помоћ Пирсоновог коефицијента корелације када се ради о параметарским подацима, што ће бити утврђено помоћу Колмогоров-Смирновљевог теста, односно Спирмановим коефицијентом корелације ранга ако не постоји нормална дистрибуција. Анализе поређења између група биће рађене Студентовим т- тестом за независне узорке или његовом непараметријском алтернативом Ман-Витнијевим тестом за континуалне варијабле, односно хи-квадрат тестом или Фишеровим тестом стварне вероватноће (ако је учесталост појединих категорија мала) када су у питању категоријске варијабле. Све анализе ће бити процењиване на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$. Подаци ће бити приказани у виду табела и графикана.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Очекивани резултати студије су да коришћење Метадона у терапији одржавања хероинских зависника повећава ризик за појаву продужења QTc интервала, Блока десне гране Хисовог снопа, синусне тахикардије, синусне аритмије и да је он значајно већи код пацијената који примају дозе Метадона веће од горње границе уобичајене дневне дозе према одобреном сажетку карактеристика лека у Републици Србији (60 мг дневно) и да примена Метадона у терапији одржавања опијатске зависности, након 6 месеци корелира са појавом кардиоваскуларних компликација.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Циљ ове студије је испитивање могућих кардиолошких компликација (QTc интервал, Блок десне гране Хисовог снопа, синусна тахикардија, синусна аритмија) током коришћења Метадона у терапији одржавања у различитим дозама (20-120mg/dan), испитивање корелације између дозе Налтрексона и кардиолошких

компликација, као и испитивање корелације између дужине терапије Метадоном и промена у ECG, дефинисање протокола за сигуран третман хероинске зависности.

Планирана је проспективна, отворена интервенцијска клиничка студија, у којој ће најмање 144 хероинска зависника који испуњавају критеријуме за укључивање, случајно бити распоређени у групу која ће примати Метадон (експериментална група) и контролну групу која ће бити лечена Налтрексоном. Налтрексон је изабран као лек за поређење зато што је доступан код нас и у другим европским земљама, и користи се у терапији одржавања опијатских зависника, најчешће у трајању до једне године. Истраживање ће бити спроведено на Клиници за психијатрију Клиничког центра у Крагујевцу, у трајању од годину дана.

Примена једног или другог лека вршиће се према уобичајеној клиничкој пракси, у складу са актуелним националним водичима добре клиничке праксе и одобреним сажетком карактеристика лека у Републици Србији. Праћени исход ће бити "слепо" процењиван од стране кардиолога са вишегодишњим искуством у дијагностиковању и лечењу поремећаја срчаног ритма.

Када се разматра безбедност третмана хероинске зависности у погледу кардиоваскуларних компликација, треба нагласити да је литература у погледу метадонске терапије контрадикторна. У неким студијама корелација између дозе Метадона и QTc није нађена. У неким серијама случајева показана је брига ако се користи у високим дозама, али је нејасно у којој дози. Налтрексон је безбедан лек у погледу кардиолошких компликација. Очекивани резултати студије су да коришћење Метадона у терапији одржавања апстиненције код хероинских зависника значајно повећава ризик од пролонгације QTc интервала и појаве коморских аритмија по типу "Torsade de pointes", показујемо и у којим дозама, као и да примена Метадона у терапији одржавања опијатске зависности, након 6 месеци корелира са појавом кардиоваскуларних компликација.

2.10 Име потенцијалног ментора:

проф. др Мирјана Јовановић, Ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија, специјалиста Психијатар, Клиника за Психијатрију, Клинички Центар Крагујевац.

2.11 Научна област дисертације

Медицина, Клиничка психијатрија, Хероинска зависност.

2.12 Научна област чланова комисије

1. проф. др Михајло Јаковљевић, председник, Ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

2. Проф др Владимир Милорадовић, члан, Ванредни професор ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Крагујевац, КЦ Крагујевац, Клиника за кардиологију КЦ Крагујевац.

3. Проф др Иван Димитријевић, члан, Ванредни професор ужа научна област психијатрија, Клиника за психијатрију, Клинички центар Србије, Медицински факултет у Београду.

Закључак и предлог комисије:

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **др Јелена Милосављевић**, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитују промене у електрокардиограму под утицајем фармакотерапије у третману опијатске зависности.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Јелена Милосављевић**, бити од научног и практичног значаја.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Јелена Милосављевић**, под називом „**Промене у електрокардиограму под утицајем фармакотерапије у третману опијатске зависности**“ и одобри њену израду.

Проф. др Михајло Јаковљевић, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.

Проф др Владимир Милорадовић, члан, Ванредни професор ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Крагујевац, КЦ Крагујевац, Клиника за кардиологију КЦ Крагујевац.

Проф др Иван Димитријевић, члан, Ванредни професор ужа научна област психијатрија, Клиника за психијатрију, Клинички центар Србије, Медицински факултет у Београду.
