

Sildenafil as effektiewe monoterapie en kombinasie-strategie met 'n anti-depressant in knaagdiermodelle van behandelingsweerstandige depressie

JLB Saayman,¹ BH Harvey,^{1,2} G Wegener,³ CB Brink¹

¹Departement Farmakologie, Noordwes-Universiteit, Suid-Afrika

²Sentrum van Uitnemendheid vir Farmaseutiese Wetenskappe, Noordwes-Universiteit, Suid-Afrika

³Translasionele Neuropsigiatriese Eenheid, Aarhus Universiteit, Denemarke

Korresponderende outeur: Juandre Saayman **E-pos:** saayman.juandre@gmail.com

Sildenafil as an effective monotherapy and combination strategy with an antidepressant in rodent models of treatment-resistant depression: Treatment-resistant depression (TRD), failing to respond to antidepressants, is a common and serious disorder. This study demonstrated in two rodent models of TRD that sildenafil as monotherapy or in combination treatment with antidepressants imipramine or escitalopram, overcomes treatment resistance and reduces depressive-like behaviour.

Major depressiewe versteuring (MDV) is 'n ernstige gemoedsversteuring wat miljoene individue van alle ouderdomsgroepe, rasse, etnisiëte en sosio-ekonomiese groeperings affekteer. MDV word gekenmerk deur 'n verlaagde gemoedstoestand, die onvermoë om plesier te ervaar en hoë selfdoodsyfers. Dit benadeel produktiwiteit in die werksplek, asook algemene lewenskwaliteit en interpersoonlike verhoudinge. Ongeveer 33% van MDV-pasiënte is weerstandig teen konvensionele antidepressantbehandeling en ly aan behandelingsweerstandige depressie (BWD), gedefinieer as 'n gebrek aan respons ná minstens twee voldoende proewe met antidepressante uit verskillende farmakologiese klasse. Dringende ondersoek na behandelingsopsies met nuwe biologiese teikens (waar modulering daarvan tot 'n antidepressiewe effek lei) is noodsaaklik, aangesien byna alle huidige beskikbare antidepressante die monoaminergiese stelsel op een of ander wyse moduleer. Hierdie studie het ondersoek ingestel na die effektiwiteit van die selektiewe fosfodiësterase tipe-5-remmer, sildenafil, as 'n monoterapie en kombinasie-strategie saam met tradisionele antidepressante, vir die oorkoming van behandelingsweerstandigheid in twee knaagdiermodelle van BWD, naamlik die adrenokortikotropiese hormoon (AKTH), en die tydafhanklike sensitisering- (TAS-) geïnduseerde translasiemodelle.

In fase 1 is manlike Sprague-Dawley- (SD-) rotte vir 14 dae met AKTH (0.1 mg/dag) behandel deur subkutaneuse inspuiting om BWD te induseer. Daarna het elke rot drie subakute doserings (onderskeidelik 24, 5 en 1 uur voor gedragstoetsing) ontvang van fisiologiese soutoplossing (SAL), imipramien (15 mg/kg), essitalopram (15 mg/kg), ketamien (25 mg/kg), lae-dosis-sildenafil (3 mg/kg), hoë-dosis-sildenafil (10 mg/kg), imipramien plus lae-dosis-sildenafil, imipramien plus hoë-dosis-sildenafil of essitalopram plus lae-dosis-sildenafil. Lokomotoraktiwiteit is in die oopveldtoets (OVT) en immobiliteit as maatstaf van depressieagtige gedrag in die geforseerde swemtoets (GST) gemeet.

In fase 2 is manlike Flinders Sensitiewe Lyn- (FSL-) rotte aan 'n TAS-blootstellingsparadigma onderwerp om BWD te induseer, waarna hulle subchroniese behandeling ('n enkele dosering daaglik vir sewe dae) ontvang het met die effektiwste behandelingsgroepe vanaf die AKTH-model, insluitend alle behandelings hierbo, maar sonder enige essitalopram- en imipramien plus hoë-dosis-sildenafil-behandeling. Geneesmiddelbehandeling is weereens deur die uitvoering van die OVT en GST gevolg.

Subchroniese AKTH-behandeling het verhoogde immobiliteit (depressieagtige gedrag) in SD-rotte ontlok in vergelyking met SAL-behandelde rotte ($p = 0.0322$), wat nie deur subakute imipramien-, essitalopram- en ketamienbehandeling omgekeer is nie (d.w.s. behandelingsweerstandigheid is suksesvol geïnduseer). Hoë-dosis-sildenafil ($p = 0.0124$) en imipramien óf essitalopram plus lae-dosis-sildenafil ($p = 0.0017$ en $p = 0.0121$) het wel immobiliteit verlaag tydens die GST in die AKTH-model. Met die TAS-blootstellingsparadigma het FSL-rotte verhoogde immobiliteit getoon in vergelyking met ongestresde rotte ($p = 0.0186$), wat ook nie deur subchroniese imipramien- en ketamienbehandeling omgekeer is nie. Hoë-dosis-sildenafil ($p = 0.0338$) en imipramien plus lae-dosis-sildenafil ($p = 0.0093$) het wel immobiliteit tydens die GST in die TAS-model verlaag.

Sildenafil as 'n monoterapie en kombinasie-strategie saam met 'n antidepressant toon potensiaal as behandelingsopsie vir BWD.

Nota: 'n Seleksie van referaatopsommings: Studentesimposium in die Natuurwetenskappe, 28–29 Oktober 2021, Noordwes-Universiteit. Reëlingskomitee: Prof Rudi Pretorius (Departement Geografie, Universiteit van Suid-Afrika); Dr Hertzog Bisset (Suid-Afrikaanse Kernenergie-korporasie); Prof Cornie van Sittert (Navorsingsfokusarea: Chemiese Hulpbronveredeling, Noordwes-Universiteit).