

**UNIVERZITET U BEOGRADU - FARMACEUTSKI FAKULTET**  
**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU**  
**KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU – DOKTORSKE STUDIJE**

**Predmet:** Izveštaj Komisije za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata mag. farm. Uroša Pecikoze

Na sednici Nastavno-naučnog veća Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta, održanoj 24.12.2020. godine, Odlukom broj 2316/2 imenovani su članovi Komisije za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije, kandidata mag. farm. Uroša Pecikoze, pod naslovom:

**„Ispitivanje efekata, mehanizama dejstva i interakcija eslikarbazepin acetata i metformina u eksperimentalnim modelima bola“.**

Komisija u sastavu:

1. Dr Maja Tomić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, mentor
2. Dr Radica Stepanović-Petrović, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
3. Dr Ana Micov, docent, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
4. Dr Sonja Vučković, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

pregledala je priloženu disertaciju i podnosi Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći:

## **IZVEŠTAJ**

### **A. PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija mag. farm. Uroša Pecikoze, pod nazivom **„Ispitivanje efekata, mehanizama dejstva i interakcija eslikarbazepin acetata i metformina u eksperimentalnim modelima bola“**, napisana je na 117 strana sa jednostrukim proredom i organizovana u sledećih 7 celina: Uvod (22 strane), Ciljevi rada (3 strane), Materijal i metode (18 strana), Rezultati (40 strana), Diskusija (15 strana), Zaključak (2 strane) i Literatura (17 strana). Na početku, doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku i sadržaj poglavlja/potpoglavlja, a na

kraju spisak radova i saopštenja proisteklih iz doktorske disertacije, kratku biografiju kandidata i potpisane izjave kandidata o autorstvu, istovetnosti štampane i elektronske verzije i korišćenju doktorske disertacije. Disertacija je napisana jasnim i preglednim stilom i sadrži 38 slika/grafikona i 8 tabela. Pregled literature sadrži 286 navoda.

**Uvod** sadrži pregled informacija iz literaturnih izvora koji su od značaja za teorijsku osnovu istraživanja koja su sprovedena u okviru doktorske disertacije. U prvom delu navedene su najznačajnije definicije i epidemiološki podaci u vezi sa bolnim stanjima. U drugom i trećem delu prikazane su informacije koje se tiču sistema za transdukciju/kondukciju/transmisiju nociceptivnih informacija i sistema za descendentnu (nishodnu) modulaciju bola, podaci kako se aktivnost ovih sistema menja u različitim bolnim stanjima i kako postojeći analgetici utiču na aktivnost ova dva sistema koja su od značaja za nastanak bolnih stanja. U četvrtom delu dat je prikaz najznačajnijih predstavnika alternativnih analgetika koji trenutno nalaze kliničku primenu, kao i osnovni podaci o eslikarbazepin acetatu (ESL) i metforminu koji su poslužili kao teorijska osnova za ciljeve rada.

**Ciljevi rada** su bili da se ispituju efekti, mehanizmi dejstva i interakcije dva potencijalna alternativna analgetika, antiepileptika ESL i antidijabetika metformina, u različitim eksperimentalnim modelima bola. U svrhu realizacije istraživanja definisani su podciljevi koji su obuhvatali: 1) ispitivanje efekata ESL u eksperimentalnim modelima bola; 2) ispitivanje mehanizama dejstva ESL u modelu inflamatornog trigeminalnog bola; 3) ispitivanje interakcija između ESL i standardnih/ alternativnih analgetika u modelu inflamatornog trigeminalnog bola; 4) ispitivanje efekata metformina u eksperimentalnim modelima bola i 5) ispitivanje interakcija između metformina i standardnih/alternativnih analgetika u eksperimentalnim modelima bola.

Ciljevi rada su dobro postavljeni.

Poglavlje **Materijal i metode** daje detaljan opis korišćene metodologije i organizovano je u deset potpoglavlja: 1) Eksperimentalne životinje; 2) Eksperimentalne supstance; 3) Priprema i primena algogenih supstanci; 4) Priprema i primena aktivnih supstanci; 5) Priprema i primena receptorskih antagonista; 6) Eksperimentalni modeli bola; 7) Analiza vrste interakcije između dva leka – izobologrfska analiza; 8) Analiza dužine trajanja antihiperalgezijskog dejstva lekova i kombinacija lekova; 9) *Rotarod* test i 10) Statistička analiza.

Tokom istraživanja upotrebljeno je oko 850 miševa *Swiss Webster* soja, 450 miševa C57BL/6 soja i 300 pacova *Wistar* soja (sve korišćene životinje su bile muškog pola). Sve eksperimentalne procedure odobrene su od strane Etičke komisije za rad sa eksperimentalnim životinjama Farmaceutskog fakulteta u Beogradu i Uprave za veterinu, Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede Republike Srbije (br. rešenja 323-07-03984/2017-05). Prilikom rada sa eksperimentalnim životinjama primenjivani su etički principi definisani Pravilnikom za rad sa eksperimentalnim životinjama Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i EU direktivom 2010/63/EU.

Za ispitivanje efekata ESL i metformina, korišćeno je tri modela inflamatornog bola (modeli inflamatornog trigeminalnog, visceralnog i somatskog bola) i jedan model neuropatskog bola (model bolne dijabetesne neuropatije). Kao model inflamatornog trigeminalnog bola korišćen je orofacijalni formalinski test. U sklopu ovog testa se eksperimentalnim životinjama (miševima) ubrizgava u perinazalnu regiju razblaženi rastvor formalina koji indukuje karakteristično dvofazno nociceptivno ponašanje (trljanje njuške ipsilateralnom prednjom i/ili zadnjom šapom)

čije trajanje se meri tokom 45 min. U okviru ovog testa je ispitan efekat sistemski (peroralno) i lokalno periferno (supkutano u perinazalnu regiju) primenjenog ESL. Kao model inflamatornog visceralnog bola je korišćen test grčeva izazvanih intraperitonealnom injekcijom sirćetne kiseline kod miševa. Injekcija sirćetne kiseline indukuje nociceptivno ponašanje u vidu karakterističnih grčeva čiji broj se kvantifikuje tokom 15 min. U ovom testu je ispitan efekat sistemski (peroralno) primenjenog ESL. Kao model inflamatornog somatskog bola korišćen je model inflamacije šape pacova indukovane intraplantarnom injekcijom proinflamatornog sredstva karagenina. U ovom modelu ispitan je efekat sistemski (intraperitonealno) primenjenog metformina na inflamatornu mehaničku hiperalgeziju (primenom *Von Frey* testa). Kao model neuropatskog bola korišćen je model bolne dijabetesne neuropatije indukovane streptozotocinom kod miševa. Ispitan je uticaj sistemski (peroralno) primenjenog ESL na mehaničku (primenom *Von Frey* testa) i termičku hiperalgeziju (primenom *tail-flick* testa), i sistemski (peroralno) primenjenog metformina (sedmodnevna primena) na mehaničku hiperalgeziju (primenom *Von Frey* testa) kod dijabetičnih miševa.

Mehanizam dejstva ESL u modelu inflamatornog trigeminalnog bola je ispitan farmakološkim pristupom, korišćenjem antagonista različitih receptora značajnih za modulaciju bolne senzacije. Ispitan je uticaj sistemski (intraperitonealno) i lokalno periferno (supkutano u perinazalnu regiju) primenjenih antagonista na antinociceptivni efekat fiksne, submaksimalne doze ESL u orofacijalnom formalinskom testu. Korišćeni su antagonisti serotoninskih 5-HT<sub>1B/1D</sub> (GR 127935),  $\alpha$ -adrenergičkih ( $\alpha_1$ -selektivni prazosin i  $\alpha_2$ -selektivni johimbin),  $\beta$ -adrenergičkih ( $\beta$ -neselektivni propranolol i  $\beta_1$ -selektivni metoprolol), muskarinskih holinergičkih (atropin), nikotinskih holinergičkih (mekamilamin), kanabinoidnih CB<sub>1</sub> (AM251) i CB<sub>2</sub> (AM630) i opioidnih receptora (nalokson).

Vrsta interakcije između ESL/metformina i postojećih analgetika u modelima inflamatornog i neuropatskog bola je ispitana korišćenjem izoblografske analize. U sklopu ovih eksperimenata ispitani su efekti dvokomponentnih kombinacija ESL/metformina i analgetika, koji su primenjeni u dozama koje odgovaraju fiksnim udelima srednjih efektivnih doza (ED<sub>50</sub> vrednosti) pojedinačnih lekova. Vrsta interakcije je utvrđena statističkim poređenjem eksperimentalno određene ED<sub>50</sub> vrednosti kombinacije (ED<sub>50 mix</sub>) sa teorijskom aditivnom ED<sub>50</sub> vrednošću kombinacije (ED<sub>50 add</sub>). U modelu inflamatornog trigeminalnog bola ispitane su interakcije između ESL i paracetamola, propifenazona, naproksena, zolmitriptana ili metoklopramida. U modelu inflamatornog somatskog bola ispitane su interakcije između metformina i ibuprofena, aspirina, tramadola ili pregabalina. U modelu bolne dijabetesne neuropatije ispitane su interakcije između metformina i ESL, duloksetina, oksikodona ili vitamina B<sub>12</sub>.

Za procenu dužine antihiperalgezijskog dejstva pojedinačnih lekova i dvokomponentnih kombinacija lekova u modelima inflamatornog somatskog bola i bolne dijabetesne neuropatije, analizirane su površine ispod kriva (PIK) koje opisuju promenu merenih/izračunatih parametara u funkciji vremena. Na osnovu nagiba prave linije koja opisuje zavisnost PIK od maksimalnog postignutog antihiperalgezijskog efekta je procenjena dužina dejstva pojedinačnih tretmana.

*Rotarod* test je korišćen za ispitivanje uticaja pojedinačnih lekova i dvokomponentnih kombinacija lekova na motornu spretnost i nivo sedacije eksperimentalnih životinja. U sklopu ovog testa je praćen uticaj različitih tretmana na sposobnost eksperimentalnih životinja da održe

ravnotežu na rotirajućem cilindru (brzina rotacije je bila 15 obrtaja/min) aparature tokom određenog vremenskog perioda.

Podaci su analizirani primenom softvera SPSS 20, SigmaPlot 11.0, Microsoft Excel 2010, Pharm PCS i Pharm Tools Pro. Pri statističkoj obradi rezultata korišćeni su: Studentov *t*-test, modifikovani *t*-test, jednofaktorska ANOVA, dvofaktorska ANOVA sa ponovljenim merenjima, *Mann Whitney U*-test i *Kruskal-Wallis* test. Program Pharm PCS je korišćen za računanje ED<sub>50</sub> i TD<sub>50</sub> vrednosti sa 95% intervalima poverenja (linearnom regresionom analizom odnosa logaritma doze i efekta), odnosa TD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub> (terapijskog indeksa) i za procenu dužine dejstva tretmana (računanje vrednosti PIK-ova). Program Pharm Tools Pro korišćen je za utvrđivanje vrste interakcije između dva leka primenjenih u kombinaciji primenom izoblografske analize i test paralelizma koji služi za upoređivanje dužine dejstva različitih tretmana.

Primenjena metodologija je adekvatna za realizaciju postavljenih ciljeva.

**Rezultati** istraživanja prikazani su na pregledan način, tekstualno i grafički, korišćenjem 32 grafikona i 5 tabela. Grupisani su u pet celina: 1) Efikasnost ESL u eksperimentalnim modelima bola; 2) Ispitivanje mehanizama dejstva ESL u modelu inflamatornog trigeminalnog bola; 3) Ispitivanje interakcija između ESL i standardnih/alternativnih analgetika u modelu inflamatornog trigeminalnog bola; 4) Efikasnost metformina u eksperimentalnim modelima bola i 5) Ispitivanje interakcija između metformina i standardnih/alternativnih analgetika u eksperimentalnim modelima bola.

**Diskusija** sadrži analizu dobijenih eksperimentalnih rezultata na bazi koje su doneti odgovarajući zaključci istraživanja, uz pregled i poređenje sa rezultatima koji su dostupni u literaturi. Poglavlje **Diskusija** napisano je analogno rezultatima u pet celina: 1) Antinociceptivna/antihiperalgezijska efikasnost ESL u eksperimentalnim modelima bola; 2) Mehanizam dejstva ESL u modelu inflamatornog trigeminalnog bola; 3) Interakcije između ESL i analgetika u modelu inflamatornog trigeminalnog bola; 4) Antihiperalgezijska efikasnost metformina u eksperimentalnim modelima bola i 5) Interakcije između metformina i analgetika u eksperimentalnim modelima bola.

Poglavlje **Zaključak** sadrži sažeto prikazane najvažnije zaključke proistekle iz rezultata istraživanja i njihove analize, a koji su u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **Literatura** navedeno je 286 referenci koje su korišćene u doktorskoj disertaciji.

## **B. OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA**

Rezultati ove doktorske disertacije podeljeni su u pet celina, u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja.

U **prvom delu** prikazani su rezultati ispitivanja antinociceptivnih efekata ESL u različitim modelima inflamatornog i neuropatskog bola. Pokazano je da ESL proizvodi dozno-zavisan antinociceptivan efekat nakon sistemske (peroralne) i lokalne periferne primene (supkutano u perinazalnu regiju) u drugoj fazi orofacijalnog formalinskog testa (model inflamatornog trigeminalnog bola). Takođe, pokazano je da ESL proizvodi dozno-zavisan antinociceptivan efekat u testu grčeva izazvanih injekcijom sirćetne kiseline (model inflamatornog visceralnog bola), kao i antihiperalgezijski efekat u modelu bolne dijabetesne neuropatije izazvane

streptozotocinom (ESL je smanjio mehaničku hiperalgeziju koja je procenjena primenom *Von Frey* testa, kao i termičku hiperalgeziju koja je procenjena primenom *tail-flick* testa). Dodatno, u prvom delu su prikazani i rezultati ispitivanja uticaja ESL na motornu spretnost eksperimentalnih životinja u *rotarod* testu. U ovim eksperimentima je određena srednja efektivna doza za narušavanje motorne spretnosti eksperimentalnih životinja (TD<sub>50</sub> vrednost) i utvrđeno je da je ova vrednost nekoliko puta veća od ED<sub>50</sub> vrednosti koje su određene u modelima bola. Takođe, najveća doza ESL koja je ispitana u modelu bolne dijabetesne neuropatije nije imala značajan uticaj na motoriku dijabetičnih miševa.

U **drugom delu** predstavljeni su rezultati ispitivanja mehanizama dejstva ESL u modelu inflamatornog trigeminalnog bola. Mehanizmi dejstva ESL su ispitani u ovom modelu bola, zbog značaja starijih predstavnika dibenzazepinskih antiepileptika u terapiji bolova u trigeminalnoj regiji. Pokazano je da sistemska (intraperitonealna) primena antagonista serotoninskih 5-HT<sub>1B/1D</sub> (GR 127935),  $\alpha_2$ -adrenergičkih (johimbina),  $\beta$ -adrenergičkih (neselektivnog propranolola i  $\beta_1$ -selektivnog metoprolola), muskarinskih (atropina), kanabinoidnih CB<sub>1</sub> (AM251) i CB<sub>2</sub> (AM630), i opioidnih receptora (naloksona) dovodi do dozno-zavisne inhibicije antinociceptivnog efekta peroralno primenjenog ESL u drugoj fazi orofacijalnog formalinskog testa. Sistemska (intraperitonealna) primena antagonista  $\alpha_1$ -adrenergičkih (prazosina) i nikotinskih receptora (mekamilamina) nije imala značajan uticaj na antinociceptivni efekat ESL u orofacijalnom formalinskom testu. Slični rezultati su dobijeni kada su antagonisti primenjeni lokalno periferno u perinazalnu regiju. Lokalna primena GR127935, johimbina, atropina, AM251, AM630 i naloksona je dovela do dozno-zavisne inhibicije antinociceptivnog efekta lokalno periferno primenjenog ESL u orofacijalnom formalinskom testu, dok lokalna periferna primena metoprolola nije imala značajan uticaj na antinociceptivnu efikasnost ESL.

U **trećem delu** predstavljeni su rezultati ispitivanja vrste interakcije između ESL i različitih analgetika u modelu inflamatornog trigeminalnog bola. U ovim eksperimentima je pokazano da dvokomponentne kombinacije ESL i paracetamola, propifenazona, naproksena, zolmitriptana ili metoklopramida (primenjeni u dozama koje odgovaraju fiksnim udelima ED<sub>50</sub> vrednosti pojedinačnih lekova) dovode do dozno-zavisnog antinociceptivnog efekta u drugoj fazi orofacijalnog formalinskog testa. Primenom izoblografske analize je pokazano da ESL stupa u aditivnu interakciju sa paracetamolom, propifenazonom i zolmitriptanom, a u sinergističku interakciju sa naproksenom i metoklopramidom. U kombinaciji ESL-naproksen je utvrđeno oko četvorostruko, dok je u kombinaciji ESL-metoklopramid utvrđeno oko trostruko smanjenje doza pojedinačnih lekova u kombinaciji u odnosu na doze koje su potrebne za postizanje istog nivoa antinociceptivnog efekta nakon individualne primene lekova. Dodatno, primenom *rotarod* testa je utvrđeno da najveće ispitane doze dvokomponentnih kombinacija ESL i analgetika nemaju značajan negativan uticaj na motornu spretnost eksperimentalnih životinja.

U **četvrtom delu** prikazani su rezultati ispitivanja antihiperalgezijskih efekata metformina u modelima inflamatornog i neuropatskog bola. Pokazano je da akutna sistemska (intraperitonealna) primena metformina dovodi do dozno-zavisnog ublaženja mehaničke hiperalgezije u modelu inflamatornog somatskog bola (inflamacija šape pacova indukovana karageninom). Takođe, produžena sedmodnevna sistemska (peroralna) primena metformina ublažila je mehaničku hiperalgeziju kod eksperimentalnih miševa sa dijabetesnom neuropatijom indukovanom streptozotocinom. Primena najveće doze metformina koja je ispitana u modelu inflamatornog somatskog bola nije imala značajan uticaj na motoriku eksperimentalnih životinja u *rotarod* testu.

U **petom delu** predstavljeni su rezultati ispitivanja interakcija između metformina i analgetika u modelima inflamatornog i neuropatskog bola. U modelu inflamatornog somatskog bola, dvokomponentne kombinacije metformina i ibuprofena, aspirina, tramadola ili pregabalina (koji su primenjeni u dozama koje odgovaraju fiksnim udelima  $ED_{50}$  vrednosti pojedinačnih lekova) su dovele do dozno-zavisnog ublaženja inflamatorne mehaničke hiperalgezije šape pacova indukovane karageninom. Izobolograska analiza je pokazala da između metformina i ovih analgetika postoji sinergistička interakcija, sa oko petostrukim smanjenjem doza lekova u kombinaciji (u odnosu na doze koje su potrebne za postizanje istog nivoa antihiperalgezijskog efekta nakon individualne primene lekova). Najveće ispitane doze dvokomponentnih kombinacija metformina i analgetika (tramadola ili pregabalina) nisu imale značajan uticaj na motornu spretnost eksperimentalnih životinja u *rotarod* testu. U modelu bolne dijabetesne neuropatije, dvokomponentne kombinacije metformina i ESL, duloksetina, oksikodona ili vitamina  $B_{12}$  su na dozno-zavisan način ublažili mehaničku hiperalgeziiju kod dijabetičnih životinja. Primenom izobologradske analize je utvrđeno da metformin stupa u sinergističku interakciju sa svim navedenim analgeticima (u kombinaciji metformin-ESL postojalo je sedmostruko, a u kombinacijama metformina i duloksetina/oksikodona/vitamina  $B_{12}$  šestostruko smanjenje doze pojedinačnih lekova). U *rotarod* testu je uvrđeno da najveće ispitane doze dvokomponentnih kombinacija metformina i analgetika (ESL, duloksetina ili oksikodona) nemaju značajan uticaj na motornu spretnost dijabetičnih životinja.

### C. UPOREDNA ANALIZA POSTIGNUTIH REZULTATA SA PODACIMA IZ LITERATURE

U okviru ove disertacije pokazano je da sistemska (peroralna) primena ESL proizvodi dozno-zavisan antinociceptivni/antihiperalgezijski efekat u modelima trigeminalnog (druga faza orofacijalnog formalinskog testa), visceralnog (test grčeva izazvanih sirćetnom kiselinom) i neuropatskog bola (model bolne dijabetesne neuropatije). ESL je pokazao sličnu efikasnost u svim korišćenim modelima bola, ali se razlikovala njegova potentnost između modela. Najmanje doze su bile potrebne za ublažavanje visceralne nocicepcije, a najveće za ublažavanje hiperalgezije u modelu bolne dijabetesne neuropatije. Antinociceptivna/antihiperalgezijska efikasnost ESL je prvi put ispitana u sklopu ove disertacije. Međutim, prethodne studije su pokazale efikasnost starijih predstavnika dibenzazepina, karbamazepina i/ili okskarbazepina, nakon sistemske primene u modelima trigeminalnog bola (**Foong i sar., 1982**), visceralnog bola (**Stepanović-Petrović i sar., 2008**) i bolne dijabetesne neuropatije (**Kiguchi i sar., 2004; Tomić i sar., 2010a**). Dodatno, pokazano je da lokalna periferna primena ESL na dozno-zavisan način ublažava nociceptivno ponašanje u drugoj fazi orofacijalnog formalinskog testa. Ovaj nalaz je u skladu sa prethodnim rezultatima koji su opisali efikasnost karbamazepina i okskarbazepina nakon lokalne periferne primene u modelima inflamatornog bola (**Tomić i sar., 2007; Vučković i sar., 2007**). Doze ESL koje su proizvele značajan antinociceptivni/antihiperalgezijski efekat su bile znatno niže od doza koje su dovodile do narušavanja motorne spretnosti eksperimentalnih životinja u *rotarod* testu. Pokazano je da su  $ED_{50}$  vrednosti određene u različitim modelima višestruko puta manje od  $TD_{50}$  vrednosti određene u *rotarod* testu. U prethodnom radu je pokazano da su  $ED_{50}$  vrednosti karbamazepina i okskarbazepina u testu grčeva 2 i 15 puta manje

od TD<sub>50</sub> vrednosti određene u *rotarod* testu (**Stepanović-Petrović i sar., 2008**). Ovaj nalaz ukazuje na povoljniji bezbednosni profil ESL u odnosu na karbamazepin/okskarbazepin.

Mehanizmi dejstva ESL u modelu inflamatornog trigeminalnog bola su ispitani korišćenjem farmakološkog pristupa. Ovim eksperimentima je pokazano da sistemska primena antagonista serotoninskih 5-HT<sub>1B/1D</sub>,  $\alpha_2$ -adrenergičkih,  $\beta$ -adrenergičkih (neselektivnog i  $\beta_1$ -selektivnog antagoniste), muskarinskih holinergičkih, kanabinoidnih CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> i opioidnih receptora dovodi do dozno-zavisne inhibicije antinociceptivnog efekta ESL u drugoj fazi orofacijalnog formalinskog testa. Sa druge strane, sistemska primena antagonista  $\alpha_1$ -adrenergičkih i nikotinskih holinergičkih receptora nije imala značajan uticaj na antinociceptivni efekat ESL. Slični rezultati su dobijeni kada su antagonisti primenjeni lokalno periferno, u perinazalnu regiju eksperimentalnih životinja. Lokalna periferna primena antagonista serotoninskih 5-HT<sub>1B/1D</sub>,  $\alpha_2$ -adrenergičkih, muskarinskih holinergičkih, kanabinoidnih CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> i opioidnih receptora je inhibirala efekat lokalno periferno primenjenog ESL na dozno-zavisan način (u drugoj fazi orofacijalnog formalinskog testa), dok je lokalna periferna primena antagoniste  $\beta_1$ -adrenergičkih receptora bila bez značajnog uticaja na antinociceptivni efekat ESL. Ovi rezultati su u skladu sa prethodnim eksperimentalnim radovima u kojima je pokazan značaj adrenergičkih (**Vučković i sar., 2006; Foong i Satoh, 1984**), muskarinskih holinergičkih (**Foong i Satoh, 1984**) i opioidnih receptora (**Mashimoto i sar., 1998**) za nastanak antinociceptivnih efekata starijih predstavnika dibenzazepina (karbamazepina i/ili okskarbazepina). U ovoj disertaciji prvi put je opisan značaj serotoninskih 5-HT<sub>1B/1D</sub> i kanabinoidnih CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> receptora za nastanak antinociceptivnih efekata dibenzazepinskih antiepileptika. U diskusiji autor navodi da eslikarbazepin (glavni metabolit ESL odgovoran za njegovu farmakološku aktivnost) nema značajan afinitet prema serotoninskim 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>1D</sub>,  $\alpha_2$ -adrenergičkim, muskarinskim holinergičkim, kanabinoidnim CB<sub>1</sub> i opioidnim receptorima (**Soares-da-Silva i sar. 2015**). Dodatno, navedeno je i da karbamazepin, lek strukturno sličan ESL, nema afinitet za  $\beta$ -adrenergičke receptore (**Marangos i sar. 1983**), što ukazuje da ni ESL ni njegov metabolit nemaju značajan afinitet ka vezivanju za ove receptore. Prema autoru, ovi eksperimentalni podaci isključuju mogućnost direktne interakcije ESL sa pomenutim receptorima i ukazuju da ESL utiče na njihovu funkciju indirektno, verovatno modulisanjem endogene serotoninske, adrenergičke, holinergičke, kanabinoidne i opioidne neurotransmisije što je na adekvatan način diskutovano u okviru disertacije.

U disertaciji je pokazano da ESL stupa u povoljne interakcije sa nekoliko standardnih i alternativnih analgetika (u aditivnu interakciju sa paracetamolom, propifenazonom i zolmitriptanom, i u sinergističku interakciju sa naproksenom i metoklopramidom). Interakcije između ESL i analgetika u eksperimentalnim modelima bola su prvi put opisane u okviru ove disertacije. Prethodni radovi u kojima je ispitivana interakcija između starijih predstavnika dibenzazepina (karbamazepina/okskarbazepina) i analgetika u modelima inflamatornog bola su pokazali da ova dva antiepileptika takođe stupaju u povoljne interakcije sa različitim analgeticima (**Tomić i sar., 2018**). Primera radi, pokazano je da okskarbazepin stupa u sinergističku interakciju sa paracetamolom, i u različite tipove interakcija sa predstavnicima iz grupe NSAIL (sinergističku sa ibuprofenom i aditivnu sa etodolakom) (**Stepanović-Petrović i sar., 2011; Tomić i sar., 2010b**), dok ESL stupa u aditivnu interakciju sa paracetamolom i u sinergističku interakciju sa predstavnikom NSAIL (naproksenom). Prema autoru, ove razlike u tipu interakcije mogu biti posledica metodoloških razlika između disertacije i citiranih radova (npr. korišćene su različite životinjske vrste i eksperimentalni modeli), ali bi takođe mogle da

budu posledica razlika u mehanizmu dejstva između ESL i starijih predstavnika dibenzazepina (različit modalitet blokade voltažno-zavisnih Na<sup>+</sup> kanala, sposobnost blokade Ca<sup>2+</sup> kanala T-tipa, odsustvo potencijacije aktivnosti GABA<sub>A</sub> receptora) (**Lawthom i sar., 2018; Soares-da-Silva i sar. 2015**). U diskusiji se navodi da interakcija između dva leka može biti posledica različitih mehanizama dejstva lekova (farmakodinamska interakcija), ili posledica promene farmakokinetičkih osobina pojedinačnih lekova (farmakokinetička interakcija). Farmakokinetičke interakcije između ESL i standardnih/alternativnih analgetika nisu ispitane, ali autor pretpostavlja da je njihov uticaj na vrstu interakcije između ESL i analgetika mali, zbog akutne primene lekova, kratkog vremena trajanja nociceptivnog testa koji je korišćen i relativno niskog potencijala ESL da stupa u farmakokinetičke interakcije (**Lawthom i sar., 2018; Shirley i Dhillon 2016**). Na osnovu dobijenih eksperimentalnih rezultata, autor sugerise da ESL i paracetamol/propifenazon/zolmitriptan smanjuju trigeminalnu nocicepciju putem pretežno sličnih antinociceptivnih mehanizama (zbog aditivne prirode interakcije), dok ESL i naproksen/metoklopramid proizvode antinociceptivne efekte putem različitih, ali komplementarnih mehanizama dejstva (zbog sinergističke prirode interakcije). Takođe je ispitan potencijal dvokomponentnih kombinacija ESL-analgetika da dovedu do narušavanja motorne spretnosti eksperimentalnih životinje u *rotarod* testu. Nije uočeno da je sedativni potencijal ESL pojačan od strane bilo kog od ispitanih analgetika kada su primenjeni u obliku kombinacije.

Prilikom ispitivanja efekata metformina, utvrđeno je da akutna intraperitonealna primena metformina na dozno-zavisnan način ublažava inflamatornu mehaničku hiperalgeziju indukovanu karageninom kod pacova. Primena metformina u najvećoj ispitanoj dozi nije imala značajan uticaj na motoriku pacova u *rotarod* testu, što ukazuje da antihiperalgezijska aktivnost metformina nije bila posledica narušene motorne spretnosti eksperimentalnih životinja. Nalaz efikasnosti metformina u modelu inflamatornog somatskog bola je u skladu sa rezultatima **Russe i sar. (2013)**, koji su pokazali da sistemska primena metformina može da smanji inflamatornu mehaničku hiperalgeziju izazvanu zimosanom, kao i nociceptivno ponašanje u drugoj (inflamatornoj) fazi formalinskog testa. Pored efikasnosti u modelu somatskog inflamatornog bola, pokazano je da produžena sedmodnevna peroralna primena metformina dovodi do dozno-zavisnog smanjenja mehaničke hiperalgezije u modelu bolne dijabetesne neuropatije. Ovaj nalaz je u skladu sa prethodnim izveštajima o efikasnosti metformina u ublažavanju mehaničke hiperalgezije ili alodinije u modelima bolne dijabetesne neuropatije (**Byrne i sar., 2015; Huang i sar., 2016; Ma i sar., 2015; Wang i sar., 2018**), ali i sa podacima iz epidemioloških studija u kojima je utvrđeno da je primena metformina (u kombinaciji sa tiazolidindionima) u vezi sa nižom prevalencijom bolne dijabetesne neuropatije kod dijabetičara (**Pop-Busui i sar., 2009**).

U okviru ove disertacije je pokazano da metformin intereaguje na sinergistički način sa standardnim i alternativnim analgeticima (ibuprofenom, aspirinom, tramadolom i pregabalinom) u modelu inflamatornog somatskog bola. U svim ispitanim kombinacijama, postojao je sličan stepen sinergizma, sa petostrukim smanjenjem doza lekova u kombinaciji u poređenju sa dozama koje su potrebne da proizvedu isti nivo antihiperalgezijskog efekta nakon pojedinačne primene lekova. Interakcija između metformina i tramadola/pregabalina u eksperimentalnim modelima bola nije prethodno ispitivana, dok je interakcija između metformina i predstavnika NSAID u modelima bola ranije proučavana. **Ortiz (2011)** je u svom radu pokazao da metformin nakon sistemske primene može da antagonizuje antinociceptivni efekat diklofenaka u drugoj fazi formalinskog testa, dok je u radu **Guzmán-Priego i sar. (2017)**, sistemska primena metformina antagonizovala antihiperalgezijski efekat metamizola u modelu termičke hiperalgezije



indukovane karageninom. Prema autoru, ove razlike mogu biti posledica upotrebe različitih modela bola, nociceptivnih testova i/ili predstavnika iz grupe NSAIL.

Autor dalje diskutuje da sinergizam između metformina i ispitanih analgetika može biti i posledica farmakodinamskih i/ili farmakokinetičkih interakcija. U diskusiji se navodi da nalaz sinergističke interakcije se najvećim može objasniti farmakodinamskom interakcijom, imajući u vidu da je mehanizam antihiperalgezijskog efekta metformina (aktivacija AMP zavisne protein kinaze) različit u odnosu na druge ispitane analgetike. Farmakokinetičke interakcije nisu ispitane, ali su u disertaciji navedeni argumenti protiv farmakokinetičke prirode interakcije između metformina i analgetika: 1) metformin ima mali potencijal da stupa u farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovima, imajući u vidu da se ne metaboliše u značajnom stepenu, kao i da nije u velikoj meri vezan za proteine plazme (**Graham i sar., 2011**); i 2) dužina dejstva metformina nije se značajno promenila kada je ovaj antidijabetik primenjen u kombinaciji sa ispitanim analgeticima. Dužina dejstva ibuprofena, aspirina i tramadola je takođe bila nepromenjena kada su ovi analgetici kombinovani sa metforminom (u slučaju farmakokinetičkih interakcija, verovatno bi došlo do produženja dejstva lekova kada se primene u kombinaciji). Sa druge strane, antihiperalgezijski efekat pregabalina je bio duži kada je ovaj lek kombinovan sa metforminom u poređenju sa dužinom dejstva nakon njegove individualne primene. Autor predlaže da bi farmakokinetička interakcija mogla da bude dodatni mehanizam koji doprinosi pojačanju antihiperalgezijskih efekata u kombinaciji metformin-pregabalin. U pogledu bezbednosti, pokazano je da najveće testirane doze kombinacije metformin-tramadol i metformin-pregabalin nemaju značajan uticaj na motornu koordinaciju životinja u *rotarod* testu, što ukazuje da prilikom kombinovane primene ne dolazi do potencijacije efekata tramadola i pregabalina na sedaciju i motornu sposobnost.

Slično rezultatima koji su dobijeni u modelu inflamatornog somatskog bola, pokazano je da metformin stupa u sinergističku interakciju sa ESL, duloksetinom, oksikodonom i vitaminom B<sub>12</sub> u modelu bolne dijabetesne neuropatije indukovane streptozotocinom. U kombinaciji metformina i ESL bilo je oko sedmostruko, dok je u kombinacijama metformina i duloksetina/oksikodona/vitamina B<sub>12</sub> bilo oko šestostruko smanjenje doza pojedinačnih lekova u odnosu na doze koje su potrebne da proizvedu isti nivo efekta nakon individualne primene. Do sada nisu ispitane interakcije između metformina i analgetika u eksperimentalnim modelima neuropatskog bola. Međutim, postoje radovi u kojima je pokazan povoljan uticaj kombinacija hipolipemika/antidijabetika sa metforminom na druge bihevioralne promene u modelima dijabetesne neuropatije, u kojima je utvrđeno da produžena primena metformina sa rosuvastatinom, sitagliptinom ili pioglitazonom/glimepiridom dovodi do normalizacije u snazi stiska i/ili termičkom pragu kod dijabetičnih životinja (**Rondi i sar., 2014; Sharma i sar., 2012**).

Prema autorovom viđenju, kao i u slučaju ispitivanja vrste interakcije između metformina i analgetika u modelu inflamatornog somatskog bola, sinergističke interakcije između ovog antidijabetika i ESL/duloksetina/oksikodona/vitamina B<sub>12</sub> u modelu bolne dijabetesne neuropatije se najvećim delom mogu objasniti postojanjem povoljne farmakodinamske interakcije između ovih lekova tj. metformin ublažava hiperalgeziju mehanizmom koji je različit u odnosu na ESL, duloksetin, oksikodon i vitamin B<sub>12</sub>. U prilog farmakodinamskim, a ne farmakokinetičkim interakcijama govori i nalaz da je dužina dejstva akutnih tretmana bila nepromenjena (oksikodon) ili skraćena (ESL i duloksetin), kada su ovi lekovi bili primenjeni u kombinaciji sa metforminom. Dužina dejstva vitamina B<sub>12</sub> nije utvrđena, jer je ova aktivna

supstanca primenjivana proizvedeno (tokom 7 dana kao i metformin), a antihiperalgezijski efekti su mereni 24h posle poslednje primenjene doze. Pored ispitivanja efikasnosti kombinacija metformina i analgetika u ublažavanju mehaničke hiperalgezije u modelu bolne dijabetesne neuropatije, utvrđeno je i da kombinovana primena metformina i ESL/duloksetina/oksikodona ne dovodi do značajnog narušavanja motorne spretnosti dijabetičnih životinja u *rotarod* testu, što ukazuje da metformin ne dovodi do pojačanja sedativnog potencijala ovih standardnih/alternativnih analgetika.

### Citirana literatura

1. Byrne FM, Cheetham S, Vickers S, Chapman V. Characterisation of pain responses in the high fat diet/streptozotocin model of diabetes and the analgesic effects of antidiabetic treatments. *J Diabetes Res.* 2015;2015:752481.
2. Foong FW, Satoh M. Neurotransmitter-blocking agents influence antinociceptive effects of carbamazepine, baclofen, pentazocine and morphine on bradykinin-induced trigeminal pain. *Neuropharmacology.* 1984;23(6):633-6.
3. Foong FW, Satoh M, Takagi H. A newly devised reliable method for evaluating analgesic potencies of drugs on trigeminal pain. *J Pharmacol Methods.* 1982;7(4):271-8.
4. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):81-98.
5. Guzmán-Priego CG, Méndez-Mena R, Baños-González MA, Araiza-Saldaña CI, Castañeda-Corral G, Torres-López JE. Antihyperalgesic Effects of Indomethacin, Ketorolac, and Metamizole in Rats: Effects of Metformin. *Drug Dev Res.* 2017;78(2):98-104.
6. Huang Q, Chen Y, Gong N, Wang YX. Methylglyoxal mediates streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain via activation of the peripheral TRPA1 and Nav1.8 channels. *Metabolism.* 2016;65(4):463-74.
7. Kiguchi S, Imamura T, Ichikawa K, Kojima M. Oxcarbazepine antinociception in animals with inflammatory pain or painful diabetic neuropathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004;31(1-2):57-64.
8. Lawthom C, Peltola J, McMurray R, Dodd E, Villanueva V. Dibenzazepine Agents in Epilepsy: How Does Eslicarbazepine Acetate Differ? *Neurol Ther.* 2018;7(2):195-206.
9. Ma J, Yu H, Liu J, Chen Y, Wang Q, Xiang L. Metformin attenuates hyperalgesia and allodynia in rats with painful diabetic neuropathy induced by streptozotocin. *Eur J Pharmacol.* 2015;764:599-606.
10. Marangos PJ, Post RM, Patel J, Zander K, Parma A, Weiss S. Specific and potent interactions of carbamazepine with brain adenosine receptors. *Eur J Pharmacol.* 1983;93(3-4):175-82.
11. Mashimoto S, Ushijima I, Suetsugi M, Akimoto T, Watanabe K, Yamada M. Stress-dependent antinociceptive effects of carbamazepine: a study in stressed and nonstressed rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1998;22(1):159-68.
12. Ortiz MI. Blockade of the antinociception induced by diclofenac, but not of indomethacin, by sulfonyleureas and biguanides. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;99(1):1-6.
13. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, Jones TL; BARI 2D Investigators. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst.* 2009;14(1):1-13.

14. Rondi S, Peddolla R, Venisetty RK. Neuro, cardio, and reno protective activities of rosuvastatin in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats undergoing treatment with metformin and glimepiride. *J Adv Pharm Technol Res.* 2014;5(2):78-83.
15. Russe OQ, Möser CV, Kynast KL, King TS, Stephan H, Geisslinger G, Niederberger E. Activation of the AMP-activated protein kinase reduces inflammatory nociception. *J Pain.* 2013;14(11):1330-40.
16. Sharma AK, Sharma A, Kumari R, Kishore K, Sharma D, Srinivasan BP, Sharma A, Singh SK, Gaur S, Jatav VS, Sharma P, Srivastava V, Joshi S, Joshi M, Dhakad PK, Kanawat DS, Mishra A, Sharma A, Singh D, Singh RP, Chawda HS, Singh R, Raikwar SK, Kurmi MK, Khatri P, Agarwal A, Munajjam A. Sitagliptin, sitagliptin and metformin, or sitagliptin and amitriptyline attenuate streptozotocin-nicotinamide induced diabetic neuropathy in rats. *J Biomed Res.* 2012;26(3):200-10.
17. Shirley M, Dhillon S. Eslicarbazepine Acetate Monotherapy: A Review in Partial-Onset Seizures. *Drugs.* 2016;76(6):707-17.
18. Soares-da-Silva P, Pires N, Bonifácio MJ, Loureiro AI, Palma N, Wright LC. Eslicarbazepine acetate for the treatment of focal epilepsy: an update on its proposed mechanisms of action. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3(2):e00124.
19. Stepanovic-Petrovic RM, Tomic MA, Vuckovic SM, Paranos S, Ugresic ND, Prostran MS, Milovanovic S, Boskovic B. The antinociceptive effects of anticonvulsants in a mouse visceral pain model. *Anesth Analg.* 2008;106(6):1897-903.
20. Stepanović-Petrović RM, Tomić MA, Vučković SM, Poznanović G, Ugrešić ND, Prostran MŠ, Bošković B. Pharmacological interaction between oxcarbazepine and two COX inhibitors in a rat model of inflammatory hyperalgesia. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;97(3):611-8.
21. Tomić M, Pecikoza U, Micov A, Vučković S, Stepanović-Petrović R. Antiepileptic drugs as analgesics/adjuvants in inflammatory pain: current preclinical evidence. *Pharmacol Ther.* 2018;192:42-64.
22. Tomić MA, Vučković SM, Stepanović-Petrović RM, Micov AM, Ugrešić ND, Prostran MŠ, Bošković B. Analysis of the antinociceptive interactions in two-drug combinations of gabapentin, oxcarbazepine and amitriptyline in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 2010a;628(1-3):75-82.
23. Tomić MA, Vucković SM, Stepanović-Petrović RM, Ugresić ND, Prostran MS, Bosković B. Synergistic interactions between paracetamol and oxcarbazepine in somatic and visceral pain models in rodents. *Anesth Analg.* 2010b;110(4):1198-205.
24. Tomić MA, Vucković SM, Stepanović-Petrović RM, Ugresić ND, Paranos SLj, Prostran MS, Bosković B. The involvement of peripheral alpha 2-adrenoceptors in the antihyperalgesic effect of oxcarbazepine in a rat model of inflammatory pain. *Anesth Analg.* 2007;105(5):1474-81.
25. Vučković SM, Tomić MA, Stepanović-Petrović RM, Ugrešić N, Prostran MŠ, Bošković B. The effects of alpha2-adrenoceptor agents on anti-hyperalgesic effects of carbamazepine and oxcarbazepine in a rat model of inflammatory pain. *Pain.* 2006;125(1-2):10-9.
26. Vučković S, Tomić M, Stepanović-Petrović R, Ugrešić N, Prostran M, Bošković B. Role of alpha2-adrenoceptors in the local peripheral antinociception by carbamazepine in a rat model of inflammatory mechanical hyperalgesia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2007;29(10):689-96.

27. Wang S, Kobayashi K, Kogure Y, Yamanaka H, Yamamoto S, Yagi H, Noguchi K, Dai Y. Negative Regulation of TRPA1 by AMPK in Primary Sensory Neurons as a Potential Mechanism of Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes*. 2018;67(1):98-109.

#### **D. OBJAVLJENI I SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE DEO DOKTORSKE DISERTACIJE**

##### **Naučni radovi objavljeni u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21)**

1. Tomić MA, **Pecikoza UB**, Micov AM, Stepanović-Petrović RM. The Efficacy of Eslicarbazepine Acetate in Models of Trigeminal, Neuropathic, and Visceral Pain: The Involvement of 5-HT1B/1D Serotonergic and CB1/CB2 Cannabinoid Receptors. *Anesth Analg*. 2015;121(6):1632-39.
2. **Pecikoza UB**, Tomić MA, Micov AM, Stepanović-Petrović RM. Metformin Synergizes With Conventional and Adjuvant Analgesic Drugs to Reduce Inflammatory Hyperalgesia in Rats. *Anesth Analg*. 2017;124(4):1317-29.
3. **Pecikoza U**, Micov A, Tomić M, Stepanović-Petrović R. Eslicarbazepine acetate reduces trigeminal nociception: Possible role of adrenergic, cholinergic and opioid receptors. *Life Sci*. 2018;214:167-75.
4. **Pecikoza U**, Tomić M, Micov A, Vuković M, Stepanović-Petrović R. Eslicarbazepine acetate interacts in a beneficial manner with standard and alternative analgesics to reduce trigeminal nociception. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(5):1435-46.

##### **Saopštenja sa međunarodnog skupa štampana u izvodu (M34)**

1. **Pecikoza UB**, Tomić MA, Micov AM, Stepanović-Petrović RM. Efficacy of eslicarbazepine acetate in somatic, visceral and neuropathic pain models in rodents. 15<sup>th</sup> World Congress on Pain (International Association for the Study of Pain), 6–11. October 2014., Buenos Aires, Argentina. PF304.
2. **Pecikoza UB**, Tomić MA, Micov AM, Stepanović-Petrović RM. Eslicarbazepine acetate reduces trigeminal nociception: involvement of  $\beta$ -adrenergic receptors. 17<sup>th</sup> World Congress on Pain (International Association for the Study of Pain), 12-16. September 2018., Boston, USA. PST417.
3. Tomić MA, **Pecikoza UB**, Micov AM, Stepanović-Petrović RM. Metformin interacts synergistically with duloxetine and oxycodone in reducing hyperalgesia in diabetic mice. 17<sup>th</sup> World Congress on Pain (International Association for the Study of Pain), 12-16. September 2018., Boston, USA. PST404.

### **Saopštenja na skupovima nacionalnog značaja štampana u izvodu (M64)**

1. **Pecikoza U**, Tomić M, Micov A, Stepanović-Petrović R. Uloga adenozičkih receptora u analgetičkom dejstvu eslikarbazepin acetata. VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, 15-19. oktobar 2014. Beograd, Srbija. Zbornik sažetaka, str. 250-251.
2. **Pecikoza U**, Tomić M, Micov A, Stepanović-Petrović R. Lokalni periferni analgetički efekat eslikarbazepin acetata u modelu trigeminalnog bola: uloga serotoninskih 5-HT<sub>1B/1D</sub> i kanabinoidnih CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> receptora. *Arh farm.* 2018;68:678-679.

### **E. ZAKLJUČAK – OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA DOKTORSKE DISERTACIJE**

Otkriće i razvoj novih analgetika sa jedinstvenim mehanizmom analgetičkog dejstva je u prethodnom periodu doživelo značajne neuspehe, zbog nedostatka efikasnosti i/ili nepovoljne bezbednosti novih analgetičkih supstanci u kliničkim studijama ili postregistracionom periodu. Zbog poteškoća u razvoju novih analgetičkih supstanci, istraživanja u polju farmakologije bola koja se tiču razvoja/otkrića alternativnih analgetika (lekova čija primarna indikacija nije analgezija, ali koji mogu biti efikasni u terapiji bola) su od posebnog značaja. Navedeni pristup razvoju novih analgetika od već postojećih lekovitih supstanci je racionalan sa vremenskog i ekonomskog aspekta, imajući u vidu da se radi o lekovima koji su već odobreni za primenu kod ljudi i čija je bezbednost poznata, što olakšava i ubrzava njihov dalji razvoj kao potencijalnih analgetičkih supstanci.

U okviru ove disertacije, prvi put su opisani analgetički efekti, mehanizmi analgetičkog dejstva i interakcije ESL, novog predstavnika dibenzazepinskih antiepileptika, u eksperimentalnim modelima bola. Dodatno, rezultati ove disertacije su proširili postojeće podatke o analgetičkim efektima metformina, antidijabetika koji se nalazi u širokoj primeni u humanoj medicini, a posebno značajan doprinos daju eksperimentalni rezultati kako metformin intereaguje sa postojećim analgeticima u ublažavanju manifestacija inflamatornog i neuropatskog bola.

Eksperimentalni rezultati prikazani u ovoj disertaciji mogu poslužiti kao osnova za dalji klinički razvoj ESL i metformina (ili njihovih kombinacija sa različitim postojećim analgeticima) kao potencijalnih alternativnih analgetika, i na taj način doprineti uspešnjoj i bezbednijoj farmakoterapiji bola. Dodatno, nalaz povoljnih interakcija između ESL/metformina i već postojećih standardnih i alternativnih analgetika mogu ukazati koji predstavnici analgetika bi mogli da budu povoljan izbor za farmakoterapiju bola kod pacijenata koji već primenjuju ESL ili metformin za tretman komorbiditeta.

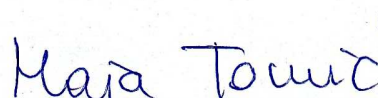
## F. MIŠLJENJE I PREDLOG KOMISIJE

Na osnovu pregleda doktorske disertacije mag. farm Uroša Pecikoze pod nazivom „Ispitivanje efekata, mehanizama dejstva i interakcija eslikarbazepin acetata i metformina u eksperimentalnim modelima bola“ može se zaključiti da je kandidat ispunio postavljene ciljeve i da rezultati prikazani u disertaciji predstavljaju originalan i značajan naučni doprinos, što je potvrđeno njihovim objavljivanjem u obliku četiri rada u vrhunskim međunarodnim časopisima.

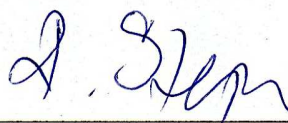
Komisija, stoga, predlaže Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivan Izveštaj i nakon dobijanja saglasnosti Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu odobri mag. farm. Urošu Pecikozi javnu odbranu doktorske disertacije.

Beograd, 23.02.2021. god.

Članovi Komisije:



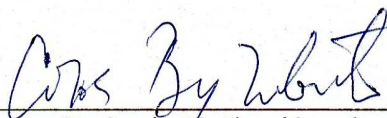
Dr Maja Tomić, redovni profesor, mentor  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet



Dr Radica Stepanović-Petrović, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet



Dr Ana Micov, docent  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet



Dr Sonja Vučković, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

## OCENA IZVEŠTAJA O PROVERI ORIGINALNOSTI DOKTORSKE DISERTACIJE

Na osnovu *Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu* i nalaza u izveštaju iz programa *iThenticate* kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „**Ispitivanje efekata, mehanizama dejstva i interakcija eslikarbazepin acetata i metformina u eksperimentalnim modelima bola**“, autora Uroša B. Pecikoze, konstatujem da je utvrđeno 302 podudaranja teksta sa 83 izvora (indeks sličnosti 8%).

Najveće podudaranje (3%) je utvrđeno sa drugom doktorskom disertacijom (autor: dr Ana Micov) u kojoj je korišćena slična eksperimentalna metodologija kao i u disertaciji Uroša B. Pecikoze (uvidom je utvrđeno da se najveći deo preklapanja nalazi u okviru dela koji se tiče opštih mesta u vezi nabavke/čuvanja eksperimentalnih životinja i načina upotrebe eksperimentalnih aparatura). Preklapanje teksta sa svim ostalim izvorima je jednako ili manje od 1%. Utvrđeno je da je podudarnost posledica bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, ličnih imena, opštih mesta u vezi sa temom doktorske disertacije, metodologijom, korišćenih mernih jedinica i skraćenica, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja koji su proistekli iz njegove disertacije što je u skladu sa članom 9. *Pravilnika*.

Na osnovu svega iznetog, a u skladu sa članom 8. Stav 2. *Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu*, izjavljujem da izveštaj ukazuje na originalnost doktorske disertacije, te se propisani postupak pripreme za njenu odbranu može nastaviti.

**Beograd, 23.02.2021.**

Mentor



---

dr Maja Tomić, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet