

lek. Adam Gędek

Markery zapalne w depresji - związek z leczeniem i stanem klinicznym

Rozprawa na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor:
prof. dr hab. n. med. Paweł Mierzejewski

Instytut Psychiatrii i Neurologii

Warszawa, 2025

Podziękowania

Chciałbym serdecznie podziękować mojemu promotorowi, profesorowi Pawłowi Mierzejewskiemu, za wsparcie w przeprowadzeniu badania oraz przygotowaniu niniejszej rozprawy doktorskiej. Przede wszystkim dziękuję jednak za liczne, inspirujące rozmowy, które mieliśmy okazję prowadzić w trakcie tego procesu.

Dziękuję profesorowi Adamowi Wichniakowi za pomoc w realizacji projektu, życzliwość oraz opiekę nad moją pracą kliniczną.

Dziękuję doktor Monice Dominiak za owocną współpracę naukową w ostatnich latach oraz za liczne, cenne rozmowy i wsparcie merytoryczne.

Dziękuję całemu zespołowi III Kliniki Psychiatrycznej IPiN za codzienną, wspólną pracę i możliwość rozwoju.

Dziękuję profesorowi Adamowi Szafrzańskiemu za pokazanie, że istotą nauki jest dążenie do prawdy.

Szczególne podziękowania pragnę złożyć mojej rodzinie. Dziękuję mojej wspaniałej Żonie za nieustającą motywację, niewyczerpane pokłady cierpliwości oraz bezwarunkową wiarę we mnie. Dziękuję mojemu Synkowi za uśmiech, który każdego dnia dodaje sił.

Wysiłek włożony w przygotowanie i realizację projektu dedykuję moim Rodzicom - Mamie na którą zawsze mogę liczyć oraz Tacie, który wspiera mnie z góry.

Adam

Projekt finansowany przez Fundację Empiria i Wiedza, w ramach programu grantowego “Talenty Jutra”. Badacz został laureatem programu w dwustopniowym postępowaniu konkursowym (ocena projektu oraz prezentacja projektu przed komisją naukową) uzyskując finansowanie w kwocie 25 000 zł. Numer wniosku: 41/TJ_2/2023. Projekt został zrealizowany i rozliczony z podmiotem finansującym.



Spis treści

Wykaz skrótów	11
Wykaz tabel	15
1. Wstęp.....	17
1.1. Zaburzenia depresyjne.....	17
1.1.1. Epidemiologia zaburzeń depresyjnych	17
1.1.2. Klasyfikacja epizodów depresyjnych	19
1.1.3. Ocena kliniczna epizodu depresyjnego.....	21
1.1.4. Metody leczenia zaburzeń depresyjnych	24
1.1.5. Koncepcje rozwoju zaburzeń depresyjnych	30
1.2. Związek procesów zapalnych z depresją	36
1.2.1. Rola osi podwzgórze-przysadka-nadnercza w teorii zapalnej depresji ..	36
1.2.2. Rola cytokin w zaburzeniach depresyjnych.....	37
1.2.3. Rola szlaku kynureninowego w zaburzeniach depresyjnych	39
1.2.4. Zmiany funkcjonalne i strukturalne mózgu oceniane z wykorzystaniem neuroobrazowania w zaburzeniach depresyjnych	41
1.2.5. Dwukierunkowy związek chorób autoimmunologicznych z zaburzeniami depresyjnymi	43
1.2.6. Skuteczność leczenia przeciwzapalnego w zaburzeniach depresyjnych	44
1.3. Opis badanych markerów stanu zapalnego.....	47
1.3.1. Rozwój nowych markerów zapalnych opartych na elementach morfotycznych oraz parametrach biochemicznych	47
1.3.2. Stosunek neutrofili do limfocytów (NLR).....	50
1.3.3. Stosunek monocytów do limfocytów (MLR)	50
1.3.4. Stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR)	51
1.3.5. Skorygowany stosunek neutrofili do limfocytów (dNLR)	52
1.3.6. Indeks uogólnionego zapalenia (SII)	53
1.3.7. Indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie (SIRI).....	54

1.3.8.	Zagregowany indeks uogólnionego zapalenia (AISI).....	54
1.3.9.	Stosunek neutrofilii do HDL (NHR).....	55
1.3.10.	Stosunek monocytów do HDL (MHR)	56
1.3.11.	Stosunek płytek krwi do HDL (PHR)	56
1.3.12.	Stosunek limfocytów do HDL (LHR).....	57
1.3.13.	Markery zapalne oparte na elementach morfotycznych oraz parametrach biochemicznych w depresji.....	58
2.	Założenia i Cele pracy	61
2.1.	Cele.....	61
2.2.	Pytania badawcze	61
2.3.	Hipotezy	62
3.	Materiał i metody	65
3.1.	Założenia ogólne	65
3.2.	Bioetyka	65
3.3.	Badana populacja	66
3.4.	Kryteria włączenia i wyłączenia	66
3.4.1.	Kryteria włączenia i wyłączenia dla grupy badawczej	66
3.4.2.	Kryteria włączenia i wyłączenia dla grupy kontrolnej.....	68
3.5.	Plan badania	69
3.6.	Opis wizyt	70
3.7.	Procedura pobierania krwi	71
3.8.	Oznaczanie markerów zapalnych.....	71
3.9.	Wykorzystane narzędzia i skale badawcze	72
3.9.1.	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ICD-10).....	72
3.9.2.	Skala Hamiltona (HAMD-17).....	73
3.9.3.	Skala ogólnego wrażenia klinicznego Clinical Global Impression Scale – Severity (CGI-S) oraz Clinical Global Impression Scale – Improvement (CGI-I) .	74

3.9.4.	Globalna ocena funkcjonowania Global Assessment of Functioning (GAF).....	74
3.9.5.	Ateńska Skala Bezsenności (AIS)	75
3.10.	Analiza statystyczna	76
4.	Wyniki	79
4.1.	Opis grupy badawczej oraz kontrolnej	79
4.2.	Porównanie poziomu wybranych markerów zapalnych pomiędzy pacjentami w epizodzie depresyjnym a osobami zdrowymi.	87
4.3.	Ocena korelacji pomiędzy wybranymi markerami zapalnymi a stanem klinicznym pacjenta w epizodzie depresyjnym (Wizyta I) oraz po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego (Wizyta II).....	89
4.4.	Ocena zmiany wartości markerów zapalnych u pacjentów w epizodzie depresyjnym (Wizyta I) po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego (Wizyta II).93	
4.5.	Ocena korelacji pomiędzy zmianą wartości markerów zapalnych oraz zmianą stanu klinicznego pacjenta w czasie 8 tygodni od włączenia/modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego.....	95
4.6.	Porównanie wybranych markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki z grup SSRI i SNRI a pacjentami stosującymi inną farmakoterapię w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia.....	98
5.	Dyskusja	107
5.1.	Omówienie hipotez badawczych	107
5.1.1.	Hipoteza 1: Wartości markerów zapalnych są wyższe u pacjentów z epizodem depresyjnym w porównaniu z osobami zdrowymi.	107
5.1.2.	Hipoteza 2: Wartości markerów zapalnych korelują ze stanem klinicznym w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia.....	113
5.1.3.	Hipoteza 3: Wartości markerów zapalnych u pacjentów z depresją istotnie zmniejszają się po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego.....	117

5.1.4.	Hipoteza 4: Korelacja zmiany wartości markerów zapalnych ze zmianą stanu klinicznego pacjenta w czasie 8 tygodni od włączenia/modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego.....	119
5.1.5.	Hipoteza 5: Wartości markerów zapalnych różnią się pomiędzy pacjentami stosującymi leki przeciwdepresyjne o różnym mechanizmie działania w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia.....	119
5.2.	Praktyczne implikacje otrzymanych wyników	121
5.3.	Zalety prowadzonego badania.....	121
5.4.	Ograniczenia prowadzonego badania.....	122
6.	Wnioski	125
7.	Piśmiennictwo.....	127
8.	Streszczenie w języku polskim	143
9.	Streszczenie w języku angielskim (abstract)	147
10.	Załączniki.....	149

Wykaz skrótów

5HT – serotonina (ang. serotonin)

ACTH – hormon adrenokortykotropowy (ang. adrenocorticotrophic hormone)

AIS - Ateńska Skala Bezsenności (ang. Athens Insomnia Scale)

AISI – zagregowany indeks uogólnionego zapalenia (ang. aggregate index of systemic inflammation)

ASA – aspiryna (ang. aspirin)

BDI – Inwentarz Depresji Becka (ang. Beck Depression Inventory)

BDNF – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. brain-derived neurotrophic factor)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)

CBT – terapia poznawczo-behawioralna (ang. cognitive-behavioural therapy)

CEL – celekoksyb (ang. celecoxib)

CGI – Skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. Clinical Global Impression)

CGI-I – Skala ogólnego wrażenia klinicznego, poprawa (ang. Clinical Global Impression Scale - Improvement)

CGI-S – Skala ogólnego wrażenia klinicznego, nasilenie (ang. Clinical Global Impression Scale - Severity)

CIDI – Złożony Międzynarodowy Kwestionariusz Diagnostyczny (ang. Composite International Diagnostic Interview)

COVID-19 – choroba COVID-19 (ang. coronavirus disease 2019)

COX-2 – cyklooksygenaza 2 (ang. cyclooxygenase-2)

CRH – kortykoliberyna (ang. corticotropin releasing hormone)

CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)

C-SSRS – Skala Oceny Ryzyka Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia (ang. Columbia–Suicide Severity Rating Scale)

DA – dopamina (ang. dopamine)

DAT – transporter dopaminy (ang. dopamine transporter)

dNLR – skorygowany stosunek neutrofili do limfocytów (ang. derived neutrophil-to-lymphocyte ratio)

DLPFC – grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. dorsolateral prefrontal cortex)

DSM – Diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

EW – terapia elektrowstrząsowa (ang. electroconvulsive therapy)

fMRI – funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. functional magnetic resonance imaging)

GABA – kwas gamma-aminomasłowy (ang. gamma-aminobutric acid)

GAF – Globalna Ocena Funkcjonowania (ang. Global Assessment of Functioning)

HAMD – Skala Depresji Hamiltona (ang. Hamilton Depression Rating Scale)

HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)

HPA – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. hypothalamic–pituitary–adrenal axis)

ICD – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Classification of Diseases)

IHME - Institute for Health Metrics and Evaluation

IDO – 2,3-dioksygenaza indolaminy (ang. indoleamine 2,3-dioxygenase)

IL-1 β – interleukina 1 β (ang. interleukin 1 β)

IL-4 – interleukina 4 (ang. interleukin 4)

IL-6 – interleukina 6 (ang. interleukin 6)

IL-8 – interleukina 8 (ang. interleukin 8)

IL-12 – interleukina 12 (ang. interleukin 12)

IL-17 – interleukina 17 (ang. interleukin 17)

LHR – stosunek limfocytów do HDL (ang. lymphocyte to HDL ratio)

LPS – lipopolisacharyd (ang. lipopolysaccharide)

MADRS – Skala Depresji Montgomery-Asberg (ang. Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale)

MAOIs – Inhibitory monoaminooksydazy (ang. Monoamine Oxidase inhibitors)

MDD – duża depresja (ang. major depressive disorder)

MHR – stosunek monocytów do HDL (ang. monocyte to HDL ratio)

MLR – stosunek monocytów do limfocytów (ang. monocyte to lymphocyte ratio)

MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)

NA – noradrenalina (ang. norepinephrine)

NaSSA – leki przeciwdepresyjne blokujące receptory adrenergiczne i serotonergiczne (ang. Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant)

NDRI – inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (ang. Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor)

NET – transporter noradrenaliny (ang. norepinephrine transporter)

NHR – stosunek neutrofili do HDL (ang. neutrophil to HDL ratio)

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NLR – stosunek neutrofili do limfocytów (ang. neutrophil to lymphocyte ratio)

PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)

PGE2 – prostaglandyna E2 (ang. prostaglandin E2)

PHR – stosunek płytek krwi do HDL (ang. platelet to HDL ratio)

PLR – stosunek płytek krwi do limfocytów (ang. platelet to lymphocyte ratio)

rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. repetitive Transcranial Magnetic Stimulation)

SARI – antagoniści receptorów serotoninowych i inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor)

SERT – transporter serotoniny (ang. serotonin transporter)

SII – indeks uogólnionego zapalenia (ang. systemic immune-inflammation index)

SIRI – indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie (ang. systemic inflammation response index)

SNRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors)

SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)

TDO – 2,3-dioksygenaza tryptofanu (ang. tryptophan 2,3-dioxygenase)

TLPD – trójcycliczne leki przeciwdepresyjne (ang. Tricyclic Antidepressants)

TLR – receptory toll-podobne (ang. toll-like receptors)

TNF- α – czynnik martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor α)

TRD – depresja oporna na leczenie (ang. treatment-resistant depression)

TSPO – białko translokatorowe (ang. translocator protein)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Wykaz tabel

Tabela I. Schemat wizyt dla pacjentów włączonych do grupy badawczej oraz grupy kontrolnej.	70
Tabela II. Porównanie danych antropometrycznych oraz demograficznych pomiędzy grupami.	80
Tabela III. Farmakoterapia chorób somatycznych w badanej populacji.....	81
Tabela IV. Leki psychiatryczne stosowane przez pacjentów w grupie badawczej.	83
Tabela V. Dane kliniczne dotyczące przebiegu choroby w grupie badawczej.....	84
Tabela VI. Porównanie zmiennych mogących wpływać na stan zapalny pomiędzy grupami.	85
Tabela VII. Porównanie laboratoryjnych wykładników stanu zapalnego pomiędzy grupami.	86
Tabela VIII. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy badanymi grupami.	88
Tabela IX. Korelacje markerów zapalnych ze stanem klinicznym pacjenta w różnych wymiarach ocenianych za pomocą skal klinicznych (Wizyta I, n=30).	90
Tabela X. Korelacje markerów zapalnych ze stanem klinicznym pacjenta w różnych wymiarach ocenianych za pomocą skal klinicznych (Wizyta II, n=21).	92
Tabela XI. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy wizytami w grupie badawczej.....	94
Tabela XII. Porównanie wartości skal klinicznych pomiędzy wizytami w grupie badawczej.....	95
Tabela XIII. Korelacje zmiany wartości markerów zapalnych ze zmianą stanu klinicznego pacjenta pomiędzy wizytą I i wizytą II (n=21).	97
Tabela XIV. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki z grupy SSRI oraz inną farmakoterapię na wizycie I.	99
Tabela XV. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki z grupy SSRI i SNRI oraz inną farmakoterapię na wizycie I.	101
Tabela XVI. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki z grupy SSRI oraz inną farmakoterapię na wizycie II.	103
Tabela XVII. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki z grupy SSRI i SNRI oraz inną farmakoterapię na wizycie II.....	105
Tabela XVIII. Podsumowanie najważniejszych wniosków badania w kontekście postawionych hipotez.	126

1. Wstęp

1.1. Zaburzenia depresyjne

1.1.1. Epidemiologia zaburzeń depresyjnych

Depresja stanowi jedno z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych na świecie, wpływając istotnie na zdrowie jednostek oraz funkcjonowanie społeczne i zawodowe (1). Według danych podawanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) oraz Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), liczba osób dotkniętych depresją na świecie wynosi około 280 milionów. Szacuje się, że choroba ta występuje u 3,8% populacji, w tym 5% dorosłych (4% mężczyzn i 6% kobiet) oraz 5,7% osób powyżej 60. roku życia (2,3). Dane te wykazują tendencję wzrostową, szczególnie po pandemii COVID-19 (ang. coronavirus disease 2019), która istotnie wpłynęła na kondycję psychiczną społeczeństw na całym świecie (4).

Analizując rozpowszechnienie depresji w poszczególnych regionach świata, zauważa się znaczne różnice geograficzne wynikające zarówno z czynników ekonomicznych, jak i społeczno-kulturowych. W krajach wysoko rozwiniętych, takich jak państwa Europy Zachodniej i Ameryki Północnej, częstość diagnozowania depresji jest wyższa, co może być efektem zarówno większej dostępności do systemu opieki zdrowotnej, jak i większej świadomości społecznej na temat zdrowia psychicznego. Z kolei w regionach o niższych dochodach problem depresji często pozostaje niedoszacowany, a pacjenci nie otrzymują odpowiedniego leczenia (5–7). Wysoka liczba przypadków depresji w krajach rozwiniętych może być także związana z dominującym modelem życia, wysokimi wymaganiami zawodowymi oraz czynnikami psychospołecznymi, takimi jak samotność czy brak stabilności zatrudnienia (8–10).

Dane z badań populacyjnych (kolejne fale badania European Health Interview Survey) wykazały, że odsetek osób dotkniętych depresją w Europie wyniósł ok. 6,5 % i utrzymywał się na względnie stałym poziomie w latach 2013-2020, jednak wykazywał wyraźną zmienność pomiędzy krajami (5,11). W Polsce rozpowszechnienie depresji wyniosło 4,23% (11).

Sytuacja epidemiologiczna w Polsce została szczegółowo przeanalizowana w ramach badania EZOP II, przeprowadzonego w latach 2017-2020 na próbie 15 000 osób dorosłych. Wyniki badania wykazały, że epizod depresyjny, rozpoznawany zgodnie z

kryteriami DSM-IV (Diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych, psychicznych, ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; wersja IV) występował u 3,85% badanych (w grupie osób powyżej 18 roku życia) (12). W porównaniu do wyników EZOP I (lata 2008-2011) odnotowano niewielki wzrost rozpowszechnienia tej jednostki chorobowej, jednak w większości grup demograficznych różnice te nie były istotne statystycznie (12). Badanie to potwierdziło również wyraźną różnicę w częstości występowania depresji w zależności od płci. Zgodnie z wynikami EZOP II, zaburzenia depresyjne dotyczyły 4,88% kobiet i 2,75% mężczyzn. Różnica ta może wynikać zarówno z uwarunkowań biologicznych i hormonalnych, jak również z czynników społeczno-kulturowych (13,14).

Ważnym aspektem analizy epidemiologicznej depresji jest uwzględnienie zróżnicowania ze względu na wiek. Wyniki badań wskazują, że ryzyko zachorowania na depresję rośnie wraz z wiekiem, osiągając najwyższe wartości w przedziale 65-74 lata. Osoby starsze są bardziej narażone na depresję z powodu wielu czynników, w tym obciążeń chorobami współistniejącymi, ograniczonej mobilności, osamotnienia oraz utraty bliskich (15,16). Jednocześnie, w ostatnich latach zaobserwowano wzrost częstości występowania depresji wśród młodych dorosłych, zwłaszcza w grupie 20-29 lat, a także w populacji dzieci. Wzrost ten może być związany z czynnikami takimi jak presja społeczna, rosnąca rola mediów społecznościowych w życiu młodych ludzi, problemy związane z edukacją oraz sytuacją na rynku pracy (17–20).

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z ostatnich lat potwierdzają rosnącą liczbę pacjentów zgłaszających się po pomoc z powodu depresji. Zgodnie z raportami NFZ, liczba osób leczonych z powodu depresji w Polsce wynosi obecnie około 1,2 miliona, co stanowi zauważalny wzrost w porównaniu z wcześniejszymi latami. W 2023 roku nawracające zaburzenia depresyjne zdiagnozowano u 91 tysięcy pacjentów, z czego aż 77% stanowiły kobiety (21).

Wzrost liczby diagnozowanych przypadków depresji może być efektem kilku czynników. Po pierwsze, większa dostępność do specjalistów zdrowia psychicznego oraz poprawa diagnostyki pozwalają na skuteczniejsze wykrywanie przypadków depresji (22). Po drugie, rosnąca świadomość społeczna dotycząca zdrowia psychicznego sprawia, że coraz więcej osób decyduje się na szukanie pomocy (23). Po trzecie, zmiany społeczno-ekonomiczne, w tym rosnąca niestabilność zatrudnienia, wzrastające koszty życia oraz

problemy związane z pandemią COVID-19, mogły przyczynić się do nasilenia problemów psychicznych w społeczeństwie (24,25).

1.1.2. Klasyfikacja epizodów depresyjnych

Rozpoznanie epizodu depresyjnego w praktyce klinicznej opiera się na kryteriach diagnostycznych zawartych w międzynarodowych klasyfikacjach chorób i zaburzeń psychicznych. Zaliczamy do nich Międzynarodową Klasyfikację Chorób (ICD, ang. International Classification of Diseases), która obowiązuje jako klasyfikacja międzynarodowa i jest głównym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym w Europie, w tym w Polsce. Od 2022 roku, po uaktualnieniu i wprowadzeniu pewnych zmian, wersja jedenasta klasyfikacji zastąpiła wcześniejszą wersję – dziesiątą (26,27). Innym narzędziem, stworzonym przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne, jest Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Zaburzeń Psychiczych (DSM), którego najnowsze wydanie – piąte – obowiązuje od 2013 roku (28). Mimo pewnych różnic pomiędzy tymi systemami, ich zasadnicza struktura pozostaje porównywalna, ponieważ wszystkie koncentrują się na kluczowych objawach depresji, do których należą obniżenie nastroju, anhedonia (utrata zdolności do odczuwania przyjemności) oraz zaburzenia w zakresie aktywności (27,29). Różnice pomiędzy systemami klasyfikacji dotyczą szczegółowych kryteriów diagnostycznych, takich jak liczba wymaganych objawów do postawienia diagnozy, podział objawów na główne i dodatkowe, czy sposób klasyfikacji ciężkości zaburzenia (27,28). Wybór konkretnej klasyfikacji diagnostycznej ma istotne znaczenie w systemie ochrony zdrowia, ponieważ determinuje sposób prowadzenia terapii, stosowanie procedur refundacyjnych oraz podejście do oceny skuteczności leczenia. W Polsce, przez wiele lat dominującą klasyfikacją w psychiatrii była ICD-10, jednak obecnie stopniowo wdrażana jest ICD-11, zaś w badaniach naukowych oraz pomocniczo w praktyce klinicznej stosuje się również DSM-5.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, wykorzystywaną w Polsce powszechnie podczas prowadzenia niniejszego badania, epizod depresyjny to jednostka kliniczna charakteryzująca się występowaniem przez co najmniej dwa tygodnie przynajmniej dwóch z trzech objawów głównych, takich jak obniżenie nastroju, utrata zainteresowań i zdolności do odczuwania przyjemności (anhedonia) oraz zmniejszeniem energii prowadzącej do wzmożonej męczliwości i zmniejszonej aktywności. Ponadto należy stwierdzić występowanie minimum dwóch spośród objawów dodatkowych takich jak obniżenie koncentracji i uwagi, niska samoocena i mała wiara w siebie, poczucie winy i

małej wartości, pesymistyczne, czarne widzenie przyszłości, myśli i czyny samobójcze, zaburzenia snu, zaburzenia apetytu (30). Zgodnie z ICD-10 epizod depresyjny (F32) może występować w różnym nasileniu, co wpływa na jego klasyfikację oraz zalecane podejście terapeutyczne. Łagodny epizod depresyjny (F32.0) diagnozowany jest, gdy w obrazie klinicznym obecne są objawy depresyjne wymienione powyżej (zazwyczaj dwa lub trzy), jednak pomimo doświadczania trudności, pacjent jest zazwyczaj zdolny do wykonywania codziennych czynności, chociaż mogą one sprawiać większy wysiłek niż zwykle. Umiarkowany epizod depresyjny (F32.1) charakteryzuje się występowaniem czterech lub więcej wymienionych objawów, które prowadzą do trudności w wykonywaniu codziennych czynności. Wiąże się to z wyraźnym pogorszeniem funkcjonowania w życiu zawodowym i społecznym. Ciężki epizod depresyjny (F32.2) rozpoznaje się, gdy obecnych jest kilka wyraźnie nasilonych objawów depresyjnych, które stają się źródłem przygnębienia. Typowa jest utrata poczucia własnej wartości, niska samoocena i poczucie winy. Często towarzyszą temu myśli, tendencje lub próby samobójcze oraz szereg objawów somatycznych. W tym przypadku pacjent może być całkowicie niezdolny do pracy, a ryzyko samobójstwa jest wysokie. W niektórych przypadkach depresji mogą występować również objawy psychotyczne, co kwalifikuje jednostkę chorobową jako ciężki epizod depresyjny z objawami psychotycznymi (F32.3). Objawy psychotyczne mogą obejmować urojenia depresyjne (np. przekonanie o własnej winie, katastroficzne przewidywania przyszłości), omamy różnej modalności – zgodne lub niezgodne z nastrojem. W takich przypadkach wskazane jest leczenie farmakologiczne z wykorzystaniem leków przeciwdepresyjnych oraz przeciwpsychotycznych, a często również hospitalizacja psychiatryczna. W klasyfikacji ICD-10 przewidziano również kategorie dla epizodów depresyjnych o nietypowym obrazie klinicznym, które nie spełniają standardowych kryteriów – określane są one jako inne epizody depresyjne (F32.8). Natomiast w sytuacji, gdy można postawić diagnozę depresji, lecz brak wystarczających informacji pozwalających na dokładne określenie stopnia nasilenia zaburzenia, stosuje się rozpoznanie epizodu depresyjnego nieokreślonego (F32.9) (26).

W wielu przypadkach epizod depresyjny nie jest zdarzeniem jednorazowym, lecz powtarza się, co prowadzi do rozpoznania zaburzeń depresyjnych nawracających (F33). Kryterium diagnostycznym tej jednostki chorobowej jest występowanie co najmniej dwóch epizodów depresyjnych, bez jakichkolwiek niezależnych epizodów manii lub

hipomanii w przeszłości. Nawracający charakter choroby może sugerować większą podatność biologiczną pacjenta na zaburzenia nastroju, co zwiększa ryzyko przewlekłego przebiegu depresji. Podobnie jak w przypadku pojedynczych epizodów depresyjnych, ICD-10 wyróżnia kilka stopni ciężkości zaburzeń depresyjnych nawracających. Łagodne zaburzenie depresyjne nawracające (F33.0) diagnozowane jest w sytuacji, gdy pacjent doświadczył kolejnego epizodu depresyjnego o charakterze łagodnym, jak w F32.0. W przypadku umiarkowanego epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających (F33.1), obecny epizod ma nasilenie odpowiadające F32.1, zaś w przypadku ciężkiego epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających (F33.2) nasilenie objawów odpowiada F32.2. W przypadkach, gdy w epizodzie depresyjnym w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających występują objawy psychiatryczne, stosuje się rozpoznanie F33.3, zaś objawy jakich pacjent doświadcza są analogiczne do F32.3. Jeśli u pacjenta wystąpiły dwa lub więcej epizody depresyjne opisywane w punktach F33.0-F33.3, ale od kilku miesięcy nie występują u niego żadne objawy depresyjne, adekwatne jest rozpoznanie stanu remisji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających (F33.4). Podobnie jak w przypadku epizodów depresyjnych pojedynczych, w klasyfikacji ICD-10 uwzględniono także kategorię inne nawracające zaburzenia depresyjne (F33.8) dla przypadków o nietypowym przebiegu oraz zaburzenie depresyjne nawracające, nieokreślone (F33.9), stosowane w sytuacjach diagnostycznych wymagających większej precyzji lub dodatkowych danych klinicznych (26).

1.1.3. Ocena kliniczna epizodu depresyjnego

Ocena kliniczna epizodu depresyjnego jest kluczowym elementem diagnostyki psychiatrycznej. Umożliwia nie tylko potwierdzenie obecności objawów depresyjnych oraz różnicowanie ich z innymi zaburzeniami psychicznymi i chorobami somatycznymi, ale także określenie stopnia ich nasilenia oraz wpływu na codzienne funkcjonowanie. Proces ten obejmuje przede wszystkim dokładny wywiad psychiatryczny, jednak powinien być uzupełniony o wykorzystanie skal psychometrycznych, ocenę ryzyka samobójczego oraz badania dodatkowe (31–33). Nowoczesne podejście do diagnostyki epizodu depresyjnego opiera się na integracji różnych metod oceny, co pozwala na uzyskanie wiarygodnych i rzetelnych wyników, a w konsekwencji na wdrożenie odpowiedniego leczenia.

Pierwszym krokiem w diagnostyce epizodu depresyjnego jest przeprowadzenie szczegółowego wywiadu psychiatrycznego, który pozwala na zrozumienie indywidualnego obrazu klinicznego pacjenta. W trakcie rozmowy szczególną uwagę zwraca się na występowanie poszczególnych objawów depresyjnych oraz czas ich trwania. Pomocne może okazać się również wykorzystanie narzędzi ustrukturyzowanych, taki jak Złożony Międzynarodowy Kwestionariusz Diagnostyczny (CIDI, ang. Composite International Diagnostic Interview) (34). Istotnym aspektem wywiadu psychiatrycznego jest analiza przebytych epizodów depresyjnych. Badania wskazują, że ryzyko wystąpienia epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających jest silnie powiązane z liczbą wcześniejszych epizodów (35–37). Choć negatywne wydarzenia życiowe, takie jak śmierć bliskiej osoby, rozwód czy utrata pracy, znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego (37,38), niezwykle istotna wydaje się podatność genetyczna, która ma charakter poligeniczny (39). Ważnym elementem wywiadu psychiatrycznego jest również ocena ryzyka samobójczego. Badania wykazują, że ponad 60% pacjentów z ciężką depresją zgłasza myśli samobójcze, a około 15-20% pacjentów podejmuje próbę samobójczą. Większe ryzyko na podjęcie takiej próby mają pacjenci z dużą liczbą wcześniejszych epizodów oraz niestabilnością objawów depresyjnych (40,41). Oceniając ryzyko samobójcze klinicyści korzystają z ustrukturyzowanych narzędzi, takich jak Skala Oceny Ryzyka Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia (C-SSRS, ang. Columbia–Suicide Severity Rating Scale), które pozwalają na bardziej obiektywną analizę stopnia zagrożenia pacjenta (42,43). Ocena myśli oraz tendencji samobójczych oraz wczesna interwencja mogą znacznie obniżyć ryzyko wystąpienia prób samobójczych.

Oprócz wywiadu psychiatrycznego, w diagnostyce epizodu depresyjnego można wykorzystać skale psychometryczne, które umożliwiają ocenę stopnia nasilenia objawów oraz monitorowanie skuteczności leczenia (44). Wśród najczęściej wykorzystywanych narzędzi znajduje się Skala Depresji Hamiltona (HAMD, ang. Hamilton Depression Rating Scale), opracowana pierwotnie w 1960 roku, która pozwala na szczegółową ocenę objawów depresyjnych oraz ciężkości epizodu depresyjnego. Wykazano, że zmiana o trzy punkty w HAMD jest uznawana za klinicznie istotną, co potwierdza jej wartość prognostyczną w ocenie skuteczności terapii (45). Alternatywą dla HAMD może być Inwentarz Depresji Becka (BDI), będący narzędziem samoopisowym, pozwalającym pacjentowi na subiektywną ocenę nasilenia objawów depresyjnych. Dzięki temu BDI jest

szeroko stosowana zarówno w badaniach naukowych, jak i praktyce klinicznej. Badania porównujące wyniki BDI i HAMD wykazały ich znaczną zbieżność, co potwierdza wartość obu narzędzi w ocenie depresji (46). W kontekście badań nad skutecznością leczenia depresji często wykorzystuje się również Skalę Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) (47). Narzędzie to, opracowane z myślą o ocenie zmienności nasilenia objawów depresyjnych, wykazało silną korelację z HAMD wśród różnych populacji pacjentów z depresją (48–50).

Diagnostyka epizodu depresyjnego nie może być przeprowadzona bez szczegółowej diagnostyki różnicowej, ponieważ wiele innych zaburzeń psychicznych i somatycznych może przypominać objawy depresji (51,52). W szczególności istotne jest różnicowanie depresji jednobiegunowej (ang. unipolar depression) z chorobą afektywną dwubiegunową (ang. bipolar disorder), w której występują epizody depresyjne oraz epizody manii lub hipomanii (53). Szacuje się, że nawet 20-60% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymuje początkowo błędną diagnozę dużej depresji (MDD, ang. major depressive disorder), co prowadzi do niewłaściwego leczenia (54–57). Innym kluczowym aspektem diagnostyki różnicowej jest wykluczenie objawów depresyjnych występujących wtórnie do zaburzeń somatycznych, takich jak niedoczynność tarczycy, choroby neurologiczne (np. choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane) (58–60), czy objawów depresyjnych wywołanych substancjami psychoaktywnymi, w tym alkoholem i opioidami (61–63).

Ocena kliniczna epizodu depresyjnego jest zatem procesem wieloetapowym, wymagającym kompleksowego podejścia i integracji różnych metod diagnostycznych. Szczegółowy wywiad psychiatryczny, zastosowanie skal psychometrycznych oraz precyzyjna diagnostyka różnicowa umożliwiają dokładne określenie nasilenia objawów depresyjnych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia. Precyzyjna diagnoza jest nie tylko warunkiem skutecznej terapii epizodu depresyjnego, ale również umożliwia prawidłowe zaplanowanie długoterminowych celów leczenia. Właściwa ocena kliniczna ma kluczowe znaczenie dla poprawy jakości życia pacjentów oraz skuteczności interwencji terapeutycznych, zarówno farmakologicznych, psychoterapeutycznych, jak i biologicznych.

1.1.4. Metody leczenia zaburzeń depresyjnych

Leczenie depresji stanowi kluczowe wyzwanie we współczesnej psychiatrii i psychoterapii, ze względu na różnorodność objawów, zmienność ich nasilenia oraz zróżnicowaną odpowiedź pacjentów na poszczególne interwencje. Współczesne wytyczne opierają się na wielowymiarowym podejściu terapeutycznym, które obejmuje farmakoterapię, psychoterapię, leczenie biologiczne oraz interwencje związane ze stylem życia. Wybór metody leczenia uzależniony jest od stopnia ciężkości depresji, historii choroby, obecności współistniejących zaburzeń oraz indywidualnych preferencji pacjenta. W przypadkach lekkiej do umiarkowanej depresji możliwe jest zastosowanie samej psychoterapii lub leczenia farmakologicznego, natomiast w depresji umiarkowanej i ciężkiej farmakoterapia jest podstawową metodą leczenia. W przypadku depresji lekoopornej stosuje się strategie optymalizacji leczenia, augmentacji lub zamiany leku (64,65). Zastosowanie terapii skojarzonej, łączącej różne formy leczenia, wykazuje większą skuteczność niż podejścia monoterapeutyczne, szczególnie w depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu (66,67).

Leczenie farmakologiczne

Farmakoterapia jest jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia depresji, zwłaszcza w przypadku epizodów umiarkowanych i ciężkich. Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych opiera się na regulacji neuroprzekaznictwa serotonergicznego, noradrenergicznego i dopaminergicznego, które są kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego.

Według metaanalizy Ciprianiego i wsp. (68) obejmującej 522 badania kliniczne z udziałem ponad 116 000 pacjentów, wszystkie dostępne leki przeciwdepresyjne wykazywały wyższą skuteczność niż placebo, choć między poszczególnymi klasami leków istniały różnice w zakresie siły działania oraz tolerancji (68). Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), takie jak fluoksetyna, sertralina czy escitalopram, stanowią pierwszą linię leczenia, ze względu na ich korzystny profil skutków ubocznych i stosunkowo dobrą tolerancję. Badanie STAR*D, do którego zakwalifikowano 3 671 pacjentów wykazało, że po pierwszym cyklu leczenia 38,6% pacjentów osiągnęło remisję, zaś kolejne 31% uzyskało poprawę po zastosowaniu drugiej linii. Oznacza to, że ponad 30% pacjentów cierpi na depresję oporną na leczenie (TRD, ang. Treatment-resistant depression) (69).

SSRI stanowią jedną z najczęściej stosowanych grup leków przeciwdepresyjnych. Mechanizm działania tych preparatów polega na blokowaniu transportera serotoniny (SERT, ang. serotonin transporter), co prowadzi do zwiększenia ilości samej serotoniny (5HT, ang. serotonin) w przestrzeni synaptycznej i wzmocnienia przekazu serotonergicznego. Dodatkowo, zwiększenie stężenia 5HT w obrębie dendrytów neuronów może prowadzić do regulacji w dół receptorów 5HT_{1A} oraz wtórnego odhamowania neuronów serotonergiczných, co może tłumaczyć opóźnienie w wystąpieniu klinicznych efektów terapeutycznych po zastosowaniu tych leków (70). SSRI charakteryzują się stosunkowo wysokim profilem bezpieczeństwa, dobrą tolerancją i szerokim zastosowaniem w różnych zaburzeniach psychicznych. W skład tej grupy leków wchodzi fluoksetyna, citalopram, sertralina, escitalopram, paroksetyna i fluwoksamina (64). Choć podstawowy mechanizm działania tych substancji pozostaje wspólny, poszczególne preparaty różnią się między sobą pod względem wybranych właściwości farmakologicznych. Fluoksetyna, ze względu na długi okres półtrwania, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych przy odstawianiu leku. Paroksetyna, wykazując silne działanie anksjolityczne i sedatywne, znajduje zastosowanie szczególnie u pacjentów z depresją współistniejącą z objawami lękowymi. Sertralina, dzięki relatywnie wysokiemu powinowactwu do receptora dopaminowego, może korzystnie wpływać na napęd psychoruchowy oraz motywację chorych. Citalopram wyróżnia się dobrą tolerancją, natomiast jego izomer – escitalopram – charakteryzuje się wyższą selektywnością wobec SERT i mniejszym powinowactwem do innych receptorów. Ze względu na słabszy wpływ na CYP2D6 charakteryzuje się lepszym profilem tolerancji oraz mniejszą ilością interakcji metabolicznych (70).

Leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors) takie jak wenlafaksyna i duloksetyna, działają poprzez jednoczesne blokowanie SERT oraz transportera noradrenaliny (NET, ang. norepinephrine transporter), co prowadzi do zwiększenia stężenia 5HT oraz noradrenaliny (NA, ang. norepinephrine) w przestrzeni synaptycznej. Poza zwiększeniem ilości 5HT (również przez odhamowanie neuronów serotoninowych, jak w przypadku SSRI) oraz NA, postuluje się, że zablokowanie transportera NET prowadzi do zmniejszenia wychwyty zwrotnego dopaminy (DA, ang. dopamine) w korze przedczołowej, ze względu na zmniejszoną ilość transportera dopaminy (DAT, ang. dopamine transporter) w tej okolicy (70). Wenlafaksyna w niższych

dawkach działa głównie na układ serotonergiczny, natomiast w wyższych wpływa również na przekąźnictwo noradrenergiczne i dopaminergiczne. Duloksetyna, poza działaniem przeciwdepresyjnym, wykazuje również właściwości przeciwbólowe, dzięki czemu znajduje zastosowanie m. in. w leczeniu bólu neuropatycznego (64,70).

W obrębie leków przeciwdepresyjnych wyróżnia się także preparaty charakteryzujące się wieloreceptorowym mechanizmem działania, odmiennym od klasycznych inhibitorów wychwyty monoamin. Wśród nich leki o działaniu noradrenergicznym i specyficznym serotonergicznym (NaSSA, ang. Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant), do których należy m. in. mirtazapina. Blokuje ona receptory α_2 -adrenergiczne, co prowadzi do zwiększonego uwalniania noradrenaliny i serotoniny. Ponadto działa antagonistycznie na receptory 5HT₂ i 5HT₃, co przyczynia się do poprawy nastroju oraz zmniejszenia działań niepożądanych związanych z pobudzeniem receptorów serotonergicznymi, takich jak nudności czy zaburzenia seksualne. Mirtazapina będąc również agonistą receptora H₁ wykazuje silne działanie sedatywne, co czyni ją skutecznym wyborem u pacjentów z depresją i towarzyszącą bezsennością. Podobne właściwości receptorowe i kliniczne wykazuje inny lek z grupy NaSSA – mianseryna. Wykazuje ona dodatkowo antagonizm wobec receptorów α_1 -adrenergicznych (64,70). Bupropion, należący do grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (NDRI, ang. Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor), wykazuje odmienny mechanizm działania, który polega na zwiększeniu stężenia NA i DA w korze przedczołowej (przede wszystkim poprzez blokowanie NET) oraz wzrostu stężenia dopaminy w prążkowie (blokowanie transportera DAT). Lek ten charakteryzuje się działaniem aktywizującym i może być stosowany u pacjentów z depresją o dominujących objawach anhedonii i zmęczenia. Ponadto bupropion jest stosowany w terapii uzależnienia od nikotyny, ponieważ wpływa na układ dopaminergiczny, który odgrywa kluczową rolę w mechanizmach układu nagrody i uzależnienia (64,70). Trazodon, zaliczany do grupy antagonistów receptorów serotoninowych i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SARI, ang. Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor). Ze względu na różną siłę powinowactwa do wybranych receptorów jego działanie jest zależne od dawki. W niższych dawkach oddziałuje głównie na receptory 5HT_{2A}, α_1 oraz H₁, co odpowiada za jego właściwości sedatywne i promocję snu. W wyższych dawkach trazodon wykazuje antagonizm wobec SERT, receptorów 5HT_{2A} i 5HT_{2C} oraz innych receptorów serotoninowych, co

warunkuje jego działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe. Wpływ na receptory 5HT2 ograniczają również działania niepożądane typowe dla SSRI (64,70). Wортиoksetyna to lek modulujący układ serotonergiczny poprzez wieloreceptorowe działanie, obejmujące antagonizm wobec SERT, receptorów 5HT3, 5HT7, agonizm wobec receptorów 5HT1A oraz częściowy agonizm wobec 5HT1B/D. Działanie to wtórnie wpływa na inne neuroprzekaźniki (dopamina, noradrenalina, acetylocholina, histamina), dzięki czemu wykazuje ona korzystny wpływ na funkcje poznawcze, co czyni ją szczególnie przydatną u pacjentów z depresją i deficytami kognitywnymi (64,70). Innym lekiem wieloreceptorowym jest agomelatyna, która wpływa nie tylko na przekąźnictwo monoaminowe poprzez receptory 5-HT2C (co powoduje odhamowanie uwalniania noradrenaliny oraz dopaminy w korze przedczołowej) oraz 5-HT2B, ale również wykazuje agonistyczne działanie względem receptorów M1 oraz M2. Mechanizm działania agomelatyny sprawia, że poza silnym działaniem przeciwdepresyjnym, w tym korzystnym wpływem na anhedonię, reguluje rytm okołodobowy, którego zaburzenia są często obserwowane u pacjentów z depresją (64,70). Meta-analiza naszej grupy badawczej wykazała, że specyficzny mechanizm działania agomelatyny, w tym wpływ na receptory melatoninowe, może zapewnić lepszą kontrolę parametrów cukrzycowych względem SSRI u pacjentów ze współistniejącą depresją i cukrzycą typu 2 (71).

Obecnie coraz rzadziej wykorzystywaną grupą leków przeciwdepresyjnych są trócykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD, ang. Tricyclic Antidepressants). Preparaty te, takie jak amitryptylina i klomipramina, wykazują silne działanie przeciwdepresyjne poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, jednak ich stosowanie jest ograniczone ze względu na liczne działania niepożądane, w tym wpływ na układ sercowo-naczyniowy i właściwości cholinolityczne (64,70). Inhibitory monoaminoooksydazy (MAOIs, ang. Monoamine Oxidase Inhibitors), np. moklobemid, blokują enzym odpowiedzialny za rozkład amin biogennych (serotoniny, dopaminy i noradrenaliny), co prowadzi do ich zwiększonego stężenia w ośrodkowym układzie nerwowym. Leki te stosuje się rzadziej ze względu na możliwe działania niepożądane, konieczność przestrzegania diety oraz interakcje z innymi lekami (64,70).

O depresji odpornej na leczenie mówimy wówczas, gdy nie uzyskano klinicznie istotnej poprawy pomimo zastosowania co najmniej dwóch różnych leków przeciwdepresyjnych, podanych w adekwatnych dawkach i przez wystarczający czas trwania terapii (zazwyczaj minimum 6 tygodni każda z prób), przy jednoczesnym

zachowaniu prawidłowej współpracy pacjenta z zaleceniami terapeutycznymi (compliance). Podstawowym krokiem w leczeniu TRD jest ocena dotychczasowej terapii i jej ewentualna optymalizacja. Obejmuje to zwiększenie dawki stosowanego leku, wydłużenie czasu terapii lub zmianę substancji czynnej na lek o odmiennym mechanizmie działania. Z badań wynika, że wielu pacjentów nie otrzymuje leków przeciwdepresyjnych w optymalnych dawkach, co może prowadzić do braku skuteczności terapeutycznej (65,70). W przypadku braku skuteczności pierwszej i drugiej linii leczenia, zaleca się zmianę leku przeciwdepresyjnego na preparat o innym mechanizmie działania. Przykładem jest zamiana leku z grupy SSRI na SNRI, mirtazapinę, bupropion lub inne leki wieloreceptorowe. Inną, często stosowaną strategią w leczeniu TRD jest augmentacja, czyli dołączenie do terapii leków innych niż przeciwdepresyjne (65,70). Meta-analiza przeprowadzona przez Scotta i Hampseya (72) włączająca 115 badań klinicznych wykazała, że skutecznymi strategiami augmentacji są dodanie atypowych leków przeciwpsychotycznych (np. aripiprazolu, kwetiapiny, risperidonu), węglańu litu oraz hormonów tarczycy (72). Jedną z najbardziej obiecujących form terapii TRD stanowi ketamina i jej enancjomer esketamina. Ketamina, jako antagonist receptorów NMDA, wpływa na układ glutaminergiczny, stymulując synaptogenezę i poprawiając plastyczność neuronalną (70). W ostatniej meta-analizie wykazano, że ketamina wykazuje wysoką skuteczność w redukcji objawów depresyjnych, a jej efekt pojawia się już po kilku godzinach od podania (73). Podobne wyniki uzyskano dla esketaminy (74). Meta-analiza Bahji i wsp. (75) wykazała, że dożylna ketamina jest bardziej efektywna niż donosowa esketamina, osiągając wyższy wskaźnik remisji (75). Ketamina jest ogólnie dobrze tolerowana, choć może powodować przejściowe działania niepożądane, takie jak dysocjacja, wzrost ciśnienia tętniczego czy nudności. Jej skuteczność może być modulowana przez inne leki, np. normotymiki, które zwiększają jej działanie, podczas gdy benzodiazepiny mogą je osłabiać (76). Mimo że ketamina budzi kontrowersje pod względem potencjalnego uzależnienia, dotychczasowe badania nie potwierdziły tego ryzyka w populacji pacjentów psychiatrycznych. Ketamina oraz esketamina mogą być rozważane jako szybkodziałająca, skuteczna alternatywa dla pacjentów nieodpowiadających na tradycyjne leczenie. Wprowadzenie tych substancji do standardów terapii może znacząco poprawić wyniki leczenia pacjentów z depresją lekooporną, choć niezbędne są dalsze badania nad ich długoterminową skutecznością i bezpieczeństwem (76).

Psychoterapia

Psychoterapia stanowi jedną z metod leczenia depresji, szczególnie w jej łagodnych i umiarkowanych postaciach. Metaanaliza Cuijpersa i wsp. (77) wykazała, że jej skuteczność jest porównywalna z farmakoterapią w depresji o umiarkowanym nasileniu, natomiast w depresji ciężkiej największą skuteczność osiąga leczenie skojarzone (77). Wśród metod psychoterapeutycznych najczęściej stosuje się terapię poznawczo-behawioralną (CBT) oraz terapię psychodynamiczną. CBT koncentruje się na zmianie negatywnych schematów myślenia i zachowań, a jej skuteczność została potwierdzona w licznych badaniach (78,79). Ostatnia metaanaliza włączająca 52 702 pacjentów wykazała, że CBT jest porównywalnie skuteczna do farmakoterapii, a w niektórych przypadkach jej efekty utrzymują się dłużej niż w przypadku stosowania samych leków przeciwdepresyjnych (80). Co ważne, może być ona skutecznie dostarczana w sposób cyfrowy, co zwiększa jej dostępność (81). Terapia psychodynamiczna koncentruje się na analizie nieświadomych mechanizmów psychicznych i doświadczeń wczesnodziecięcych. Najnowsze metaanalizy wykazały, że zarówno krótkoterminowa, jak i długoterminowa terapia psychodynamiczna skutecznie redukuje objawy depresyjne oraz wspomagała pacjentów w identyfikacji i przetwarzaniu wczesnodziecięcych wzorców relacyjnych, które wpływają na ich trudności emocjonalne w dorosłym życiu (82–84). Meta-analiza 44 randomizowanych badań klinicznych wykazała również, że psychoterapia, niezależnie od przyjętego paradygmatu, znacząco poprawia jakość życia pacjentów wykazujących objawy depresyjne, co wzmacnia jej znaczenie w leczeniu zaburzeń depresyjnych (85). Z uwagi na rosnące zainteresowanie skutecznością psychoterapii, konieczne są dalsze badania nad jej długoterminowym wpływem na zdrowie pacjentów, szczególnie w kontekście porównania jej efektywności z nowoczesnymi metodami farmakoterapeutycznymi.

Leczenie biologiczne

W przypadkach depresji lekoopornej oraz ciężkich epizodów depresyjnych stosuje się metody neurostymulacyjne, które wykazują wysoką skuteczność u pacjentów, u których zawiodły inne formy leczenia. Jedną z najskuteczniejszych i najbezpieczniejszych metod leczenia w psychiatrii pozostaje terapia elektrowstrząsowa (EW, ang. electroconvulsive therapy). Mimo to, wykorzystanie tej metody w Polsce spada, zaś postawy wobec niej są często negatywne (86,87). EW pozwala na osiągnięcie

szybkiej remisji objawów, również w przebiegu depresji lekoopornej, zaś ryzyka związane z jej stosowaniem często są niższe niż w przypadku farmakoterapii, co sprawia, że jest to preferowana metoda leczenia np. u pacjentek w ciąży (65). Może być również wykorzystywana u pacjentów w wieku podeszłym (88). Uznaną metodą leczenia w psychiatrii, znajdującą swoje miejsce w licznych międzynarodowych standardach leczenia jest również powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS, ang. repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) (65,89). Ostatnia meta-analiza 19 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych wykazała, że terapia rTMS pozwalała na osiągnięcie istotnie wyższych wskaźników odpowiedzi na leczenie oraz remisji niż terapia pozorowana u pacjentów, którzy przeszli dwie nieskuteczne próby leczenia farmakologicznego (90). Dostępność tej metody leczenia w Polsce pozostaje jednak niewielka.

1.1.5. Koncepcje rozwoju zaburzeń depresyjnych

Etiologia zaburzeń depresyjnych jest niezwykle złożona i obejmuje zarówno mechanizmy biologiczne, jak i czynniki psychologiczne oraz społeczne. Współczesne modele depresji uwzględniają wpływ neuroprzekąźnictwa, neuroplastyczności, regulacji hormonalnej, a także oddziaływań interpersonalnych i struktury osobowości pacjenta.

Teoria monoaminergiczna oraz udział innych neuroprzekazników

Hipoteza monoaminowa depresji zakłada, że podstawową przyczyną depresji jest niedobór kluczowych neuroprzekazników, takich jak serotonina, noradrenalina oraz dopamina w ośrodkowym układzie nerwowym. Uważa się, że zakłócenie funkcjonowania poszczególnych szlaków i obwodów określonych neurotransmiterów odpowiada za powstawanie odmiennych profili choroby. Teorię tę wspiera udowodniona skuteczność wielu aktualnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych, które wpływają na szlaki związane z określonymi neuroprzekaznikami, między innymi poprzez zahamowanie ich wychwyty zwrotnego (np. SSRI, SNRI) (91). Rozwinięciem tej teorii stało się założenie, że przewlekły niedobór monoamin prowadzi do kompensacyjnej regulacji w górę receptorów postsynaptycznych, co może prowadzić do zmian w ich wrażliwości oraz aktywności w odpowiednich szlakach neuronalnych (70). Warto jednak zauważyć, że pomimo wielu badań, teoria monoaminowa pozostaje niewystarczającym wyjaśnieniem mechanizmów patogenezy depresji. Wyniki badań wskazują, że nie wszyscy pacjenci cierpiący na depresję wykazują jednoznaczne deficyty monoaminowe,

a skuteczność leków opartych na tej koncepcji, choć znacząca, jest ograniczona – zwłaszcza w przypadku depresji lekoopornej (92). W związku z tym coraz częściej zwraca się uwagę na inne mechanizmy neurobiologiczne, które mogą być zaangażowane w rozwój depresji.

Jednym z alternatywnych podejść jest hipoteza glutaminergiczna, według której nadmierna aktywacja receptorów NMDA i AMPA prowadzi do neurotoksyczności oraz atrofii neuronalnej, szczególnie w obrębie kory przedczołowej i hipokampa (93). Wyniki badań wskazują, że modulowanie szlaku glutaminergicznego może prowadzić do szybkich efektów przeciwdepresyjnych, co udowodniono w badaniach nad ketaminą – antagonistą receptorów NMDA, który wykazuje zdolność do szybkiej redukcji objawów depresji, nawet u pacjentów z depresją lekooporną (73,93). Obok systemu glutaminergicznego istotną rolę w patogenezie depresji odgrywa również układ oparty na kwasie gamma-aminomasłowym (GABA, ang. gamma-aminobutyric acid), który pełni funkcję głównego hamującego systemu neuroprzekaźnikowego w mózgu. Badania wskazują, że u osób cierpiących na depresję występują obniżone poziomy GABA w korze przedczołowej, co prowadzi do zaburzonej równowagi między neuroprzekaźnictwem pobudzającym a hamującym. Leki modulujące układ GABAergiczny, takie jak neurosteroidy, wykazują działanie przeciwdepresyjne, co sugeruje, że równowaga pomiędzy pobudzeniem a hamowaniem w ośrodkowym układzie nerwowym może mieć kluczowe znaczenie dla mechanizmów depresji (94,95). W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się również innym układom neuroprzekaźnikowym, w tym cholinergicznemu, histaminowemu oraz opioidowemu. Wykazano zarówno zaburzenia w funkcjonowaniu tych układów w depresji, jak i pozytywny wpływ modulacji receptorów będących ich częścią (96). Badania skupione na teoriach neuroprzekaźnikowych pozostają jednak niejednoznaczne i nie wyjaśniają w pełni patogenezy zaburzeń depresyjnych, stanowią prawdopodobnie nadmierne uproszczenie niezwykle skomplikowanych procesów. Choć hipoteza monoaminowa przez wiele lat stanowiła dominujące wyjaśnienie mechanizmów patogenezy depresji, obecnie wiadomo, że jest ona jedynie częścią bardziej złożonego obrazu tej choroby. Coraz więcej dowodów wskazuje na istotną rolę alternatywnych szlaków neuroprzekaźnikowych, takich jak glutaminergiczny i GABAergiczny, a także interakcje między różnymi systemami neuroprzekaźnikowymi.

Dysfunkcja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA)

Zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) stanowią jeden z kluczowych mechanizmów patofizjologicznych depresji. Osoby cierpiące na to zaburzenie często wykazują nadmierną aktywność osi HPA, prowadzącą do zwiększonego wydzielania kortyzolu – głównego hormonu stresu. Podwyższony poziom kortyzolu jest związany zarówno z ostrymi reakcjami na stres, jak i z przewlekłą deregulacją układu neuroendokrynnego, co może prowadzić do szeregu negatywnych konsekwencji, w tym neurotoksycznego wpływu na struktury mózgowe, takie jak hipokamp (97). Jest to kluczowa struktura mózgu odpowiedzialna za procesy pamięciowe i regulację odpowiedzi na stres, która wykazuje szczególną wrażliwość na przewlekłe działanie kortyzolu. Wykazano, że długotrwała ekspozycja na wysoki poziom kortyzolu może prowadzić do atrofi hipokampa, co skutkuje deficytami poznawczymi i zwiększoną podatnością na nawracające epizody depresji (98). Obserwacje te potwierdzają zarówno badania kliniczne, jak i neuroobrazowe, które wykazały zmniejszenie objętości hipokampa u pacjentów z depresją w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponadto stopień jego redukcji korelował z czasem trwania choroby oraz liczbą przebytych epizodów depresyjnych (99). Mechanizmy leżące u podstaw atrofi hipokampa w depresji są złożone i obejmują zarówno działanie kortyzolu na receptory glukokortykoidowe, jak i wzrost poziomu cytokin prozapalnych oraz stresu oksydacyjnego. Wysoki poziom kortyzolu sprzyja nadmiernej aktywacji receptorów glukokortykoidowych w hipokampie, co prowadzi do zaburzeń neuroplastyczności, redukcji liczby neuronów oraz osłabienia mechanizmów naprawczych (100). Dodatkowo, przewlekła aktywacja osi HPA wpływa na równowagę pomiędzy neuroprzekątnictwem glutaminergicznym a GABAergicznym, co prowadzi do dalszych uszkodzeń w strukturach mózgowych związanych z regulacją emocji i funkcjami poznawczymi (101). Warto podkreślić, że przewlekłe wydzielanie kortyzolu, poza atrofią hipokampa, przyczynia się do zahamowania neurogenezy, co może stanowić kolejny mechanizm leżący u podstaw utrwalonych zmian strukturalnych i funkcjonalnych w mózgu osób z depresją (102). Szereg strategii terapeutycznych, nakierowanych na poszczególne elementy osi HPA mogłyby potencjalnie wykazywać skuteczność w leczeniu depresji, takie jak antagoniści receptorów kortykotropiny, antagoniści receptora wazopresyny V1B, antagoniści receptora glukokortykoidowego, antagoniści FKBP5. Dotychczas przeprowadzone badania dostarczają jednak niejednoznacznych wyników,

co można tłumaczyć występowaniem zaburzeń osi HPA jedynie u pewnej podgrupy pacjentów z depresją (103).

Teoria neurotroficzna

Współczesne koncepcje patofizjologii depresji wskazują, że kluczową rolę w rozwoju tego zaburzenia odgrywają również zaburzenia plastyczności neuronalnej. Plastyczność neuronalna, czyli zdolność mózgu do adaptacji, reorganizacji i regeneracji w odpowiedzi na bodźce środowiskowe oraz wewnętrzne zmiany, stanowi istotny mechanizm pozwalający na dostosowywanie się struktur neuronalnych do nowych warunków. Deficyty w zakresie neuroplastyczności u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi mogą przyczyniać się do utrwalania objawów chorobowych oraz zwiększonej podatności na nawroty epizodów depresyjnych (104). Jednym z kluczowych czynników regulujących plastyczność neuronalną jest neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, ang. brain-derived neurotrophic factor). BDNF pełni istotną rolę w przetrwaniu neuronów, ich wzroście oraz regeneracji, a jego działanie obejmuje stymulację synaptogenezy oraz modulowanie procesów długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, które są fundamentalne dla procesów uczenia się i pamięci (105). Badania wskazują, że u pacjentów z depresją poziomy BDNF w surowicy oraz w strukturach mózgowych, takich jak hipokamp i kora przedczołowa, były istotnie obniżone, co sugeruje ich związek z patogenezą choroby (106). Stres, który odgrywa kluczową rolę w wywoływaniu depresji, prowadzi do spadku ekspresji BDNF poprzez aktywację osi HPA i wzrost poziomu kortyzolu (107). Wykazano, że przewlekły stres skutkuje nie tylko zmniejszeniem synaptogenezy, ale także redukcją objętości hipokampa, co może prowadzić do deficytów poznawczych i trudności w regulacji emocji u osób cierpiących na depresję (108). Zależność ta została potwierdzona w badaniach neuroobrazowych, które wykazały zmniejszoną objętość hipokampa u pacjentów z depresją, co korelowało z obniżonymi poziomami BDNF w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz krążeniu obwodowym (109). Pod wpływem stresu, supresji może ulec również gen kodujący BDNF. W konsekwencji możliwy jest zanik i apoptoza neuronów w hipokampie, co – w założeniu – prowadzi do rozwoju epizodu depresji i wpływa na gorszą odpowiedź na leczenie kolejnych epizodów choroby (70).

Teorię neurotroficzną wspierają wyniki badań oceniające związek BDNF z leczeniem przeciwdepresyjnym. Wykazano, że zarówno psychoterapia, klasyczne leki

przeciwdepresyjne, takie jak SSRI, jak i nowsze strategie terapeutyczne, np. ketamina czy esketamina, prowadzą do wzrostu poziomu BDNF i poprawy plastyczności neuronalnej (110–112). Efekty te są szczególnie istotne w kontekście terapii opornych na leczenie epizodów depresyjnych, gdzie standardowe metody farmakologiczne okazują się niewystarczające (113). Ponadto, istnieją dowody na to, że ćwiczenia fizyczne mogą istotnie wpływać na wzrost ekspresji BDNF, co sugeruje, że interwencje behawioralne mogą stanowić skuteczny sposób wspierania leczenia depresji oraz poprawy funkcji poznawczych (114). Zrozumienie roli BDNF w depresji otwiera nowe perspektywy dla opracowania bardziej efektywnych metod leczenia, które nie tylko łagodzą objawy, ale także wspomagają długotrwałe mechanizmy adaptacyjne mózgu.

Teoria zapalna

Przewlekły stan zapalny jest uznawany za jeden z kluczowych mechanizmów patogenetycznych depresji, wpływający na neuroprzeżywalność i plastyczność neuronalną. W licznych badaniach wykazano, że u pacjentów cierpiących na depresję występują podwyższone poziomy cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6, ang. interleukin 6), interleukina-1 β (IL-1 β , ang. interleukin 1 β) oraz czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , ang. tumor necrosis factor α). Cytokiny te mogą przekraczać barierę krew-mózg, wpływając na aktywność neuronów i zaburzając równowagę neuroprzeżywalności, co może prowadzić do nasilenia objawów depresyjnych (115). Jednym z głównych mechanizmów, poprzez który stan zapalny wpływa na rozwój depresji, jest jego oddziaływanie na metabolizm serotoniny. Cytokiny prozapalne aktywują enzym 2,3-dioksygenazę indolaminy (IDO, ang. indoleamine 2,3-dioxygenase), który odpowiada za degradację tryptofanu – kluczowego prekursora serotoniny. Zwiększona aktywność IDO powoduje przekierowanie metabolizmu tryptofanu na szlak kynureninowy, co skutkuje obniżeniem dostępności serotoniny oraz wzrostem produkcji neurotoksycznych metabolitów, takich jak 3-hydroksykynurenina i kwas chinolinowy, które mogą uszkadzać struktury neuronalne oraz prowadzić do dysfunkcji układów regulujących nastrój (116).

Ponadto, stan zapalny może wpływać na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), która odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi organizmu na stres. Badania wskazują, że przewlekła aktywacja układu immunologicznego prowadzi do nadmiernej sekrecji kortyzolu, co z kolei może powodować desensytyzację

receptorów glukokortykoidowych w mózgu, osłabiając zdolność do regulacji stresu i zwiększając podatność na epizody depresyjne (117).

Model poznawczo-behawioralny

Jednym z najbardziej rozpowszechnionych modeli psychologicznych depresji jest teoria poznawcza Aarona Becka, która zakłada, że podatność na depresję wynika z utrwalonych, negatywnych schematów myślenia ukształtowanych przez wczesne doświadczenia życiowe. Zgodnie z tym modelem, osoby z depresją interpretują rzeczywistość w sposób pesymistyczny i zniekształcony, co prowadzi do utrwalenia negatywnego obrazu siebie, otaczającego świata oraz przyszłości. Beck określił ten wzorzec jako tzw. triadę poznawczą, w której dominują przekonania typu: „Jestem bezwartościowy” (negatywny obraz siebie), „Świat jest niesprawiedliwy i pełen zagrożeń” (negatywna percepcja świata) oraz „Moja przyszłość jest beznadziejna” (negatywna wizja przyszłości) (118). Zniekształcenia poznawcze prowadzą do automatycznych, negatywnych myśli, które dodatkowo nasilają objawy depresji. Osoby dotknięte tym zaburzeniem często angażują się w błędne koło negatywnego myślenia, w którym negatywne przekonania prowadzą do emocji takich jak smutek, lęk i bezradność, a te z kolei wzmacniają bierne unikanie, wycofanie społeczne oraz brak aktywności. To zjawisko sprzyja dalszej utracie poczucia kontroli nad życiem i wzmacnia przekonanie o własnej niekompetencji, co pogłębia stan depresyjny (118). W odpowiedzi na ten model depresji powstała terapia poznawczo-behawioralna, której głównym celem jest modyfikacja negatywnych schematów myślenia oraz wzorców zachowań utrwalających depresję. W ramach CBT pacjenci uczą się identyfikować i kwestionować irracjonalne przekonania oraz testować alternatywne, bardziej adaptacyjne sposoby myślenia. Kluczowym elementem terapii jest tzw. restrukturyzacja poznawcza, czyli proces polegający na analizie negatywnych myśli i ich zamianie na bardziej realistyczne i konstruktywne przekonania (119). Ponadto CBT kładzie duży nacisk na aktywizację behawioralną, czyli stopniowe angażowanie się w przyjemne i satysfakcjonujące aktywności, co pomaga w przełamywaniu cyklu wycofania i bezczynności (120).

Liczne badania potwierdziły wysoką skuteczność CBT w leczeniu depresji, zarówno w terapii indywidualnej, jak i grupowej (78,79). Jej skuteczność była również porównywalna niezależnie od sposobu jej prowadzenia – bezpośrednio oraz w sposób cyfrowy (81). Ostatnia metaanaliza włączająca 52 702 pacjentów wykazała, że CBT jest

porównywalnie skuteczna do farmakoterapii, a w niektórych przypadkach jej efekty utrzymują się dłużej niż w przypadku stosowania samych leków przeciwdepresyjnych (80). Istotne korzyści wynikają również z leczenia skojarzonego (80).

1.2. Związek procesów zapalnych z depresją

Udział procesów zapalnych w patogenezie oraz przebiegu depresji jest obecnie dobrze udokumentowany i może być analizowany na kilku poziomach. Choć taki podział umożliwia precyzyjniejsze określenie zależności między stanem zapalnym a depresją, ma on charakter umowny. W rzeczywistości bowiem wszystkie te mechanizmy pozostają w dynamicznej interakcji, prowadząc do zaburzenia homeostazy zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie immunologicznym.

1.2.1. Rola osi podwzgórze-przysadka-nadnercza w teorii zapalnej depresji

Dysfunkcja osi HPA wpływa w bezpośredni sposób na szlaki cytokin zapalnych. Kortyzol posiada właściwości przeciwzapalne, ale jego przewlekła nadprodukcja może prowadzić do rozregulowania mechanizmów odpornościowych (121). W depresji zaobserwowano oporność receptorów glukokortykoidowych na kortyzol, co prowadzi do niekontrolowanej aktywacji układu immunologicznego i wzrostu poziomu cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, IL-1 β oraz TNF- α (121,122). Cytokiny te dodatkowo aktywują oś HPA, tworząc błędne koło, w którym przewlekły stan zapalny nasila stres biologiczny i neurotoksyczność. Aktywacja cytokin prozapalnych prowadzi również do wzrostu aktywnościIDO, która nasila przekształcanie tryptofanu – prekursora serotoniny – w kynureninę zamiast w serotoninę, co skutkuje jej niedoborem w mózgu. Jednocześnie nadmierna produkcja kwasu chinolinowego w obrębie szlaku kynureninowego prowadzi do nadmiernej aktywacji receptorów NMDA, co skutkuje ekscytotoksycznością i uszkodzeniem neuronów w hipokampie oraz korze przedczołowej (123).

Biorąc pod uwagę kluczową rolę osi HPA w patogenezie depresji, coraz większą uwagę zwraca się na rozwój terapii celowanych na modulację jej aktywności. Dotychczas zbadano kilka strategii terapeutycznych nakierowanych na różny poziom aktywności osi HPA, takie jak antagoniści receptora hormonu uwalniającego kortykotropinę, antagoniści receptora wazopresyny V1B, antagoniści receptora glukokortykoidowego, czy antagoniści FKBP5. Najbardziej obiecujące wyniki uzyskane w badaniach klinicznych dotyczyły antagonistów receptora V1B i antagonistów receptora glukokortykoidowego, zaś dane przedkliniczne potwierdziły również potencjalne korzyści ze stosowania

antagonistów FKBP5. Postuluje się jednak, że zmiany osi HPA występują tylko u podgrupy pacjentów z depresją, dlatego należy spodziewać się, że konkretne podejścia terapeutyczne, które są ukierunkowane na pojedyncze komponenty osi HPA, będą skuteczne jedynie u konkretnych chorych (103). Wpływ na poziom kortyzolu w surowicy oraz modulację aktywności HPA wykazują również interwencje przeciwzapalne, takie jak stosowanie probiotyków, kwasów tłuszczowych omega-3, czy interwencje dietetyczne (124–126).

1.2.2. Rola cytokin w zaburzeniach depresyjnych

Cytokiny to szeroka grupa związków, do których zaliczamy interleukiny, chemokiny, interferony, cytokiny hemopoetyczne, nadrodzinę cząsteczek TNF (TNF - czynnik martwicy nowotworów) oraz transportujący czynniki wzrostu β . Cytokiny wpływają w zróżnicowany sposób zarówno na odpowiedź komórkową, jak i humoralną organizmu, co biorąc pod uwagę ich ilość (ponad 100 opisanych cytokin) powodując niezwykle czuły system regulujący układ odpornościowy tzw. sieć cytokin (127). Dowody wskazują, że cytokiny prozapalne i przeciwzapalne mogą odgrywać kluczową rolę w zaburzeniach nastroju poprzez ich wpływ na neuroprzekąźnictwo, neuroplastyczność i funkcjonowanie osi HPA (128). Cytokiny prozapalne wpływają na ośrodkowy układ nerwowy aktywując mikroglej – komórki odpornościowe ośrodkowego układu nerwowego, które w warunkach przewlekłego stresu lub infekcji mogą inicjować procesy neurotoksyczne. Mikroglej aktywowany przez cytokiny uwalnia dodatkowe mediatory zapalne, takie jak prostaglandyny i wolne rodniki, które mogą uszkadzać neurony i prowadzić do zmian w transmisji synaptycznej (129). Innym potencjalnym mechanizmem działania cytokin jest ich wpływ na metabolizm tryptofanu – kluczowego aminokwasu niezbędnego do syntezy serotoniny. Cytokiny aktywują IDO, która przekształca tryptofan w kinureninę, co może przyczyniać się do zmniejszonej dostępności serotoniny w mózgu oraz wzrostu poziomu neurotoksycznych metabolitów, takich jak kwas chinolinowy, który może nasilać objawy depresji przez nadmierną aktywację receptorów NMDA (123).

Liczne badania wykazały nieprawidłowości w poziomie poszczególnych cytokin u pacjentów cierpiących na zaburzenia depresyjne, choć część wyników pozostaje niejednoznaczna, przede wszystkim ze względu na duże rozbieżności metodologiczne między poszczególnymi pracami. Dotychczas przeprowadzone metaanalizy wykazały, że pacjenci z depresją charakteryzowali się wyższym stężeniem cytokin prozapalnych,

takich jak IL-1 β , IL-6, TNF- α , czy interleukina 12 (IL-12, ang. interleukin 12) oraz obniżeniem poziomu cytokin przeciwzapalnych, takich jak interleukina 4 (IL-4, ang. interleukin 4) względem osób zdrowych (130,131). Wykazano również istotne zmiany poziomów określonych cytokin po zastosowaniu leczenia przeciwdepresyjnego, np. redukcję stężenia IL-1 β , IL-6, czy TNF- α (132–135). Ostatnie meta-analizy wykazały, że pacjenci z niższym wyjściowym poziomem interleukiny 8 (IL-8, ang. interleukin 8) lepiej odpowiedzieli na terapię przeciwdepresyjną (133,136). Ze względu na stosowanie różnych klas leków, czy wykonywanie pomiarów w różnych punktach czasowych wyciągnięcie wniosków użytecznych w praktyce klinicznej jest jednak trudne i obarczone ryzykiem nierzetelności (137). Do cytokin o najbardziej udokumentowanym związku z zaburzeniami depresyjnymi należą IL-1 β , IL-6 oraz TNF- α , jednak w kolejnych latach wzrasta zainteresowanie innymi związkami z tej grupy (138).

IL-1 β jest jedną z głównych cytokin zaangażowanych w odpowiedź zapalną, która została powiązana z objawami depresji w licznych badaniach. Podwyższony poziom IL-1 β stwierdzono również w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z depresją co sugeruje, że może ona przyczyniać się do rozwoju neurozapalenia. Wykazano, że jej poziom wzrasta również w depresji w wieku podeszłym (139). Ponadto IL-1 β wpływa na aktywność osi HPA, co prowadzi do zwiększonej produkcji kortyzolu – hormonu stresu, który w długoterminowej perspektywie może mieć toksyczny wpływ na hipokamp (140,141).

IL-6 pełni zarówno funkcje prozapalne, jak i przeciwzapalne, w zależności od kontekstu biologicznego (142). W depresji jej działanie polega z jednej strony na stymulacji osi HPA, co prowadzi do chronicznego podwyższenia poziomu kortyzolu, z drugiej zaś strony może zwiększać działanieIDO prowadząc do wyczerpania serotoniny (142). Wpływa ona również na transmisję dopaminergiczną i serotonergiczną (m. in. poprzez bezpośredni wpływ na transporter SERT), co może tłumaczyć niektóre objawy depresji, takie jak brak motywacji i spadek nastroju (143). Liczne meta-analizy konsekwentnie wykazywały wzrost tej cytokiny w depresji (131,144). Ponadto wykazano, że dzieci z wyższym poziomem krążącej IL-6 w wieku 9 lat miały o 10% większe ryzyko wystąpienia MDD w wieku 18 lat, w porównaniu z populacją ogólną lub dziećmi z niskim poziomem IL-6 (145). Przewlekłe podwyższenie IL-6 korelowało również z większym nasileniem objawów depresyjnych, a jej poziom był podwyższony u pacjentów nieodpowiadających na tradycyjne terapie przeciwdepresyjne (146).

Przeciwciała hamujące aktywność IL-6, takie jak tocilizumab, znalazły zastosowanie w leczeniu chorób zapalnych, m.in. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, zaś wstępne wyniki sugerują, że może stać się ona celem terapeutycznym w depresji (147).

TNF- α jest kolejną cytokiną, która została powiązana z depresją i jej objawami w licznych publikacjach. TNF- α wpływa na neuroprzekaznictwo, zmniejszając poziomy serotoniny i glutaminianu, co prowadzi do dysfunkcji synaptycznej i potencjalnej neurotoksyczności (148). Co więcej, TNF- α zwiększa przepuszczalność bariery krew–mózg, co umożliwia innym cząsteczkom zapalnym przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego i dalsze nasilenie stanu zapalnego (149). Liczne badania wykazywały podwyższone poziomy TNF- α u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi (130). Wyniki badań oceniających skuteczność leków działających w mechanizmie anty-TNF (np. infliksimab, etanercept, adalimumab, pentoksyfilina) u pacjentów cierpiących na schorzenia somatyczne oraz wstępne wyniki badań do których włączano pacjentów z zaburzeniami nastroju wykazały, że mogą one korzystnie wpływać na leczenie objawów depresyjnych (150).

Ze względu na ich istotną rolę w depresji, cytokiny prozapalne mogą stanowić wartościowe biomarkery diagnostyczne oraz prognostyczne. Badania wykazały, że określone profile cytokin mogą odzwierciedlać nasilenie depresji, a ich zmiany w odpowiedzi na leczenie mogą pomóc w monitorowaniu skuteczności terapii (128). Wykorzystanie oznaczeń cytokin w praktyce klinicznej jest jednak ograniczone ze względu na wymagany dostęp do specjalistycznej aparatury oraz wysoką cenę przeprowadzenia badań. Przełamanie tych barier potencjalnie umożliwiłoby personalizację leczenia, poprzez wykorzystanie cytokin do przewidywania odpowiedzi na konkretne terapie, takie jak leki przeciwzapalne, modulatory odporności, czy interwencje behawioralne (128).

1.2.3. Rola szlaku kynureninowego w zaburzeniach depresyjnych

Ważnym elementem wpływającym na rozwój i przebieg zaburzeń depresyjnych jest szlak kynureninowy – główna ścieżka metabolizmu tryptofanu, która wpływa na neuroprzekaznictwo, funkcje immunologiczne i plastyczność neuronalną. Wzmoczona aktywność tego szlaku, często indukowana przez przewlekły stan zapalny, może prowadzić do zmniejszenia syntezy serotoniny, nadmiernej aktywacji receptorów glutaminergicznych i neurotoksyczności, co przyczynia się do rozwoju depresji (151).

Szlak kynureninowy odpowiada za degradację około 95% tryptofanu w organizmie i jest regulowany przez dwa enzymy: 2,3-dioksygenazę tryptofanu (TDO), kontrolowaną przez kortyzol i występującą głównie w wątrobie, oraz 2,3-dioksygenazę indolaminy (IDO), aktywowaną przez cytokiny prozapalne, takie jak IFN- γ i IL-6. Aktywacja tych enzymów prowadzi do przekształcenia tryptofanu w kynureninę, a następnie do dalszych metabolitów, które mogą pełnić zarówno funkcje neuroprotekcyjne, jak i neurotoksyczne. Kluczowe metabolity szlaku kynureninowego obejmują kwas kynureninowy, który działa jako antagonist receptorów NMDA i pełni funkcje neuroprotekcyjne, oraz kwas chinolinowy, który działa przeciwnie – aktywuje receptory NMDA, prowadząc do neurotoksyczności i potencjalnej ekscytotoksyczności (151,152).

Przewlekły stan zapalny, który obserwuje się u części pacjentów z depresją, może znacząco wpływać na aktywność szlaku kynureninowego. Podwyższone poziomy cytokin, takich jak TNF- α , IL-1 β i IL-6, stymulują IDO, zwiększając konwersję tryptofanu do kynureniny, co zmniejsza jego dostępność do syntezy serotoniny. W konsekwencji obniżenie poziomu serotoniny może nasilać objawy depresyjne. Ponadto wzmożona aktywność 3-monooksygenazy kynureniny promuje produkcję neurotoksycznego kwasu chinolinowego, który może prowadzić do uszkodzeń neuronów, szczególnie w hipokampie i korze przedczołowej – strukturach kluczowych dla regulacji nastroju i funkcji poznawczych (116,151,152). Ostatnia meta-analiza włączająca 7056 pacjentów wykazała, że u osób w epizodzie depresyjnym zidentyfikowano obniżenie tryptofanu, kynureniny, kwasu kynureninowego, stosunku kwasu kynureninowego do kwasu chinolinowego oraz podwyższenie stosunku kynureniny do tryptofanu (153). Meta-analiza włączająca 315 pacjentów leczonych IFN- α wykazała również obniżenie poziomu tryptofanu, zwiększenie poziomu kynureniny i stosunku kynurenina/tryptofan oraz nasilenie objawów depresyjnych po interwencji zarówno w 4, jak i 24 tygodniu obserwacji (154). Niedawne badanie wskazało również, że u pacjentów z COVID-19 zaobserwowano znaczny wzrost kynureniny w moczu, co było związane z ciężkością choroby i układowym stanem zapalnym oraz wysokim poziomem objawów depresyjnych w tej populacji (155). Dyskusyjny pozostaje wpływ leków przeciwzapalnych na szlak kynureninowy (156).

Pomimo wiedzy na temat zaangażowania szlaku kynureninowego w rozwój i przebieg depresji terapie dotyczące bezpośredniego wpływu na ten szlak nie są dostępne. Prowadzone są jednak pierwsze próby - podanie 4-chlorokynureniny (eksperymentalnego

leku przeciwdepresyjnego) wzmocniło neuroprotekcyjne działanie tego szlaku, zmniejszając jednocześnie jego neurotoksyczne efekty (152). Ponadto podanie escitalopramu wykazało 50% spadek kwasu chinolinowego w osoczu, co sugeruje, że leki z grupy SSRI również zmniejszają neurotoksyczne efekty tego szlaku (157). Innym dowodem podkreślającym znaczenie szlaku kynureninowego w procesach zapalnych związanych z depresją jest skuteczność ketaminy jako środka przeciwdepresyjnego - badania na zwierzętach i dowody kliniczne wykazały, że lek ten zmniejszał poziom cytokin prozapalnych (takich jak IL-6 i TNF- α), enzymu IDO oraz aktywację neurotoksycznej ścieżki szlaku kynureninowego (158,159). Badania skupiające się na terapiach nakierowanych na metabolizm tryptofanu, który ściśle powiązany jest z procesami zapalnymi, mogą stanowić kolejny krok w leczeniu depresji.

1.2.4. Zmiany funkcjonalne i strukturalne mózgu oceniane z wykorzystaniem neuroobrazowania w zaburzeniach depresyjnych

Rozwój technik neuroobrazowania, jaki dokonał się w ostatnich latach umożliwił dokładniejsze zrozumienie patofizjologii depresji i jej związku ze stanem zapalnym. Wykorzystując funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (fMRI, ang. functional magnetic resonance imaging), czy obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. magnetic resonance imaging) wykazano, że przewlekły stan zapalny prowadzi do zmian strukturalnych i funkcjonalnych w mózgu, które mogą wpływać na regulację emocji, przetwarzanie nagrody oraz funkcje poznawcze.

Bazując na założeniu o silnym powiązaniu procesów zapalnych obwodowych i centralnych, liczne badania MRI analizowały zależności między poziomami markerów zapalnych we krwi, takich jak CRP, IL-1 β , IL-6 i TNF- α , a funkcjonalnymi i strukturalnymi wskaźnikami neuroobrazowymi u osób cierpiących na depresję (160). Wyniki funkcjonalnych badań neuroobrazowych wykazały, że podwyższony poziom markerów zapalnych w krwi obwodowej był skorelowany z nieprawidłowymi wzorcami aktywacji w kluczowych obszarach mózgu, takich jak przedni zakręt obręczy, kora przedczołowa, kora oczodołowo-czołowa, ciało migdałowe oraz prążkowie. Dodatkowo zaobserwowano zmiany w łączności funkcjonalnej między tymi strukturami, co może mieć związek z charakterystycznymi objawami depresji, w tym z utrzymującym się obniżonym nastrojem, anhedonią, lękiem oraz deficytami poznawczymi (160–163). Badanie wykorzystujące fMRI wykazało, że pacjenci z MDD i wyższym poziomem CRP (>3 mg/l) mieli niższą aktywność jądra ogoniastego, wzgórza, lewej wyspy i przedklinka

w porównaniu z pacjentami o niskim poziomie CRP (≤ 3 mg/l) podczas przewidywania nagrody w zadaniu motywacyjnym (164). Ponadto analiza łączności funkcjonalnej w stanie spoczynku ujawniła, że wyższy poziom CRP wiązał się ze słabszą łącznością między prążkowiem, a brzuszo-przyśrodkową korą przedczołową, co korelowało z nasileniem anhedonii u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi (164). W innym badaniu wykorzystano fMRI oraz zadanie wykluczenia społecznego do analizy reakcji emocjonalnych pacjentów z zaburzeniami derepsyjnymi, znajdującymi się w stanie eutymii. Wyniki wykazały, że poziom IL-1 β w surowicy był odwrotnie skorelowany z aktywnością prawej kory oczodołowej, natomiast poziom IL-2 wykazywał dodatnią korelację z aktywnością przedniego zakrętu obręczy, wyspy i kory oczodołowej w odpowiedzi na społeczne odrzucenie, w porównaniu do warunków integracji społecznej (163). Obrazowe badania strukturalne wskazują, że wzrost poziomu obwodowych markerów zapalnych u pacjentów z depresją jest powiązany ze zmniejszeniem objętości istoty szarej w korze i strukturach podkorowych, ścięceniem kory mózgowej oraz pogorszeniem integralności szlaków istoty białej (165). Badanie obejmujące 44 pacjentów z zaburzeniami nastroju, w tym 22 osoby z dużą depresją oraz 22 z chorobą afektywną dwubiegunową, a także 22 zdrowych uczestników jako grupę kontrolną, wykazało dodatnią korelację między poziomem receptora TNF- α -1 w surowicy a objętością istoty szarej w korze czołowej po stronie lewej, która dodatnio korelowała z funkcjami wykonawczymi (166). Wykazano również, że stosunek kynureny do tryptofanu w surowicy był negatywnie skorelowany z objętością prążkowia (167).

Nieprawidłowości funkcjonalne mózgu obserwowane w depresji mogą wynikać ze współwystępujących zmian strukturalnych indukowanych procesami neurozapalnymi. Ponadto, długotrwałe zakłócenia funkcjonalne w obrębie sieci neuronalnych, będące konsekwencją przewlekłego stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym, mogą przyczyniać się do progresywnych zmian morfologicznych w strukturach mózgu (168).

Również obrazowanie mikrogleju za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. positron emission tomography) dostarcza istotnych dowodów na obecność przewlekłego stanu zapalnego w mózgu osób cierpiących na depresję, co sugeruje jego kluczową rolę w patogenezie choroby. Badania wykazały, że wykorzystanie radioligandów wiążących się z białkiem translokatorowym (TSPO, ang. translocator protein), takich jak [^{18}F] DPA-714, pozwala na precyzyjne określenie poziomu aktywacji mikrogleju w obszarach mózgu zaangażowanych w regulację emocji i funkcji

poznawczych, w tym w korze przedczołowej, zakręcie obręczy i hipokampie (169). Wzrost ekspresji TSPO w tych strukturach korelował z nasileniem objawów depresyjnych, takich jak anhedonia i brak motywacji, co wskazuje na neurotoksyczne działanie procesów zapalnych zależnych od mikrogleju w depresji (170). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że przewlekły stres prowadził do nadmiernej aktywacji mikrogleju, co skutkowało zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych i prowadziło do dalszych uszkodzeń neuronalnych (171). Ponadto badania z wykorzystaniem PET u ludzi wykazały, że egzogenna stymulacja zapalna, np. poprzez podanie LPS, skutkuje znaczną, choć przejściową aktywacją mikrogleju (172). Mechanizmy związane z aktywacją mikrogleju mogą być kluczowe dla zrozumienia patofizjologii depresji i potencjalnych nowych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na modulację odpowiedzi zapalnej (173).

1.2.5. Dwukierunkowy związek chorób autoimmunologicznych z zaburzeniami depresyjnymi

Badania oceniające związek występujący między chorobami autoimmunologicznymi oraz depresją wskazują, że jest on dwukierunkowy. W ostatniej meta-analizie włączającej 47 badań i ponad 40 milionów uczestników wykazano, że ryzyko wystąpienia depresji jest istotnie wyższe wśród osób cierpiących na choroby autoimmunologiczne, zaś analiza podgrup wykazała wyższe ryzyko dla pacjentów powyżej 45 roku życia. Podobne wyniki uzyskano dla ryzyka rozwoju chorób autoimmunologicznych u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi (174). Związek ten dotyczy licznych chorób, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, czy liczne choroby dermatologiczne (174–178).

Zgodnie z aktualnymi hipotezami, związek pomiędzy chorobami autoimmunologicznymi a depresją może być mediowany przez wspólne mechanizmy zapalne, obejmujące zwiększoną aktywność cytokin prozapalnych (m.in. IL-6, TNF- α), nadmierną aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) oraz negatywny wpływ tych procesów na ekspresję neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) (174). Szczególną rolę łączącą patogenetycznie zaburzenia depresyjne z autoimmunologicznymi może odgrywać interleukina 17 (IL-17, ang. interleukin 17) (138). Wykazano, że podwyższony poziom IL-17 w surowicy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, był skorelowany z nasileniem objawów

depresyjnych (179). Ponadto leki biologiczne blokujące IL-17 (sekukinumab), stosowane u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, mogą wykazywać skuteczność kliniczną również w leczeniu zaburzeń depresyjnych (180). Tak więc redukcja objawów depresyjnych u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi może wynikać zarówno z ogólnej poprawy stanu klinicznego i redukcji objawów choroby podstawowej, jak i z potencjalnego wspólnego podłoża zapalnego. Rola IL-17 może obejmować wpływ na neurozapalenie, mikrobiotę jelitową, czy szlak kynureninowy (138). Również inne leki biologiczne stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych takie jak tocilizumab (przeciwciało hamujące IL-6), czy dupilumab (hamujące przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13) redukowały objawy depresyjne w tej populacji pacjentów (181,182). Stwierdzono także, że pacjenci z depresją oporną na leczenie, a więc nie odpowiadający na standardową farmakoterapię, częściej chorują na tego typu schorzenia (183,184).

1.2.6. Skuteczność leczenia przeciwzapalnego w zaburzeniach depresyjnych

W ostatnich latach przeprowadzono liczne badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przeciwzapalnego w depresji. W przeprowadzonym przez naszą grupę badawczą przeglądzie systematycznym i meta-analizie wykazano skuteczność celekoksylu (CEL, ang. celecoxib) w dawce 400 mg/dobę, stosowanego przez sześć tygodni jako terapia wspomagająca w ciężkiej depresji, a także jako monoterapia w depresji współistniejącej z chorobami somatycznymi (185). Spośród zidentyfikowanych badań wysokiej jakości tylko jedno nie potwierdziło skuteczności tej interwencji (186). Było to jedyne włączone do przeglądu badanie przeprowadzone u pacjentów z depresją oporną na leczenie, co podkreśla konieczność prowadzenia dalszych badań szczególnie w tej grupie chorych. Stosowanie CEL w dawce 400 mg/dobę przez okres 6-12 tygodni w populacji pacjentów z zaburzeniami nastroju nie wiązało się z większym ryzykiem występowania powikłań sercowo-naczyniowych (185).

Mechanizm terapeutycznego działania CEL prawdopodobnie wynika z jego selektywnego hamowania cyklooksygenazy-2 (COX-2, ang. cyclooxygenase-2), a w konsekwencji wpływu na szlak arachidonowy. Inhibicja COX-2 może ponadto oddziaływać bezpośrednio na układ serotoninergetyczny w ośrodkowym układzie nerwowym (187). Selektywna inhibicja COX-2 prowadzi do obniżenia poziomu prostaglandyny E2 (PGE2, ang. prostaglandin E2) i zaburzenia równowagi cytokin

prozapalnych oraz przeciwzapalnych. W badaniach przedklinicznych wykazano, że celekoksyb normalizuje poziomy IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , czy aktywność mikrogleju w modelach depresji (188–192). Dotychczasowe badania kliniczne nie dostarczyły jednak jednoznacznych dowodów potwierdzających wyniki badań przedklinicznych. Wykazano, że terapia CEL wpływała na poziom obwodowej IL-6 w depresji (193) oraz TNF- α w manii (194), jednak były to pojedyncze badania kliniczne. W przypadku innych biomarkerów, takich jak metabolity szlaku kynureninowego, wyniki badań nie potwierdziły związku z interwencją, natomiast w odniesieniu do CRP, uzyskane dane pozostawały niejednoznaczne (185,186).

Innym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, którego zastosowanie w leczeniu zaburzeń nastroju może przynosić korzyści, jest kwas acetylosalicylowy (ASA, ang. aspirin) (195). Chociaż najsilniejsze dowody pochodzą z badań obserwacyjnych i interwencyjnych dotyczących skuteczności ASA u dorosłych pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, istnieją również pojedyncze doniesienia sugerujące jego pozytywny wpływ w leczeniu depresji jednobiegunowej. W przeprowadzonym przez naszą grupę badawczą przeglądzie systematycznym spośród trzech zidentyfikowanych badań klinicznych dwa wykazały potencjalną skuteczność ASA w łagodzeniu objawów epizodu depresyjnego (196,197). Jedno badanie nie potwierdziło istotnej różnicy w punkcie końcowym pomiędzy grupą otrzymującą ASA a grupą placebo pod względem redukcji objawów depresyjnych (198). Warto jednak podkreślić, że w tym badaniu odnotowano dobrą tolerancję ASA stosowanego w dawce 100 mg dziennie przez okres dwóch lat (198). Badania przedkliniczne sugerują, że ASA może wzmacniać przeciwdepresyjne działanie fluoksetyny, przyspieszać początek działania SSRI oraz wykazywać niezależne właściwości przeciwdepresyjne (199–202). Wyniki te są jednak niejednoznaczne, gdyż odnotowano także, że ASA może hamować przeciwdepresyjne działanie escitalopramu (203). Ponadto w czterech badaniach przedklinicznych wykazano, że ASA wykazuje działanie przeciwzapalne, wpływając na redukcję poziomów markerów zapalnych m.in. IL-6, TNF- α , CRP, IL-1 β , czy PGE2 (200,201,204,205). Dotychczasowe, nieliczne badania kliniczne w ograniczonym stopniu potwierdziły te mechanizmy. Jedynie dwa badania oceniały związek między odpowiedzią na leczenie ASA a poziomami IL-6 i białka C-reaktywnego, jednak nie wykazały istotnej korelacji (206,207). Konieczne są kolejne badania kliniczne, które pomogą

wyszczególnić subpopulację pacjentów z depresją, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia dodatkowego kwasem acetylosalicylowym.

Nowoczesne terapie modulujące układ immunologiczny i mające przeciwzapalny charakter obejmują również leki biologiczne, takie jak przeciwciała monoklonalne. Wyniki badań dotyczące związków blokujących działanie TNF- α , takich jak infliksimab, etanercept, czy adalimumab pozostają niejednoznaczne. Choć kilka badań potwierdziło skuteczność tych leków w redukcji objawów depresyjnych, w większości były one prowadzone w niepsychiatrycznych populacjach. Warto zaznaczyć, że aktualnie dostępne leki z tej grupy nie przekraczają bariery krew-mózg, co ogranicza ich działanie do obwodowego (150). Wykazano również, że tocilizumab (przeciwciało hamujące IL-6), czy dupilumab (hamujące przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13) redukowały objawy depresyjne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, czy atopowym zapaleniem skóry (181,182). Niezbędne są dalsze badania kliniczne, również w populacji pacjentów psychiatrycznych, aby określić potencjalną skuteczność leków biologicznych w redukcji objawów depresji. W ostatnich latach coraz więcej badań wykazało, że również inne związki, niezaliczane do klasycznych leków przeciwzapalnych, wykazują właściwości immunomodulujące i mogą mieć potencjalne zastosowanie w leczeniu depresji. Do takich związków należą m.in. antybiotyki takie jak minocyklina, statyny, kwasy tłuszczowe omega-3 (w szczególności kwas eikozapentaenowy), czy będąca silnym antyoksydantem N-acetylocysteina (208). Konieczne są jednak kolejne badania o wysokiej jakości metodologicznej, aby potwierdzić te ustalenia.

Mimo obiecujących wyników badań nad terapią przeciwzapalną w depresji, istnieje kilka istotnych wyzwań. Skuteczność leczenia może zależeć od poziomu markerów zapalnych u pacjentów – badania sugerują, że osoby z wyraźnie podwyższonym stanem zapalnym mają większe szanse na pozytywną odpowiedź na terapię, podczas gdy u osób bez cech aktywnego zapalenia efekty mogą być ograniczone. Konieczne są również dalsze badania nad biomarkerami, które pozwoliłyby na precyzyjne dopasowanie terapii przeciwzapalnej do konkretnej grupy pacjentów (185,195).

1.3. Opis badanych markerów stanu zapalnego

1.3.1. Rozwój nowych markerów zapalnych opartych na elementach morfotycznych oraz parametrach biochemicznych

W ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój zainteresowania markerami zapalnymi opartymi na stosunkach elementów morfotycznych krwi oraz parametrach biochemicznych, które stały się obiektem licznych badań. Rosnąca świadomość istotnego zaangażowania procesów zapalnych w patogenezę chorób przewlekłych, takich jak choroby sercowo-naczyniowe, nowotwory czy zaburzenia metaboliczne, stworzyła potrzebę identyfikacji prostych, czułych i tanich biomarkerów, które umożliwiłyby ocenę ryzyka, monitorowanie progresji i odpowiedzi na leczenie. Choć pojedyncze parametry hematologiczne, takie jak liczba neutrofili, limfocytów czy płytek krwi, od dawna znajdują zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu procesów zapalnych, ich interpretacja często jest ograniczona. Wykazują one istotną zmienność osobniczą, nawet w zakresie wartości prawidłowych, co ogranicza ich użyteczność kliniczną. Wskaźniki relacyjne mogą stanowić bardziej rzetelne narzędzie diagnostyczne, ponieważ niwelują wpływ indywidualnych różnic w bezwzględnej liczbie komórek krwi. Utworzenie stosunku elementów morfotycznych i parametrów biochemicznych pozwala również na uwzględnienie więcej niż jednego elementu uczestniczącego w procesach odpornościowych, co zmniejsza podatność na wpływ czynników zewnętrznych, takich jak dieta, stres czy przebyte infekcje. Czynniki te mogą istotnie wpływać na poszczególne parametry hematologiczne i biochemiczne, prowadząc do ich dużej zmienności. Istotnym aspektem w poszukiwaniu nowych markerów zapalnych są również względy praktyczne. Choć w literaturze opisano szereg biomarkerów, które wykazują potencjał kliniczny, ich szerokie zastosowanie w praktyce jest często ograniczone przez wysokie koszty oznaczeń oraz brak powszechnie dostępnej aparatury do ich rutynowej analizy. W kontekście stanu zapalnego dotyczy to między innymi cytokin. Wskaźniki relacyjne mogą stanowić atrakcyjną alternatywę, gdyż ich oznaczenie nie wymaga dodatkowych, specjalistycznych testów laboratoryjnych, a dane niezbędne do ich obliczenia są łatwo dostępne w standardowych pakietach badań laboratoryjnych. Analiza wzajemnych proporcji elementów morfotycznych i parametrów biochemicznych, które w różny sposób regulują procesy zapalne może również dostarczać informacji na temat przesunięć w układzie odpornościowym, wskazujących na dominację określonych mechanizmów obronnych. Interpretacja takich zależności jest jednak skomplikowana, gdyż

poszczególne elementy morfotyczne krwi, parametry biochemiczne oraz ich interakcje uczestniczą w wielopoziomowych i wzajemnie powiązanych szlakach regulacyjnych. Rozwój poszczególnych markerów zapalnych przebiegał etapowo, w odpowiedzi na rosnącą świadomość dotyczącą wpływu różnych elementów uwzględnianych w ich strukturze na funkcjonowanie układu immunologicznego.

„Pierwszą generację” wskaźników stanowiły proporcje pomiędzy podstawowymi populacjami leukocytów oraz trombocytów, takie jak stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR, ang. neutrophil to lymphocyte ratio), stosunek monocytów do limfocytów (MLR, ang. monocyte to lymphocyte ratio) i stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR, ang. platelet to lymphocyte ratio). Neutrofile – jako komórki pierwszej linii odpowiedzi wrodzonej – są silnym wskaźnikiem ostrego stanu zapalnego i stresu fizjologicznego. Ich wzrost towarzyszy często reakcjom zapalnym, urazom oraz ostrej progresji choroby. Przyczyniają się do produkcji cytokin prozapalnych i reaktywnych form tlenu (209). Limfocyty, jako główna siła odpowiedzi adaptacyjnej, stanowią odzwierciedlenie odporności ogólnej i immunokompetencji – ich spadek obserwowany jest w przebiegu stresu, immunosupresji oraz progresji nowotworowej (210). Monocyty, będące prekursorem makrofagów i komórek dendrytycznych, łączą funkcje fagocytarne, prezentację antygenów i sekrecję cytokin prozapalnych, co czyni je wskaźnikiem stanu przewlekłego zapalenia (211). Z kolei płytki krwi, poza funkcją hemostatyczną, biorą aktywny udział w regulacji stanu zapalnego poprzez wydzielanie mediatorów takich jak transformujący czynnik wzrostu β czy interleukiny, a ich aktywacja wpływa na procesy immunotrombotyczne (212). Wskaźniki takie jak NLR, MLR i PLR stanowią wczesną próbę ilościowego uchwycenia złożonej aktywacji immunologicznej, łącząc parametry odzwierciedlające ostrą odpowiedź zapalną (neutrofile), aktywację monocytów oraz prozakrzepowy potencjał płytek krwi, w relacji do limfocytów jako markera immunoregulacyjnego.

Wraz ze wzrostem zainteresowania biologicznym znaczeniem tych relacji opracowano wskaźniki „drugiej generacji”, które miały za zadanie bardziej kompleksowo lub bardziej praktycznie oddać dynamikę stanu zapalnego. Skorygowany stosunek neutrofilów do limfocytów (dNLR, ang. derived neutrophil-to-lymphocyte ratio) powstał jako odpowiedź na potrzebę uproszczenia obliczeń w przypadku ograniczonej dostępności pełnej liczby limfocytów, zachowując przy tym wysoką korelację z

klasycznym NLR – do jego obliczenia wystarczy ilość wszystkich leukocytów oraz neutrofilii. Jednocześnie rozwinięto złożone indeksy, które włączały więcej niż dwie populacje komórek. Indeks uogólnionego zapalenia (SII, ang. systemic immune-inflammation index) integruje komponent neutrofilowy, limfocytarny i płytkowy, odzwierciedlając odpowiednio: ostrą odpowiedź zapalną, immunoregulacyjną aktywność limfocytów oraz udział płytek krwi w procesach zapalno-trombotycznych. Indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie (SIRI, ang. systemic inflammation response index), jako indeks oparty na neutrofilach, monocytach i limfocytach, został zaprojektowany w celu lepszego uchwycenia przewlekłej, niskopoziomowej aktywacji zapalnej opartej na komórkach prezentujących antygen. Zagregowany indeks uogólnionego zapalenia (AISII, ang. aggregate index of systemic inflammation) – będący rozszerzeniem powyższych – łączy trzy komórki prozapalne w relacji do limfocytów, dostarczając jeszcze silniejszego sygnału zapalnego i stanowiąc wyraz „skumulowanej presji zapalnej” w organizmie.

W świetle rosnącej liczby dowodów na zaangażowanie szlaku lipidowego i funkcji lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL, ang. high-density lipoprotein) w modulacji stanu zapalnego, powstała nowa, „trzecia generacja” markerów zapalnych integrujących elementy morfotyczne z parametrami biochemicznymi. Cholesterol frakcji HDL, oprócz swojej klasycznej roli w transporcie zwrotnym cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby, odgrywa istotną funkcję w regulacji odpowiedzi zapalnej. HDL wykazuje właściwości przeciwzapalne, przeciwutleniające, przeciwwązrzepowe oraz immunomodulacyjne. W warunkach fizjologicznych cząsteczki HDL hamują ekspresję cząsteczek adhezyjnych na śródbłonie (takich jak VCAM-1, ICAM-1), ograniczają migrację leukocytów, a także neutralizują działanie LPS, co zmniejsza aktywację szlaków związanych z TLR (213–215). Ponadto HDL wpływa na funkcję limfocytów T i B oraz na równowagę cytokinową, sprzyjając działaniom przeciwzapalnym m. in. poprzez hamowanie wydzielania TNF- α , IL-1 β , IL-6 (216). Na tym założeniu oparto wskaźniki takie jak stosunek neutrofilii do HDL (NHR, ang. neutrophil to HDL ratio), stosunek monocytów do HDL (MHR, ang. monocyte to HDL ratio), stosunek płytek krwi do HDL (PHR, ang. platelet to HDL ratio) i stosunek limfocytów do HDL (LHR, ang. lymphocyte to HDL ratio) – łączące odpowiednio neutrofile, monocyty, płytki krwi oraz limfocyty z HDL. Te wskaźniki zapalne zostały zaprojektowane jako potencjalnie bardziej czułe odzwierciedlenie stanu równowagi immunologicznej.

1.3.2. Stosunek neutrofili do limfocytów (NLR)

NLR (ang. neutrophil to lymphocyte ratio) jest parametrem hematologicznym o rosnącym znaczeniu w diagnostyce i prognozowaniu różnych stanów patologicznych, obejmujących choroby zapalne, nowotworowe oraz schorzenia sercowo-naczyniowe. Liczne badania wykazały, że wartość NLR może stanowić czynnik prognostyczny w nowotworach litych, w tym raku płuca, żołądka, jelita grubego oraz piersi (217). Marker ten może również wspomagać dokładniejszą stratyfikację nowotworów, ponieważ wykazano jego korelację z wielkością guza oraz obecnością przerzutów (217). NLR okazał się również istotny w kontekście chorób układu sercowo-naczyniowego – metaanaliza obejmująca 45 990 uczestników wykazała, że jego wartość skutecznie różnicowała typy ostrych zespołów wieńcowych oraz stanowiła istotny predyktor poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (218). Podwyższony NLR wiązał się również z wyższym wskaźnikiem śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca (219). W odniesieniu do pacjentów po udarze, analiza danych 3 641 osób wykazała, że wyższy NLR zwiększał ryzyko transformacji krwotocznej i wiązał się z gorszym rokowaniem funkcjonalnym u pacjentów poddanych trombolizie (220). Znaczenie NLR jako biomarkera opisano również w kontekście infekcji wirusowych, takich jak COVID-19. Wysoka wartość NLR została zidentyfikowana jako istotny predyktor ciężkiego przebiegu choroby, zwiększonego ryzyka hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii, a także wyższej śmiertelności (221,222).

W dotychczas przeprowadzonych meta-analizach wykazano, że NLR jest podwyższony u pacjentów z depresją (223,224). Podobne wyniki uzyskano w później publikowanych badaniach (225). Wyższe wartości NLR związane były również z większym ryzykiem wystąpienia depresji w 10-letnim okresie obserwacji (226). Ponadto wartość NLR istotnie zmniejszała się po stosowaniu leczenia przeciwdepresyjnego (227).

NLR jest wskaźnikiem zapalnym obliczanym jako stosunek liczby neutrofili do liczby limfocytów: $NLR = \text{neutrofile} / \text{limfocyty}$.

1.3.3. Stosunek monocytów do limfocytów (MLR)

MLR (ang. monocyte to lymphocyte ratio) badany był w kontekście licznych jednostek chorobowych. Marker ten wykazywał wartość prognostyczną w przewidywaniu śmiertelności i hospitalizacji u pacjentów z niewydolnością serca (228). MLR związany był z cięższym przebiegiem klinicznym i większym ryzykiem powikłań

sercowo-naczyniowych u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego (229). W onkologii wykazano wartość MLR jako wskaźnika rokowniczego w raku szyjki macicy, jelita grubego czy wątrobowokomórkowym. W badaniu obejmującym pacjentki z rakiem szyjki macicy w stadium IIB wykazano, że wysoka wartość tego markera związana była z gorszym rokowaniem oraz niższą skutecznością leczenia onkologicznego (230). Podobne wyniki uzyskano w kontekście raka jelita grubego, gdzie MLR był jednym z trzech wskaźników hematologicznych skutecznie różnicujących pacjentów z agresywnym przebiegiem choroby (231). W diabetologii MLR okazał się skutecznym predyktorem retinopatii cukrzycowej – jednego z najczęstszych powikłań mikronaczyniowych cukrzycy. Analiza krzywych ROC wykazała, że wykorzystanie MLR pomogło zidentyfikować pacjentów z ryzykiem rozwoju zmian siatkówkowych (232). Marker ten może być również wykorzystywany w chorobach autoimmunologicznych, takich jak zespół Sjögrena. Jego podwyższona wartość była predyktorem powikłań skórnych, takich jak zapalenie naczyń (233).

W dotychczas przeprowadzonych meta-analizach nie wykazano różnicy w wartościach MLR pomiędzy pacjentami z depresją a osobami zdrowymi (223,224). W niektórych badaniach zaobserwowano jednak zmniejszenie wartości tego wskaźnika po leczeniu SSRI (225) oraz po leczeniu pierwszego epizodu depresyjnego (225,234).

MLR jest wskaźnikiem zapalnym obliczanym jako stosunek liczby monocytów do liczby limfocytów: $MLR = \text{monocyty} / \text{limfocyty}$

1.3.4. Stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR)

PLR (ang. platelet to lymphocyte ratio) jest markerem, którego użyteczność potwierdzono w onkologii, kardiologii, czy chorobach zapalnych. Wyższe wartości tego markera były związane z bardziej zaawansowanym stadium choroby i gorszym rokowaniem u pacjentów z rakiem prostaty (235). Wykazał również wartość predykcyjną w kontekście przebiegu raka jelita grubego czy raka wątrobowokomórkowego. Wykazano również, że w celu zwiększenia czułości i specyficzności może być łączony z innymi wskaźnikami hematologicznymi (236). W badaniach z zakresu kardiologii PLR okazał się predyktorem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Wysokie wartości tego markera były istotnie powiązane z większą śmiertelnością, wyższym ryzykiem powikłań i gorszymi wynikami klinicznymi po leczeniu interwencyjnym (237). PLR wykazał również wartość

prognostyczną w sepsie - jego podwyższone wartości związane były z wyższą śmiertelnością. W ostatniej meta-analizie został zaproponowany jako niedrogi, szybki i obiektywny marker oceny ciężkości stanu ogólnego pacjenta z zakażeniem ogólnoustrojowym (238). Podwyższony PLR związany był również z gorszymi wynikami leczenia reperfuzyjnego po udarze (239). W kontekście chorób autoimmunologicznych, PLR może pomagać w ocenie aktywności zapalnej choroby oraz przewidywać odpowiedź na leczenie biologiczne (240).

W dotychczas przeprowadzonych meta-analizach wykazano podwyższenie wartości PLR u pacjentów z depresją, względem osób zdrowych (223,224). Wyniki te zostały potwierdzone w późniejszych publikacjach (225,241).

PLR jest wskaźnikiem zapalnym obliczanym jako stosunek liczby płytek krwi do liczby limfocytów: $PLR = \text{płytki krwi} / \text{limfocyty}$.

1.3.5. Skorygowany stosunek neutrofilii do limfocytów (dNLR)

Wskaźnik dNLR (ang. derived neutrophil-to-lymphocyte ratio) został opracowany jako uproszczona alternatywa dla klasycznego NLR, aby umożliwić szersze i bardziej elastyczne zastosowanie tego typu markerów zapalnych w praktyce klinicznej — zwłaszcza w sytuacjach, gdy nie są dostępne pełne dane dotyczące wszystkich populacji krwinek białych, a jedynie liczba neutrofilii oraz całkowita liczba leukocytów. Taka sytuacja dotyczy często baz danych zawierające informacje o pacjentach leczonych chemioterapeutykami (242).

Wykazano, że u pacjentem z rakiem piersi podwyższona przedoperacyjna wartość dNLR związana była z gorszymi wynikami pooperacyjnymi (243). Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz z rakiem płuca leczonych immunoterapią, gdzie wykazano istotną rolę dNLR w przewidywaniu przeżywalności oraz odpowiedzi na leczenie (244,245). Marker ten zyskał również znaczenie w medycynie ratunkowej i intensywnej terapii – jego wzrost w przebiegu COVID-19 przewidywał ciężki przebieg choroby oraz zgon, co potwierdzono w wielu niezależnych badaniach klinicznych (222).

Dotychczas niewiele badań oceniało dNLR u pacjentów z depresją. W jednym z badań nie wykazano różnicy w wartościach tego markera pomiędzy osobami zdrowymi

a chorymi (246). Wskaźnik ten był jednak istotnie wyższy u pacjentów z depresją poudarową (247).

Wskaźnik dNLR jest markerem zapalnym obliczanym ze wzoru: $dNLR = \text{neutrofile} / (\text{leukocyty} - \text{neutrofile})$.

1.3.6. Indeks uogólnionego zapalenia (SII)

SII (ang. systemic immune-inflammation index) badano jako predyktor przeżycia i odpowiedzi na leczenie w wielu typach nowotworów, w tym raku żołądka, piersi, jajnika czy jamy nosowo-gardłowej. U pacjentów z wczesnym rakiem żołądka, wysokie wartości SII korelowały z krótszym czasem przeżycia całkowitego oraz większym ryzykiem nawrotu po zabiegu chirurgicznym (248). Podobne wyniki uzyskano u pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz u pacjentów leczonych immunoterapią inhibitorami punktów kontrolnych, gdzie SII okazał się skutecznym predyktorem zarówno odpowiedzi na leczenie, jak i czasu przeżycia (249). Wykazano również, że wartość diagnostyczna tego markera w kontekście raka żołądka była porównywalna z klasycznymi markerami nowotworowymi, takimi jak CEA czy CA19-9 i może pomóc w wykryciu wczesnej postaci choroby (250). SII badano również w innych dziedzinach medycyny. Podwyższona wartość tego markera wiązała się z gorszymi wynikami klinicznymi oraz większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych metodami przezskórnej angioplastyki wieńcowej (251). Wartość predykcyjna SII została również potwierdzona w chorobach autoimmunologicznych i infekcyjnych, gdzie korelował on z aktywnością choroby oraz odpowiedzią humoralną i komórkową (252).

Wstępne wyniki wykazały, że SII był podwyższony u pacjentów cierpiących na depresję (225,253). Jego wyższe wartości obserwowano szczególnie w przypadku epizodu o ciężkim nasileniu (254). Nie wykazano jednak różnicy pomiędzy pacjentami z depresją, którzy dotychczas nie byli leczeni, a osobami zdrowymi (246). Wyższe wartości SII były również istotnie związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia depresji po niemal 10 latach obserwacji (226).

Wskaźnik SII jest markerem zapalnym obliczanym ze wzoru: $SII = (\text{neutrofile} \times \text{płytki krwi}) / \text{limfocyty}$.

1.3.7. Indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie (SIRI)

W prowadzonych badaniach wykazano, że podwyższone wartości SIRI (ang. systemic inflammation response index) były istotnie związane z gorszymi wynikami przeżycia całkowitego oraz krótszym czasem wolnym od progresji u pacjentów z nowotworami okrężnicy, wątroby, płuca czy głowy i szyi. W metaanalizie obejmującej pacjentów z rakiem jelita grubego wysoki SIRI był niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, a jego skuteczność przewidywania wyników klinicznych była porównywalna do bardziej złożonych modeli predykcyjnych (255). W nowotworach głowy i szyi oraz raku płuca wartość SIRI przewidywała również odpowiedź na immunoterapię oraz leczenie skojarzone (256). Marker okazał się również związany z ryzykiem marskości wątroby u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym oraz dializowanych, zaś jego wartości korelowały z markerami funkcjonowania wątroby, w tym z poziomem AST, ALT i INR (257). Wykazano również, że wyższe wartości SIRI związane były z gorszą funkcją płuc i większym ryzykiem rozwinięcia śródmiąższowej choroby płuc wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (258). Wyższe wartości tego markera wiązały się z istotnie gorszym rokowaniem u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych metodami przezskórnej angioplastyki wieńcowej (259). SIRI wykazał również skuteczność w przewidywaniu poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy zgon sercowy (260).

Wstępne wyniki wykazały, że SIRI był podwyższony u pacjentów cierpiących na depresję (225,261). Nie wykazano jednak różnicy w wartości tego wskaźnika pomiędzy pacjentami z depresją, którzy dotychczas nie byli leczeni, a osobami zdrowymi (246). Zaobserwowano również zmniejszenie SIRI po leczeniu SSRI (225).

Wskaźnik SIRI jest markerem zapalnym obliczanym ze wzoru: $SIRI = (\text{neutrofile} \times \text{monocyty}) / \text{limfocyty}$.

1.3.8. Zagregowany indeks uogólnionego zapalenia (AISI)

AISI (ang. aggregate index of systemic inflammation) okazał się skuteczny w przewidywaniu przeżycia oraz wczesnej śmiertelności w raku przełyku zwłaszcza, gdy wykorzystano go w modelach wieloczynnikowych (262). Ponadto wykazano, że marker ten był niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia guzków tarczycy u pacjentów z cukrzycą typu 2 (263). Wartości AISI były również silnie skorelowane z nasileniem

przebiegu COVID-19, zaś jego wyższe wartości wiązały się ze zwiększoną śmiertelnością w tej grupie pacjentów (264). W neurologii AISI został wykorzystany jako predyktor śmiertelności u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu, a jego wartość prognostyczna przewyższała klasyczne wskaźniki zapalne i pozwalała na identyfikację pacjentów wymagających intensywniejszego nadzoru po hospitalizacji (265). W kardiologii AISI okazał się przydatny w ocenie ryzyka pacjentów z ostrym zawałem serca (STEMI), gdzie wysokie wartości wskaźnika korelowały z większą śmiertelnością oraz niekorzystnym przebiegiem klinicznym (266). Ponadto AISI był silnie związany z ryzykiem sercowo-naczyniowym w populacji pacjentów dializowanych (267).

Choć badania dotyczące AISI w depresji są nieliczne, wstępne wyniki wykazały, że marker ten był podwyższony u pacjentów cierpiących na depresję (261).

Wskaźnik AISI jest markerem zapalnym obliczanym ze wzoru: $AISI = (\text{neutrofile} \times \text{monocyty} \times \text{płytki krwi}) / \text{limfocyty}$.

1.3.9. Stosunek neutrofili do HDL (NHR)

U starszych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, podwyższony NHR (ang. neutrophil to HDL ratio) wiązał się z istotnie wyższą śmiertelnością oraz ryzykiem powtórnego zawału mięśnia sercowego (268). Marker ten okazał się również skuteczny w prognozowaniu skutków udaru niedokrwiennego. W analizie obejmującej pacjentów z udarem mózgu wykazano, że wyższe wartości NHR korelowały z gorszą sprawnością funkcjonalną po 3 miesiącach (269). Wyższe wartości NHR wiązały się również z większym zaawansowaniem przebiegu chorobowego w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (NAFLD) oraz raka wątrobowokomórkowego. Marker ten korelował z innymi wskaźnikami funkcji wątroby, a nawet z wartością skali MELD (270). W badaniach nad chorobami neurodegeneracyjnymi NHR został wskazany jako potencjalny marker wczesnych zmian zapalnych w chorobie Parkinsona. Stwierdzono, że może on przewidywać progresję choroby lepiej niż inne wskaźniki hematologiczne (271).

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań oceniających związek NHR z depresją. Jedno retrospektywne badanie przekrojowe nie wykazało różnicy w wartości tego markera pomiędzy pacjentami z depresją a osobami zdrowymi (272). Wyższe wartości wskaźnika obserwowano jednak u pacjentów, którzy doświadczali objawów psychiatrycznych oraz cierpieli na depresję w przebiegu choroby afektywnej

dwubiegunowej (272). Badania przekrojowe wykazały również podwyższenie tego markera w populacji ogólnej wśród osób zgłaszających większe nasilenie objawów depresyjnych (273).

NHR jest wskaźnikiem zapalnym obliczanym jako stosunek liczby płytek krwi do liczby limfocytów: $NHR = \text{neutrofile} / \text{HDL}$.

1.3.10. Stosunek monocytów do HDL (MHR)

W metaanalizie obejmującej 9 badań wykazano, że podwyższony MHR (ang. monocyte to HDL ratio) korelował z wyższym ryzykiem zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych (274). Podobne wyniki uzyskano u pacjentów poddanych przezskórnym interwencjom wieńcowym – MHR przewidywał ryzyko nawrotów i zgonów w okresie obserwacyjnym (275). Wyższe wartości tego wskaźnika związane były gorszym wynikiem klinicznym oraz słabszą odpowiedzią na leczenie u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu (269). W gastroenterologii i onkologii MHR zyskuje znaczenie jako marker diagnostyczny i prognostyczny w raku jelita grubego. Wykazano, że pacjenci z rozpoznaniem tego nowotworu mieli znacznie wyższy poziom MHR niż osoby stanowiące zdrową kontrolę, a jego wartość korelowała z zaawansowaniem klinicznym choroby oraz obecnością przerzutów (276).

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań oceniających związek MHR z depresją. Retrospektywne badania przekrojowe wykazały, że marker ten był istotnie wyższy u pacjentów z depresją względem osób zdrowych (272,277). Ponadto podwyższony MHR był niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju depresji poudarowej 3 miesiące od wystąpienia udaru (278).

MHR jest wskaźnikiem zapalnym obliczanym jako stosunek liczby płytek krwi do liczby limfocytów: $MHR = \text{monocyty} / \text{HDL}$.

1.3.11. Stosunek płytek krwi do HDL (PHR)

W populacyjnym badaniu chińskim wykazano, że wyższe wartości PHR (ang. platelet to HDL ratio) były skorelowane z większym ryzykiem incydentów sercowych i zgonów wśród osób w średnim i starszym wieku (279). W innym badaniu PHR był skutecznym narzędziem oceniającym ryzyko rozwoju niewydolności serca (280). PHR okazał się również pomocny w identyfikacji pacjentów z większym ryzykiem udaru

mózgu i śmiertelności sercowo-naczyniowej - podwyższony PHR zwiększał prawdopodobieństwo udaru i wcześniejszej śmierci z powodu chorób sercowo-naczyniowych (281). W kontekście diabetologii wykazano, że u pacjentów otyłych z insulinoopornością, podwyższony PHR przewidywał rozwój cukrzycy typu 2 (282).

Dotychczas jedynie pojedyncze prace oceniają związek PHR z depresją. Badania przekrojowe wykazały, że PHR był podwyższony w populacji ogólnej wśród osób zgłaszających objawy depresyjne (283,284).

PHR jest wskaźnikiem zapalnym obliczanym jako stosunek liczby płytek krwi do liczby limfocytów: $PHR = \text{płytki krwi} / HDL$.

1.3.12. Stosunek limfocytów do HDL (LHR)

LHR (ang. lymphocyte to HDL ratio) może mieć znaczenie w wykrywaniu choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów bez jawnych objawów klinicznych. Wykazano, że marker ten może stanowić element stratyfikacji ryzyka u pacjentów z zespołem metabolicznym oraz nadciśnieniem tętniczym (285). Inne prace potwierdziły, że LHR korelował z ilością czynników ryzyka metabolicznego, dlatego zasugerowano jego rolę jako potencjalnego markera przesiewowego zespołu metabolicznego u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (286,287). W innym populacyjnym badaniu wykazano, że LHR był związany z ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego i cukrzycy w populacji kobiet. Ponadto marker ten istotnie korelował z czynnikami ryzyka kardiometabolicznego (288).

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań oceniających związek LHR z depresją. Jedno retrospektywne badanie przekrojowe nie wykazało różnicy w wartości tego markera pomiędzy pacjentami z depresją a osobami zdrowymi (272). Wyższe wartości wskaźnika obserwowano jednak u pacjentów, którzy doświadczali objawów psychotycznych oraz cierpieli na depresję w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (272). Badanie przekrojowe wykazało również podwyższenie tego markera w populacji ogólnej wśród osób zgłaszających większe nasilenie objawów depresyjnych (289).

LHR jest wskaźnikiem zapalnym obliczanym jako stosunek liczby płytek krwi do liczby limfocytów: $LHR = \text{limfocyty} / HDL$.

1.3.13. Markery zapalne oparte na elementach morfotycznych oraz parametrach biochemicznych w depresji

W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano istotny związek pomiędzy poziomami markerów zapalnych opartych na elementach morfotycznych krwi oraz parametrach biochemicznych a depresją. Przeprowadzone meta-analizy wykazały, że NLR oraz PLR były podwyższone u pacjentów z depresją w porównaniu z grupą kontrolną, jednakże włączone do analiz badania charakteryzowały się dużym zróżnicowaniem metodologicznym (223,224). Wstępne badania wykazały również, że podobne zależności dotyczyły wskaźników takich jak SII, SIRI oraz AISI (225,261). Z kolei duże badania epidemiologiczne, oparte na medycznych bazach danych, wykazały, że podwyższone wartości NHR, PHR oraz LHR były związane z większym nasileniem objawów depresyjnych w populacji ogólnej (273,283,289). Ponadto, w dwóch opublikowanych dotychczas badaniach stwierdzono, że MHR był wyższy u pacjentów z depresją w porównaniu z osobami zdrowymi (272,277). W jedynym badaniu oceniającym NHR oraz LHR nie wykazano jednak istotnych różnic pomiędzy grupami (272).

Dotychczas jedynie nieliczne badania oceniały związek markerów zapalnych ze stanem klinicznym. Wykazano, że MHR korelował z wynikiem skali Hamiltona u pacjentów w epizodzie depresyjnym (277). Niektóre badania potwierdziły taką zależność również dla NLR (290), choć inne przyniosły wyniki przeciwne (246). Nie badano dotąd związku markerów zapalnych opartych na elementach morfotycznych krwi i parametrach biochemicznych z objawami bezsenności u pacjentów z depresją. W badaniach populacyjnych wykazano, że NLR, MLR oraz PLR były istotnie skorelowane z objawami bezsenności w populacji ogólnej (291). W innym badaniu populacyjnym wykazano, że NLR w niewielkim stopniu mediował związek pomiędzy zaburzeniami snu a objawami depresyjnymi (292). Niektóre badania wykazały również, że poziomy markerów takich jak NLR czy MLR obniżały się po zastosowaniu leczenia przeciwdepresyjnego, jednak wyniki w tym zakresie pozostawały niejednoznaczne (225,227). Ponadto, wykazano, że u pacjentów z depresją nieprzyjmujących leków przeciwdepresyjnych poziomy NLR był wyższy (293).

W niniejszej pracy szczegółowa analiza aktualnych danych literaturowych dotyczących markerów zapalnych w kontekście depresji została przedstawiona w rozdziale „Dyskusja”, z odniesieniem do wyników niniejszego badania. Należy

podkreślić, że większość dotychczasowych przeprowadzonych badań miało charakter retrospektywny, nie uwzględniało modelu podłużnego oraz charakteryzowała się znaczną heterogenicznością metodologiczną. Jedynie nieliczne badania oceniały związek markerów ze stanem klinicznym ocenianym za pomocą skal klinicznych. Dla niektórych wskaźników, takich jak NHR, PHR, LHR czy MHR nie przeprowadzono dotąd badań w których oceniono stan kliniczny pacjentów z rozpoznaną depresją, mimo że badania epidemiologiczne wykazały ich istotne powiązania z nasileniem objawów depresyjnych. Pomimo wzrostu zainteresowania środowiska naukowego nowymi markerami zapalenia, są one niedostatecznie zbadane w epizodzie depresyjnym. Stanowi to istotną lukę w aktualnym stanie wiedzy, którą niniejsze badanie stara się częściowo wypełnić.

2. Założenia i Cele pracy

Niniejsze badanie miało charakter eksploracyjny. Zaplanowano ocenę jedenastu markerów zapalnych (NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR).

2.1. Cele

Celem głównym badania było porównanie wybranych markerów zapalnych w krwi obwodowej pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem depresji i osobami zdrowymi. Porównanie miało charakter analizy eksploracyjnej. Celami dodatkowymi były:

1. Ocena korelacji pomiędzy wybranymi markerami zapalnymi a stanem klinicznym w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia.
2. Porównanie wartości wybranych markerów zapalnych w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia.
3. Ocena korelacji pomiędzy zmianą wartości wybranych markerów zapalnych oraz zmianą stanu klinicznego w czasie 8 tygodni od włączenia/modyfikacji leczenia.
4. Porównanie wybranych markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki przeciwdepresyjne o różnym mechanizmie działania w epizodzie depresyjnym i powtórna ocena po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia.

2.2. Pytania badawcze

W związku z postawieniem powyższych celów, sformułowano następujące pytania badawcze:

1. Czy istnieją istotne statystycznie różnice w poziomach wybranych markerów zapalnych (NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR) we krwi obwodowej pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem epizodem depresyjnym a osobami zdrowymi z grupy kontrolnej?
2. Czy poziomy wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej (NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR) korelują ze stanem klinicznym pacjentów z depresją, obejmującym nasilenie objawów depresyjnych,

ocenę stanu psychicznego, poziom funkcjonowania psychospołecznego oraz obecność i nasilenie objawów bezsenności?

3. Czy w okresie 8 tygodni od włączenia lub modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego obserwuje się zmiany poziomów wybranych markerów zapalnych (NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR) we krwi obwodowej względem wartości wyjściowych?
4. Czy zmiany poziomów wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej (NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR) po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego są związane ze zmianami w stanie klinicznym pacjentów, w tym z nasileniem objawów depresyjnych, stanem psychicznym, poziomem funkcjonowania psychospołecznego oraz objawami bezsenności?
5. Czy poziomy wybranych wskaźników zapalnych we krwi obwodowej (NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR) różnią się pomiędzy pacjentami przyjmującymi leki przeciwdepresyjne o odmiennym mechanizmie działania neurobiologicznego?

2.3. Hipotezy

Na podstawie literatury przedmiotu, założeń teoretycznych pracy, celów badania oraz postawionych pytań badawczych sformułowano następujące hipotezy badawcze:

- H1: Wartości wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej są istotnie wyższe u pacjentów z rozpoznaniem epizodem depresyjnym w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej.
- H2: Wartości wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej korelują istotnie ze stanem klinicznym pacjentów z depresją, zarówno na początku badania, jak i po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji farmakoterapii przeciwdepresyjnej.
- H3: Wartości wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej u pacjentów z depresją ulegają istotnemu statystycznie obniżeniu po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego, względem wartości wyjściowych.
- H4: Zmiana wartości wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej w ciągu 8 tygodni leczenia przeciwdepresyjnego koreluje ze zmianą stanu klinicznego pacjentów.

- H5: Wartości wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej różnią się istotnie pomiędzy pacjentami stosującymi leki przeciwdepresyjne o odmiennym mechanizmie działania, zarówno na początku terapii, jak i po 8 tygodniach leczenia.

3. Materiał i metody

3.1. Założenia ogólne

Niniejsze badanie miało charakter prospektywnego badania obserwacyjnego. Nie zakładało ingerencji w standardowy proces leczenia zalecony przez lekarza prowadzącego. Badanie zostało przeprowadzone w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Było ono finansowane przez Fundację Empiria i Wiedza, w ramach programu grantowego „Talenty Jutra”. Badacz został laureatem programu w dwustopniowym postępowaniu konkursowym (ocena projektu oraz prezentacja projektu przed komisją naukową). Badacz był kierownikiem badania uzyskując finansowanie w kwocie 25 000 złotych (numer wniosku: 41/TJ_2/2023). Badanie zostało przeprowadzone na podstawie umowy o współpracy naukowo-badawczej zawartej pomiędzy badaczem a Instytutem Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (umowa zarejestrowana pod Nr 194/INNE/00/2024).

3.2. Bioetyka

Niniejsze badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (Uchwała nr 9/2024, Załącznik 1). Badacz uzyskał pisemną zgodę na udział w badaniu od każdego z uczestników. Od każdego uczestnika badania pozyskana została również zgoda na przetwarzanie danych osobowych oraz została potwierdzona poprzez złożenie podpisu pod osobną „Klauzulą Informacyjną”. Zarówno „Formularz Świadomej Zgody na udział w badaniu” jak i „Klauzula Informacyjna” były podpisywane w 2 egzemplarzach. Każdy uczestnik badania otrzymał jeden oryginalny egzemplarz podpisanych formularzy zgody na udział w badaniu oraz na przetwarzanie danych osobowych. Drugi egzemplarz pozostał w dokumentacji ośrodka badawczego. Wykorzystane „Formularz Świadomej Zgody na udział w badaniu” oraz „Klauzulę Informacyjną” zawiera Załącznik 2.

Przed uzyskaniem zgody badacz udzielił pacjentowi pełnej i zrozumiałej informacji dotyczącej badania naukowego, związanego z nim ryzyk i korzyści, wyjaśnił cele, metody i potencjalne zagrożenia oraz przedstawił obowiązki pacjenta związane z uczestnictwem w badaniu. Każdy uczestnik badania otrzymał w formie pisemnej „Formularz Informacyjny dla osoby biorącej udział w badaniu” zawierający wszystkie

istotne dane dotyczące badania oraz informacje dotyczące ryzyk związanych z badaniem (Załącznik 3). Badacz poinformował również o prawie odmowy uczestnictwa w badaniu lub wycofania zgody na udział, w dowolnym momencie jego trwania. Żaden z uczestników nie wycofał zgody na udział w badaniu. Wszystkie dokumenty – Formularz świadomej zgody na udział w badaniu, Klauzula informacyjna oraz Formularz Informacyjny dla osoby biorącej udział w badaniu zostały zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii (Uchwała nr 9/2024, Załącznik 1).

3.3. Badana populacja

Uczestnicy włączeni do grupy badawczej byli rekrutowani wśród pacjentów Instytut Psychiatrii i Neurologii, którzy mieli postawione rozpoznanie epizodu depresyjnego przez lekarza psychiatrę zgodnie z ICD-10. Diagnoza ta była weryfikowana przez badacza z wykorzystaniem tych samych kryteriów. Jeśli dwie diagnozy były jednakowe pacjent mógł zostać oceniony pod kątem kolejnych kryteriów włączenia i wyłączenia. Uczestnicy włączeni do grupy kontrolnej byli rekrutowani z populacji ogólnej na podstawie pogłębionego wywiadu, w czasie którego wykluczono występowanie epizodu depresyjnego wykorzystując kryteria ICD-10. Ponadto zostali ocenieni pod kątem kryteriów włączenia i wyłączenia, które obejmowały brak rozpoznania choroby psychicznej oraz brak historii stosowania leków psychiatrycznych. Szczegółowe kryteria włączenia oraz wyłączenia dla obu grup przedstawiono poniżej. Rekrutację oraz wizyty zaplanowane dla uczestników badania, wraz z pobraniami krwi przeprowadzono w okresie od kwietnia 2024 roku do grudnia 2024 roku.

3.4. Kryteria włączenia i wyłączenia

Do badania włączono wyłącznie osoby, które spełniły wszystkie kryteria włączenia oraz nie spełniły żadnego z kryteriów wyłączenia określonych osobno dla każdej z grup. Poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia oraz wyłączenia dla grupy badawczej oraz grupy kontrolnej.

3.4.1. Kryteria włączenia i wyłączenia dla grupy badawczej

Sformułowano następujące kryteria włączenia do grupy badawczej:

- aktualny epizod depresyjny (kody zgodne z klasyfikacją ICD-10: F32.0, F32.1, F32.2, F32.3, F32.8, F32.9 F33.0, F33.1, F33.2, F33.3);

- włączenie leczenia przeciwdepresyjnego lub modyfikacja aktualnego leczenia przeciwdepresyjnego zalecona przez lekarza;
- wiek powyżej 18 lat oraz poniżej 65 lat;
- kobiety i mężczyźni;
- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu;
- wartość wskaźnika masy ciała (BMI) pacjenta mieści się w odpowiednim przedziale ($BMI > 18$ i $< 40 \text{ kg/m}^2$) gdzie $BMI = \text{masa ciała (kg)} / \text{wysokość (m)}^2$.

Sformułowano następujące kryteria wyłączenia z grupy badawczej:

- współistniejące ciężkie zaburzenie psychiczne (choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, otępienie);
- przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w sposób przewlekły (dopuszczalne sporadyczne stosowanie NLPZ), metotreksatu i innych systemowych leków immunologicznych;
- kobiety w ciąży lub karmiące;
- astma, która w opinii badacza kwalifikującego zwiększyłaby ryzyko wystąpienia ataku astmy; poważne schorzenia somatyczne w wywiadzie np. istotna wada zastawkowa serca, niewydolność serca, kardiomiopatia przerostowa, ciężka lub pogarszająca się choroba układu krążenia, klinicznie istotne nieprawidłowości EKG (zdefiniowane jako $PR > 240$ msec, zespół QRS > 110 msec, $QTcF > 500$, obniżenie odcinka ST o > 2 mm, uniesienie odcinka ST o > 1 mm), ciężka obturacyjna choroba płuc, nieleczona choroba tarczycy, rozpoznany HIV lub zapalenie wątroby typu A, B lub C, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, cukrzyca insulinozależna, dna moczanowa. Kryterium to obejmowało wszelkie somatyczne niewyrównane (przez ostatnie 3 miesiące przed włączeniem do badania) stany chorobowe; pozytywny wywiad w kierunku choroby przewodu pokarmowego, wątroby lub nerki lub innego nieprawidłowego stanu, który upośledza funkcję tych organów w sposób istotny, wpływający na codzienne funkcjonowanie. Badacz kierował się dowodami, takimi jak: historia poważnych operacji przewodu pokarmowego (np. gastrektomia, gastroenterostomia, resekcja jelita itp.) lub aktualna diagnoza aktywnej choroby przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy; upośledzenie czynności nerek, na co wskazują klinicznie istotne nieprawidłowe wartości dla azotu mocznikowy we krwi ($\geq 30 \text{ mg/dl}$) i kreatyniny ($\geq 2 \text{ mg/dl}$) w ciągu miesiąca przed włączeniem, a także przez obecność nieprawidłowych

składników moczu (np. albuminuria) w badaniach wykonanych maksymalnie miesiąc przed włączeniem;

- pacjent, który w ciągu 30 dni bezpośrednio przed rozpoczęciem badania otrzymał jakikolwiek lek eksperymentalny niedopuszczony do obrotu w kraju, w którym prowadzone było niniejsze badanie.

3.4.2. Kryteria włączenia i wyłączenia dla grupy kontrolnej

Sformułowano następujące kryteria włączenia do grupy kontrolnej:

- wiek powyżej 18 lat oraz poniżej 65 lat;
- kobiety i mężczyźni;
- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu;
- wartość wskaźnika masy ciała pacjenta mieści się w odpowiednim przedziale ($BMI > 18$ i $< 40 \text{ kg/m}^2$) gdzie $BMI = \text{masa ciała (kg)} / \text{wysokość (m)}^2$;
- brak rozpoznania zaburzenia psychicznego (zaburzenie depresyjne nawracające, choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, otępienie);

Sformułowano następujące kryteria wyłączenia z grupy kontrolnej:

- spełnienie kryteriów epizodu depresyjnego (kody zgodne z klasyfikacją ICD-10: F32.0, F32.1, F32.2, F32.3, F32.8, F32.9 F33.0, F33.1, F33.2, F33.3);
- historia stosowania leków psychiatrycznych;
- przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w sposób przewlekły (dopuszczalne sporadyczne stosowanie NLPZ), metotreksatu i innych systemowych leków immunologicznych;
- kobiety w ciąży lub karmiące;
- astma, która w opinii badacza kwalifikującego zwiększyłaby ryzyko wystąpienia ataku astmy; poważne schorzenia somatyczne w wywiadzie np. istotna wada zastawkowa serca, niewydolność serca, kardiomiopatia przerostowa, ciężka lub pogarszająca się choroba układu krążenia, klinicznie istotne nieprawidłowości EKG (zdefiniowane jako $PR > 240 \text{ msec}$, zespół QRS $> 110 \text{ msec}$, $QTcF > 500$, obniżenie odcinka ST o $> 2 \text{ mm}$, uniesienie odcinka ST o $\geq 1 \text{ mm}$), ciężka obturacyjna choroba płuc, nieleczona choroba tarczycy, rozpoznany HIV lub zapalenie wątroby typu A, B lub C, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, cukrzyca insulinozależna, dna moczanowa). Kryterium to obejmowało wszelkie somatyczne niewyrównane (przez ostatnie 3 miesiące przed włączeniem do badania) stany chorobowe; pozytywny wywiad w kierunku choroby

przewodu pokarmowego, wątroby lub nerki lub innego nieprawidłowego stanu, który upośledza funkcję tych organów w sposób istotny, wpływający na codzienne funkcjonowanie. Badacz kierował się dowodami, takimi jak: historia poważnych operacji przewodu pokarmowego (np. gastrektomia, gastroenterostomia, resekcja jelita itp.) lub aktualna diagnoza aktywnej choroby przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy; upośledzenie czynności nerek, na co wskazują klinicznie istotne nieprawidłowe wartości dla azotu mocznikowy we krwi (≥ 30 mg/dl) i kreatyniny (≥ 2 mg/dl) w ciągu miesiąca przed włączeniem, a także przez obecność nieprawidłowych składników moczu (np. albuminuria) w badaniach wykonanych maksymalnie miesiąc przed włączeniem;

- osoba, która w ciągu 30 dni bezpośrednio przed rozpoczęciem badania otrzymała jakiegokolwiek lek eksperymentalny niedopuszczony do obrotu w kraju, w którym prowadzone było niniejsze badanie.

3.5. Plan badania

W protokole badania zaplanowano dwie wizyty dla pacjentów z grupy badawczej oraz jedną wizytę dla pacjentów z grupy kontrolnej. Druga wizyta dla pacjentów włączonych do grupy badawczej odbyła się po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego przez lekarza prowadzącego. Procedura badania nie zakładała ingerencji w standardowy proces leczenia zalecony przez lekarza prowadzącego. Szczegółowy opis dla każdej z grup zawarto poniżej oraz przedstawiono za pomocą schematu wizyt (Tabela 1).

Udział jednego pacjenta z grupy badawczej w badaniu wyniósł dwa miesiące. Czas ten objął dwie wizyty na których oceniony został stan kliniczny oraz pobrana została krew obwodowa. Udział jednej osoby z grupy kontrolnej w badaniu obejmował jedną wizytę.

Tabela I. Schemat wizyt dla pacjentów włączonych do grupy badawczej oraz grupy kontrolnej.

	Grupa badawcza		Grupa kontrolna
	Wizyta 1	Wizyta 2	Wizyta 1
Świadoma zgoda na udział w badaniu	X		X
Ocena pod kątem kryteriów włączenia/wyłączenia	X		X
Dane demograficzne	X		X
Historia medyczna	X		X
Badanie podmiotowe	X	X	X
Badanie przedmiotowe	X	X	X
Waga, wzrost, BMI	X		X
Pomiar ciśnienia tętniczego krwi, tętna	X		X
Pobranie krwi obwodowej	X	X	X
Skala HAMD-17	X	X	
Skala CGI-S	X		
Skala CGI-I		X	
Skala GAF	X	X	
Skala AIS	X	X	

HAMD-17 – Skala Hamiltona 17-punktowa; CGI-S – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – severity; CGI-I – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – improvement; GAF – Globalna ocena funkcjonowania; AIS – Ateńska skala bezsenności; BMI – indeks masy ciała obliczany ze wzoru: masa ciała (kg)/wysokość (m)*2

3.6. Opis wizyt

Poniżej przedstawiono opis wizyt dla grupy badawczej oraz grupy kontrolnej.

Grupa badawcza – wizyta pierwsza:

- zebranie danych demograficznych
- ocena dotychczasowej historii medycznej
- badanie podmiotowe
- badanie przedmiotowe
- ocena wagi, wzrostu, BMI, ciśnienia tętniczego krwi, tętna
- pobranie pełnej krwi obwodowej (15ml)
- ocena kliniczna
 - skala HAMD-17 – Skala depresji Hamiltona, 17 pozycji

- skala CGI-S – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – Severity
- skala GAF – Globalna ocena funkcjonowania
- skala AIS – Ateńska Skala Bezsensowności

Grupa badawcza - wizyta druga (po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego):

- badanie podmiotowe
- badanie przedmiotowe
- pobranie pełnej krwi obwodowej (15ml)
- ocena kliniczna
 - skala HAMD-17 – Skala depresji Hamiltona, 17 pozycji
 - skala CGI-I – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – Improvement
 - skala GAF – Globalna ocena funkcjonowania
 - skala AIS – Ateńska Skala Bezsensowności

Grupa kontrolna – wizyta pierwsza:

- zebranie danych demograficznych
- ocena dotychczasowej historii medycznej
- badanie podmiotowe
- badanie przedmiotowe
- ocena wagi, wzrostu, BMI, ciśnienia tętniczego krwi, tętna
- pobranie pełnej krwi obwodowej (15ml)

3.7. Procedura pobierania krwi

Krew do wykonania badań laboratoryjnych została pobrana od każdego uczestnika badania przez wykwalifikowany personel pielęgniarski. Na ten cel zabezpieczono środki grantowe uzyskane przez badacza. Jednorazowo pobrano do 15 ml krwi obwodowej. Krew pobierano do probówek zawierających EDTA oraz probówki zawierającej aktywator krzepnięcia. Próbkę krwi u każdego z uczestników pobierano do godziny 12:00, dawcy krwi byli na czczo po zadeklarowanym okresie wstrzymania się od przyjęcia pokarmu wynoszącym co najmniej 12 h.

3.8. Oznaczanie markerów zapalnych

Standardowe parametry morfologii krwi obwodowej, takie jak liczba krwinek czerwonych, liczba krwinek białych, w tym liczba neutrofili, bazofili, eozynofili,

limfocytów i monocytów, liczba płytek krwi, a także oznaczenia CRP, IL-6, cholesterolu HDL zostały pozyskane z pracowni diagnostyki laboratoryjnej Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Następnie, na podstawie otrzymanych wyników obliczono wartości wybranych markerów zapalnych, zgodnie z wcześniej publikowanymi badaniami w tym temacie. Poniżej przedstawiono sposób obliczania wartości każdego z markerów zapalnych. Markery zostały obliczone indywidualnie dla każdego pacjenta.

- $NLR = \text{neutrofile} / \text{limfocyty}$
- $dNLR = \text{neutrofile} / (\text{leukocyty} - \text{neutrofile})$
- $MLR = \text{monocyty} / \text{limfocyty}$
- $PLR = \text{płytki krwi} / \text{limfocyty}$
- $SII = (\text{neutrofile} \times \text{płytki krwi}) / \text{limfocyty}$
- $SIRI = (\text{neutrofile} \times \text{monocyty}) / \text{limfocyty}$
- $AISI = (\text{neutrofile} \times \text{monocyty} \times \text{płytki krwi}) / \text{limfocyty}$
- $NHR = \text{neutrofile} / HDL$
- $MHR = \text{monocyty} / HDL$
- $PHR = \text{płytki krwi} / HDL$
- $LHR = \text{limfocyty} / HDL$

3.9. Wykorzystane narzędzia i skale badawcze

3.9.1. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ICD-10)

Do rozpoznania epizodu depresyjnego wykorzystano klasyfikację ICD-10 - dziesiątą wersję Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób sporządzonej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Klasyfikacja ta była powszechnie używana do rozpoznawania chorób i zaburzeń psychicznych w Polsce w czasie trwania niniejszego badania. Opublikowana została jedenasta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-11), jednak klasyfikacja ta nie była powszechnie stosowanym narzędziem w Polsce w tym czasie. Opis epizodów depresyjnych zgodnie z ICD-10 przedstawiono we wcześniejszych rozdziałach teoretycznych (podrozdział 1.1.2).

Epizod depresyjny według klasyfikacji ICD-10 odpowiada następującym kodom (zależnie od ciężkości objawów, obecności objawów psychiatrycznych, wystąpieniem po raz pierwszy lub po raz kolejny):

- F32.0 Epizod depresji łagodny
- F32.1 Epizod depresji umiarkowany
- F32.2 Epizod depresji ciężki, bez objawów psychiatrycznych
- F32.3 Epizod depresji ciężki, z objawami psychiatrycznymi
- F32.8 Inne epizody depresyjne
- F32.9 Epizod depresyjny, nieokreślony
- F33.0 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny łagodny
- F33.1 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny umiarkowany
- F33.2 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej bez objawów psychiatrycznych
- F33.3 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej z objawami psychiatrycznymi

3.9.2. Skala Hamiltona (HAMD-17)

Główną skalą oceniającą nasilenie objawów depresyjnych była Skala Hamiltona, wersja 17-punktowa (ang. Hamilton Depression Rating Scale; HAMD-17). Skala ta uważana jest za złoty standard w diagnostyce klinicznej depresji. Jest to wieloelementowy kwestionariusz używanym do wskazania poziomu depresji i jako wskazówka służąca do oceny powrotu do zdrowia. Max Hamilton pierwotnie opublikował skalę w 1960 i poprawiał ją w 1966, 1967, 1969 i 1980. Kwestionariusz jest przeznaczony dla osób dorosłych i służy do oceny nasilenia depresji poprzez ocenę nastroju, poczucia winy, myśli samobójczych, bezsenności, pobudzenia/spowolnienia psychofizycznego, lęku, zmian masy ciała i objawów somatycznych. Każda pozycja w kwestionariuszu jest punktowana w 3 lub 5 punktowej skali, w zależności od pozycji, a łączny wynik jest porównywany z odpowiadającym jej deskryptorem. w wersji 17-punktowej poszczególne pytania punktowane są od 0-2 lub od 0-4 punktów. Wynik poniżej 7 punktów sugeruje brak zaburzeń, do 12 punktów wskazuje na depresję łagodną, a do 17 umiarkowaną. Między 18 a 29 punktów jest to stadium ciężkiej depresji, a od 30 do 52 bardzo ciężkie. Czas wykonania badania to około 20 minut. Wykorzystanie Skali Hamiltona w ocenie klinicznej epizodu depresyjnego opisano w części teoretycznej pracy (podrozdział 1.1.3).

3.9.3. Skala ogólnego wrażenia klinicznego Clinical Global Impression Scale – Severity (CGI-S) oraz Clinical Global Impression Scale – Improvement (CGI-I)

Skala ogólnego wrażenia klinicznego (CGI; ang. Clinical Global Impression) jest miarą nasilenia objawów, odpowiedzi na leczenie i skuteczności leczenia w badaniach leczenia pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Jest to krótka, 7-punktowa skala, która może być stosowana w praktyce klinicznej, a także w badaniach klinicznych w celu monitorowania objawów. Wyodrębniono dwie wersje skali, które są swoim lustrzanym odbiciem - Clinical Global Impression Scale -Severity (CGI-S) – oceniającą nasilenie objawów chorobowych oraz Clinical Global Impression Scale- Improvement (CGI-I) – oceniającą stopień poprawy w stosunku do poprzedniej oceny. Punktacja waha się od 1-7 pkt, gdzie w przypadku CGI-S: 1- oznacza całkowicie zdrowy, a 7- bardzo ciężko chory, a w przypadku CGI-I: 1 - bardzo znaczna poprawa, a 7 – zdecydowane pogorszenie.

3.9.4. Globalna ocena funkcjonowania Global Assessment of Functioning (GAF)

Globalna Ocena Funkcjonowania (GAF; ang. Global Assessment of Functioning) to skala liczbowa stosowana przez klinicystów i lekarzy psychiatrów do subiektywnej oceny funkcjonowania społecznego, zawodowego i psychologicznego jednostki. Zakres skali zwiera się w przedziale w od 100 (bardzo dobre funkcjonowanie) do 1 (poważnie upośledzone funkcjonowanie). Poniżej przedstawiono klucz do interpretacji wyniku z wyszczególnionymi zakresami, pomocnymi do ustalenia ostatecznej punktacji:

91 – 100 Brak objawów. Dobre funkcjonowanie w szerokim zakresie czynności, problemy życiowe nigdy nie wydają się wymykać spod kontroli.

81 – 90 Brak lub minimalne objawy (np. lekki niepokój przed egzaminem), dobre funkcjonowanie we wszystkich dziedzinach, zainteresowani i zaangażowani w szeroki zakres działań, społecznie efektywni, ogólnie zadowoleni z życia, nie więcej niż codzienne problemy lub troski.

71 – 80 Jeśli objawy są obecne, są to przejściowe i przewidywalne reakcje na czynniki stresogenne psychospołeczne (np. trudności z koncentracją po kłótni rodzinnej); nie więcej niż niewielkie braki w zakresie funkcjonowania społecznego, zawodowego lub szkolnego (np. czasowe zaległości w nauce).

61 – 70 Niektóre łagodne objawy (np. obniżony nastrój i łagodna bezsenność) lub pewne trudności w funkcjonowaniu społecznym, zawodowym lub szkolnym (np. okazjonalne

wagarowanie lub kradzieże w gospodarstwie domowym). Ogólnie osoby funkcjonujące całkiem dobrze, mające pewne znaczące braki w relacjach międzyludzkich .

51 – 60 Umiarkowane objawy (np. płaski afekt i mowa okrężna, sporadyczne napady paniki) lub umiarkowane trudności w funkcjonowaniu społecznym, zawodowym lub szkolnym (np. brak przyjaciół, konflikty z rówieśnikami lub współpracownikami).

41 – 50 Poważne objawy (np. myśli samobójcze, ciężkie rytuały obsesyjne, częste kradzieże w sklepach) lub jakiegokolwiek poważne upośledzenie funkcjonowania społecznego, zawodowego lub szkolnego (np. brak przyjaciół, niezdolność do utrzymania pracy, niemożność pracy).

31 – 40 Pewne upośledzenie w postrzeganiu rzeczywistości lub w komunikacji (np. mowa jest czasami nielogiczna, niejasna), widoczne poważne braki w kilku obszarach, takich jak praca, szkoła, relacje rodzinne, osądzanie, myślenie lub nastrój (np. unika przyjaciół, zaniedbuje rodzinę, jest niezdolny do pracy).

21 – 30 Na zachowanie w znacznym stopniu wpływają urojenia, halucynacje lub poważne zaburzenia komunikacji lub oceny (np. czasami niespójne, rażąco nieodpowiednie zachowanie, zaabsorbowanie samobójcze) lub niezdolność do funkcjonowania w prawie wszystkich obszarach (np. całodienne leżenie w łóżku, brak pracy, domu lub przyjaciół).

11 – 20 Pewne niebezpieczeństwo zagrożenia wobec siebie lub innych (np. próby samobójcze bez wyraźnego oczekiwania na śmierć; często gwałtowne, maniakalne podniecenie) lub czasami brak utrzymania minimalnej higieny osobistej (np. rozmazy kału) lub poważne upośledzenie komunikacji (np. niespójny sposób mówienia lub milczenie).

1 – 10 Stałe niebezpieczeństwo poważnego zagrożenia wobec siebie lub innych (np. nawracająca przemoc) lub uporczywa niezdolność do utrzymania minimalnej higieny osobistej lub poważny akt samobójczy z wyraźnym oczekiwaniem śmierci.

3.9.5. Ateńska Skala Bezsenności (AIS)

Ateńska Skala Bezsenności (AIS) jest jednym z najczęściej wykorzystywanych narzędzi do oceny bezsenności. Pytania wchodzące w skład tej skali bazują na kryteriach ICD-10 dla zaburzeń snu, a odpowiedzi są udzielane na czterostopniowej skali Likerta, obejmującej wartości od 0 do 3 punktów. Skala ocenia m.in. trudności związane z zasypianiem, wybudzaniem się w nocy i nad ranem, a także jakość i długość snu. Dodatkowo uwzględnia takie aspekty, jak samopoczucie, poziom senności oraz sprawność fizyczna i psychiczna w ciągu dnia. Wynik końcowy oblicza się na podstawie

sumy punktów, przy czym maksymalna możliwa liczba punktów wynosi 24. W pierwotnej wersji przyjęto, że punkt odcięcia wynosi 6 punktów, jednak w adaptacji z 2011 roku podniesiono tę wartość do 8 punktów dla populacji polskiej. Wynik równy lub wyższy sugeruje występowanie bezsenności. W dotychczasowych badaniach potwierdzono wysoką czułość i swoistość tego narzędzia (294).

3.10. Analiza statystyczna

Zebrane dane zostały poddane analizie statystycznej przy użyciu programu STATISTICA 13.3 (TIBCO Software 2022). Do opisu zmiennych ilościowych dla poszczególnych grup wykorzystano średnie wraz z odchyleniami standardowymi oraz mediany z podaniem wartości minimalnej oraz maksymalnej. Do opisu zmiennych nominalnych wykorzystano liczebność wraz z procentami. Do określenia rozkładu badanych cech ilościowych wykorzystany został test Shapiro-Wilka. Wartość $p > 0,05$ dla tego testu interpretowano jako spełnienie założenia o rozkładzie normalnym. Wartość $p < 0,05$ interpretowano jako brak rozkładu normalnego. Rozkład został oceniony dla każdej zmiennej w osobnych, porównywanych grupach. W jednym porównaniu, w którym ilość grupy wynosiła < 5 uczestników zastosowano poprawkę na ciągłość Yatesa. Do oceny różnic pomiędzy dwoma grupami wykorzystano, zależnie od rozkładu zmiennych, test t-studenta przy spełnieniu warunku o normalności rozkładu lub U-Manna-Whitneya, przy braku spełnienia tego założenia. Do oceny związku pomiędzy dwiema zmiennymi nominalnymi wykorzystano test niezależności Chi-kwadrat. Do analizy różnic pomiędzy pomiarami wykonanymi w dwóch punktach czasowych zastosowano test t-Studenta dla prób zależnych w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym, natomiast dla zmiennych niespełniających kryteriów normalności wykorzystano nieparametryczny test rang Wilcozona. Aby zbadać istniejące korelacje, w zależności od rozkładu badanych zmiennych, wykorzystano testy korelacji Pearsona, przy spełnieniu założenia o normalności rozkładu lub Spearmana, przy braku spełnienia tego założenia. Ze względu na analizę jedenastu różnych markerów zapalnych oraz ryzyko popełnienia błędu I rodzaju (fałszywie pozytywne wyniki) przy analizie wyników dotyczących markerów zapalnych zastosowano poprawkę Bonferroniego. Przyjęto wzór: próg istotności = standardowy poziom istotności ($p = 0,05$) / liczba testów (11). Ze tego powodu za istotne statystycznie uznawano wyniki, w których poziom istotności był mniejszy niż 0,0045 ($p < 0,0045$). Wyniki, dla których wartość p mieściła się w przedziale $0,0045 < p < 0,05$, interpretowano jako trend w kierunku istotności statystycznej (*trend*

toward significance), co jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami dotyczącymi interpretacji wyników granicznych w analizach eksploracyjnych oraz w badaniach o charakterze wstępnym (295,296). Siłę korelacji ustalano na podstawie współczynnika „r” z zastosowaniem klasyfikacji według J.Guilford’a :

- $r = 0$ - brak korelacji
- $0,0 < r \leq 0,1$ - korelacja nikła
- $0,1 < r \leq 0,3$ - korelacja słaba
- $0,3 < r \leq 0,5$ - korelacja przeciętna
- $0,5 < r \leq 0,7$ - korelacja wysoka
- $0,7 < r \leq 0,9$ - korelacja bardzo wysoka
- $0,9 < r < 1,0$ - korelacja niemal pełna
- $r = 1$ - korelacja pełna.

4. Wyniki

4.1. Opis grupy badawczej oraz kontrolnej

Do badania włączono 30 pacjentów w epizodzie depresyjnym oraz 30 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną, z zastosowaniem dopasowania pod względem wieku i płci w układzie 1:1 (match pairing). Kryteria dopasowania obejmowały wiek (± 5 lat) oraz identyczny rozkład płci. Analiza podstawowych zmiennych demograficznych i klinicznych wykazała brak istotnych różnic statystycznych pomiędzy grupami w zakresie płci, wieku, wzrostu, masy ciała, wskaźnika masy ciała (BMI), statusu palenia oraz obecności chorób współistniejących. W grupie badawczej odnotowano istotnie wyższy odsetek przypadków chorób psychicznych w rodzinie oraz niższy poziom wykształcenia w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela II). W trakcie badania, 21 pacjentów z grupy badawczej zgłosiło się na wizytę kontrolną po upływie 8 tygodni leczenia (follow-up).

Do zbadania rozkładu normalności dla zmiennych w każdej z grup użyto testu Shapiro-Wilka. Dla zmiennych wiek oraz masa stwierdzono rozkład normalny w obu grupach ($p > 0,05$) oraz jednorodność wariancji w teście Levene'a ($p > 0,05$), dlatego wykorzystano test t Studenta. Dla zmiennych wzrost oraz BMI stwierdzono brak rozkładu normalnego, dlatego zastosowano test U-Manna-Whitneya. Dla porównania zmiennych płeć, choroby współistniejące, choroby psychiczne w rodzinie zastosowano test Chi kwadrat, zaś dla zmiennej wykształcenie test dokładny Fishera ze względu na obecność w badanych grupach liczebności < 5 .

Tabela II. Porównanie danych antropometrycznych oraz demograficznych pomiędzy grupami.

Zmienne		Grupa badawcza (n=30)	Grupa kontrolna (n=30)	Istotność statystyczna
Płeć (n)	Liczba kobiet/mężczyzn	N=16/14	N=16/14	p=1,00
Wiek (lata)	Średnia ±SD	39,67±12,77	39,37±12,98	p=0,93
	Mediana (Min-Max)	41,00 (18-65)	37,5 (19-65)	
Wzrost (cm)	Średnia ±SD	173,3±10,6	175,7±9,72	p=0,48
	Mediana (Min-Max)	175 (155-190)	171,5 (162-194)	
Masa ciała (kg)	Średnia ±SD	77,8±17,42	72,63±13,98	p=0,21
	Mediana (Min-Max)	76,00 (52-115)	70,5 (50-120)	
BMI	Średnia ±SD	25,95±5,71	23,4±3,09	p=0,07
	Mediana (Min-Max)	23,91 (18,21-37,98)	22,54 (19,05-33,95)	
Palenie papierosów	Liczba osób palących (n)	n=10; 33%	n=6; 20%	p=0,25
Choroby somatyczne	Liczba osób (n)	n=15; 50%	n=9; 30%	p=0,22
Choroby psychiczne w rodzinie	Liczba osób (n)	n=13; 43%	n=5; 17%	p=0,02*
Wykształcenie	Liczba osób (n): Podstawowe / Średnie / Wyższe	n=0 / n=16 / n=14	n=1 / n=7 / n=22	p=0,03*

SD – odchylenie standardowe; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; BMI – indeks masy ciała obliczany ze wzoru: masa ciała (kg)/wysokość (m)*2; * - p<0,05

W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych w zakresie występowania chorób somatycznych pomiędzy dwiema analizowanymi grupami. W grupie badawczej 15 uczestników zgłosiło obecność chorób somatycznych, które przedstawiono w Tabeli III. U dwóch osób w tej grupie odnotowano współwystępowanie chorób somatycznych: niedoczynności tarczycy i insulinooporność oraz nadciśnienia tętniczego i niedoczynność tarczycy. W grupie kontrolnej choroby somatyczne występowały u 9 osób, które przedstawiono w Tabeli III. W tej grupie nie odnotowano przypadków współwystępowania więcej niż jednej choroby somatycznej.

Tabela III. Farmakoterapia chorób somatycznych w badanej populacji.

Grupa	Choroba	Ilość osób (n)
Badawcza	nadciśnienie tętnicze	n=4
	niedoczynność tarczycy	n=3
	insulinooporność	n=2
	zespół policystycznych jajników	n=1
	cukrzyca typu II	n=1
	refluks żołądkowo-przełykowy	n=1
	przepuklina rozworu przełykowego	n=1
	hiperlipidemia	n=1
	astma	n=1
Kontrolna	nadciśnienie tętnicze	n=3
	niedoczynność tarczycy	n=2
	cukrzyca typu II	n=2
	nadczynność tarczycy	n=1
	alergia	n=1

Wśród uczestników badania zaobserwowano zróżnicowane schematy farmakoterapii schorzeń somatycznych, dostosowane do ich jednostek chorobowych. W leczeniu nadciśnienia tętniczego pacjenci stosowali różne preparaty złożone oraz pojedyncze, takie jak amlodypinę w połączeniu z indapamidem i peryndoprylem w dawkach 5 mg/d + 2,5 mg/d + 10 mg/d, podczas gdy inni stosowali kombinację amlodypiny z walsartanem (10 mg/d + 160 mg/d lub 5 mg/d + 80 mg/d). W grupie stosujących farmakoterapię byli także pacjenci, którzy przyjmowali bisoprolol (5 mg/d) razem z amlodypiną (5 mg/d) oraz peryndopryl w monoterapii w dawce 5 mg/d. W terapii zaburzeń lipidowych jeden pacjent stosował rosuvastatynę w dawce 10 mg/d. Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 najczęściej stosowanym lekiem była metformina, przyjmowana w dawkach wynoszących od 1000 mg/d do 1500 mg/d. Jeden pacjent z insulinoopornością przyjmował metforminę w dawce 500 mg/d. Pacjenci z chorobami tarczycy przyjmowali lewotyroksynę w dawkach 25 µg/d lub 50 µg/d. U jednego pacjenta zastosowano tiamazol w dawce 5 mg/d. W leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego jeden pacjent stosował omeprazol w dawce 20 mg/d, natomiast w terapii trądziku jedna osoba używała preparatu miejscowego zawierającego adapalen i nadtlenek benzoilu (1

mg + 25 mg). Pacjent z rozpoznaniem astmy korzystał doraźnie z inhalatora zawierającego budesonid i formoterol (160 µg + 4,5 µg/dawkę inhalacyjną). Trzech pacjentów, z rozpoznaniem kolejno przepukliny rozworu przełykowego przepony, zespołu policystycznych jajników oraz alergii zadeklarowało brak potrzeby stosowania jakichkolwiek leków.

W analizowanej grupie pacjentów stosowano leki psychotropowe należące do kilku grup farmakologicznych. W momencie włączenia do badania, wszyscy pacjenci otrzymywali farmakoterapię przeciwdepresyjną, której modyfikacja została zalecona przez lekarza prowadzącego. Nie włączono więc pacjentów w epizodzie depresyjnym nie stosujących farmakoterapii (tzw. drug-naive). Leki przyjmowane przez pacjentów z grupy badawczej, po zaleconej przez lekarza prowadzącego modyfikacji przedstawia Tabela IV. Najliczniej reprezentowaną grupą leków były selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, stosowane przez 13 pacjentów (43,3%) oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, stosowane przez 6 pacjentów (20%). Ponadto pacjenci przyjmowali trazodon, bupropion, wortiooksetynę, mirtazapinę, mianserynę, esketaminę oraz tianeptynę. Część pacjentów stosowała również dodatkowe leczenie przeciwłękowe oraz nakierowane na promocję snu. W analizowanej populacji obserwowano różnorodność w wyborze leków przeciwdepresyjnych i wspomagających, co odzwierciedla indywidualizację terapii (Tabela IV).

Tabela IV. Leki psychiatryczne stosowane przez pacjentów w grupie badawczej.

Grupa leków	Nazwa substancji czynnej (zakres dawkowania)	Liczba osób (procentowy udział)
Leczenie przeciwdepresyjne		
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	sertralina (100-200 mg/d)	n=4 (13,3%)
	escitalopram (10-20 mg/d)	n=4 (13,3%)
	fluoksetyna (40 mg/d)	n=2 (6,7%)
	fluwoksamina (200 mg/d)	n=1 (3,3%)
	paroksetyna (20-40 mg/d)	n=2 (6,7%)
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny	wenlafaksyna (75-225 mg/d)	n=4 (13,3%)
	duloksetyna (90 mg/d)	n=2 (6,7%)
Antagoniści receptorów serotoninowych i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny	trazodon XR (150-300 mg/d)	n=3 (10%)
Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy	bupropion (150-300 mg/d)	n=2 (6,7%)
Modulator aktywności receptorów serotoninowych	wortiooksetyna (10-20 mg/d)	n=2 (6,7%)
Leki o działaniu noradrenergicznym i specyficznym serotonergicznym	mirtazapina (30 mg/d)	n=2 (6,7%)
	mianseryna (90 mg/d)	n=1 (3,3%)
Antagoniści receptora NMDA	esketamina	n=2 (6,7%)
Inne leki	tianeptyna (37,5 mg/d)	n=1 (3,3%)
Leczenie dodatkowe		
Leki przeciwlękowe	pregabalina (150-225 mg/d)	n=2 (6,7%)
	hydroksyzyna (25 mg/d)	n=2 (6,7%)
Leki stosowane celem promocji snu	trazodon CR (50-75 mg/d)	n=5 (16,7%)
	kwetiapina (25 mg/d)	n=3 (10%)

XR – preparat o przedłużonym uwalnianiu (ang. extended release); CR – preparat o kontrolowanym uwalnianiu (ang. controlled release)

W badanej grupie średnia długość trwania choroby wynosiła 4,5 roku (SD = 3,87) zaś średni czas trwania aktualnego epizodu depresyjnego 3,07 miesiąca (SD = 1,51). Przeciętna liczba przebytych epizodów depresyjnych wyniosła 2,17 (SD = 1,23). Spośród uczestników badania 18 osób (60%) było w przeszłości hospitalizowanych psychiatrycznie, zaś próby samobójcze podejmowało 10 osób (33%). Terapie biologiczne, takie jak EW lub rTMS zastosowano u 4 osób (13%). Dane kliniczne dotyczące przebiegu choroby w grupie badawczej przedstawiono w Tabeli V.

Tabela V. Dane kliniczne dotyczące przebiegu choroby w grupie badawczej.

Zmienna	Wynik
Długość chorowania (lata; średnia)	4,5±3,87
Długość trwania aktualnego epizodu (miesiące; średnia)	3,07±1,51
Przebyte epizody depresyjne (ilość epizodów; średnia)	2,17±1,23
Przebyte w przeszłości hospitalizacje psychiatryczne (ilość osób; udział procentowy)	18; 60%
Podjęte w przeszłości próby samobójcze (ilość osób; udział procentowy)	10; 33%
Przebyte w przeszłości leczenie biologiczne - EW, rTMS (ilość osób; udział procentowy)	4; 13%

EW - terapia elektrowstrząsowa; rTMS – powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna

Uczestnicy badania zostali ocenieni pod kątem występowania klinicznych cech mogących wpływać na stan zapalny. W obu grupach (badawczej i kontrolnej, n = 30) nie stwierdzono cech infekcji w badaniu podmiotowym i przedmiotowym, podwyższonej temperatury ciała (>37,5°C), atopii skóry ani stosowania antybiotyków lub leków przeciwwzapalnych (n = 0). Astma występowała u 1 osoby w grupie badawczej, a alergię odnotowano u 1 uczestnika z grupy kontrolnej (Tabela VI).

Tabela VI. Porównanie zmiennych mogących wpływać na stan zapalny pomiędzy grupami.

Zmienna	Grupa badawcza (n=30)	Grupa kontrolna (n=30)
Cechy infekcji w badaniu podmiotowym	n=0	n=0
Cechy infekcji w badaniu przedmiotowym	n=0	n=0
Podwyższona temperatura (powyżej 37,5 st. C)	n=0	n=0
Cechy atopii skóry	n=0	n=0
Astma	n=1	n=0
Alergia	n=0	n=1
Stosowanie antybiotyku	n=0	n=0
Stosowanie leków przeciwzapalnych	n=0	n=0

Porównano również laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego pomiędzy grupą badawczą i kontrolną. W analizie uwzględniono stężenie leukocytów (WBC), neutrofilii (NEU), limfocytów (LYM), monocytów (MONO), eozynofilów (EOS), bazofilów (BASO), płytek krwi (PLT), białka C-reaktywnego (CRP), interleukiny-6 (IL-6). Do zbadania rozkładu normalności dla zmiennych w każdej z grup użyto testu Shapiro-Wilka. Dla zmiennych WBC, NEU, MON, BASO, PLT dla grupy badawczej oraz WBC, NEU, LYMPH, MON, EOS, PLT dla grupy kontrolnej stwierdzono rozkład normalny ($p>0,05$). Z tego powodu dla zmiennych WBC, NEU, MON, PLT zastosowano test t-studenta. Dla zmiennych LYMPH, BASO, EOS, CRP, IL-6 wykorzystano test U-Manna-Whitneya. Dla żadnego z laboratoryjnych wykładników stanu zapalnego nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (Tabela VII).

Tabela VII. Porównanie laboratoryjnych wykładników stanu zapalnego pomiędzy grupami.

Wskaźnik		Grupa badawcza (n=30)	Grupa kontrolna (n=30)	Istotność statystyczna
WBC (10 ⁹ /L)	Średnia + SD	7,02±1,82	6,29±1,71	0,114
	Mediana (Min-Max)	6,90 (3,23-10,61)	5,93 (3,69-10,21)	
NEU (10 ⁹ /L)	Średnia + SD	4,02±1,42	3,56±1,19	0,178
	Mediana (Min-Max)	3,77 (1,55-7,84)	3,49 (1,64-7,20)	
LYM (10 ⁹ /L)	Średnia + SD	2,19±0,76	1,99±0,57	0,355
	Mediana (Min-Max)	2,11 (1,5-4,84)	1,85 (1,17-3,35)	
MONO (10 ⁹ /L)	Średnia + SD	0,57±0,18	0,53±0,16	0,453
	Mediana (Min-Max)	0,57 (0,23-0,90)	0,54 (0,28-0,86)	
EOS (10 ⁹ /L)	Średnia + SD	0,20±0,15	0,18±0,10	0,200
	Mediana (Min-Max)	0,16 (0,00-0,68)	0,18 (0,03-0,43)	
BASO (10 ⁹ /L)	Średnia + SD	0,05±0,02	0,03±0,02	0,041
	Mediana (Min-Max)	0,05 (0,00-0,10)	0,03 (0,01-0,07)	
PLT (10 ⁹ /L)	Średnia + SD	241,83±67,19	245,90±50,88	0,793
	Mediana (Min-Max)	234,50 (106,00-424,00)	241,50 (144,00-366,00)	
CRP	Średnia + SD	2,08±2,84	1,01±1,46	0,15
	Mediana (Min-Max)	1,05 (0,00-11,70)	0,85 (0,00-7,20)	
IL-6*	Średnia + SD	3,3±6,94	1,97±1,76	0,91
	Mediana (Min-Max)	2,00 (0,00-37,80)	1,90 (0,00-5,20)	

WBC - krwinki białe; NEU - neutrofile; LYM - limfocyty; MONO - monocyty; EOS - eozynofile; BASO - bazofile; PLT - płytki krwi; CRP - białko C-reaktywne; IL-6 - interleukina 6; SD - odchylenie standardowe; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna

* utracono dwa pomiary IL-6 ze względu na błąd laboratorium; z tego powodu dla tej zmiennej uwzględniono w analizie wyniki dla 29 osób w grupie badawczej oraz kontrolnej

4.2. Porównanie poziomu wybranych markerów zapalnych pomiędzy pacjentami w epizodzie depresyjnym a osobami zdrowymi.

W analizie uwzględniono 60 osób, w tym 30 pacjentów z grupy badawczej oraz 30 osób z grupy kontrolnej. Analiza rozkładu zmiennych wykazała, że w grupie badawczej normalność rozkładu spełniały zmienne NLR, MLR, PLR oraz dNLR, natomiast w grupie kontrolnej warunek ten był spełniony dla MHR, PHR i LHR. Żadna ze zmiennych nie wykazywała rozkładu normalnego jednocześnie w obu grupach, dlatego zastosowano test U Manna-Whitneya do porównania wartości między grupami. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w poziomach markerów zapalnych między grupami po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego ($p < 0,0045$). Porównania dla trzech markerów zapalnych wykazały jednak trend w kierunku istotności (wartość $p < 0,05$): NHR ($p = 0,02$), MHR ($p = 0,045$) oraz LHR ($p = 0,02$) osiągając wyższe wartości u pacjentów z epizodem depresyjnym. Nie stwierdzono istotnych różnic oraz trendów w kierunku istotności dla markerów NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI oraz AISI. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli VIII.

Tabela VIII. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy badanymi grupami.

Wskaźnik		Grupa badawcza (n=30)	Grupa kontrolna (n=30)	Istotność statystyczna
NLR	Średnia + SD	1,97±0,83	1,83±0,53	p=0,6
	Mediana (Min-Max)	1,9 (0,6 – 4,51)	1,77 (1 – 3,51)	
MLR	Średnia + SD	0,27±0,82	0,28±0,1	p=0,82
	Mediana (Min-Max)	0,27 (0,14 – 0,47)	0,28 (0,14 – 0,64)	
PLR	Średnia + SD	120,56±46,35	130,49±35,63	p=0,28
	Mediana (Min-Max)	120,27 (40,91 – 243,68)	121,69 (82,97 – 198,51)	
dNLR	Średnia + SD	1,41±0,54	1,31±0,34	p=0,54
	Mediana (Min-Max)	1,31 (0,51 – 2,83)	1,27 (0,8 – 2,39)	
SII	Średnia + SD	496,02±334,2	458,16±193,67	p=0,75
	Mediana (Min-Max)	440,13 (119,05 – 1910,437)	408,79 (217,34 – 1085,268)	
SIRI	Średnia + SD	1,13±0,66	1±0,47	p=0,45
	Mediana (Min-Max)	1,13 (0,29 – 3,7)	0,95 (0,32 – 2,49)	
AISII	Średnia + SD	292,12±268,08	254,81±154,73	p=0,54
	Mediana (Min-Max)	255,36 (30,72 – 1566,56)	225,37 (60,86 – 770,54)	
NHR	Średnia + SD	3,16±1,85	2,24±0,93	p=0,02*
	Mediana (Min-Max)	2,7 (0,86 – 8,91)	2,01 (0,77-5,16)	
MHR	Średnia + SD	0,43±0,21	0,34±0,13	p=0,045*
	Mediana (Min-Max)	0,43 (0,13 – 1,2)	0,34 (0,14 – 0,58)	
PHR	Średnia + SD	184±82,57	153±47,26	p=0,12
	Mediana (Min-Max)	161,1 (58,56 – 482,6)	151,17 (74,25 – 293,89)	
LHR	Średnia + SD	1,68±0,8	1,23±0,38	p=0,02*
	Mediana (Min-Max)	1,52 (0,52 – 3,87)	1,21 (0,6 – 2,09)	

NLR - stosunek neutrofili do limfocytów; MLR - stosunek monocytów do limfocytów; PLR - stosunek płytek krwi do limfocytów; dNLR - skorygowany stosunek neutrofili do limfocytów; SII - indeks uogólnionego zapalenia; SIRI - indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie; AISI - zagregowany indeks uogólnionego zapalenia; NHR - stosunek neutrofili do cholesterolu HDL; MHR - stosunek monocytów do cholesterolu HDL; PHR - stosunek płytek krwi do cholesterolu HDL; LHR - stosunek limfocytów do cholesterolu HDL; SD – odchylenie standardowe; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; * - p<0,05

4.3. Ocena korelacji pomiędzy wybranymi markerami zapalnymi a stanem klinicznym pacjenta w epizodzie depresyjnym (Wizyta I) oraz po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego (Wizyta II).

Przeprowadzono analizę korelacyjną wewnątrz grupy badawczej (pacjenci w epizodzie depresyjny) podczas wizyty I, sprawdzając związek poszczególnych markerów zapalnych (NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR) ze stanem klinicznym pacjenta – objawami depresyjnymi (HAMD-17), stanem psychicznym (CGI-S), oceną funkcjonowania (GAF) oraz objawami bezsenności (AIS). Analiza rozkładu zmiennych wykazała, że normalność rozkładu spełniały zmienne NLR, MLR, PLR, dNLR oraz AIS. Do oceny korelacji pomiędzy tymi markerami oraz skalą AIS wykorzystano korelację Pearsona. Dla pozostałych ocen, ze względu na brak rozkładu normalnego zmiennych zastosowano analizę korelacji Spearmana. Po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego wykazano istotną korelację pomiędzy: objawami depresyjnymi ocenianymi na HAMD-17 a NHR ($r=0,83$, $p=0,000$; korelacja bardzo wysoka), MHR ($r=0,61$, $p=0,000$; korelacja wysoka), SIRI ($r=0,51$, $p=0,004$; korelacja wysoka); nasileniem objawów choroby ocenianym na skali CGI-S a MHR ($r=0,52$, $p=0,003$; korelacja wysoka); objawami bezsenności ocenianymi na AIS a NHR ($r=0,59$, $p=0,000$; korelacja wysoka) (Tabela IX).

Tabela IX. Korelacje markerów zapalnych ze stanem klinicznym pacjenta w różnych wymiarach ocenianych za pomocą skal klinicznych (Wizyta I, n=30).

Zmienne		HAMD-17	CGI-S	GAF	AIS
NLR	r	0,42	0,09	0,13	0,25
	p	0,021*	0,618	0,493	0,184
MLR	r	0,02	0,05	0,22	-0,09
	p	0,912	0,809	0,237	0,622
PLR	r	-0,32	-0,19	0,47	-0,24
	p	0,087	0,315	0,008*	0,199
dNLR	r	0,44	0,048	0,10	0,29
	p	0,014*	0,802	0,599	0,124
SII	r	0,17	-0,03	0,30	-0,08
	p	0,379	0,857	0,106	0,657
SIRI	r	0,51	0,23	0,03	0,24
	p	0,004**	0,225	0,884	0,200
AISI	r	0,23	0,13	0,17	0,10
	p	0,136	0,499	0,375	0,610
NHR	r	0,83	0,42	-0,30	0,59
	p	0,000**	0,021*	0,111	0,000**
MHR	r	0,61	0,52	-0,31	0,38
	p	0,000**	0,003**	0,094	0,038*
PHR	r	0,32	0,34	-0,15	0,16
	p	0,081	0,067	0,435	0,395
LHR	r	0,50	0,37	-0,36	0,42
	p	0,005*	0,045*	0,049*	0,020*

HAMD-17 – Skala Hamiltona 17-punktowa; CGI-S – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – severity; GAF – Globalna ocena funkcjonowania; AIS – Ateńska skala bezsenności; NLR – stosunek neutrofili do limfocytów; MLR – stosunek monocytów do limfocytów; PLR – stosunek płytek krwi do limfocytów; dNLR – skorygowany stosunek neutrofili do limfocytów; SII – indeks uogólnionego zapalenia; SIRI – indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie; AISI – zagregowany indeks uogólnionego zapalenia; NHR – stosunek neutrofili do cholesterolu HDL; MHR – stosunek neutrofili do cholesterolu HDL; PHR – stosunek płytek krwi do cholesterolu HDL; LHR – stosunek limfocytów do cholesterolu HDL; r – współczynnik korelacji; p – wartość istotności statystycznej; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,0045$

Następnie przeprowadzono analizę korelacyjną wewnątrz grupy badawczej po 8 tygodniach od modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego, sprawdzając związek poszczególnych markerów zapalnych ze stanem klinicznym pacjenta na wizycie II. W analizie uwzględniono 21 osób, które stawiły się na II wizycie. Rozkład normalny stwierdzono dla zmiennych NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, MHR, PHR LHR, AIS. Nie zaobserwowano go dla NHR, HAMD-17, CGI-I, GAF. Do oceny korelacji pomiędzy zmiennymi, które wykazywały rozkład normalny wykorzystano korelację Pearsona. Do oceny korelacji pomiędzy zmiennymi, które nie wykazywały rozkładu normalnego wykorzystano korelację Spearmana. Po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego wykazano istotną korelację pomiędzy objawami depresyjnymi ocenianymi na HAMD-17 a NHR ($r=0,63$, $p=0,002$; korelacja wysoka) (Tabela X).

Tabela X. Korelacje markerów zapalnych ze stanem klinicznym pacjenta w różnych wymiarach ocenianych za pomocą skal klinicznych (Wizyta II, n=21).

Zmienne		HAMD-17	CGI-I	GAF	AIS
NLR	r	0,35	-0,002	0,06	0,10
	p	0,116	0,993	0,792	0,138
MLR	r	0,05	0,01	0,18	0,004
	p	0,83	0,958	0,428	0,768
PLR	r	-0,33	-0,33	0,44	0,12
	p	0,143	0,139	0,044	0,126
dNLR	r	0,40	0,06	-0,12	0,11
	p	0,069	0,72	0,60	0,146
SII	r	0,44	-0,02	-0,07	0,10
	p	0,044*	0,93	0,752	0,17
SIRI	r	0,52	0,12	0,02	0,01
	p	0,017*	0,59	0,918	0,701
AISI	r	0,56	0,13	-0,11	0,03
	p	0,008*	0,562	0,633	0,489
NHR	r	0,63	0,09	-0,15	0,08
	p	0,002**	0,702	0,526	0,735
MHR	r	0,56	0,04	-0,09	0,04
	p	0,008*	0,872	0,685	0,381
PHR	r	0,40	-0,09	-0,06	0,01
	p	0,076	0,693	0,805	0,743
LHR	r	0,55	0,08	-0,21	0,06
	p	0,009*	0,724	0,359	0,303

HAMD-17 – Skala Hamiltona 17-punktowa; CGI-I – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – improvement; GAF – Globalna ocena funkcjonowania; AIS – Ateńska skala bezsenności; NLR – stosunek neutrofili do limfocytów; MLR – stosunek monocytów do limfocytów; PLR – stosunek płytek krwi do limfocytów; dNLR – skorygowany stosunek neutrofili do limfocytów; SII – indeks uogólnionego zapalenia; SIRI – indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie; AISI – zagregowany indeks uogólnionego zapalenia; NHR – stosunek neutrofili do cholesterolu HDL; MHR – stosunek monocytów do cholesterolu HDL; PHR – stosunek płytek krwi do cholesterolu HDL; LHR – stosunek limfocytów do cholesterolu HDL; r – współczynnik korelacji; p – wartość istotności statystycznej; * - p<0,05; ** - p<0,0045

4.4. Ocena zmiany wartości markerów zapalnych u pacjentów w epizodzie depresyjnym (Wizyta I) po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego (Wizyta II).

W analizie uwzględniono 21 osób z grupy badawczej, które przebyły zarówno wizytę I, jak i wizytę II. Rozkład normalny stwierdzono dla markerów NLR, MLR, PLR, dNLR, MHR, LHR na wizycie I oraz NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, MHR, PHR LHR na wizycie II. Nie zaobserwowano rozkładu normalnego dla zmiennych SII, SIRI, AISI, NHR, PHR na wizycie I oraz NHR na wizycie II. Dla zmiennych w których obserwowano rozkład normalny dla obu wizyt zastosowano test T dla prób zależnych (NLR, MLR, PLR, dNLR, MHR, LHR). Jeśli rozkład zmiennej różnił się od normalnego użyto testu Wilcoxona (SII, SIRI, AISI, NHR, PHR). Dla wartości żadnego z badanych markerów zapalnych nie zaobserwowano istotnie statystycznej zmiany pomiędzy wizytą I oraz wizytą II (Tabela XI).

Tabela XI. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy wizytami w grupie badawczej.

Wskaźnik		Wizyta I (n=21)	Wizyta II (n=21)	Istotność statystyczna
NLR	Średnia + SD	2,24±0,81	2,12±0,5	p=0,49
	Mediana (Min-Max)	2,15 (1,24-4,51)	2,15 (1,3 – 3,35)	
MLR	Średnia + SD	0,3±0,07	0,3±0,08	p=0,93
	Mediana (Min-Max)	0,29 (0,2-0,47)	0,28 (0,19 – 0,49)	
PLR	Średnia + SD	138,7±42,5	145,6±27,17	p=0,38
	Mediana (Min-Max)	130,32 (65,82 – 243,68)	151,72 (88,26 – 210,49)	
dNLR	Średnia + SD	1,58±0,52	1,5±0,36	p=0,47
	Mediana (Min-Max)	1,47 (0,86 – 2,83)	1,46 (1 – 2,33)	
SII	Średnia + SD	595,98±350,47	602,65±197,51	p=0,54
	Mediana (Min-Max)	489,19 (218,13 – 1910,44)	546,17 (330,31 – 1022,65)	
SIRI	Średnia + SD	1,29±0,67	1,24±0,46	p=0,93
	Mediana (Min-Max)	1,19 (0,39 – 3,7)	1,12 (0,5 – 2,43)	
AISI	Średnia + SD	353,1±296,32	353,1±147,39	p=0,31
	Mediana (Min-Max)	286,06 (63,26 – 1566,56)	300,64 (122,21 – 595,32)	
NHR	Średnia + SD	3,18±1,89	3±1,58	p=0,2
	Mediana (Min-Max)	2,52 (1,05 – 8,91)	2,56 (1,15 – 7,58)	
MHR	Średnia + SD	0,4±0,15	0,4±0,14	p=0,78
	Mediana (Min-Max)	0,4 (0,19 – 0,72)	0,38 (0,19 – 0,67)	
PHR	Średnia + SD	189,01±91,74	198,68±78,27	p=0,52
	Mediana (Min-Max)	158,36 (97,62 – 482,6)	186,19 (88,69 – 368,57)	
LHR	Średnia + SD	1,4±0,52	1,4±0,55	p=0,99
	Mediana (Min-Max)	1,3 (0,52 – 2,54)	1,55 (0,56 – 2,26)	

NLR – stosunek neutrofili do limfocytów; MLR – stosunek monocytów do limfocytów; PLR – stosunek płytek krwi do limfocytów; dNLR – skorygowany stosunek neutrofili do limfocytów; SII – indeks uogólnionego zapalenia; SIRI – indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie; AISI – zagregowany indeks uogólnionego zapalenia; NHR – stosunek neutrofili do cholesterolu HDL; MHR – stosunek monocytów do cholesterolu HDL; PHR – stosunek płytek krwi do cholesterolu HDL; LHR – stosunek limfocytów do cholesterolu HDL; SD – odchylenie standardowe; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna

4.5. Ocena korelacji pomiędzy zmianą wartości markerów zapalnych oraz zmianą stanu klinicznego pacjenta w czasie 8 tygodni od włączenia/modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego.

Początkowo oceniono zmianę stanu klinicznego pacjentów po 8 tygodniach od modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego. W analizie uwzględniono 21 osób, które przebyły zarówno wizytę I, jak i wizytę II. Rozkład normalny stwierdzono dla zmiennej AIS podczas wizyty I oraz II. Dla pozostałych zmiennych (HAMD-17, CGI, GAF) w niniejszej grupie nie obserwowano rozkładu normalnego w czasie pomiarów zarówno na wizycie I, jak i II. Dla zmiennych nie wykazujących rozkładu normalnego zastosowano test Wilcoxon, zaś dla zmiennej z rozkładem normalnym zastosowano test T dla prób zależnych. Wyniki przedstawia Tabela XII.

Tabela XII. Porównanie wartości skal klinicznych pomiędzy wizytami w grupie badawczej.

Skala kliniczna		Wizyta I (n=21)	Wizyta II (n=21)	Istotność statystyczna
HAMD-17	Średnia + SD	16,95±5,83	10,38±4,43	p<0,000*
	Mediana (Min-Max)	17 (10-31)	9 (5-19)	
CGI*	Średnia + SD	3,67±0,91	3,24±0,99	p=0,2
	Mediana (Min-Max)	3 (2-5)	3 (2-5)	
GAF	Średnia + SD	58,33±9,13	68,81±9,13	p=0,003*
	Mediana (Min-Max)	55 (45-75)	65 (45-85)	
AIS	Średnia + SD	11,86±2,46	10,0±3,49	p=0,03*
	Mediana (Min-Max)	12 (8-17)	10 (4-15)	

HAMD-17 – Skala Hamiltona 17-punktowa; CGI – Skala ogólnego wrażenia klinicznego; GAF – Globalna ocena funkcjonowania; AIS – Ateńska skala bezsenności; SD – odchylenie standardowe; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; * - p<0,05;

* wykorzystano CGI-S na wizycie I oraz CGI-I na wizycie II

Następnie oceniono korelację pomiędzy zmianą wartości markerów zapalnych oraz zmianą stanu klinicznego pacjenta w czasie 8 tygodni od włączenia/modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego. W analizie uwzględniono 21 osób, które przebyły zarówno wizytę I, jak i wizytę II. Do oceny normalności rozkładów wykorzystano test Shapiro-Wilka. Rozkład normalny stwierdzono dla zmiennych: HAMDr, GAFr, AISr, NLRr, MLRr, PLRr, dNLRr, SIRIr, PHRr, LHRr. Nie zaobserwowano rozkładu normalnego w przypadku zmiennych CGIr, SIr, AISr, NHRr, MHRr. Do oceny korelacji pomiędzy zmiennymi wykazującymi rozkład normalny zastosowano test korelacji

Pearsona. Do oceny korelacji pomiędzy zmiennymi nie wykazującymi rozkładu normalnego zastosowano test korelacji Spearmana. Po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego, jedynie zmiana wartości NHR pomiędzy dwiema wizytami wykazała istotną korelację ze zmianą punktową uzyskana pomiędzy dwiema wizytami na skalach HAMD-17 i CGI ($r=0,76$, $p<0,000$ oraz $r=0,73$, $p<0,000$; korelacje bardzo wysokie) (Tabela XIII).

Tabela XIII. Korelacje zmiany wartości markerów zapalnych ze zmianą stanu klinicznego pacjenta pomiędzy wizytą I i wizytą II (n=21).

Zmienne		HAMD-17r	CGIr	GAFr	AISr
NLRr	r	0,50	0,20	-0,16	0,19
	p	0,02*	0,381	0,492	0,409
MLRr	r	0,33	0,07	0,09	0,10
	p	0,149	0,748	0,686	0,657
PLRr	r	0,30	-0,14	-0,15	0,06
	p	0,181	0,543	0,529	0,787
dNLRr	r	0,54	0,23	-0,23	0,20
	p	0,012*	0,317	0,31	0,379
SIr	r	0,49	0,33	-0,25	0,04
	p	0,024*	0,147	0,278	0,866
SIRIr	r	0,45	0,24	-0,08	0,19
	p	0,041*	0,286	0,725	0,415
AISIr	r	0,42	0,30	-0,09	-0,05
	p	0,056	0,193	0,684	0,842
NHRr	r	0,76	0,73	-0,44	0,40
	p	<0,000**	<0,000**	0,045*	0,068
MHRr	r	0,57	0,59	-0,33	0,32
	p	0,007*	0,005*	0,141	0,157
PHRr	r	0,55	0,58	-0,55	0,24
	p	0,01*	0,006*	0,009*	0,292
LHRr	r	0,21	0,56	-0,47	0,15
	p	0,369	0,008*	0,033*	0,51

HAMD-17r – Skala Hamiltona 17-punktowa – różnica wartości pomiędzy wizytami; CGI – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – różnica wartości pomiędzy wizytami; GAF – Globalna ocena funkcjonowania – różnica wartości pomiędzy wizytami; AIS – Ateńska skala bezsenności – różnica wartości pomiędzy wizytami; NLRr – stosunek neutrofili do limfocytów – różnica wartości pomiędzy wizytami; MLRr – stosunek monocytów do limfocytów – różnica wartości pomiędzy wizytami; PLRr – stosunek płytek krwi do limfocytów – różnica wartości pomiędzy wizytami; dNLRr – skorygowany stosunek neutrofili do limfocytów – różnica wartości pomiędzy wizytami; SIr – indeks uogólnionego zapalenia – różnica wartości pomiędzy wizytami; SIRIr – indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie – różnica wartości pomiędzy wizytami; AISIr – zagregowany indeks uogólnionego zapalenia – różnica wartości pomiędzy wizytami; NHRr – stosunek neutrofili do cholesterolu HDL – różnica wartości pomiędzy wizytami; MHRr – stosunek monocytów do cholesterolu HDL – różnica wartości pomiędzy wizytami; PHRr – stosunek

platek krwi do cholesterolu HDL – różnica wartości pomiędzy wizytami; LHRr – stosunek limfocytów do cholesterolu HDL – różnica wartości pomiędzy wizytami; SD – odchylenie standardowe; r – współczynnik korelacji; p – wartość istotności statystycznej; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,0045$

4.6. Porównanie wybranych markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki z grup SSRI i SNRI a pacjentami stosującymi inną farmakoterapię w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia.

W badaniu założono porównanie markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi różną farmakoterapię. Ze względu na liczebność grup oraz duże zróżnicowanie w stosowanych przez pacjentów lekach, porównano pacjentów stosujących leki z grupy SSRI z resztą badanych oraz leki z grup SSRI + SNRI z resztą badanych.

W analizie uwzględniono 30 osób, których dane dotyczące leczenia farmakologicznego oraz wartości markerów zapalne zostały zebrane na I wizycie. W pierwszym porównaniu podzielono pacjentów na osoby przyjmujące SSRI oraz inną farmakoterapię (Tabela XIV). Stwierdzono rozkład normalny dla markerów NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, MHR, PHR, LHR w grupie pacjentów przyjmujących SSRI oraz dla markerów MLR, dNLR w grupie pacjentów stosujących inną farmakoterapię. Dla zmiennych w których obserwowano rozkład normalny dla obu grup wykorzystano T-test dla prób niezależnych (MLR, dNLR). Jeśli rozkład zmiennej różnił się od normalnego użyto testu U-Manna-Whitneya (NLR, PLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR). Nie zaobserwowano istotnie statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie żadnego z badanych markerów zapalnych (Tabela XIV).

Tabela XIV. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki z grupy SSRI oraz inną farmakoterapię na wizycie I.

Wskaźnik		SSRI (n=13)	Inna farmakoterapia (n=17)	Istotność statystyczna
NLR	Średnia + SD	1,91±0,85	2,02±0,83	p=0,74
	Mediana (Min-Max)	1,82 (0,60-3,51)	1,92 (0,94-4,51)	
MLR	Średnia + SD	0,27±0,07	0,27±0,09	p=0,87
	Mediana (Min-Max)	0,26 (0,15-0,41)	0,28 (0,14-0,47)	
PLR	Średnia + SD	132,99±43,66	111,08±47,36	p=0,08
	Mediana (Min-Max)	130,32 (40,91-204,35)	99,12 (51,03-243,68)	
dNLR	Średnia + SD	1,36±0,61	1,45±0,50	p=0,67
	Mediana (Min-Max)	1,24 (0,51-2,53)	1,44 (0,74-2,83)	
SII	Średnia + SD	513,02±259,32	483,02±389,35	p=0,28
	Mediana (Min-Max)	477,76 (119,05-1095,85)	391,34 (133,58-1910,44)	
SIRI	Średnia + SD	1,04±0,48	1,20±0,78	p=0,62
	Mediana (Min-Max)	1,07 (0,39-1,77)	1,17 (0,29-3,70)	
AISI	Średnia + SD	283,61±148,64	298,63±337,03	p=0,34
	Mediana (Min-Max)	299,31 (63,26-499,88)	254,88 (30,72-1566,56)	
NHR	Średnia + SD	3,10±2,07	3,20±1,73	p=0,74
	Mediana (Min-Max)	2,45 (1,05-8,91)	2,88 (0,86-7,43)	
MHR	Średnia + SD	0,42±0,13	0,44±0,25	p=0,87
	Mediana (Min-Max)	0,43 (0,21-0,60)	0,42 (0,13-1,20)	
PHR	Średnia + SD	206,37±95,73	166,89±69,04	p=0,21
	Mediana (Min-Max)	206,48 (106,91-482,60)	158,07 (58,56-372,64)	
LHR	Średnia + SD	1,69±0,74	1,68±0,87	p=0,83
	Mediana (Min-Max)	1,50 (0,52-3,02)	1,53 (0,68-3,87)	

SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; NLR – stosunek neutrofili do limfocytów; MLR – stosunek monocytów do limfocytów; PLR – stosunek płytek krwi do limfocytów; dNLR – skorygowany stosunek neutrofili do limfocytów; SII – indeks uogólnionego zapalenia; SIRI – indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie; AISI – zagregowany indeks uogólnionego zapalenia; NHR – stosunek neutrofili do cholesterolu HDL; MHR – stosunek monocytów do cholesterolu HDL; PHR – stosunek płytek krwi do cholesterolu HDL; LHR – stosunek limfocytów do cholesterolu HDL; SD – odchylenie standardowe; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna

W drugim porównaniu podzielono pacjentów na osoby przyjmujące SSRI+SNRI oraz inną farmakoterapię (Tabela XV). Stwierdzono rozkład normalny dla markerów NLR, MLR, PLR, dNLR, MHR, LHR w grupie pacjentów przyjmujących SSRI+SNRI oraz dla markerów NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, PHR, LHR w grupie pacjentów stosujących inną farmakoterapię. Dla zmiennych w których obserwowano rozkład normalny dla obu grup wykorzystano T-test dla prób niezależnych (NLR, MLR, PLR, dNLR, LHR). Jeśli rozkład zmiennej różnił się od normalnego użyto testu U-Manna-Whitneya (SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR). Po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami. Zaobserwowano trend w kierunku istotności dla markerów PLR, SII oraz AISI – były one podwyższone w grupie pacjentów stosujących leki z grup SSRI i SNRI w porównaniu z osobami stosującymi leki z innych grup (Tabela XV).

Tabela XV. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki z grupy SSRI i SNRI oraz inną farmakoterapię na wizycie I.

Wskaźnik		SSRI + SNRI (n=19)	Inna farmakoterapia (n=11)	Istotność statystyczna
NLR	Średnia + SD	2,13±0,95	1,70±0,46	p=0,17
	Mediana (Min-Max)	2,00 (0,60-4,51)	1,71 (0,94-2,46)	
MLR	Średnia + SD	0,29±0,08	0,24±0,08	p=0,16
	Mediana (Min-Max)	0,29 (0,15-0,47)	0,22 (0,14-0,40)	
PLR	Średnia + SD	134,50±49,39	96,53±28,89	p=0,03*
	Mediana (Min-Max)	130,10 (40,91-243,68)	86,18 (51,03-136,16)	
dNLR	Średnia + SD	1,50±0,63	1,25±0,30	p=0,23
	Mediana (Min-Max)	1,44 (0,51-2,83)	1,28 (0,74-1,73)	
SII	Średnia + SD	580,77±388,30	349,64±123,61	P=0,02*
	Mediana (Min-Max)	489,19 (119,05-1910,44)	339,04 (133,58-593,65)	
SIRI	Średnia + SD	1,25±0,75	0,91±0,42	p=0,20
	Mediana (Min-Max)	1,19 (0,39-3,70)	0,73 (0,29-1,73)	
AISI	Średnia + SD	352,08±319,09	188,55±80,72	p=0,02*
	Mediana (Min-Max)	299,31 (63,26-1566,56)	185,53 (30,72-296,82)	
NHR	Średnia + SD	3,23±1,98	3,04±1,69	p=1,00
	Mediana (Min-Max)	2,45 (1,05-8,91)	2,88 (0,86-7,43)	
MHR	Średnia + SD	0,43±0,15	0,45±0,29	p=0,76
	Mediana (Min-Max)	0,43 (0,19-0,72)	0,40 (0,13-1,20)	
PHR	Średnia + SD	197,86±94,83	160,06±50,88	p=0,52
	Mediana (Min-Max)	175,50 (97,62-482,60)	158,36 (58,56-244,56)	
LHR	Średnia + SD	1,58±0,66	1,87±1,01	p=0,33
	Mediana (Min-Max)	1,52 (0,52-3,02)	1,68 (0,68-3,87)	

SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; NLR – stosunek neutrofilii do limfocytów; MLR – stosunek monocytów do limfocytów; PLR – stosunek płytek krwi do limfocytów; dNLR – skorygowany stosunek neutrofilii do limfocytów; SII – indeks uogólnionego zapalenia; SIRI – indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie; AISI – zagregowany indeks uogólnionego zapalenia; NHR – stosunek neutrofilii do cholesterolu HDL; MHR – stosunek monocytów do cholesterolu HDL; PHR – stosunek płytek krwi do cholesterolu HDL; LHR – stosunek limfocytów do cholesterolu HDL; SD – odchylenie standardowe; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; * - p<0,05

W kolejnej analizie uwzględniono 21 osób, których dane dotyczące leczenia farmakologicznego oraz wartości markerów zapalnych zostały zebrane na II wizycie. W pierwszym porównaniu podzielono pacjentów na osoby przyjmujące SSRI oraz inną farmakoterapię (Tabela XVI). Stwierdzono rozkład normalny dla markerów NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR w grupie pacjentów przyjmujących SSRI oraz dla markerów NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR w grupie pacjentów stosujących inną farmakoterapię. Dla zmiennych w których obserwowano rozkład normalny dla obu grup wykorzystano T-test dla prób niezależnych (NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR). Jeśli rozkład zmiennej różnił się od normalnego użyto testu U-Manna-Whitneya (LHR). Nie zaobserwowano istotnie statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie żadnego z badanych markerów zapalnych (Tabela XVI).

Tabela XVI. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki z grupy SSRI oraz inną farmakoterapię na wizycie II.

Wskaźnik		SSRI (n=11)	Inna farmakoterapia (n=10)	Istotność statystyczna
NLR	Średnia + SD	2,08±0,60	2,16±0,40	p=0,72
	Mediana (Min-Max)	2,04 (1,36-3,35)	2,22 (1,30-2,65)	
MLR	Średnia + SD	0,30±0,09	0,30±0,07	p=0,10
	Mediana (Min-Max)	0,29 (0,19-0,49)	0,28 (0,23-0,43)	
PLR	Średnia + SD	147,57±31,93	143,43±22,29	p=0,74
	Mediana (Min-Max)	154,15 (88,26-210,49)	149,42 (96,84-170,71)	
dNLR	Średnia + SD	1,45±0,40	1,55±0,32	p=0,53
	Mediana (Min-Max)	1,31 (1,05-2,33)	1,52 (1,00-2,01)	
SII	Średnia + SD	584,94±204,10	622,14±198,99	p=0,68
	Mediana (Min-Max)	504,00 (330,31-1022,65)	572,69 (373,24-948,59)	
SIRI	Średnia + SD	1,18±0,47	1,29±0,47	p=0,59
	Mediana (Min-Max)	1,10 (0,50-2,02)	1,24 (0,76-2,43)	
AISI	Średnia + SD	333,01±141,23	375,18±158,36	p=0,53
	Mediana (Min-Max)	286,80 (122,21-562,46)	352,27 (164,23-595,32)	
NHR	Średnia + SD	3,24±1,91	2,73±1,17	p=0,48
	Mediana (Min-Max)	2,56 (1,15-7,58)	2,56 (1,35-4,71)	
MHR	Średnia + SD	0,42±0,14	0,37±0,15	p=0,50
	Mediana (Min-Max)	0,40 (0,19-0,67)	0,33 (0,19-0,67)	
PHR	Średnia + SD	215,29±81,67	180,41±74,12	p=0,32
	Mediana (Min-Max)	203,44 (88,68-368,57)	153,56 (97,09-327,89)	
LHR	Średnia + SD	1,50±0,55	1,29±0,56	p=0,42
	Mediana (Min-Max)	1,68 (0,56-2,26)	1,01 (0,67-2,05)	

SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; NLR – stosunek neutrofili do limfocytów; MLR – stosunek monocytów do limfocytów; PLR – stosunek płytek krwi do limfocytów; dNLR – skorygowany stosunek neutrofili do limfocytów; SII – indeks uogólnionego zapalenia; SIRI – indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie; AISI – zagregowany indeks uogólnionego zapalenia; NHR – stosunek neutrofili do cholesterolu HDL; MHR – stosunek monocytów do cholesterolu HDL; PHR – stosunek płytek krwi do cholesterolu HDL; LHR – stosunek limfocytów do cholesterolu HDL; SD – odchylenie standardowe; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna

W drugim porównaniu podzielono pacjentów na osoby przyjmujące SSRI+SNRI oraz inną farmakoterapię (Tabela XVII). Stwierdzono rozkład normalny dla markerów NLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR w grupie pacjentów przyjmujących SSRI+SNRI oraz dla markerów NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR w grupie pacjentów stosujących inną farmakoterapię. Dla zmiennych w których obserwowano rozkład normalny dla obu grup wykorzystano T-test dla prób niezależnych (NLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR). Jeśli rozkład zmiennej różnił się od normalnego użyto testu U-Manna-Whitneya (MLR, LHR). Po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami. Zaobserwowano trend w kierunku istotności dla PHR – był on podwyższony w grupie pacjentów stosujących leki z grup SSRI i SNRI w porównaniu z osobami stosującymi leki z innych grup (Tabela XVII).

Tabela XVII. Porównanie wartości markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki z grupy SSRI i SNRI oraz inną farmakoterapię na wizycie II.

Wskaźnik		SSRI + SNRI (n=16)	Inna farmakoterapia (n=5)	Istotność statystyczna
NLR	Średnia + SD	2,06±0,55	2,30±0,26	p=0,95
	Mediana (Min-Max)	2,09 (1,30-3,35)	2,23 (2,02-2,65)	
MLR	Średnia + SD	0,28±0,08	0,34±0,07	p=0,11
	Mediana (Min-Max)	0,26 (0,19-0,49)	0,34 (0,28-0,43)	
PLR	Średnia + SD	146,15±27,83	143,83±27,93	p=0,87
	Mediana (Min-Max)	150,64 (88,26-210,49)	151,72 (96,84-170,71)	
dNLR	Średnia + SD	1,47±0,39	1,60±0,28	p=0,50
	Mediana (Min-Max)	1,43 (1,00-2,33)	1,46 (1,34-2,01)	
SII	Średnia + SD	615,99±210,50	559,99±160,95	p=0,59
	Mediana (Min-Max)	537,95 (330,31-1022,65)	546,17 (373,24-804,98)	
SIRI	Średnia + SD	1,19±0,41	1,38±0,63	p=0,43
	Mediana (Min-Max)	1,11 (0,50-2,02)	1,18 (0,91-2,43)	
AISI	Średnia + SD	357,29±143,17	339,65±177,37	p=0,82
	Mediana (Min-Max)	317,75 (122,21-565,82)	281,63 (164,23-595,32)	
NHR	Średnia + SD	3,21±1,72	2,32±0,85	p=0,29
	Mediana (Min-Max)	2,59 (1,15-7,58)	2,51 (1,35-3,46)	
MHR	Średnia + SD	0,41±0,13	0,35±0,18	p=0,44
	Mediana (Min-Max)	0,41 (0,19-0,67)	0,29 (0,19-0,67)	
PHR	Średnia + SD	217,80±79,45	138,14±30,78	P=0,04*
	Mediana (Min-Max)	204,74 (88,69-368,57)	150,38 (97,09-171,15)	
LHR	Średnia + SD	1,52±0,55	1,00±0,34	p=0,05
	Mediana (Min-Max)	1,68 (0,56-2,26)	1,00 (0,67-1,55)	

SSRI - selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; SNRI - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; NLR - stosunek neutrofilii do limfocytów; MLR - stosunek monocytów do limfocytów; PLR - stosunek płytek krwi do limfocytów; dNLR - skorygowany stosunek neutrofilii do limfocytów; SII - indeks uogólnionego zapalenia; SIRI - indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie; AISI - zagregowany indeks uogólnionego zapalenia; NHR - stosunek neutrofilii do cholesterolu HDL; MHR - stosunek monocytów do cholesterolu HDL; PHR - stosunek płytek krwi do cholesterolu HDL; LHR - stosunek limfocytów do cholesterolu HDL; SD – odchylenie standardowe; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; * - p<0,05

5. Dyskusja

Zasadniczym celem badania było porównanie wybranych markerów zapalnych w krwi obwodowej pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem depresji i osobami zdrowymi. Porównanie miało charakter analizy eksploracyjnej. Przeprowadzone badanie pozwoliło na osiągnięcie założonego celu głównego badania oraz celów szczegółowych i zweryfikowanie wszystkich postawionych hipotez badawczych.

5.1. Omówienie hipotez badawczych

Liczne badania potwierdziły istotną rolę procesów zapalnych w patogenezie oraz rozwoju depresji, co przyczyniło się do intensyfikacji poszukiwań nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych dla pacjentów dotkniętych tym schorzeniem. W niniejszym badaniu eksploracyjnym dokonano oceny nowych markerów zapalnych obliczanych na podstawie elementów morfotycznych krwi oraz poziomu HDL. Wskaźniki te mogą cechować się mniejszą podatnością na zmienność indywidualną oraz wpływ czynników środowiskowych. Ze względu na możliwość ich wyliczenia na podstawie rutynowych, powszechnie dostępnych badań laboratoryjnych, mogą one stanowić potencjalnie użyteczne i szeroko dostępne narzędzie wspierające proces diagnostyczno-terapeutyczny. W dotychczasowych badaniach oceniano markery, takie jak NLR, MLR oraz PLR, jednak ich interpretacja pozostaje ograniczona ze względu na dominację retrospektywnych oraz przekrojowych modeli badawczych. Znacznie mniej danych dostępnych jest na temat wskaźników, takich jak dNLR, SII, SIRI, czy AISI oraz markerów NHR, MHR, PHR czy LHR. Szczegółowa analiza uzyskanych wyników została przeprowadzona w odniesieniu do aktualnego stanu wiedzy oraz postawionych hipotez badawczych.

5.1.1. Hipoteza 1: Wartości markerów zapalnych są wyższe u pacjentów z epizodem depresyjnym w porównaniu z osobami zdrowymi.

Porównując poziomy badanych markerów zapalnych pomiędzy pacjentami z epizodem depresyjnym oraz osobami zdrowymi, po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego, nie wykazano istotnie statystycznie różnic pomiędzy grupami. Porównanie dla markerów NHR, MHR oraz LHR wykazały jednak trend w kierunku istotności ($p < 0,05$) osiągając wyższe wartości u pacjentów z epizodem depresyjnym. Nie wykazano istotnej różnicy dla markerów NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI oraz AISI ($p > 0,05$). Żaden z badanych markerów nie był wyższy w grupie kontrolnej względem

grupy badawczej. Nie można zatem przyjąć hipotezy, że pacjenci z depresją mają wyższe wartości badanych markerów zapalnych. Należy jednak zaznaczyć obserwowany trend w kierunku istotności dla markerów NHR, MHR oraz LHR. Biorąc pod uwagę eksploracyjny charakter analiz, ograniczoną próbę badawczą oraz dużą ilość badanych markerów mogą one stać się dalszym celem badawczym w depresji.

Niniejsze badanie było innowacyjne pod kątem oceny markerów wykorzystujących stosunek neutrofilów, monocytów, limfocytów oraz płytek krwi do poziomu HDL, porównując jako jedną z pierwszych tę grupę markerów zapalnych w warunkach klinicznych w sposób prospektywny, uwzględniając ocenę stanu klinicznego. W 2024 roku przeprowadzono duże, retrospektywne badanie przekrojowe wykorzystujące dane kliniczne pacjentów z dwóch chińskich szpitali hospitalizowanych w latach 2015-2021. Przeanalizowano dane dla 6 297 pacjentów z rozpoznaniem depresji jednobiegunowej, 1 828 pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz 7 630 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Wykazano, że pacjenci cierpiący na depresję jednobiegunową mieli istotnie wyższy poziom MHR względem osób zdrowych. Pacjenci, którzy prezentowali objawy psychiatryczne w przebiegu depresji jednobiegunowej charakteryzowali się wyższymi wartościami NHR, LHR oraz MHR względem pacjentów bez objawów psychiatrycznych. W badaniu wykazano również odmienny wzorzec markerów zapalnych pomiędzy depresją jednobiegunową oraz dwubiegunową - pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową wykazywali wyższe wartości NHR, MHR oraz LHR (272). Wykorzystując dane kliniczne, przeprowadzono również retrospektywną ocenę danych dla MHR wśród pacjentów jednego z tureckich szpitali. Porównując dane dostępne dla 120 pacjentów z postawionym rozpoznaniem MDD oraz 124 zdrowe osoby wykazano, że MHR był istotnie wyższy w grupie pacjentów z depresją (277). Wykazano również, że podwyższony marker MHR był niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju depresji poudarowej 3 miesiące od wystąpienia udaru (278).

W kontekście tej grupy markerów (NHR, MHR, LHR oraz PHR) oraz ich związku z depresją przeprowadzono w latach 2024-2025 kilka dużych badań epidemiologicznych w populacji ogólnej. W jednym z badań przekrojowych wykorzystano bazę NHANES, wyszczególniając z niej dorosłych amerykańców, dla których dostępne były dane dotyczące NHR oraz objawów depresji ocenianych z wykorzystaniem skali PHQ-9 (33 871 uczestników badania). Wykorzystując modele regresji logistycznej wykazano, że podwyższony poziom NHR był związany z większym ryzykiem depresji, ocenionym jako

10 lub więcej punktów w skali PHQ-9. Po podziale pacjentów na tercyle, względem wartości NHR, osoby znajdujące się w górnym tercylu miały 18% większe ryzyko wystąpienia objawów depresji względem osób znajdujących się w dolnym tercylu (273). Podobne doniesienia dotyczą badań epidemiologicznych z wykorzystaniem bazy NHANES, w których oceniano marker PHR. W dwóch takich badaniach obejmujących częściowo pokrywające się populacje wykazano, że PHR był istotnie związany z objawami depresji ($\text{PHQ} \geq 10$ punktów). W badaniu Ni i wsp. (283) obejmującym 28 098 uczestników, obserwowano, że wraz ze przynależnością do wyższego kwartyłu ustalonego na podstawie wartości PHR, rosło występowanie objawów depresyjnych. Pacjenci z najwyższego kwartyłu mieli 53% więcej objawów depresyjnych względem osób z najniższego kwartyłu (283). Podobne wyniki uzyskali Ye i wsp. (284) - analizując dane 21 454 osób wykazali związek pomiędzy PHR i objawami depresyjnymi oraz istotnie wyższe ryzyko depresji w najwyższym kwartyłu, względem najniższego (284). W zbliżonym pod względem metodologii badaniu oceniającym marker LHR, wykorzystującym próbę 4 216 uczestników wykazano, że wyższy poziom LHR związany był z wyższym odsetkiem dorosłych amerykańców zgłaszających objawy depresyjne (289).

Niewielką ilość dostępnych badań naukowych nad markerami NHR, MHR, LHR oraz PHR można tłumaczyć ich stosunkowo niedawnym opracowaniem. Względem istniejącej literatury, wyniki niniejszego badania pozostają częściowo zgodne. W dotychczas prowadzonych badaniach włączających kliniczne populacje pacjentów, w których rozpoznanie depresji oparte było na międzynarodowych klasyfikacjach chorób, wykazano podwyższone wartości MHR wśród chorych cierpiących na depresję. W niniejszym badaniu dla MHR wykazano jedynie trend w kierunku istotności statystycznej ($p=0,045$). Podobnie jak w jednym dotychczas prowadzonym badaniu oceniającym NHR oraz LHR w populacji klinicznej, nasze badanie wykazało, że markery te nie były istotnie wyższe w epizodzie depresyjnym, względem zdrowej kontroli. Wykazaliśmy jednak trend w kierunku istotności dla NHR ($p=0,02$) oraz LHR ($p=0,02$) co, biorąc pod uwagę eksploracyjny charakter badania, może skłaniać do prowadzenia dalszych badań w tym zakresie. Niewykluczone, że istotne w ocenie wartości tych parametrów mogą być również czynniki geograficzne, co zostało dokładniej opisane w kontekście innych markerów – NLR, MLR, PLR (rozwińcie zagadnienia znajduje się w dalszej części tekstu). Badanie które nie wykazało związku różnicy w wartościach NHR i LHR

między pacjentami z depresją a osobami zdrowymi przeprowadzono w populacji chińskiej, co może nie odpowiadać wynikom uzyskanym w populacjach europejskich (272). Zarówno w przytaczanej pracy, jak i niniejszym badaniu nie wykazano, aby PHR różnił się istotnie bądź wykazywał trend w kierunku istotności pomiędzy pacjentami w epizodzie depresyjnym oraz osobami zdrowymi.

W dyskutowanym badaniu nie wykazano, aby NLR, MLR oraz PLR różniły się pomiędzy pacjentami w epizodzie depresyjnym a osobami zdrowymi. W dotychczas przeprowadzonych badaniach w tym temacie otrzymywano sprzeczne wyniki, jednak dwie najnowsze meta-analizy wykazały, że markery te były istotnie wyższe u pacjentów z depresją (223,224). W 2022 roku Cheng i współpracownicy przeprowadzili meta-analizę do której włączyli 18 badań uwzględniając 2 264 pacjentów z depresją oraz 2 415 osób będących zdrową kontrolą (224). Wykazano, że NLR (17 badań) był istotnie wyższy u pacjentów z depresją ($SMD = 0.33$, $95\% CI = 0.15-0.52$, $p < 0.001$). Analiza podgrup wykazała jednak, że różnica ta była istotna jedynie w przypadku badań, których populację stanowiły osoby zamieszkujące teren Chin (6 badań) oraz Turcji (7 badań). Różnica ta nie była istotna dla badań prowadzonych w innych krajach ocenianych łącznie (Hiszpania, Stany Zjednoczone, Niemcy, Polska; $p = 0.564$). Po łącznej analizie 10 dostępnych badań wykazano również podwyższenie PLR w depresji ($SMD = 0.24$, $95\% CI = 0.02-0.46$, $p < 0.05$). Ponownie zaobserwowano różnice zależną od miejsca prowadzenia badań - marker ten był istotnie wyższy u pacjentów z depresją zamieszkujących teren Chin, jednak nie wykazano istotnej różnicy w badaniach prowadzonych w Turcji oraz Hiszpanii. Nie wykazano istotnej różnicy w wartościach MLR (3 badania) pomiędzy osobami chorymi a zdrowymi ($SMD = 0.15$, $95\% CI: -0.26$ to 0.55 , $p = 0.475$). Podobne wyniki uzyskali w swojej meta-analizie Su i wsp (223). Wykazali oni istotnie wyższe wartości NLR u pacjentów z depresją ($SMD = 0.33$, $95\% CI = 0.15-0.15$, $p < 0.001$) porównując ten marker z osobami zdrowymi. Nie wykazali jednak różnicy dla MLR ($SMD = 0.02$, $95\% CI = -0.24-0.28$, $p = 0.892$) oraz PLR ($SMD = 0.13$, $95\% CI = -0.04-0.31$, $p = 0.140$). Podobnie jak w meta-analizie Cheng i wsp. NLR był istotnie wyższy w grupie badawczej, jednak różnica ta była istotna tylko w badaniach uwzględniające populacje pacjentów z Chin oraz Turcji. Ponadto podwyższone wartości NLR były istotne w podgrupie pacjentów, która nie otrzymywała leczenia od dwóch tygodni. Nie wykazano istotności uwzględniając jedynie badania, w których pacjenci otrzymywali farmakoterapię, lub łącząc populacje leczonych i nieleczonych pacjentów.

Dla PLR wykazano istotną różnicę pomiędzy badanymi grupami jedynie uwzględniając populację chińską (223). Różnice w otrzymanych wynikach meta-analiz dla tych markerów zapalnych mogą więc wynikać z geograficznego regionu badanych populacji, modelu badania oraz stosowania leczenia przeciwdepresyjnego.

W odniesieniu do najnowszych metaanaliz, uzyskane wyniki wykazują częściową zbieżność. Zbiorcza analiza dostępnych danych literaturowych nie potwierdziła istotnych różnic w poziomach markerów NLR, MLR i PLR w populacjach innych niż chińska i turecka, co pozostaje zgodne z obserwacjami przedstawionymi w niniejszym badaniu. Analizując jednak pacjentów pod kątem geograficznym ogranicza się próbę pacjentów w poszczególnych podgrupach. Być może więc, dopiero łączna analiza danych w meta-analizie, a przez to zapewnienie odpowiednio dużej grupy badawczej umożliwiła wykrycie istotnych różnic w wartościach markerów zapalnych. Jednak potrzeba tak dużych grup dla wykazania istotności statystycznej może ograniczać użyteczność kliniczną badanych markerów.

Od czasu przeprowadzenia omawianych meta-analiz opublikowano kolejne badania, oceniające NLR, MLR oraz PLR u pacjentów z depresją, jednak ich wyniki nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków zwłaszcza, że większość z nich również nie była prowadzona w populacji europejskiej. W badaniu Ninla-Aesong i wsp. przeprowadzonym w Tajlandi (225), do którego włączono 139 młodych dorosłych z MDD oraz 54 osób stanowiących zdrową kontrolę wykazano, że NLR oraz PLR, były istotnie wyższe w grupie badawczej (225). Podobne wyniki dla NLR uzyskał również Canli i współpracownicy (65 osób z depresją, 62 osoby zdrowe; Turcja) (253). W chińskim badaniu przekrojowym, oceniającym parametry płytkowe u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi wykazano, że pacjenci z rozpoznaną MDD mieli wyższe wartości PLR względem osób zdrowych. W badaniu uwzględniono dużą populację badawczą - włączono 4 801 osób w pierwszym epizodzie depresyjnym, 4 098 z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających oraz 6 847 osób stanowiących zdrową kontrolę (241). Podwyższony PLR zaobserwowano również w innym badaniu przeprowadzonym w Chinach, porównującym 50 nieleczonych dotychczas pacjentów z rozpoznaniem epizodu depresyjnego z grupą kontrolną (59 osób). Nie wykazano różnicy dla NLR oraz MLR pomiędzy grupami (246). Podobnie jak w przytaczanych meta-analizach, w pracach, które powstały po ich opublikowaniu nie wykazano istotnej różnicy dla MLR pomiędzy pacjentami z depresją a zdrową kontrolą (225). Dane z

dużego badania prospektywnego przeprowadzonego z wykorzystaniem analizy UK Biobank (n=161 968), z podgrupą obejmującą 3 786 pacjentów z MDD, wykazały związek między wyższymi wartościami NLR a zwiększonym ryzykiem wystąpienia depresji po niemal 10 latach obserwacji (p=0,002). W badaniu tym nie stwierdzono podobnej zależności dla PLR (226). Choć większość z opublikowanych w ostatnich latach badań wykazało, że markery zapalne, takie jak NLR oraz PLR mogą być podwyższone u pacjentów z depresją, wyniki te pozostają niejednoznaczne i nie pozwalają na wyciąganie wiarygodnych wniosków o znaczeniu klinicznym. Może to wynikać z dużej heterogeniczności metodologicznej, wykorzystanie przede wszystkim retrospektywnego modelu obserwacji oraz braku kontrolowania kluczowych zmiennych. Ponadto istotny wpływ na otrzymane wyniki wydaje się mieć region geograficzny, czy status leczenia przeciwdepresyjnego.

W niniejszym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w poziomach złożonych wskaźników zapalnych, takich jak dNLR, SII, SIRI czy AISI, pomiędzy pacjentami z depresją a osobami zdrowymi. Obszar ten pozostaje relatywnie słabo zbadany, co wynika przede wszystkim z niedawnego opracowania tych parametrów, a dostępne dane empiryczne są niejednoznaczne. W odniesieniu do wskaźnika dNLR, Liu i wsp. (246) nie zaobserwowali istotnych różnic między pacjentami z depresją, którzy dotychczas nie byli leczeni (n=50), a zdrową grupą kontrolną (n=59), co jest zgodne z wynikami niniejszego badania (246). W innym badaniu wykazano, że wartość dNLR była wyższa u pacjentów z depresją poudarową, a dodatkowo – była istotnie związana z ryzykiem jej wystąpienia w trakcie miesięcznej obserwacji (247). W jednym z nielicznych dotychczas przeprowadzonych badań nad SII oraz SIRI zaobserwowano istotnie wyższe wartości tych markerów u pacjentów z depresją (n=139) w porównaniu z grupą kontrolną (n=54) (225). Wyniki te zostały potwierdzone przez Canli i wsp. (253), którzy odnotowali podwyższone wartości SII u pacjentów z depresją (n=65) względem osób zdrowych (n=62) (253). Podobne obserwacje poczynili Zhu i współautorzy (297), którzy – analizując próbę 239 pacjentów z depresją i 241 osób zdrowych – wykazali, że SII było istotnie wyższe u osób z ciężką depresją, a także zaobserwowali trend wzrostowy tego wskaźnika u pacjentów z objawami umiarkowanego nasilenia (297). W badaniu Qiu i współpracowników (261), obejmującym 202 pacjentów z depresją (w tym z pierwszym epizodem) oraz 282 osoby z grupy kontrolnej, odnotowano istotnie wyższe wartości AISI i SIRI w grupie badawczej, natomiast różnice w zakresie SII nie osiągnęły poziomu

istotności statystycznej (261). Z kolei w badaniu przeprowadzonym wśród dotychczas nieleczonych pacjentów, nie wykazano istotnych różnic w wartościach SII i SIRI pomiędzy pacjentami z depresją ($n = 50$) a zdrową grupą kontrolną ($n = 59$) (246). Warto również odnotować wyniki dużego badania prospektywnego przeprowadzonego w ramach UK Biobank ($n = 161\ 968$), w którym wykazano, że wyższe wartości SII były istotnie związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia depresji po niemal 10 latach obserwacji ($p < 0,001$), przy czym analiza obejmowała 3 786 osób z rozpoznaniem MDD (226).

Negatywne wyniki niniejszego badania, tj. brak istotnych różnic w poziomach dNLR, SII, SIRI i AISI między pacjentami z depresją a osobami zdrowymi, są częściowo zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, np. Liu i wsp. (246), którzy jednak do swojego badania włączyli pacjentów dotychczas nieleczonych (246). Z kolei inne przytaczane badania wskazują na podwyższenie tych wskaźników, zwłaszcza w cięższych postaciach depresji lub specyficznych populacjach, takich jak pacjenci z depresją poudarową. Rozbieżności te mogą wynikać z heterogeniczności prób pacjentów włączanych do poszczególnych badań, różnego nasilenia objawów, statusu farmakoterapii czy wpływu czynników zakłócających. Wyniki przytoczonych badań podkreślają potrzebę dalszych, większych analiz w dobrze scharakteryzowanych grupach klinicznych.

5.1.2. Hipoteza 2: Wartości markerów zapalnych korelują ze stanem klinicznym w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia.

Kolejnym celem badania była ocena korelacji pomiędzy markerami zapalnymi a stanem klinicznym pacjenta w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego. Dzięki takiemu podejściu markery zapalne oraz stan kliniczny pacjenta został oceniony dwukrotnie. Po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego, na obu wizytach zaobserwowaliśmy korelację pomiędzy objawami depresyjnymi ocenianymi na HAMD-17 oraz NHR (korelacja bardzo wysoka oraz wysoka) Ponadto na I wizycie wykazano istotną korelację pomiędzy: objawami depresyjnymi ocenianymi na HAMD-17 a MHR (korelacja wysoka), SIRI (korelacja wysoka); nasileniem objawów choroby ocenianym na skali CGI-S a MHR (korelacja wysoka); objawami bezsenności ocenianymi na AIS a NHR (korelacja wysoka). Na tej podstawie można przyjąć hipotezę o korelacji NHR ze stanem klinicznym pacjenta z depresją oraz odrzucić tę hipotezę dla innych markerów zapalnych.

Niniejsze badanie jako pierwsze w sposób kompleksowy oceniło związek złożonych markerów zapalnych ze stanem klinicznym pacjentów z depresją, wykorzystując jednocześnie cztery skale oceny stanu psychicznego: HAMD-17, CGI-S, GAF oraz AIS na dwóch wizytach lekarskich. Dotychczasowe badania analizujące zależność między markerami zapalnymi a nasileniem objawów depresyjnych są nieliczne, często retrospektywne i ograniczone pod względem metodologicznym, często przyjmując przekrojowy model.

Dotychczas żadne badanie nie oceniało związku NHR, PHR oraz LHR ze stanem klinicznym pacjenta. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą przeprowadzono jedno badanie, które analizowało związek MHR z nasileniem objawów depresyjnych ocenianych skalami Hamiltona (13 punktowa skala opracowana na bazie 17 punktowej, zwalidowana w Turcji – miejscu prowadzenia badania) i CGI-S. W badaniu tym, obejmującym 120 pacjentów z MDD, odnotowano istotną dodatnią korelację MHR z wynikami obu skal ($r = 0,505$ i $r = 0,590$; $p = 0,001$) (277). Istnieją prace wskazujące na związek pomiędzy innymi badanymi markerami zapalnymi a nasileniem depresji. W przekrojowym badaniu włączającym 40 pacjentów z diagnozą depresji (ICD-10) wykazano, że NLR istotnie korelował z objawami uzyskanymi na skali Hamiltona (21 pozycji) ($r=0,51$, $p=0,01$) (290). Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu włączającym 256 pacjentów z depresją, gdzie wykazano korelację pomiędzy ciężkością epizodu, który oceniany był z wykorzystaniem skali Hamiltona i NLR (298). Z kolei Paolini i wsp. (2023), badając 124 pacjentów z MDD, wykazali zależną od płci korelację między NLR a zmianą nasilenia objawów depresyjnych (różnica punktowa w HAMD) — ujemną u kobiet i dodatnią u mężczyzn. Efekt ten był częściowo pośredniczony przez objętość hipokampa, mierzoną techniką MRI, a płeć okazała się moderatorem odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne (299). W przeciwieństwie do powyższych wyników, Liu i wsp. (246) nie stwierdzili istotnych korelacji pomiędzy wartościami NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI a wynikami w skali HAMD-17 u nieleczonych wcześniej pacjentów z depresją ($n = 50$). W tym samym badaniu odnotowano jednak dodatnią korelację PLR z wynikami w skali PHQ-9 oraz ujemne korelacje SIRI, NLR i dNLR z objawami lękowymi ocenianymi za pomocą Kwestionariusza lęku uogólnionego (246). Część badań oceniała także nasilenie depresji nie za pomocą skal klinicznych, lecz na podstawie klasyfikacji ICD-10. Arabska i wsp. (293) przeprowadzili analizę obejmującą 465 pacjentów z depresją i 219 osób zdrowych, w której wykazano dodatnią korelację pomiędzy poziomem NLR a nasileniem epizodu

depresyjnego. Ponadto wykazano, że pacjenci w pierwszym epizodzie depresyjnym mieli wyższe wartości NLR niż osoby z nawracającą depresją (293). Podobne wyniki uzyskano w badaniu Zhu i wsp. (297) w którym u pacjentów z ciężką depresją (n=239) zaobserwowano wyższe wartości SII w porównaniu do osób zdrowych (n=241), a także trend wzrostowy SII wraz ze wzrostem nasilenia objawów depresyjnych porównując pacjentów w epizodzie ciężkim z pacjentami w epizodzie umiarkowanym (297).

W kontekście przytaczanej literatury diskutowane badanie dostarcza nowej wiedzy – wysokiej korelacji pomiędzy NHR a wynikiem otrzymanym w skali HAMD-17 podczas podłużnej obserwacji na dwóch wizytach. Zgodnie z dotychczasowymi wynikami (277) zaobserwowano również korelację między MHR a HAMD-17 i CGI-S, jednak była ona istotna jedynie na I wizycie. Brak istotnej różnicy na wizycie II może wynikać z ograniczonej próby (21 pacjentów, którzy stawili się na powtórnej ocenę). Może jednak sugerować, że MHR nie jest markerem, który w sposób adekwatny odzwierciedla zmianę stanu klinicznego pacjenta w przebiegu depresji. Podkreśla to rolę badań podłużnych, które w sposób bardziej rzetelny pozwalają na wykrycie rzeczywistych korelacji pomiędzy markerami a stanem klinicznym u pacjentów z depresją. W niniejszym badaniu wykazano również korelację pomiędzy SIRI a wynikiem uzyskanym w skali HAMD-17, jednak różnica ta była ona istotna jedynie na I wizycie. Nie wykazano istotności na wizycie II, co jest zgodne z przytaczanymi wynikami innych prac (246). Niezbędne są dalsze badania, aby ocenić realny związek SIRI z nasileniem objawów depresyjnych.

W dotychczas prowadzonych badaniach nad wybranymi do tego badania markerami zapalnymi nie oceniano objawów bezsenności u pacjentów z rozpoznanym zaburzeniem depresyjnym z wykorzystaniem dedykowanych do tego skal klinicznych jak AIS. Przeprowadzono jednak badania oceniające związek markerów zapalnych z objawami bezsenności w innych populacjach pacjentów. W badaniu epidemiologicznym wykorzystującym dane z bazy NHANES (n=32 749, populacja ogólna) przeanalizowano objawy depresji i zaburzeń snu z markerami zapalnymi - NLR oraz CRP. Wykazano, że markery zapalne były nieliniowo powiązane z objawami depresyjnymi oraz w niewielkim stopniu mediowały związek pomiędzy zaburzeniami snu a objawami depresyjnymi (300). W badaniu wykorzystującym dane z Tohoku Medical Megabank Project, obejmującym 62 796 uczestników z populacji ogólnej w wieku ≥ 20 lat wykazano, że markery NLR, MLR oraz PLR, były istotnie skorelowane z nasileniem objawów bezsenności ocenianych z wykorzystaniem AIS. Analizy wykorzystujące modele regresji logistycznej

wykazały, że wyższe wartości tych wskaźników wiązały się z wyższymi wynikami AIS również po uwzględnieniu czynników demograficznych i palenia tytoniu (291). W badaniu porównującym markery zapalne pomiędzy 42 pacjentami z przewlekłą bezsennością oraz 47 zdrowymi osobami nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie NLR oraz PLR (301). W innej pracy, wśród 52 pacjentów hospitalizowanych po próbie samobójczej, wykazano, że NLR korelował z nasileniem bezsenności ocenianej z wykorzystaniem skali *Insomnia Severity Index*. Nie wykazano korelacji dla PLR i SII (302). Wykorzystując badanie aktygraficzne u pacjentów ze schizofrenią wykazano, że krótszy całkowity czas snu był istotnie skorelowany z wyższymi wartościami NLR i PLR, a niższa efektywność snu wiązała się z wyższą liczbą neutrofilii i podwyższonym NLR. Średnia długość przebudzeń była pozytywnie skorelowana zarówno z NLR, jak i PLR (303). Prowadząc badanie na 294 pacjentach z cukrzycą typu 2 wykazano, że NLR oraz PLR były niezależnie związane z jakością snu w tej populacji. Podkreślono, że osoby z niskim poziomem PLR i aktywnym trybie życia miały 12,52 razy większą szansę na uzyskanie snu wysokiej jakości niż osoby z wysokim PLR i niską aktywnością fizyczną. Zaproponowano, że kontrola procesów zapalnych poprzez ruch może odgrywać kluczową rolę w poprawie jakości snu u pacjentów z cukrzycą (304). Przeprowadzono również badanie na 66 pacjentach z potwierdzonym zakażeniem COVID-19, w którym stwierdzono, że pacjenci z gorszą jakością snu (ocenianą z wykorzystaniem Kwestionariusza jakości snu Pittsburgh) mieli istotnie podwyższony poziom NLR (305).

W dyskutowanym badaniu wykazano wysoką korelację między wartościami AIS i markerem NHR podczas I wizyty. Nie potwierdzono jednak tej korelacji na wizycie II. Nie wykazano innych istotnych korelacji pomiędzy markerami zapalnymi a objawami bezsenności. Na podstawie otrzymanych wyników wnioskujemy, że wzrost wartości NHR lepiej odzwierciedla wzrost nasilenia objawów depresyjnych, aniżeli objawów bezsenności. Zaburzenia snu często są elementem zespołu depresyjnego, co uzasadnia obserwowaną korelację pomiędzy NHR a AIS podczas wizyty I, jednak wysoka korelacja tego markera z HAMD-17 obserwowana na dwóch wizytach sugeruje, że jest on silniej związany z objawami depresyjnymi, aniżeli z objawami bezsenności. Przeciwnie do przytaczanych badań, które wykazywały wzrost innych markerów zapalnych wraz z nasileniem objawów bezsenności i pogorszenia jakości snu w różnych populacjach, w niniejszym badaniu nie obserwowaliśmy takich zależności w grupie pacjentów z

depresją. Wydaje się, że w przypadku części wskaźników, podobnie jak dla NHR, obserwowane zależności mogą wynikać z ich silniejszej korelacji z objawami depresyjnymi. Inne markery mogą nie być adekwatne do oceny tego aspektu obrazu klinicznego.

Po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego żaden z markerów zapalnych nie wykazywał istotnej korelacji z wynikami otrzymanymi na skali GAF. Na pierwszej wizycie trend w kierunku istotności wykazał PLR i LHR. Badanie retrospektywne przeprowadzone na 50 pacjentach hospitalizowanych z powodu depresji psychiatrycznej wykazało, że wyższy poziom NLR przy przyjęciu był istotnie skorelowany z lepszą poprawą kliniczną ocenianą za pomocą skali GAF (306). Konieczne są kolejne badania, aby ocenić, czy ocena markerów zapalnych może być pomocna w ocenie funkcjonowania pacjentów z depresją.

5.1.3. Hipoteza 3: Wartości markerów zapalnych u pacjentów z depresją istotnie zmniejszają się po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego.

Porównując poziomy badanych markerów zapalnych pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem epizodu depresyjnego w momencie modyfikacji farmakoterapii przeciwdepresyjnej oraz po 8 tygodniach leczenia nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany wartości dla każdego z badanych markerów. Na tej podstawie można odrzucić hipotezę o istotnym zmniejszeniu markerów zapalnych po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego.

Dotychczas prowadzone badania nad wpływem leczenia przeciwdepresyjnego na zmianę markerów zapalnych opartych na elementach morfotycznych i parametrach biochemicznych krwi przyniosły niejednoznaczne wyniki. W jednym z badań prowadzono 12-tygodniową obserwację 45 młodych dorosłych pacjentów z MDD leczonych SSRI. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 25 osób, natomiast 20 pacjentów pozostało opornych na terapię. Co istotne, autorzy nie wykazali istotnych różnic między grupami w zakresie markerów takich jak SII, SIRI, NLR, PLR czy MLR. Jedynie PLR (oraz liczba płytek krwi) wykazały wartość AUC przekraczającą 0,7 w analizie ROC, co wskazało na potencjalną użyteczność tych parametrów w przewidywaniu braku odpowiedzi na leczenie SSRI. Ponadto, leczenie SSRI istotnie obniżyło wartości MLR oraz SIRI (225). Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu, w którym przeprowadzono 12-tygodniową interwencję stosując SSRI u 45 wcześniej nieleczonych młodych

pacjentów (nastolatków lub młodych dorosłych). Po leczeniu zaobserwowano istotne obniżenie MLR oraz trend spadkowy w zakresie NLR. PLR pozostał niezmienny, natomiast wyższy poziom płytek przed leczeniem istotnie korelował z brakiem odpowiedzi klinicznej (307). W innym z badań porównano 80 pacjentów z MDD i 91 osób zdrowych wykazując istotnie wyższy poziom NLR w grupie pacjentów z depresją. Po 3 miesiącach leczenia SSRI różnice te uległy zatarciu, co mogłoby sugerować, że skuteczna farmakoterapia może modulować odpowiedź zapalną w MDD (227). Wykazano również, że płeć pacjentów wpływała na związek między markerami zapalnymi a odpowiedzią na leczenie SSRI. Zasugerowano, że różnice hormonalne i immunologiczne między kobietami a mężczyznami mogą wpływać zarówno na nasilenie zapalenia, jak i na efektywność leczenia (308). W innym badaniu wykazano, że wartości NLR oraz MLR zmniejszały się po 6 tygodniowym leczeniu przeciwdepresyjnym pacjentów w pierwszym epizodzie depresyjnym (n=82). Nie zaobserwowano takiej zmiany dla pacjentów w kolejnym epizodzie depresji, którzy jednak nie przyjmowali leków przeciwdepresyjnych przez 6 tygodni od włączenia do badania (n=47) (234). Nasze badanie jako pierwsze oceniało wpływ leczenia na zmianę markerów dNLR, AISI, NHR, MHR, LHR oraz PHR.

Uzyskane w diskutowanym badaniu wyniki - brak istotnych zmian w poziomach markerów zapalnych po ośmiotygodniowej farmakoterapii - wskazują że leczenie przeciwdepresyjne nie wpływa na poziomy badanych markerów. Zmienność badanych biomarkerów w większym stopniu odzwierciedla aktualny stan kliniczny pacjenta, a nie efekt farmakoterapii. Hipotezę tę wspierają obserwacje istotnej korelacji pomiędzy NHR a objawami depresyjnymi ocenianymi na HAMD-17 na dwóch wizytach oraz korelacje pomiędzy innymi wskaźnikami zapalnymi a wynikami uzyskiwanymi na skalach klinicznych w czasie wizyty I. Brak różnic w naszym badaniu w zakresie zmiany markerów takich jak NLR, MLR, czy PLR, które obserwowano we wcześniejszych badaniach można tłumaczyć ograniczeniami badania. Przede wszystkim pacjenci stosowali bardzo zróżnicowaną farmakoterapię, która w odmienny sposób może modulować odpowiedź zapalną. Ponadto ośmiotygodniowy okres leczenia mógł być niewystarczający do pełnej manifestacji zmian zapalnych indukowanych przez leki, choć w jednym z przytoczonych badań zaobserwowano zmianę NLR i MLR już po 6 tygodniach leczenia (234). Kolejnym ograniczeniem jest stosunkowo niewielka grupa badawcza, co uniemożliwiło przeprowadzenie dokładniejszych analiz np. z podziałem na

populacje zależnie od płci. Dotychczasowe metaanalizy sugerują, że leczenie przeciwdepresyjne może prowadzić do istotnej redukcji poziomów określonych cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , IL-6 czy TNF- α (132–135). Może to wskazywać, że tradycyjne cytokiny są bardziej wrażliwe na zmiany związane z leczeniem niż analizowane w niniejszym badaniu wskaźniki oparte na elementach morfotycznych krwi oraz parametrach biochemicznych.

5.1.4. Hipoteza 4: Korelacja zmiany wartości markerów zapalnych ze zmianą stanu klinicznego pacjenta w czasie 8 tygodni od włączenia/modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego.

Kolejnym celem badania była ocena korelacji pomiędzy zmianą wartości markerów zapalnych a zmianą stanu klinicznego w czasie 8 tygodni od modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego. Po zastosowaniu poprawki Bonferroniego zmiana wskaźnika NHR wykazała istotną statystycznie korelację ze zmianą stanu klinicznego pacjentów mierzoną za pomocą skal HAMD-17 i CGI. Uzyskano wysokie wartości współczynników korelacji, co świadczy o silnym związku między obniżeniem nasilenia objawów depresyjnych a zmianą wartości NHR. Na tej podstawie można przyjąć hipotezę o korelacji zmiany wartości NHR ze zmianą stanu klinicznego pacjenta z depresją oraz odrzucić tę hipotezę dla innych markerów zapalnych. Hipoteza ta wspiera wyniki otrzymane w ramach Hipotezy 2 niniejszego badania dotyczące korelacji pomiędzy NHR a wynikami HAMD-17 zarówno na I, jak i na II wizycie. Dodatkowo wykryta korelacja ze skalą CGI, może mieć istotne znaczenie praktyczne, zwiększając wartość kliniczną uzyskanych wyników. Nasze badanie jest pierwszym, które analizowało korelację pomiędzy zmianą wartości markerów zapalnych a zmianą stanu klinicznego pacjenta w obserwacji podłużnej.

5.1.5. Hipoteza 5: Wartości markerów zapalnych różnią się pomiędzy pacjentami stosującymi leki przeciwdepresyjne o różnym mechanizmie działania w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia.

W niniejszym badaniu nie zaobserwowano jednoznacznego wzorca wpływu farmakoterapii na wartości markerów zapalnych (wszystkie wyniki n.s.). Na tej podstawie należy odrzucić hipotezę 5 dla wszystkich badanych markerów zapalnych. Obserwowane trendy w kierunku istotności statystycznej: wyższe wartości PLR, SII, AISI w grupie pacjentów stosujących SSRI/SNRI na wizycie I oraz wyższe wartości PHR

w tej grupie chorych na wizycie II, mogą mieć znaczenie kliniczne i wskazywać na potencjalne zależności.

Wykazanie trendów w kierunku istotności dla zmian wartości markerów zapalnych, po połączeniu w jedną grupę leków, które w swoim głównym mechanizmie hamują wychwyt zwrotny serotoniny w sposób bardziej wyraźny niż inne stosowane przez pacjentów preparaty (oraz adrenaliny w przypadku SNRI), może wskazywać, że mają one większy wpływ na modulację stanu zapalnego. Arabska i wsp. (293) oceniając NLR u 465 pacjentów z depresją oraz 219 osób bez objawów depresyjnych wykazali, że pacjenci nieprzyjmujący leków psychiatrycznych mieli wyższe NLR od pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwpsychotycznymi. Ponadto pacjenci leczeni jedynie lekami przeciwpsychotycznymi wykazywali wyższe NLR od tych leczonych lekami przeciwdepresyjnymi (293). W niniejszym badaniu wszyscy pacjenci otrzymywali farmakoterapię w momencie włączenia co uniemożliwia bezpośrednie porównanie tych wyników. Ponadto nie włączono pacjentów, którzy stosowaliby leki przeciwpsychotyczne w augmentacji leczenia. Istotnym aspektem przy interpretacji otrzymanych wyników niniejszego badania jest fakt, że pacjenci otrzymywali leki o różnym mechanizmie działania. Z tego powodu obserwowano trendy w kierunku istotności należy traktować ze szczególną ostrożnością. Potrzebne są kolejne prace badawcze, które pomogą ocenić wpływ farmakoterapii przeciwdepresyjnej na markery zapalne.

Wyższe wartości markerów zapalnych w grupie SSRI/SNRI są interesujące w kontekście danych literaturowych wskazujących na przeciwzapalne właściwości leków przeciwdepresyjnych (309). Liczne meta-analizy wykazują, że leki z grupy SSRI mogą redukować poziomy cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 czy TNF- α (132–135).

Potrzebne są kolejne badania, które ocenią zmiany markerów zapalnych w kontekście konkretnych grup leków przeciwdepresyjnych. Otrzymane wyniki sugerują, że wartości badanych markerów zapalnych są związane ze stanem klinicznym, przede wszystkim z objawami depresyjnym, a nie z konkretnym leczeniem. Należy również rozważyć, że wpływ rodzaju farmakoterapii na parametry zapalne może być subtelny, heterogeny lub modyfikowany przez czynniki zakłócające, takie jak obecność współchorobowości, zmienność osobnicza w odpowiedzi immunologicznej, czy wcześniej wspomniany stan kliniczny.

5.2. Praktyczne implikacje otrzymanych wyników

Obecnie rola stanu zapalnego w patogenezie i przebiegu depresji nie budzi wątpliwości (117, 121, 135, 160). Brakuje jednak narzędzi klinicznych, które mogłyby w sposób praktyczny wspierać decyzje diagnostyczno-terapeutyczne. Pomimo tego, że wykazano użyteczność kliniczną niektórych markerów zapalnych, takich jak cytokiny, ich dostępność diagnostyczna jest niewielka, zaś koszt oznaczenia wysoki. Niniejsze badanie dostarcza argumentów wskazujących, że NHR może być prostym i skutecznym narzędziem wspierającym ocenę stanu klinicznego pacjentów z depresją. Wzrost tego markera silnie korelował z wynikami uzyskanymi w HAMD-17 na dwóch wizytach, zaś jego zmiana w czasie 8 tygodni, korelowała ze zmianą uzyskaną w wynikach HAMD-17 oraz CGI. Podwyższone wartości NHR mogą wzmocnić czujność lekarza i pomóc w identyfikacji pacjentów o podwyższonym ryzyku depresji. NHR może zostać obliczone na podstawie badań morfologii i lipidogramu, które są częścią rutynowej oceny całłościowego stanu zdrowia pacjentów z depresją.

5.3. Zalety prowadzonego badania

Jedną z kluczowych zalet przeprowadzonego badania jest jego nowatorski charakter. Do tej pory nie publikowano prospektywnych analiz obejmujących ocenę wszystkich badanych markerów w dwóch punktach czasowych, co czyni badanie unikalnym w skali światowej. Dotyczy to w szczególności wskaźników takich jak NHR, MHR, PHR, LHR dla których dostępne są jedynie nieliczne doniesienia.

Dodatkową siłą badania jest szeroki zakres ocenianych markerów, wraz z zastosowaniem konserwatywnego podejścia statystycznego, z uwzględnieniem korekty Bonferroniego, co minimalizowało ryzyko popełnienia błędu I rodzaju, zwiększając wiarygodność otrzymanych wyników.

Kolejną zaletą jest dobrze dobrana grupa kontrolna, z uwzględnieniem płci oraz wieku. Nie występowały istotne różnice w kluczowych zmiennych demograficznych i klinicznych, takich jak wiek, płeć, masa ciała, BMI, status palenia oraz obecność chorób somatycznych. Choć odnotowano różnice w poziomie wykształcenia, nie jest to czynnik mający bezpośrednie znaczenie dla analizowanych parametrów biologicznych, co zmniejsza jego potencjalny wpływ na wyniki.

5.4. Ograniczenia prowadzonego badania

Przeprowadzone badania miały pewne ograniczenia, które wymagają omówienia. Po pierwsze badana grupa było dosyć zróżnicowana ze względu zarówno na parametry demograficzne jak i kliniczne co mogło stanowić źródło obciążania uzyskanych wyników. Należy tutaj zwrócić uwagę na dużą różnorodność leczenia badanych pacjentów, co stanowiło istotny czynnik utrudniający interpretację wpływu leczenia na markery zapalne. Badanie miało charakter pilotażowy i eksploracyjny co oznacza, że otrzymane pozytywne wyniki należałoby w przyszłości zweryfikować w dużym badaniu klinicznym. Nie ulega wątpliwości, że pomimo stosunkowo niewielkiej liczebności grupy ($n=60$) po zastosowaniu bardzo restrykcyjnych metod oceny statystycznej udało się wykazać silną zależność pomiędzy niektórymi badanymi parametrami a stanem klinicznym. Otrzymane wyniki są więc w dużym stopniu bardzo istotną przesłanką do tego, żeby podejmować dalsze badania w tym kierunku.

Kolejnym ograniczeniem jest brak oznaczenia odczynu Biernackiego. Parametr ten został jednak zastąpiony przez inne markery stanu zapalnego, takie jak CRP i IL-6, dla których nie wykazano różnic między grupami. Dodatkowo nie odnotowano istotnych różnic w morfologii krwi oraz klinicznych wskaźnikach stanu zapalnego, co pozwala na wnioskowanie, że brak OB nie wpływa istotnie na ogólną ocenę stanu zapalnego w analizowanych populacjach. Ponadto w badaniu nie dokonano pełnej oceny lipidogramu, co może ograniczać możliwość pełnej interpretacji wskaźników lipidowo-zapalnych. Ograniczenie to częściowo kompensowane jest przez brak istotnych różnic w BMI oraz brak różnic w częstości występowania zaburzeń lipidowych między grupą badaną a kontrolną. Hiperlipidemię stwierdzono jedynie u jednej osoby z grupy badawczej.

Kolejnym ograniczeniem niniejszego badania jest stosowanie przez pacjentów zróżnicowanej farmakoterapii, co może istotnie wpływać na wyniki. Nie włączono również do niego pacjentów w epizodzie depresyjnym, którzy nie otrzymywali leczenia farmakologicznego. Ograniczenia te powinny być uwzględnione w kolejnych badaniach.

Za kolejne ograniczenie badania można uznać brak przeprowadzonej oceny stanu klinicznego osób stanowiących zdrową kontrolę (HAMD-17, CGI, GAF, AIS). Osoby włączane do tej grupy były jednak szczegółowo ocenione pod kątem kryteriów włączenia i wyłączenia, które uwzględniały nie tylko brak rozpoznania depresji oceniony na

podstawie pogłębionego wywiadu z wykorzystaniem kryteriów ICD-10, ale również brak historii stosowania leków psychiatrycznych. Takie podejście wydaje się minimalizować wpływ tego ograniczenia na wyniki. Ponadto w celach badania założono ocenę korelacji pomiędzy markerami zapalnymi a stanem pacjenta w populacji klinicznej, ponieważ takie oceny nie były wcześniej przeprowadzone.

6. Wnioski

1. NHR może być użytecznym markerem zapalnym wspomagającym ocenę stanu klinicznego pacjentów z depresją. W niniejszym badaniu wartości tego markera korelowały z objawami depresyjnymi ocenianymi z wykorzystaniem HAMD-17 na dwóch wizytach, zaś jego zmiana w czasie 8 tygodni, korelowała ze zmianą uzyskaną w wynikach HAMD-17 oraz CGI.
2. Markery zapalne NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR nie pozwalają na różnicowanie pacjentów z depresją i osób zdrowych.
3. Farmakoterapia przeciwdepresyjna w ocenie krótkoterminowej nie wpływa na wartości markerów zapalnych NLR, MLR, PLP, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR.
4. Leki przeciwdepresyjne nie wykazują charakterystycznego wpływu na markery zapalne NLR, MLR, PLR, dNLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR oraz LHR zależnie od mechanizmu działania.

Podsumowanie najważniejszych wniosków badania w kontekście konkretnych hipotez przedstawiono w formie graficznej w Tabeli XVIII.

Tabela XVIII. Podsumowanie najważniejszych wniosków badania w kontekście postawionych hipotez.

Hipoteza	Podsumowanie
H1	Najważniejszy wniosek: Badane markery zapalne nie pozwalały na różnicowanie pacjentów z depresją i osób zdrowych Zidentyfikowane przyszłe cele badawcze: NHR, MHR, LHR
H2	Najważniejszy wniosek: NHR może wspomagać ocenę stanu klinicznego pacjentów z depresją (nasilenie objawów depresyjnych) Zidentyfikowane przyszłe cele badawcze: MHR, SIRI
H3	Najważniejszy wniosek: Farmakoterapia przeciwdepresyjna w ocenie krótkoterminowej nie wpływała na wartości badanych markerów zapalnych
H4	Najważniejszy wniosek: NHR może wspomagać ocenę stanu klinicznego pacjentów z depresją (zmiana w nasileniu objawów depresyjnych w czasie)
H5	Najważniejszy wniosek: Leki przeciwdepresyjne nie wykazały charakterystycznego wpływu na badane markery zapalne zależnie od mechanizmu działania Zidentyfikowane przyszłe cele badawcze: PLR, SII, AISI, PHR

PLR – stosunek płytek krwi do limfocytów; SII – indeks uogólnionego zapalenia; SIRI – indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie; AISI – zagregowany indeks uogólnionego zapalenia; NHR – stosunek neutrofili do cholesterolu HDL; MHR – stosunek monocytów do cholesterolu HDL; PHR – stosunek płytek krwi do cholesterolu HDL; LHR – stosunek limfocytów do cholesterolu HDL

Postawione hipotezy:

H1: Wartości wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej są istotnie wyższe u pacjentów z rozpoznany epizodem depresyjnym w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej.

H2: Wartości wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej korelują istotnie ze stanem klinicznym pacjentów z depresją, zarówno na początku badania, jak i po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji farmakoterapii przeciwdepresyjnej.

H3: Wartości wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej u pacjentów z depresją ulegają istotnemu statystycznie obniżeniu po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego, względem wartości wyjściowych.

H4: Zmiana wartości wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej w ciągu 8 tygodni leczenia przeciwdepresyjnego koreluje ze zmianą stanu klinicznego pacjentów.

H5: Wartości wybranych markerów zapalnych we krwi obwodowej różnią się istotnie pomiędzy pacjentami stosującymi leki przeciwdepresyjne o odmiennym mechanizmie działania, zarówno na początku terapii, jak i po 8 tygodniach leczenia.

7. Piśmiennictwo

1. Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, Furukawa TA, Firth J, Carvalho AF, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Prim.* 2023;9(1):44.
2. World Health Organization [Internet]. 2023 [cited 2025 Jan 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. [Internet]. 2023 [cited 2025 Jan 5]. Available from: <http://www.healthdata.org>
4. Collaborators C-19 MD. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;398(10312):1700–12.
5. Arias-de la Torre J, Vilagut G, Ronaldson A, Serrano-Blanco A, Martín V, Peters M, et al. Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study. *Lancet Public Heal.* 2021;6(10):e729–38.
6. The Organisation for Economic Cooperation and Development. *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle.* Paris: OECD Publishing;2018.
7. Hosseinpoor AR, Bergen N, Mendis S, Harper S, Verdes E, Kunst A, et al. Socioeconomic inequality in the prevalence of noncommunicable diseases in low- and middle-income countries: results from the World Health Survey. *BMC Public Health.* 2012;12:474.
8. Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol.* 2022;61(2):287–305.
9. Ng YM, Voo P, Maakip I. Psychosocial factors, depression, and musculoskeletal disorders among teachers. *BMC Public Health.* 2019;19(1):234.
10. Bonde JPE. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med.* 2008;65(7):438–45.
11. Arias-de la Torre J, Vilagut G, Ronaldson A, Bakolis I, Dregan A, Martín V, et al. Prevalence and variability of depressive symptoms in Europe: update using representative data from the second and third waves of the European Health Interview Survey (EHIS-2 and EHIS-3). *Lancet Public Heal.* 2023;8(11):e889–98.
12. Instytut Psychiatrii i Neurologii. Kompleksowe Badanie Stanu Zdrowia Psychicznego Społeczeństwa i Jego Uwarunkowań (EZOP II) [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 8]. Available from: <https://ezop.edu.pl/wyniki-badania/>
13. Polak M, Nowicki GJ, Naylor K, Piekarski R, Ślusarska B. The Prevalence of Depression Symptoms and Their Socioeconomic and Health Predictors in a Local Community with a High Deprivation: A Cross-Sectional Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(18).
14. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull.* 2017;143(8):783–822.
15. Zenebe Y, Akele B, W/Selassie M, Necho M. Prevalence and determinants of depression among old age: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gen Psychiatry.* 2021;20(1):55.
16. Mulat N, Gutema H, Wassie GT. Prevalence of depression and associated factors among elderly people in Womberma District, north-west, Ethiopia. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):136.
17. Lisiecka-Bielanowicz M, Biechowska D, Orłowska E, Molenda B. The prevalence of depression in children and adolescents under 18 years of age treated for mental disorders in Poland between 2005 and 2016. *Arch Med Sci.* 2023;19(2):371–80.
18. Naslund JA, Bondre A, Torous J, Aschbrenner KA. Social Media and Mental Health: Benefits, Risks, and Opportunities for Research and Practice. *J Technol Behav Sci.* 2020;5(3):245–57.
19. Ridley M, Rao G, Schilbach F, Patel V. Poverty, depression, and anxiety: Causal evidence and mechanisms. *Science.* 2020;370(6522).
20. Twenge JM, Joiner TE, Rogers ML, Martin GN. Increases in Depressive Symptoms, Suicide-Related Outcomes, and Suicide Rates Among U.S. Adolescents After 2010 and Links to Increased New Media Screen Time. *Clin Psychol Sci.* 2017;6(1):3–17.
21. Narodowy Fundusz Zdrowia. Wybrane statystyki w rodzaju świadczeń opieka psychiatryczna [Internet]. 2023 [cited 2025 Jan 8]. Available from: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3523,wybrane-statystyki-w-rodzaju-swiadczen-opieka-psyc>

22. Sinnema H, Terluin B, Volker D, Wensing M, van Balkom A. Factors contributing to the recognition of anxiety and depression in general practice. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1):99.
23. Petersen A, Madsen OJ. Depression: Diagnosis and suffering as process. *Nord Psychol.* 2017;69(1):19–32.
24. Daly M, Robinson E. Depression and anxiety during COVID-19. *Lancet.* 2022;399(10324):518.
25. Chan VKY, Chai Y, Chan SSM, Luo H, Jit M, Knapp M, et al. Impact of COVID-19 pandemic on depression incidence and healthcare service use among patients with depression: an interrupted time-series analysis from a 9-year population-based study. *BMC Med.* 2024;22(1):169.
26. World Health Organisation. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 Rewizja dziesiąta, Wydanie 2008. ed. Warszawa: Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia; 2021.
27. Krawczyk P, Święcicki Ł. ICD-11 vs. ICD-10--przegląd aktualizacji i nowości wprowadzonych w najnowszej wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób WHO. *Psychiatr Pol.* 2020;54(1).
28. Łojko D, Suwalska A, Rybakowski J. Dwubiegunowe zaburzenia nastroju i zaburzenia depresyjne w klasyfikacji DSM-5. *Psychiatr Pol.* 2014;48(2).
29. Millon T, Krueger RF, Simonsen E. Contemporary directions in psychopathology: scientific foundations of the DSM-V and ICD-11. Guilford press; 2011.
30. Pużyński S, Wciórka J. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy Klin i wskazówki diagnostyczne Kraków: UWM Vesalius; 2007.
31. Nezu AM, McClure KS, Nezu CM. The Assessment of Depression. In: *Treating Depression* ed. P. Fisher & A. Wells. Chichester: John Wiley & Sons; 2018, p. 24–51.
32. Mancini MA. Screening and Assessment for Depression and Anxiety Disorders BT. In: *Integrated Behavioral Health Practice* ed. Mancini MA. Springer International Publishing; 2021, p. 237–67.
33. Kuo DC, Tran M, Shah AA, Matorin A. Depression and the Suicidal Patient. *Emerg Med Clin.* 2015;33(4):765–78.
34. Eaton WW, Neufeld K, Chen L-S, Cai G. A Comparison of Self-report and Clinical Diagnostic Interviews for Depression: Diagnostic Interview Schedule and Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Follow-up. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(3):217–22.
35. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):582–6.
36. Bulloch A, Williams J, Lavorato D, Patten S. Recurrence of Major Depressive Disorder Episodes is strongly dependent on the number of previous episodes. *Depress Anxiety.* 2014;31(1):72–6.
37. Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, Saunders R, Hollon SD, Fearon P, et al. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clin Psychol Rev.* 2018;64:13–38.
38. Kendler KS, Gardner CO. Depressive vulnerability, stressful life events and episode onset of major depression: a longitudinal model. *Psychol Med.* 2016;46(9):1865–74.
39. Als TD, Kurki MI, Grove J, Voloudakis G, Therrien K, Tasanko E, et al. Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nat Med.* 2023;29(7):1832–44.
40. Bolton JM, Pagura J, Enns MW, Grant B, Sareen J. A population-based longitudinal study of risk factors for suicide attempts in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2010;44(13):817–26.
41. Melhem NM, Porta G, Oquendo MA, Zelazny J, Keilp JG, Iyengar S, et al. Severity and Variability of Depression Symptoms Predicting Suicide Attempt in High-Risk Individuals. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(6):603–13.
42. Campos AI, Van Velzen LS, Veltman DJ, Pozzi E, Ambrogi S, Ballard ED, et al. Concurrent validity and reliability of suicide risk assessment instruments: A meta-analysis of 20 instruments across 27 international cohorts. *Neuropsychology.* 2023;37(3):315–29.
43. Bjureberg J, Dahlin M, Carlborg A, Edberg H, Haglund A, Runeson B. Columbia-Suicide Severity Rating Scale Screen Version: initial screening for suicide risk in a psychiatric emergency department. *Psychol Med.* 2021;52(16):1–9.
44. Cusin C, Yang H, Yeung A, Fava M. Rating Scales for Depression BT - Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health. In: Baer L, Blais MA, editors. Totowa, NJ: Humana Press; 2010. p. 7–35.

45. Masson SC, Tejani AM. Minimum clinically important differences identified for commonly used depression rating scales. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):805–7.
46. Furukawa TA, Reijnders M, Kishimoto S, Sakata M, DeRubeis RJ, Dimidjian S, et al. Translating the BDI and BDI-II into the HAMD and vice versa with equipercentile linking. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;29:e24.
47. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382–9.
48. Müller MJ, Himmerich H, Kienzle B, Szegedi A. Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery–Åsberg depression rating scale (MADRS). *J Affect Disord*. 2003;77(3):255–60.
49. Khan A, Brodhead AE, Kolts RL. Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials: a replication analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(3):157–60.
50. Heo M, Murphy CF, Meyers BS. Relationship between the Hamilton Depression Rating Scale and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in depressed elderly: a meta-analysis. *Am J Geriatr psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2007;15(10):899–905.
51. Dubovsky SL, Ghosh BM, Serotte JC, Cranwell V. Psychotic depression: diagnosis, differential diagnosis, and treatment. *Psychother Psychosom*. 2021;90(3):160–77.
52. Cosci F, Fava GA. When anxiety and depression coexist: the role of differential diagnosis using clinimetric criteria. *Psychother Psychosom*. 2021;90(5):308–17.
53. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;169:12–6.
54. Altamura AC, Buoli M, Caldiroli A, Caron L, Cumerlato Melter C, Dobrea C, et al. Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: A naturalistic study. *J Affect Disord*. 2015;182:70–5.
55. Hu C, Xiang Y-T, Ungvari GS, Dickerson FB, Kilbourne AM, Si T-M, et al. Undiagnosed bipolar disorder in patients treated for major depression in China. *J Affect Disord*. 2012;140(2):181–6.
56. Xiang Y-T, Zhang L, Wang G, Hu C, Ungvari GS, Dickerson FB, et al. Sociodemographic and clinical features of bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. *Bipolar Disord*. 2013;15(2):199–205.
57. Vöhringer PA, Perlis RH. Discriminating Between Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(1):1–10.
58. Tarasiuk J, Kapica-Topczewska K, Czarnowska A, Choraży M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Co-occurrence of fatigue and depression in people with multiple sclerosis: a mini-review. *Front Neurol*. 2022;12:817256.
59. Ma Y, Wang M, Zhang Z. The association between depression and thyroid function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1454744.
60. Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J, Cherukuri SP, Gade RKS, Gadde S. Depression in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Cureus J Med Sci*. 2022;14(8).
61. Vekaria V, Bose B, Murphy SM, Avery J, Alexopoulos G, Pathak J. Association of co-occurring opioid or other substance use disorders with increased healthcare utilization in patients with depression. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):265.
62. Onaemo VN, Chireh B, Fawehinmi TO, D'Arcy C. Comorbid substance use disorder, major depression, and associated disability in a nationally representative sample. *J Affect Disord*. 2024;348:8–16.
63. Lu W, Kim JC, Yoon AS, Yun KK, Solomon P. Trends and disparities in unmet treatment needs for co-occurring depression and alcohol use disorders among young adults in the US. *Am J Orthopsychiatry*. 2022;92(3):268.
64. Samochowiec J, Dudek D, Kucharska Mazur J, Murawiec S, Rymaszewska J, Cudała WJ, et al. Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych. *Psychiatr Pol*. 2021;55(2):235–59.
65. Gałęcki P, Bliźniewska-Kowalska K. Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii. *Psychiatr Pol*. 2021;55(1):7–21.
66. Mosiołek A, Podlecka M. Pharmacotherapy and psychotherapy in depression – complementarity or exclusion? *Adv Psychiatry Neurol Psychiatr i Neurol*. 2024;33(4):257–66.

67. Di Salvo G, Perotti C, Ricci V, Maina G, Rosso G. Efficacy and suitability of adding short-term psychodynamic psychotherapy (STPP) to pharmacotherapy in patients with depressive disorders: A systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 2025;47:e20230764.
68. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2018;391(10128):1357–66.
69. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(11):1905–17.
70. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press; 2021.
71. Gędek A, Modrzejewski S, Materna M, Szular Z, Wichniak A, Mierzejewski P, et al. Efficacy and Safety of Agomelatine in Depressed Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):12631.
72. Scott F, Hampsey E, Gnanapragasam S, Carter B, Marwood L, Taylor RW, et al. Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol.* 2023;37(3):268–78.
73. Alnefeesi Y, Chen-Li D, Krane E, Jawad MY, Rodrigues NB, Ceban F, et al. Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review & meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2022;151:693–709.
74. Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ, et al. Efficacy of esketamine augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2020;81(4):19r12889.
75. Bahji A, Vazquez GH, Zarate Jr CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021;278:542–55.
76. Gałęcki P, Bliźniewska-Kowalska KM, Cabała WJ, Depukat A, Mosiołek A, Rybakowski J, et al. Polski standard leczenia racemiczną ketaminą pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi opracowany przez zespół roboczy powołany przez Konsultanta Krajowego dziedziny psychiatrii. *Psychiatr Pol.* 2024;58(3):377–401.
77. Cuijpers P, Karyotaki E, Eckshtain D, Ng MY, Corteselli KA, Noma H, et al. Psychotherapy for Depression Across Different Age Groups: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(7):694–702.
78. Sverre KT, Nissen ER, Farver-Vestergaard I, Johannsen M, Zachariae R. Comparing the efficacy of mindfulness-based therapy and cognitive-behavioral therapy for depression in head-to-head randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis of equivalence. *Clin Psychol Rev.* 2023;100:102234.
79. Santoft F, Axelsson E, Öst L-G, Hedman-Lagerlöf M, Fust J, Hedman-Lagerlöf E. Cognitive behaviour therapy for depression in primary care: systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2019;49(8):1266–74.
80. Cuijpers P, Miguel C, Harrer M, Plessen CY, Ciharova M, Ebert D, et al. Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta-analysis including 409 trials with 52,702 patients. *World Psychiatry.* 2023;22(1):105–15.
81. Kambeitz-Ilankovic L, Rzayeva U, Volkel L, Wenzel J, Weiske J, Jessen F, et al. A systematic review of digital and face-to-face cognitive behavioral therapy for depression. *NPJ Digit Med.* 2022;5(1):144.
82. Caselli I, Ielmini M, Bellini A, Zizolfi D, Callegari C. Efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy (STPP) in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023;325:169–76.
83. Wienicke FJ, Beutel ME, Zwerenz R, Brähler E, Fonagy P, Luyten P, et al. Efficacy and moderators of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Psychol Rev.* 2023;101:102269.
84. Beutel M, Krakau L, Kaufhold J, Bahrke U, Grabhorn A, Hautzinger M, et al. Recovery from chronic depression and structural change: 5-year outcomes after psychoanalytic and cognitive-behavioural long-term treatments (LAC depression study). *Clin Psychol Psychother.* 2023;30(1):188–201.

85. Kolovos S, Kleiboer A, Cuijpers P. Effect of psychotherapy for depression on quality of life: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;209(6):460–8.
86. Gędek A, Materna M, Święcicki Ł. Knowledge, attitudes and beliefs about electroconvulsive therapy among Polish students. *Curr Probl Psychiatry*. 2021;22(4):294–311.
87. Antosik-Wójcińska AZ, Dominiak M, Mierzejewski P, Jażdżyk P, Gazdag G, Takacs R, et al. Changes in the practice of electroconvulsive therapy in Poland: a nationwide survey comparing data between 2005 and 2020. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;605–12.
88. Antosik-Wójcińska A, Dominiak M, Goetz Z, Gędek A, Braniecka A, Święcicki Ł, et al. Analysis of the efficacy and safety of electroconvulsive therapy in elderly patients: a retrospective study in the Polish population. *Psychiatr Pol*. 2022;56(4):767–785.
89. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1):16cs1090.
90. Vida RG, Sághy E, Bella R, Kovács S, Erdősi D, Józwiak-Hagymásy J, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD) after two antidepressant treatment failures: meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):545.
91. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2013;45:54–63.
92. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res*. 2018;341:79–90.
93. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):63–77.
94. Cutler AJ, Mattingly GW, Maletic V. Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):228.
95. Della Vecchia A, Arone A, Piccinni A, Mucci F, Marazziti D. GABA system in depression: impact on pathophysiology and psychopharmacology. *Curr Med Chem*. 2022;29(36):5710–30.
96. Joca SR, Moreira FA, Wegener G. Atypical Neurotransmitters and the Neurobiology of Depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(8):1001–11.
97. Du X, Pang TY. Is Dysregulation of the HPA-Axis a Core Pathophysiology Mediating Co-Morbid Depression in Neurodegenerative Diseases? *Front Psychiatry*. 2015;6:32.
98. Geerlings MI, Gerritsen L. Late-Life Depression, Hippocampal Volumes, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2017;82(5):339–50.
99. Sheline YI. Depression and the hippocampus: cause or effect? *Biol Psychiatry*. 2011;70(4):308–9.
100. O'Brien JT, Ames D, Schweitzer I, Colman P, Desmond P, Tress B. Clinical and magnetic resonance imaging correlates of hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1996;168(6):679–87.
101. Sharan P, Vellapandian C. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis: Unveiling the Potential Mechanisms Involved in Stress-Induced Alzheimer's Disease and Depression. *Cureus*. 2024;16(8):e67595.
102. Lebedeva A, Sundström A, Lindgren L, Stomby A, Aarsland D, Westman E, et al. Longitudinal relationships among depressive symptoms, cortisol, and brain atrophy in the neocortex and the hippocampus. *ACTA Psychiatr Scand*. 2018;137(6):491–502.
103. Menke A. The HPA axis as target for depression. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(5):904–15.
104. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(8):1169–80.
105. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7777.
106. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:82.
107. Correia AS, Vale N. Advancements exploring major depressive disorder: insights on oxidative

- stress, serotonin metabolism, BDNF, HPA axis dysfunction, and pharmacotherapy advances. *Int J Transl Med*. 2024;4(1):176–96.
108. Chakrapani S, Eskander N, De Los Santos LA, Omisore BA, Mostafa JA. Neuroplasticity and the Biological Role of Brain Derived Neurotrophic Factor in the Pathophysiology and Management of Depression. *Cureus*. 2020;12(11):e11396.
 109. Levy MJF, Boule F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(8):2195–220.
 110. Mosiołek A, Mosiołek J, Jakima S, Pięta A, Szulc A. Effects of antidepressant treatment on neurotrophic factors (BDNF and IGF-1) in patients with major depressive disorder (MDD). *J Clin Med*. 2021;10(15):3377.
 111. Piotrkowicz M, Janoska-Jazdzik M, Koweszko T, Szulc A. The influence of psychotherapy on peripheral brain-derived neurotrophic factor concentration levels and gene methylation status: A systematic review. *J Clin Med*. 2021;10(19):4424.
 112. Pardossi S, Fagiolini A, Cuomo A. Variations in BDNF and Their Role in the Neurotrophic Antidepressant Mechanisms of Ketamine and Esketamine: A Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):13098.
 113. Meshkat S, Alnefeesi Y, Jawad MY, Di Vincenzo J, B Rodrigues N, Ceban F, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a biomarker of treatment response in patients with Treatment Resistant Depression (TRD): A systematic review & meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2022;317:114857.
 114. Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plast*. 2017;2017:7260130.
 115. Catena-Dell’Osso M, Rotella F, Dell’Osso A, Fagiolini A, Marazziti D. Inflammation, serotonin and major depression. *Curr Drug Targets*. 2013;14(5):571–7.
 116. Sipahi H, Mat AF, Ozhan Y, Aydin A. The interrelation between oxidative stress, depression and inflammation through the kynurenine pathway. *Curr Top Med Chem*. 2023;23(6):415–25.
 117. Anderson G, Maes M. Oxidative/nitrosative stress and immuno-inflammatory pathways in depression: treatment implications. *Curr Pharm Des*. 2014;20(23):3812–47.
 118. Beck AT. Cognitive therapy and the emotional disorders. Penguin; 1979. 1-368.
 119. Clark DA. Cognitive Restructuring. In: *The Wiley Handbook of Cognitive Behavioral Therapy* ed. Clark DA. John Wiley & Sons; 2013. p. 1–22.
 120. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Behavioral activation treatments of depression: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2007;27(3):318–26.
 121. Amasi-Hartoonian N, Sforzini L, Cattaneo A, Pariante CM. Cause or consequence? Understanding the role of cortisol in the increased inflammation observed in depression. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2022;24:100356.
 122. Jia Y, Liu LL, Sheng CQ, Cheng ZH, Cui LZ, Li M, et al. Increased Serum Levels of Cortisol and Inflammatory Cytokines in People With Depression. *J Nerv Ment Dis*. 2019;207(4):271–6.
 123. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;169:15–20.
 124. Zinkow A, Grodzicki W, Czerwińska M, Dziendzikowska K. Molecular Mechanisms Linking Omega-3 Fatty Acids and the Gut–Brain Axis. *Molecules*. 2024;30(1):71.
 125. Dziedzic A, Maciak K, Bliźniewska-Kowalska K, Gałęcka M, Kobińska W, Saluk J. The power of probiotics in depression: a modern approach through the microbiota–gut–brain axis: a literature review. *Nutrients*. 2024;16(7):1054.
 126. Merino del Portillo M, Clemente-Suárez VJ, Ruisoto P, Jimenez M, Ramos-Campo DJ, Beltran-Velasco AI, et al. Nutritional Modulation of the Gut–Brain Axis: A Comprehensive Review of Dietary Interventions in Depression and Anxiety Management. *Metabolites*. 2024;14(10):549.
 127. Becher B, Spath S, Goverman J. Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):49–59.
 128. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):578.
 129. Kim Y-K, Na K-S, Myint A-M, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2016;64:277–84.

130. Islam MR, Sohan M, Daria S, Masud AA, Ahmed MU, Roy A, et al. Evaluation of inflammatory cytokines in drug-naïve major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2023;37:3946320231198828.
131. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariente CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*. 2020;87:901–9.
132. García-García ML, Tovilla-Zárate CA, Villar-Soto M, Juárez-Rojop IE, González-Castro TB, Genis-Mendoza AD, et al. Fluoxetine modulates the pro-inflammatory process of IL-6, IL-1 β and TNF- α levels in individuals with depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2022;307:114317.
133. Liu JJ, Wei Y Bin, Strawbridge R, Bao Y, Chang S, Shi L, et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020;25(2):339–50.
134. Wang LN, Wang RZ, Liu LF, Qiao DD, Baldwin DS, Hou RH. Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2019;79:24–38.
135. Więdołcha M, Marcinowicz P, Krupa R, Janoska-Jaździk M, Janus M, Dębowska W, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2018;80:217–26.
136. Gasparini A, Callegari C, Lucca G, Bellini A, Caselli I, Ielmini M. Inflammatory Biomarker and Response to Antidepressant in Major Depressive Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychopharmacol Bull*. 2022;52(1):36–52.
137. Mosiołek A, Pięta A, Jakima S, Zborowska N, Mosiołek J, Szulc A. Effects of Antidepressant Treatment on Peripheral Biomarkers in Patients with Major Depressive Disorder (MDD). *J Clin Med*. 2021;10(8):1706.
138. Bliźniewska-Kowalska K, Halaris A, Gałęcki P, Gałęcka M. Role of interleukin 17 (IL-17) in the inflammatory hypothesis of depression. *J Affect Disord Reports*. 2023;14:100610.
139. Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS, Husain SF, McIntyre RS, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):12050.
140. Farooq RK, Asghar K, Kanwal S, Zulqernain A. Role of inflammatory cytokines in depression: Focus on interleukin-1 β . *Biomed reports*. 2017;6(1):15–20.
141. Anisman H, Kokkinidis L, Merali Z. Further evidence for the depressive effects of cytokines: Anhedonia and neurochemical changes. *Brain Behav Immun*. 2002;16(5):544–56.
142. Roohi E, Jaafari N, Hashemian F. On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):45.
143. Baudry A, Pietri M, Launay J-M, Kellermann O, Schneider B. Multifaceted Regulations of the Serotonin Transporter: Impact on Antidepressant Response. *Front Neurosci*. 2019;13:91.
144. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206–15.
145. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA psychiatry*. 2014;71(10):1121–8.
146. Lombardi AL, Manfredi L, Conversi D. How does IL-6 change after combined treatment in MDD patients? A systematic review. *Brain, Behav Immun - Heal*. 2023;27:100579.
147. Baghdadi LR. Tocilizumab Reduces Depression Risk in Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychol Res Behav Manag*. 2024;17:3419–41.
148. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*. 2015;302:2–22.
149. Cheng Y, Desse S, Martinez A, Worthen RJ, Jope RS, Beurel E. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain Behav Immun*. 2018;69:556–67.
150. Uzzan S, Azab AN. Anti-TNF- α Compounds as a Treatment for Depression. *Molecules*. 2021;26(8).
151. Correia AS, Vale N. Tryptophan metabolism in depression: A narrative review with a focus on

- serotonin and kynurenine pathways. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8493.
152. Brown SJ, Huang X-F, Newell KA. The kynurenine pathway in major depression: What we know and where to next. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;127:917–27.
 153. Ou W, Chen Y, Ju Y, Ma M, Qin Y, Bi Y, et al. The kynurenine pathway in major depressive disorder under different disease states: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023;339:624–32.
 154. Hunt C, e Cordeiro TM, Suchting R, de Dios C, Leal VAC, Soares JC, et al. Effect of immune activation on the kynurenine pathway and depression symptoms—a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;118:514–23.
 155. Dewulf JP, Martin M, Marie S, Oguz F, Belkhir L, De Greef J, et al. Urine metabolomics links dysregulation of the tryptophan-kynurenine pathway to inflammation and severity of COVID-19. *Sci Rep.* 2022;12(1):9959.
 156. Dawood S, Bano S, Badawy AA-B. Inflammation and serotonin deficiency in major depressive disorder: molecular docking of antidepressant and anti-inflammatory drugs to tryptophan and indoleamine 2,3-dioxygenases. *Biosci Rep.* 2022;42(5).
 157. Halaris A, Myint A-M, Savant V, Meresh E, Lim E, Guillemin G, et al. Does escitalopram reduce neurotoxicity in major depression? *J Psychiatr Res.* 2015;66:118–26.
 158. Kopra E, Mondelli V, Pariante C, Nikkheslat N. Ketamine's effect on inflammation and kynurenine pathway in depression: A systematic review. *J Psychopharmacol.* 2021;35(8):934–45.
 159. Kadriu B, Farmer CA, Yuan P, Park LT, Deng Z-D, Moaddel R, et al. The kynurenine pathway and bipolar disorder: intersection of the monoaminergic and glutamatergic systems and immune response. *Mol Psychiatry.* 2021;26(8):4085–95.
 160. Han KM, Ham BJ. How Inflammation Affects the Brain in Depression: A Review of Functional and Structural MRI Studies. *J Clin Neurol.* 2021;17(4):503–15.
 161. Mocking RJT, Nap TS, Westerink AM, Assies J, Vaz FM, Koeter MWJ, et al. Biological profiling of prospective antidepressant response in major depressive disorder: Associations with (neuro)inflammation, fatty acid metabolism, and amygdala-reactivity. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;79:84–92.
 162. Felger JC, Li Z, Haroon E, Woolwine BJ, Jung MY, Hu X, et al. Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(10):1358–65.
 163. Conejero I, Jaussent I, Cazals A, Thouvenot E, Mura T, Le Bars E, et al. Association between baseline pro-inflammatory cytokines and brain activation during social exclusion in patients with vulnerability to suicide and depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;99:236–42.
 164. Burrows K, Stewart JL, Kuplicki R, Figueroa-Hall L, Spechler PA, Zheng H, et al. Elevated peripheral inflammation is associated with attenuated striatal reward anticipation in major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2021;93:214–25.
 165. Gray JP, Müller VI, Eickhoff SB, Fox PT. Multimodal Abnormalities of Brain Structure and Function in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Neuroimaging Studies. *Am J Psychiatry.* 2020;177(5):422–34.
 166. Chen MH, Kao ZK, Chang WC, Tu PC, Hsu JW, Huang KL, et al. Increased Proinflammatory Cytokines, Executive Dysfunction, and Reduced Gray Matter Volumes In First-Episode Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2020;274:825–31.
 167. Savitz J, Dantzer R, Meier TB, Wurfel BE, Victor TA, McIntosh SA, et al. Activation of the kynurenine pathway is associated with striatal volume in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;62:54–8.
 168. Byrne ML, Whittle S, Allen NB. The Role of Brain Structure and Function in the Association Between Inflammation and Depressive Symptoms: A Systematic Review. *Psychosom Med.* 2016;78(4):389–400.
 169. Gritti D, Delvecchio G, Ferro A, Bressi C, Brambilla P. Neuroinflammation in Major Depressive Disorder: A Review of PET Imaging Studies Examining the 18-kDa Translocator Protein. *J Affect Disord.* 2021;292:642–51.
 170. Cakmak JD, Liu L, Poirier SE, Schaefer B, Poolacherla R, Burhan AM, et al. The functional and structural associations of aberrant microglial activity in major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2022;47(3):E197–208.
 171. Wang Y-L, Han Q-Q, Gong W-Q, Pan D-H, Wang L-Z, Hu W, et al. Microglial activation mediates

- chronic mild stress-induced depressive-and anxiety-like behavior in adult rats. *J Neuroinflammation*. 2018;15:1–14.
172. Sandiego CM, Gallezot J-D, Pittman B, Nabulsi N, Lim K, Lin S-F, et al. Imaging robust microglial activation after lipopolysaccharide administration in humans with PET. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(40):12468–73.
 173. Meyer JH, Cervenka S, Kim M-J, Kreisl WC, Henter ID, Innis RB. Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(12):1064–74.
 174. Li Y, Zhao C, Sun S, Mi G, Liu C, Ding G, et al. Elucidating the bidirectional association between autoimmune diseases and depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Ment Heal*. 2024;27(1).
 175. Pela Z, Gałęcka M, Murgrabia A, Kondratowicz A, Gałęcki P. Depressive disorder and dermatological autoimmune diseases. *J Clin Med*. 2024;13(11):3224.
 176. Euesden J, Danese A, Lewis CM, Maughan B. A bidirectional relationship between depression and the autoimmune disorders—New perspectives from the National Child Development Study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173015.
 177. Patten SB, Ruth Ann M, and Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):463–72.
 178. Siegmann E-M, Müller HHO, Luecke C, Philipsen A, Kornhuber J, Grömer TW. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(6):577–84.
 179. Albeltagy ES, Elaziz SYA, Abozaid SY, El Zomor HM, Elhamed SSA. Interleukin 6, interleukin 17, disease-related and contextual factor association with depression, and its severity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:895–904.
 180. Talamonti M, Malara G, Natalini Y, Bardazzi F, Conti A, Chiricozzi A, et al. Secukinumab improves patient perception of anxiety and depression in patients with moderate to severe psoriasis: a post hoc analysis of the SUPREME study. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(3):973.
 181. Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Cortez A, Bernardes M, Terroso G, Figueiredo M, et al. Influence of biological therapeutics, cytokines, and disease activity on depression in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2018;2018(1):5954897.
 182. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A, Barbarot S, Puig L, et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(6):606–14.
 183. Chan VKY, Luo H, Chan SSM, Lau CS, Yeung WWY, Peng K, et al. Treatment-resistant depression and risk of autoimmune diseases: evidence from a population-based cohort and nested case-control study. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):76.
 184. Lauden A, Geishin A, Merzon E, Korobeinikov A, Green I, Golan-Cohen A, et al. Higher rates of allergies, autoimmune diseases and low-grade inflammation markers in treatment-resistant major depression. *Brain Behav Immun Health*. 2021;16:100313.
 185. Gędek A, Szular Z, Antosik AZ, Mierzejewski P, Dominiak M. Celecoxib for Mood Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2023;12(10):3497.
 186. Baune BT, Sampson E, Louise J, Hori H, Schubert KO, Clark SR, et al. No evidence for clinical efficacy of adjunctive celecoxib with vortioxetine in the treatment of depression: A 6-week double-blind placebo controlled randomized trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;64:61–2.
 187. Sandrini M, Vitale G, Pini LA. Effect of rofecoxib on nociception and the serotonin system in the rat brain. *Inflamm Res*. 2002;51:154–9.
 188. de Munter J, Babaevskaya D, Wolters EC, Pavlov D, Lysikova E, V. Kalueff A, et al. Molecular and behavioural abnormalities in the FUS-tg mice mimic frontotemporal lobar degeneration: Effects of old and new anti-inflammatory therapies. *J Cell Mol Med*. 2020;24(17):10251–7.
 189. Song Q, Feng Y-B, Wang L, Shen J, Li Y, Fan C, et al. COX-2 inhibition rescues depression-like behaviors via suppressing glial activation, oxidative stress and neuronal apoptosis in rats. *Neuropharmacology*. 2019;160.
 190. Myint AM, Steinbusch HWM, Goeghegan L, Luchtman D, Kim YK, Leonard BE. Effect of the COX-2 inhibitor celecoxib on behavioural and immune changes in an olfactory bulbectomised rat model of depression. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14(2):65–71.

191. Song C, Xiang YZ, Manku M. Increased phospholipase A2 activity and inflammatory response but decreased nerve growth factor expression in the olfactory bulbectomized rat model of depression: Effects of chronic ethyl-eicosapentaenoate treatment. *J Neurosci*. 2009;29(1):14–22.
192. Feng X, Fan Y, Chung CY. Mefenamic acid can attenuate depressive symptoms by suppressing microglia activation induced upon chronic stress. *Brain Res*. 2020;1740.
193. Abbasi S-H, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2012;141(2–3):308–14.
194. Kargar M, Yousefi A, Mojtahedzadeh M, Akhondzadeh S, Artounian V, Abdollahi A, et al. Effects of celecoxib on inflammatory markers in bipolar patients undergoing electroconvulsive therapy: a placebo-controlled, double-blind, randomised study. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13880.
195. Dominiak M, Gędek A, Sikorska M, Mierzejewski P, Wojnar M, Antosik-Wójcińska AZ. Acetylsalicylic Acid and Mood Disorders: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;16(1):67.
196. Sepehrmanesh Z, Fahimi H, Akasheh G, Davoudi M, Gilasi H, Ghaderi A. The effects of combined sertraline and aspirin therapy on depression severity among patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Electron physician*. 2017;9(11):5770–7.
197. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(4):227–31.
198. Zdanowicz N, Reynaert C, Jacques D, Lepiece B, Dubois T. Selective Serotonergic (SSRI) Versus Noradrenergic (SNRI) Reuptake Inhibitors with and without Acetylsalicylic Acid in Major Depressive Disorder. *Psychiatr Danub*. 2017;29(3):270–3.
199. Alboni S, Benatti C, Capone G, Tascadda F, Brunello N. Neither all anti-inflammatory drugs nor all doses are effective in accelerating the antidepressant-like effect of fluoxetine in an animal model of depression. *J Affect Disord*. 2018;235:124–8.
200. Wang Y, Yang F, Liu Y-F, Gao F, Jiang W. Acetylsalicylic acid as an augmentation agent in fluoxetine treatment resistant depressive rats. *Neurosci Lett*. 2011;499(2):74–9.
201. Guan X, Shao F, Xie X, Chen L, Wang W. Effects of aspirin on immobile behavior and endocrine and immune changes in the forced swimming test: comparison to fluoxetine and imipramine. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;124:361–6.
202. Brunello N, Alboni S, Capone G, Benatti C, Blom JMC, Tascadda F, et al. Acetylsalicylic acid accelerates the antidepressant effect of fluoxetine in the chronic escape deficit model of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(4):219–25.
203. Warner-Schmidt JL, Vanover KE, Chen EY, Marshall JJ, Greengard P. Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(22):9262–7.
204. Zhang L, An L-T, Qiu Y, Shan X-X, Zhao W-L, Zhao J-P, et al. Effects of Aspirin in Rats With Ouabain Intracerebral Treatment-Possible Involvement of Inflammatory Modulation? *Front psychiatry*. 2019;10:497.
205. Shvartsur R, Agam G, Uzzan S, Azab AN. Low-Dose Aspirin Augments the Anti-Inflammatory Effects of Low-Dose Lithium in Lipopolysaccharide-Treated Rats. *Pharmaceutics*. 2022;14(5):901.
206. Savitz JB, Teague TK, Misaki M, Macaluso M, Wurfel BE, Meyer M, et al. Treatment of bipolar depression with minocycline and/or aspirin: an adaptive, 2×2 double-blind, randomized, placebo-controlled, phase IIA clinical trial. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):27.
207. Bauer IE, Green C, Colpo GD, Teixeira AL, Selvaraj S, Durkin K, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Aspirin and *N*-Acetylcysteine as Adjunctive Treatments for Bipolar Depression. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(1):18m12200.
208. Du Y, Dou Y, Wang M, Wang Y, Yan Y, Fan H, et al. Efficacy and acceptability of anti-inflammatory agents in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2024;15:1407529.
209. Shrihari TG. Dual role of inflammatory mediators in cancer. *Ecancermedicalscience*. 2017;11:721.
210. Chapman NM, Chi H. Metabolic adaptation of lymphocytes in immunity and disease. *Immunity*. 2022;55(1):14–30.
211. Murray PJ. Immune regulation by monocytes. *Semin Immunol*; 2018;35:12-18.

212. Herter JM, Rossaint J, Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1764–75.
213. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(2):104–16.
214. Catapano AL, Pirillo A, Bonacina F, Norata GD. HDL in innate and adaptive immunity. *Cardiovasc Res.* 2014;103(3):372–83.
215. Muñoz-Vega M, Massó F, Páez A, Vargas-Alarcón G, Coral-Vázquez R, Mas-Oliva J, et al. HDL-Mediated Lipid Influx to Endothelial Cells Contributes to Regulating Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1 Expression and eNOS Phosphorylation. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3394.
216. Taborda NA, Blanquiceth Y, Urcuqui-Inchima S, Latz E, Hernandez JC. High-density lipoproteins decrease proinflammatory activity and modulate the innate immune response. *J Interf Cytokine Res.* 2019;39(12):760–70.
217. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3636.
218. Pruc M, Kubica J, Banach M, Swieczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, et al. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. *Kardiol Pol.* 2024;82(3):276–84.
219. Vakhshoori M, Nemati S, Sabouhi S, Yavari B, Shakarami M, Bondariyan N, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) prognostic effects on heart failure; a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):555.
220. Wang C, Zhang Q, Ji M, Mang J, Xu Z. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):191.
221. Regolo M, Vaccaro M, Sorce A, Stancanelli B, Colaci M, Natoli G, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Is a Promising Predictor of Mortality and Admission to Intensive Care Unit of COVID-19 Patients. *J Clin Med.* 2022;11(8):2235.
222. Citu C, Gorun F, Motoc A, Sas I, Gorun OM, Burlea B, et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. *Diagnostics.* 2022;12(1):122.
223. Su M, Ouyang X, Song Y. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022;308:375–83.
224. Cheng Y, Wang Y, Wang X, Jiang Z, Zhu L, Fang S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Depression: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2022;13:893097.
225. Ninla-Aesong P, Kietdumrongwong P, Neupane SP, Puangsri P, Jongkrijak H, Chotipong P, et al. Relative value of novel systemic immune-inflammatory indices and classical hematological parameters in predicting depression, suicide attempts and treatment response. *Sci Rep.* 2024;14(1):19018.
226. Zhong XL, Qiang YX, Wang L, Zhang YR, Li JQ, Feng JF, et al. Peripheral immunity and risk of incident brain disorders: a prospective cohort study of 161,968 participants. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):382.
227. Demircan F, Gözel N, Kılınç F, Ulu R, Atmaca M. The Impact of Red Blood Cell Distribution Width and Neutrophil/Lymphocyte Ratio on the Diagnosis of Major Depressive Disorder. *Neurol Ther.* 2016;5(1):27–33.
228. Vakhshoori M, Nemati S, Sabouhi S, Tavakol G, Yavari B, Shakarami M, et al. Selection of monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) or lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) as best prognostic tool in heart failure: A systematic review. *SN Compr Clin Med.* 2023;5(1):227.
229. Tudurachi B-S, Anghel L, Tudurachi A, Sascău RA, Stătescu C. Assessment of inflammatory hematological ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and monocyte/HDL-cholesterol ratio) in acute myocardial infarction and particularities in young patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14378.
230. Li Y-X, Chang J-Y, He M-Y, Wang H-R, Luo D-Q, Li F-H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) predict clinical outcome in patients with stage IIB cervical cancer. *J Oncol.* 2021;2021(1):2939162.
231. Kang Y, Zhu X, Lin Z, Zeng M, Shi P, Cao Y, et al. Compare the Diagnostic and Prognostic Value of MLR, NLR and PLR in CRC Patients. *Clin Lab.* 2021;67(9).
232. Yue S, Zhang J, Wu J, Teng W, Liu L, Chen L. Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict

- diabetic retinopathy. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(8):10009–19.
233. Mihai A, Caruntu A, Opris-Belinski D, Jurcut C, Dima A, Caruntu C, et al. The Predictive Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), Monocytes-to-Lymphocyte Ratio (MLR) and Gammaglobulins for the Development of Cutaneous Vasculitis Lesions in Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Med*. 2022;11(19):5525.
 234. Singh D, Guest PC, Dobrowolny H, Vasilevska V, Meyer-Lotz G, Bernstein H-G, et al. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):74.
 235. Li F, Hu H, Gu S, Chen X, Sun Q. Platelet to lymphocyte ratio plays an important role in prostate cancer's diagnosis and prognosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11746–51.
 236. Minici R, Siciliano MA, Ammendola M, Santoro RC, Barbieri V, Ranieri G, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-C reactive protein ratio (LCR) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) undergoing chemoembolizations. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):257.
 237. Sun X-P, Li J, Zhu W-W, Li D-B, Chen H, Li H-W, et al. Impact of platelet-to-lymphocyte ratio on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2017;68(4):346–53.
 238. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2022;2022(1):9056363.
 239. Sharma Divyansh, Bhaskar Sonu M M. Prognostic Role of the Platelet-Lymphocyte Ratio in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Reperfusion Therapy: A Meta-Analysis. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022;14:11795735221110372.
 240. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med*. 2019;39(4):345.
 241. Wei YY, Feng JH, Ma JB, Chen DN, Xu HT, Yin L, et al. Characteristics of platelet-associated parameters and their predictive values in Chinese patients with affective disorders. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):150.
 242. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(4):695–9.
 243. Duan J, Pan L, Yang M. Preoperative elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR are associated with poor prognosis in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(49):e13340.
 244. Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, Madonna G, Festino L, Grimaldi AM, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother cancer*. 2018;6(1):74.
 245. Yang T, Hao L, Yang X, Luo C, Wang G, Cai CL, et al. Prognostic value of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(9):e049123.
 246. Liu Y, Li C, Ren H, Han K, Wang X, Zang S, et al. The relationship of peripheral blood cell inflammatory biomarkers and psychological stress in unmedicated major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2024;176:155–62.
 247. Hu J, Wang L, Fan K, Ren W, Wang Q, Ruan Y, et al. The Association Between Systemic Inflammatory Markers and Post-Stroke Depression: A Prospective Stroke Cohort. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1231–9.
 248. He K, Si L, Pan X, Sun L, Wang Y, Lu J, et al. Preoperative systemic immune–inflammation index (SII) as a superior predictor of long-term survival outcome in patients with stage I–II gastric cancer after radical surgery. *Front Oncol*. 2022;12:829689.
 249. Wang Y, Ni Q. Prognostic and clinicopathological significance of Systemic Immune-Inflammation Index in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Ann Med*. 2023;55(1):808–19.
 250. Zheng J, Zheng L, Wang X, Mao X, Wang Q, Yang Y, et al. The Clinical Value of the Combined Detection of Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Systemic Inflammation Response Index (SIRI), and Prognostic Nutritional Index (PNI) in Early Diagnosis of Gastric Cancer. *J Inflamm Res*. 2025;18:813–26.
 251. Yang Y, Wu C, Hsu P, Chen S, Huang S, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index

- (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(5):e13230.
252. Mangoni AA, Zinellu A. The diagnostic role of the systemic inflammation index in patients with immunological diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):27.
 253. Canli D. Evaluation of systemic immune inflammation index and neutrophil-to-lymphocyte ratio in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Bratisl Lek Listy*. 2024;125(8):472–6.
 254. Zhu X, Li R, Zhu Y, Zhou J, Han X, Tong Y, et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, monocyte/lymphocyte ratios and systemic immune-inflammation index in patients with depression. *Bratislava Med J*. 2023;124(6):471–4.
 255. Menyhart O, Fekete JT, Györfy B. Inflammation and colorectal cancer: a meta-analysis of the prognostic significance of the systemic immune-inflammation index (SII) and the systemic inflammation response index (SIRI). *Int J Mol Sci*. 2024;25(15):8441.
 256. Zuo R, Zhu F, Zhang C, Ma J, Chen J, Yue P, et al. The response prediction and prognostic values of systemic inflammation response index in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Thorac cancer*. 2023;14(16):1500–11.
 257. Xu L, Yu S, Zhuang L, Wang P, Shen Y, Lin J, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget*. 2017;8(21):34954–60.
 258. Xu Y, He H, Zang Y, Yu Z, Hu H, Cui J, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):1989–2000.
 259. Han K, Shi D, Yang L, Wang Z, Li Y, Gao F, et al. Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Med*. 2022;54(1):1667–77.
 260. Mangalesh S, Dudani S. Systemic inflammatory response index over neutrophil–lymphocyte ratio and monocyte–lymphocyte ratio: comparison of prognostic performance in predicting major adverse cardiac events. *Ann Med*. 2022;54(1):2151–2.
 261. Qiu M, Zhang C, Zhang H, Chen H, Lei Y, Li P, et al. Retrospective evaluation of novel serum inflammatory biomarkers in first-episode psychiatric disorders: diagnostic potential and immune dysregulation. *Front psychiatry*. 2024;15:1442954.
 262. Wang H-K, Wei Q, Yang Y-L, Lu T-Y, Yan Y, Wang F. Clinical usefulness of the lymphocyte-to-monocyte ratio and aggregate index of systemic inflammation in patients with esophageal cancer: a retrospective cohort study. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):13.
 263. Cao C, Li C, Li X, Sun W, Wang Y. Association of systemic immune-inflammation index (SII) and aggregate index of systemic inflammation (AISII) with thyroid nodules in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):251.
 264. Zinellu A, Paliogiannis P, Mangoni AA. Aggregate index of systemic inflammation (AISII), disease severity, and mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023;12(14):4584.
 265. Göçmen A, Demir TG. The aggregate index of systemic inflammation as a predictor of mortality in stroke patients. *Cureus*. 2024;16(7):e64007.
 266. Jiang Y, Luo B, Lu W, Chen Y, Peng Y, Chen L, et al. Association Between the Aggregate Index of Systemic Inflammation and Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Retrospective Study. *J Inflamm Res*. 2024;17:7057–67.
 267. Yan Q, Liu G, Wang R, Li D, Chen X, Cong J, et al. The association between the aggregate index of systemic inflammation and cardiovascular risk in peritoneal dialysis patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024;35(5):103774.
 268. Huang J-B, Chen Y-S, Ji H-Y, Xie W-M, Jiang J, Ran L-S, et al. Neutrophil to high-density lipoprotein ratio has a superior prognostic value in elderly patients with acute myocardial infarction: a comparison study. *Lipids Health Dis*. 2020;19:1–12.
 269. Gkantzi A, Tsiptsios D, Karapepera V, Karatzetzou S, Kiamelidis S, Vlotinou P, et al. Monocyte to HDL and neutrophil to HDL ratios as potential ischemic stroke prognostic biomarkers. *Neurol Int*. 2023;15(1):301–17.
 270. Shi K, Hou J, Zhang Q, Bi Y, Zeng X, Wang X. Neutrophil-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio and mortality among patients with hepatocellular carcinoma. *Front Nutr*. 2023;10:1127913.
 271. Liu Z, Fan Q, Wu S, Wan Y, Lei Y. Compared with the monocyte to high-density lipoprotein ratio (MHR) and the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), the neutrophil to high-density lipoprotein

- ratio (NHR) is more valuable for assessing the inflammatory process in Parkinson's disease. *Lipids Health Dis.* 2021;20:1–12.
272. Wei Y, Gao H, Luo Y, Feng J, Li G, Wang T, et al. Systemic inflammation and oxidative stress markers in patients with unipolar and bipolar depression: A large-scale study. *J Affect Disord.* 2024;346:154–66.
 273. Qing G, Bao C, Yang Y, Wei B. Association between neutrophil to high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHR) and depression symptoms among the United States adults: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):215.
 274. Liu H-T, Jiang Z-H, Yang Z-B, Quan X-Q. Monocyte to high-density lipoprotein ratio predict long-term clinical outcomes in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of 9 studies. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(33):e30109.
 275. Wu T-T, Zheng Y-Y, Chen Y, Yu Z-X, Ma Y-T, Xie X. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as long-term prognostic marker in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):180.
 276. Zhang X, Qin H, Tan X, Mo Y, Li Z, Huang G, et al. Predictive value of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and tumor markers in colorectal cancer and their relationship with clinicopathological characteristics. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):200.
 277. Uyar B, Ateş Budak E. Effects of Major Depressive Disorder on Monocytes, High-Density Lipoprotein (HDL) and Monocyte to HDL Ratio: A Case-Control Study. *Psychiatr Danub.* 2022;34(4):687–94.
 278. Li Y, Zhang M, Xue M, Liu D, Sun J. Elevated monocyte-to-HDL cholesterol ratio predicts post-stroke depression. *Front psychiatry.* 2022;13:902022.
 279. Huang Y, Hou X, Lv F, Gong Z. Association of the Platelets to High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Risk of Heart Disease Events in Middle-Aged and Elderly Chinese Population: A Retrospective Cohort Study Utilizing the CHARLS Database. *Rev Cardiovasc Med.* 2025;26(2):26403.
 280. Wang B, Wang J, Liu C, Hu X. The potential of platelet to high-density lipoprotein cholesterol ratio (PHR) as a novel biomarker for heart failure. *Sci Rep.* 2024;14(1):23283.
 281. Zhang H, Xu Y, Xu Y. The association of the platelet/high-density lipoprotein cholesterol ratio with self-reported stroke and cardiovascular mortality: a population-based observational study. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):121.
 282. Alshuweishi Y, Abudawood A, Alfayez D, Almufarrih AA, Alanazi F, Alshuweishi FA, et al. Platelet/High-Density Lipoprotein Ratio (PHR) Predicts Type 2 Diabetes in Obese Patients: A Retrospective Study. *Healthc (Basel, Switzerland).* 2024;12(15):1540.
 283. Ni J, Wu P, Lu X, Xu C. Examining the cross-sectional relationship of platelet/high-density lipoprotein cholesterol ratio with depressive symptoms in adults in the United States. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):427.
 284. Ye C, Chen G, Huang W, Liu Y, He Z, Hu M, et al. Association between the platelet/high-density lipoprotein cholesterol ratio and depression: A cross-sectional analysis in United States adults. *J Affect Disord.* 2025;368:741–8.
 285. Kolahi Ahari R, Akbari N, Babaeepoor N, Fallahi Z, Saffar Soflaei S, Ferns G, et al. Association of Three Novel Inflammatory Markers: Lymphocyte to HDL-C Ratio, High-Sensitivity C-Reactive Protein to HDL-C Ratio and High-Sensitivity C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio With Metabolic Syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2024;7(3):e00479.
 286. Chen H, Xiong C, Shao X, Ning J, Gao P, Xiao H, et al. Lymphocyte to high-density lipoprotein ratio as a new indicator of inflammation and metabolic syndrome. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2019;12:2117-2123.
 287. Cândido FG, da Silva A, Zanirato GA, Oliveira NMC e., Hermsdorff HHM. Lymphocyte to High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio is Positively Associated with Pre-diabetes, Metabolic Syndrome, and Non-traditional Cardiometabolic Risk Markers: A Cross-sectional Study at Secondary Health Care. *Inflammation.* 2025;48(1):276–87.
 288. Kohsari M, Moradinazar M, Rahimi Z, Najafi F, Pasdar Y, Shakiba E. New inflammatory biomarkers (lymphocyte and monocyte percentage to high-density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte to monocyte percentage ratio) and their association with some cardiometabolic diseases. *Wien Klin Wochenschr.* 2022;134(17):626–35.
 289. Chen J, Huang Y, Li X. The association between lymphocyte to high-density lipoprotein ratio and depression: Data from NHANES 2015-2018. *Brain Behav.* 2024;14(3):e3467.

290. Agnihotri S, Daripelly S, Cherla SK, Jopaka AK, Molanguri U. Association of Biomarkers with the Severity of Depression. *Indian J Psychol Med.* 2024;02537176241264609.
291. Akaishi T, Nakaya K, Nakaya N, Kogure M, Hatanaka R, Chiba I, et al. Low Hemoglobin Level and Elevated Inflammatory Hematological Ratios Associated With Depression and Sleep Disturbance. *Cureus.* 2024;16(3):e56621.
292. Yin JH, Gong RP, Zhang M, Ding L, Shen T, Cai YY, et al. Associations between sleep disturbance, inflammatory markers and depressive symptoms: Mediation analyses in a large NHANES community sample. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2023;126:110786.
293. Arabska J, Łucka A, Magierski R, Sobów T, Wysokiński A. Neutrophil-lymphocyte ratio is increased in elderly patients with first episode depression, but not in recurrent depression. *Psychiatry Res.* 2018;263:35–40.
294. Fornal-Pawłowska M, Wołyńczyk-Gmaj D, Szelenberger W. Walidacja Ateńskiej Skali Bezsenności. *Psychiatr Pol.* 2011;45(2):211–21.
295. Armstrong RA. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt.* 2014;34(5):502–8.
296. Nakagawa S. A farewell to Bonferroni: the problems of low statistical power and publication bias. *Behav Ecol.* 2004;15(6):1044–5.
297. Zhu XY, Li R, Zhu Y, Zhou J, Han XL, Tong YS, et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, monocyte/lymphocyte ratios and systemic immune-inflammation index in patients with depression. *Bratisl Lek Listy.* 2023;124(6):471–4.
298. Sunbul EA, Sunbul M, Yanartas O, Cengiz F, Bozbay M, Sari I, et al. Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Depression is Correlated with the Severity of Depression and Cardiovascular Risk Factors. *Psychiatry Investig.* 2016;13(1):121–6.
299. Paolini M, Harrington Y, Raffaelli L, Poletti S, Zanardi R, Colombo C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and antidepressant treatment response in patients with major depressive disorder: Effect of sex and hippocampal volume. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;76:52–60.
300. Yin J, Gong R, Zhang M, Ding L, Shen T, Cai Y, et al. Associations between sleep disturbance, inflammatory markers and depressive symptoms: Mediation analyses in a large NHANES community sample. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2023;126:110786.
301. Nie L, Pan X-L, Zhang X-B, Zhang S, Rao J-X, Su Z-F. Research on the correlation of immunity in patients with chronic insomnia. *Front Psychiatry.* 2022;13:1034405.
302. Palagini L, Geoffroy PA, Miniati M, Riemann D, Gemignani A, Marazziti D. Insomnia and circadian rhythms dysregulation in people who have attempted suicide: correlations with markers of inflammation and suicidal lethality. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* 2024;25(7):408–16.
303. Fang S-H, Suzuki K, Lim CL, Chung M-S, Ku P-W, Chen L-J. Associations between sleep quality and inflammatory markers in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016;246:154–60.
304. Rias YA, Thato R, Tsai HT. Physical Activity and Its Synergistic Interaction With Low Platelet-Lymphocyte Ratio Levels Increasing the Sleep Quality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci diabetes self-management care.* 2023;49(4):303–13.
305. Li X, Cai Q, Jia Z, Zhou Y, Liu L, Zhou Y, et al. The correlation between mental health status, sleep quality, and inflammatory markers, virus negative conversion time among patients confirmed with 2019-nCoV during the COVID-19 outbreak in China An observational study. *Med (United States).* 2021;100(27):e26520.
306. Llorca-Bofi V, Palacios-Garrán R, Rey Routo D, Buil-Reiné E, Adrados-Pérez M, Gich I, et al. High neutrophil-lymphocyte ratio upon admission is associated with better response in psychotic depression. *J Psychiatr Res.* 2021;143:38–42.
307. Puangsri P, Jinanarong V, Ninla-Aesong P. Impact of antidepressant treatment on complete blood count parameters and inflammatory ratios in adolescents with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2023;157:26–35.
308. Paolini M, Harrington Y, Raffaelli L, Poletti S, Zanardi R, Colombo C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and antidepressant treatment response in patients with major depressive disorder: Effect of sex and hippocampal volume. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;76:52–60.
309. Gałecki P, Mossakowska-Wójcik J, Talarowska M. The anti-inflammatory mechanism of antidepressants – SSRIs, SNRIs. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2018;80:291–4.

8. Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie: Depresja stanowi poważne zaburzenie psychiczne, w którego patogenezie i przebiegu istotną rolę odgrywają mechanizmy zapalne. W ostatnich latach rośnie zainteresowanie nowymi wskaźnikami stanu zapalnego, takimi jak: stosunek neutrofili do limfocytów (NLR), stosunek monocytów do limfocytów (MLR), stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR), skorygowany stosunek neutrofili do limfocytów (dNLR), indeks uogólnionego zapalenia (SII), indeks uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRI), zagregowany indeks uogólnionego zapalenia (AISI), stosunek neutrofili do HDL (NHR), stosunek monocytów do HDL (MHR), stosunek płytek krwi do HDL (PHR) oraz stosunek limfocytów do HDL (LHR). Pomimo rosnącego zainteresowania, wskaźniki te nie zostały dotychczas kompleksowo ocenione w kontekście epizodu depresyjnego z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjentów oraz stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego.

Cel pracy: Celem głównym badania było porównanie poziomów wybranych markerów zapalnych w krwi obwodowej pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem depresji a osobami zdrowymi. Cele szczegółowe obejmowały: 1) ocenę korelacji pomiędzy wybranymi markerami zapalnymi a stanem klinicznym w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach od włączenia lub modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego; 2) porównanie poziomów wybranych markerów zapalnych w momencie epizodu depresyjnego oraz po 8 tygodniach od rozpoczęcia/modyfikacji leczenia; 3) ocenę zależności pomiędzy zmianami poziomu markerów zapalnych a zmianą stanu klinicznego w okresie 8 tygodni; 4) porównanie poziomów wybranych markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki przeciwdepresyjne o różnych mechanizmach działania – zarówno w epizodzie depresyjnym, jak i po 8 tygodniach leczenia.

Material i metody: Badaniem objęto 30 pacjentów z rozpoznaniem epizodem depresyjnym (16 kobiet, 14 mężczyzn) oraz 30 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną, dobraną pod względem wieku i płci. Wśród pacjentów z depresją, 21 osób zgłosiło się na wizytę kontrolną po 8 tygodniach od rozpoczęcia lub modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego. Podczas każdej wizyty pobierano próbkę krwi obwodowej i oznaczano poziomy wybranych markerów zapalnych. Ocena stanu klinicznego pacjentów z depresją została przeprowadzona przy użyciu następujących narzędzi: Skala Depresji Hamiltona (HAMD-17), Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI),

Globalna Ocena Funkcjonowania (GAF) oraz Ateńska Skala Bezsenności (AIS). W zależności od rozkładu zmiennych i celu analizy statystycznej zastosowano odpowiednio: test t-Studenta dla prób niezależnych, test U Manna–Whitneya, test chi-kwadrat, test t-Studenta dla prób zależnych, test rang Wilcozona, korelację Pearsona oraz korelację rang Spearmana. W analizach dotyczących markerów zapalnych zastosowano poprawkę Bonferroniego (próg istotności $p < 0,0045$).

Wyniki: Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych ocenianym za pomocą HAMD-17 a wartością NHR na obu wizytach (odpowiednio: $r=0,83$; $p=0,000$ podczas wizyty I oraz $r=0,63$; $p=0,002$ podczas wizyty II). Dodatkowo, podczas pierwszej wizyty odnotowano istotne korelacje pomiędzy: HAMD-17 a MHR ($r=0,61$; $p<0,000$) oraz SIRI ($r=0,51$; $p=0,004$); CGI-S a MHR ($r=0,52$; $p=0,003$); AIS a NHR ($r=0,59$; $p<0,000$). Porównanie poziomów markerów zapalnych pomiędzy momentem modyfikacji farmakoterapii a wizytą po 8 tygodniach nie wykazało istotnych statystycznie różnic. Jedynie zmiana wskaźnika NHR istotnie korelowała ze zmianą stanu klinicznego ocenianego w okresie 8-tygodniowym za pomocą skal HAMD-17 ($r=0,76$; $p<0,000$) i CGI ($r=0,73$; $p<0,000$). Nie stwierdzono istotnych różnic w poziomach badanych markerów zapalnych pomiędzy pacjentami z depresją a grupą kontrolną. Jednakże, dla trzech wskaźników (NHR: $p=0,02$; MHR: $p=0,045$; LHR: $p=0,02$) zaobserwowano trend w kierunku istotności, wskazujący na ich wyższe wartości w grupie pacjentów z epizodem depresyjnym. Nie stwierdzono istotnych różnic w poziomach markerów zapalnych w zależności od rodzaju stosowanej farmakoterapii przeciwdepresyjnej podczas obu wizyt. Zaobserwowano jednak trend w kierunku istotności dla różnic w markerach PLR, SII, AISI oraz PHR pomiędzy pacjentami stosującymi SSRI lub SNRI a inną farmakoterapię.

Wnioski: NHR może stanowić przydatne narzędzie wspomagające ocenę kliniczną pacjentów z depresją. Podwyższone wartości NHR mogą wskazywać na cięższy przebieg choroby. Zaobserwowane korelacje pomiędzy MHR i skalami HAMD-17 oraz CGI, a także pomiędzy SIRI i HAMD-17, wskazują na potencjał tych wskaźników jako celów dalszych badań. Po 8 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego nie obserwowano istotnego wpływu na markery zapalne. Nie stwierdzono również jednoznacznego wpływu rodzaju leku przeciwdepresyjnego na poziomy markerów zapalnych. Obserwowane trendy w różnicy wartości markerów PLR, SII, AISI, PHR w zależności od mechanizmu

działania leku wskazują na potencjalny związek tych markerów z konkretnym mechanizmem działania leku.

9. Streszczenie w języku angielskim (abstract)

Introduction: Depression is a serious mental disorder in which inflammatory mechanisms play a significant role in its pathogenesis and progression. In recent years, there has been increasing interest in novel inflammatory markers such as: neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), monocyte to lymphocyte ratio (MLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR), systemic immune-inflammation index (SII), systemic inflammation response index (SIRI), aggregate index of systemic inflammation (AIS), neutrophil to HDL ratio (NHR), monocyte to HDL ratio (MHR), platelet to HDL ratio (PHR), and lymphocyte to HDL ratio (LHR). Despite the growing body of research, these indicators have not yet been comprehensively evaluated in the context of depressive episodes, taking into account the clinical status of patients and the applied antidepressant treatment.

Aim of the study: The main objective of the study was to compare the levels of selected peripheral blood inflammatory markers between patients diagnosed with depression and healthy individuals. The specific objectives included: (1) evaluating the correlations between selected inflammatory markers and clinical status during a depressive episode and after eight weeks of initiating or modifying antidepressant therapy; (2) comparing the levels of selected inflammatory markers at the time of the depressive episode and after eight weeks of treatment; (3) assessing the relationship between changes in inflammatory marker levels and changes in clinical status over the eight-week period; and (4) comparing the levels of selected inflammatory markers among patients receiving antidepressants with different mechanisms of action—both during the depressive episode and after eight weeks of treatment.

Materials and Methods: The study included 30 patients diagnosed with a depressive episode (16 women, 14 men) and 30 healthy individuals as a control group, matched by age and sex. Among the patients with depression, 21 attended a follow-up visit eight weeks after initiation or modification of antidepressant treatment. During each visit, a peripheral blood sample was collected, and levels of selected inflammatory markers were determined. The clinical status of patients with depression was assessed using the following instruments: the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17), the Clinical Global Impression scale (CGI), the Global Assessment of Functioning (GAF), and the Athens Insomnia Scale (AIS). Depending on the distribution of variables and the purpose

of the statistical analysis, appropriate methods were used: Student's t-test for independent samples, Mann–Whitney U test, chi-square test, paired Student's t-test, Wilcoxon signed-rank test, Pearson correlation, and Spearman rank correlation. In analyses concerning inflammatory markers, the Bonferroni correction was applied (significance threshold $p < 0.0045$).

Results: A significant correlation was observed between the severity of depressive symptoms (measured by HAMD-17) and the NHR value at both visits (respectively: $r=0.83$; $p=0.000$ at Visit I and $r=0.63$; $p=0.002$ at Visit II). Additionally, at the first visit, significant correlations were found between: HAMD-17 and MHR ($r=0.61$; $p<0.000$) and SIRI ($r=0.51$; $p=0.004$); CGI-S and MHR ($r=0.52$; $p=0.003$); AIS and NHR ($r=0.59$; $p<0.000$). Comparison of inflammatory marker levels between the time of pharmacotherapy modification and the follow-up visit after 8 weeks did not show statistically significant differences. Only the change in NHR significantly correlated with the change in clinical status assessed over the 8-week period using the HAMD-17 ($r=0.76$; $p<0.000$) and CGI ($r=0.73$; $p<0.000$) scales. No significant differences were found in the levels of the investigated inflammatory markers between depressed patients and the control group. However, for three markers (NHR: $p=0.02$; MHR: $p=0.045$; LHR: $p=0.02$), a trend toward statistical significance was observed, indicating higher values in the group of patients with a depressive episode. No significant differences in inflammatory marker levels were found based on the type of antidepressant treatment during either visit. However, a trend toward significance was observed for differences in PLR, SII, AISI, and PHR markers between patients using SSRIs or SNRIs versus other pharmacotherapies.

Conclusions: NHR may be a useful tool in supporting the clinical assessment of patients with depression. Elevated NHR values may indicate a more severe course of the illness. The observed correlations between MHR and the HAMD-17 and CGI scales, as well as between SIRI and HAMD-17, suggest the potential of these markers as targets for further research. No significant effect on inflammatory markers was observed after 8 weeks of antidepressant treatment. Additionally, no clear influence of the type of antidepressant on inflammatory marker levels was found. The observed trends in differences in PLR, SII, AISI, and PHR values depending on the drug's mechanism of action suggest a potential association of these markers with specific pharmacological mechanisms.

10. Załączniki

Załącznik 1. Zgoda Komisji Bioetycznej przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie na przeprowadzenie badania. Uchwała nr 9/2024.

Załącznik 2. Formularz Świadomej Zgody na udział w badaniu oraz Klauzula Informacyjna.

Załącznik 3. Formularz Informacyjny dla osoby biorącej udział w badaniu.

Załącznik 1. Zgoda Komisji Bioetycznej przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie na przeprowadzenie badania. Uchwała nr 9/2024.

INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII
KOMISJA BIOETYCZNA
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel. (0-22) 45-82-646
e-mail: komisjabioetyczna@ipin.edu.pl
Przewodniczący Komisji dr hab. n. med. Jan Bembenek

UCHWAŁA NR 9 / 2024
KOMISJI BIOETYCZNEJ PRZY INSTYTUCIE PSYCHIATRII I NEUROLOGII
W WARSZAWIE

Na podstawie: art. 29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty, (t. j. Dz. U. z 2022 r. poz. 1731 ze zm.) oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26 stycznia 2023 r. w sprawie komisji bioetycznej oraz Odwoławczej Komisji Bioetycznej (Dz.U. 2023 poz. 218), Regulaminu Komisji Bioetycznej przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii z dnia 11 sierpnia 2023 r., z uwzględnieniem postanowień: Kodeksu Etyki Lekarskiej (Naczelna Izba Lekarska, tekst jednolity z dnia 2 stycznia 2004 r.), Deklaracji Helsińskiej z 1964 r. (z późn. zm.) oraz zasad Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP)

Komisja Bioetyczna przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
na posiedzeniu w dniu 13.03.2024 r., w drodze tajnego głosowania,
podjęła uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu projektu badawczego:

pt. Ocena nowych markerów zapalenia w depresji, związek z leczeniem
przeciwdepresyjnym oraz stanem klinicznym pacjenta.

Kierownik badania – Adam Gędek, lekarz

Ośrodek - Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego,
Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

Uchwała obejmuje swym zasięgiem wszystkie wymienione ośrodki biorące udział w badaniu

Zgodnie z §8 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26 stycznia 2023 r. w sprawie komisji bioetycznej oraz Odwoławczej Komisji Bioetycznej Dz.U. 2023 poz. 218, badaczowi przysługuje odwołanie od uchwały Komisji do Odwoławczej Komisji Bioetycznej. Odwołanie wnoszone jest za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii, w ciągu 14 dni od dnia otrzymania uchwały.

Uwagi Komisji:

- czas obowiązywania zgody: **3 lata**
- badacz jest zobowiązany do: informowania Komisji o istotnych zmianach w protokole badania oraz o zdarzeniach niepożądanych występujących w jego trakcie i przedstawienia raportów z badania

Przewodniczący Komisji Bioetycznej
przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii


dr hab. n. med. Jan Bembenek

Do wiadomości:

1. Podmiot zamierzający przeprowadzić projekt badawczy (badacz)
2. Dyrektor Instytutu Psychiatrii i Neurologii
3. aa

Załącznik 2. Formularz Świadomej Zgody na udział w badaniu oraz Klauzula Informacyjna.



INSTYTUT PSYCHIATRII i NEUROLOGII

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel. centr. (22) 45 82 800, fax (22) 651 93 01
www.ipin.edu.pl



FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA UDZIAŁ W BADANIU

„Ocena nowych markerów zapalenia w depresji, związek z leczeniem przeciwdepresyjnym oraz stanem klinicznym pacjenta”

Ja niżej podpisana/yoświadczam, że zostałam/em poinformowana/y przez o celu powyższego badania naukowego, czasie trwania, sposobie jego przeprowadzenia, oczekiwanych korzyściach, ewentualnym ryzyku i zagrożeniach, wszelkich niedogodnościach związanych z uczestnictwem w tym badaniu oraz o moich prawach i obowiązkach.

Przeczytałam/em też i zrozumiałam treść Formularza Informacyjnego dla Pacjenta. Poinformowano mnie, że dodatkowe pytania dotyczące badania mogę kierować bezpośrednio do osoby prowadzącej badania i że uzyskam na nie wyczerpującą odpowiedź.

Oświadczam, że wszelkie podane przeze mnie informacje są zgodne z prawdą i zapewniam, że będę informowała/ł na bieżąco o wszelkich zmianach w stanie mojego zdrowia, w tym o fakcie ewentualnego zajścia w ciążę.

Jestem świadoma/y przysługującego mi prawa do odstąpienia od udziału w badaniu na każdym jego etapie, bez podania przyczyny. Wiem również, że skorzystanie z tego prawa nie wpłynie na dalszy przebieg mojego leczenia. Otrzymałam/em do rąk własnych Formularz Informacyjny dla Pacjenta oraz Formularz Świadomej Zgody na udział w badaniu.

Niniejszym wyrażam pełną, świadomą i dobrowolną zgodę na udział w tym badaniu oraz na anonimowe przetwarzanie, udostępnianie i na publikację wyników moich badań (zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 10.05.2018, Dz.U. z 2018 r., poz. 1000, nr 1669 oraz Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) oraz **przyjmuję przedstawione mi warunki ubezpieczenia.**

.....
imię i nazwisko pacjentki /pacjenta (drukowanymi literami)

.....
podpis pacjentki/pacjenta

.....
data

Oświadczenie osoby odbierającej Formularz Świadomej Zgody

Ja niżej podpisana/y wyjaśniłam/em pacjentce/pacjentowi szczegóły proponowanego badania, zgodnie z opisem w Formularzu Informacyjnym dla Pacjenta. Zanim podjęte zostały jakiekolwiek procedury omówiłam/em z pacjentką/pacjentem jej/jego udział w całym programie badawczym informując o celu i charakterze badania naukowego oraz o korzyściach i zagrożeniach wynikających z udziału w tym badaniu. Poinformowałam także pacjentkę/pacjenta o przysługujących jej/jemu prawach wynikających z RODO. Przekazałam/em do rąk własnych pacjentki/pacjenta Formularz Informacyjny, Formularz Świadomej Zgody na udział w badaniu oraz klauzulę informacyjną dot. ochrony danych osobowych.

.....
imię i nazwisko badacza (drukowanymi literami)

.....
podpis i pieczęć badacza

.....
data



INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel. centr. (22) 45 82 800, fax (22) 651 93 01
www.ipin.edu.pl



Klauzula informacyjna

Administratorem Pani/Pana danych osobowych jest Instytut Psychiatrii i Neurologii, z siedzibą w Warszawie (02-957), ul. Sobieskiego 9, NIP: 5250009387, REGON: 000288509.

Administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może się Pani/Pan skontaktować w sprawach związanych z Pani/Pana danymi osobowymi:

- drogą elektroniczną: **iod@ipin.edu.pl** lub
- korespondencyjnie na adres: ul. **Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa** (z dopiskiem „Inspektor Ochrony Danych”).

Pani/Pana dane będą przetwarzane w celu realizacji badania naukowego: „Ocena nowych markerów zapalenia w depresji, związek z leczeniem przeciwdepresyjnym oraz stanem klinicznym pacjenta” w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie na podstawie art. 9 ust. 2 lit. a RODO. Wyrażenie zgody jest dobrowolne ale konieczne do realizacji badania naukowego.

Administrator może przekazać Pani/Pana dane następującym podmiotom:

- osobom wykonującym zawód medyczny zatrudnionym lub współpracującym z Administratorem;
- podmiotom współpracującym z Administratorem na podstawie umów powierzenia;
- przedstawicielom krajowych, zagranicznych lub międzynarodowych instytucji nadzorujących badanie naukowe, z zastrzeżeniem, że w takim przypadku ewentualne przekazania danych nastąpi jedynie po spełnieniu warunków określonych w Rozdziale V RODO;
- innym podmiotom upoważnionym na podstawie przepisów prawa.

Pani/Pana dane będą przetwarzane (nie dłużej, niż jest to konieczne) w celu wykonania badania naukowego oraz dla spełnienia wymagań prawnych.

Przysługuje Pani/Panu prawo do: dostępu do treści swoich danych, żądania ich sprostowania, przeniesienia, usunięcia lub ograniczenia ich przetwarzania oraz wniesienia sprzeciwu wobec przetwarzania danych osobowych. Ma Pani/Panu także prawo do cofnięcia zgody. Niemniej takie działanie nie ma wpływu na zgodność z prawem przetwarzania, którego dokonano na podstawie zgody przed jej wycofaniem.

Ponadto przysługuje Pani/Panu prawo do wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.

Oświadczam, iż zapoznałam/em się z ww. informacjami, dotyczącymi przetwarzania moich danych osobowych.

.....
miejsceowość, data

.....
podpis

Załącznik 3. Formularz Informacyjny dla osoby biorącej udział w badaniu.

FORMULARZ INFORMACYJNY DLA OSOBY BIORĄCEJ UDZIAŁ W BADANIU

Wersja nr 1 z dnia 14.02.2024r.

Zapraszam Panią/Pana do udziału w badaniu naukowym zatytułowanym: **Ocena nowych markerów zapalenia w depresji, związek z leczeniem przeciwdepresyjnym oraz stanem klinicznym pacjenta**. Kierownikiem badania jest lekarz Adam Gędek, pracownik Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Badanie realizowane jest w ramach współpracy naukowo-badawczej pomiędzy Instytutem Psychiatrii i Neurologii w Warszawie a Adamem Gędkiem, który otrzymał grant od Fundacji Empiria i Wiedza w ramach programu konkursowego „Talenty Jutra”.

Udział w niniejszym badaniu jest całkowicie dobrowolny.

- ▶ Zgodę na udział w badaniu będzie Pani/Pan mogła/mógł wycofać w każdym momencie, bez podania przyczyn.
- ▶ Nieudzielenie zgody albo jej wycofanie nie będzie wiązało się dla Pani/Pana z żadnymi konsekwencjami, w szczególności nie pociągnie za sobą żadnych kar ani utraty praw, które Pani/Panu przysługują z innych tytułów, w szczególności prawa do opieki zdrowotnej.

Zanim podejmie Pani/Pan decyzję o udziale w niniejszym badaniu, proszę uważnie przeczytać cały poniższy tekst.

Celem badania do którego zapraszamy jest ocena nowych markerów zapalenia w depresji. Depresja jest zaburzeniem psychicznym związanym z dużym cierpieniem pacjenta, a jej przyczyna i przebieg nie jest w całości poznana. Wpływ na nią mają procesy zapalne, które toczą się w organizmie. W procesach tych uczestniczą różne komórki, takie jak limfocyty, neutrofile, monocyty, czy płytki krwi. W niniejszym badaniu chcemy ocenić markery zapalne i komórki zapalne u pacjentów cierpiących na depresję. Badanie będzie polegało na ocenie stanu klinicznego oraz pobraniu krwi od 30 osób cierpiących z powodu epizodu depresyjnego, które świadomie zgodzą się na udział w projekcie. Po 8 tygodniach od rozpoczęcia lub modyfikacji leczenia powtórnie zostanie oceniony stan kliniczny oraz pobrana zostanie krew. Badanie nie zakłada ingerencji w standardowy proces leczenia. Ponadto w badaniu udział weźmie 30 osób, które nie cierpią na depresję, aby porównać różnice w komórkach i markerach zapalnych pomiędzy osobami chorymi i zdrowymi. Z pobranej krwi zostaną oznaczone odpowiednie komórki zapalne oraz, na podstawie ich ilości,

zostaną obliczone markery zapalne, aby ustalić, które z nich i w jakim stopniu mogą mieć udział w rozwoju i przebiegu depresji. Czas trwania dla jednej osoby cierpiącej na depresję to 2 wizyty (każda ok. pół godziny) w odstępie 2 miesięcy. Całe badanie będzie trwało 12 miesięcy. Jednorazowo zostanie pobrane ok. 15 ml pełnej krwi obwodowej.

Dzięki udziałowi w badaniu Pani/Pana stan zdrowia zostanie dokładnie oceniony na dwóch wizytach z wykorzystaniem skal klinicznych oraz wykonane zostaną badania laboratoryjne, które lekarz następnie z Panią/Panem omówi. W badaniu nie są przewidziane korzyści finansowe.

Otrzymane w badaniu wyniki pomogą zrozumieć rolę procesów zapalnych w depresji oraz wpływ leczenia przeciwdepresyjnego na stan zapalny organizmu, a przez to przyczynią się do lepszego zrozumienia zapalnej teorii depresji. Ponadto mogą przysłużyć się poprawie diagnostyki oraz leczenia pacjentów z zaburzeniami nastroju. Zrozumienie mechanizmów zapalnych może pomóc w rozwoju psychiatrii spersonalizowanej i wyodrębnieniu osób cierpiących na depresję, u których stan zapalny jest szczególnie nasilony. Dokładne zrozumienie wyżej przedstawionych zależności mogłoby w znaczący sposób poprawić jakość opieki psychiatrycznej.

Ryzyko w niniejszym badaniu dotyczy działań niepożądanych wynikających z pobrania krwi. Zaliczamy do nich: bolesność w miejscu pobrania krwi, ryzyko zakażenia, uszkodzenie żyły, uszkodzenie tkanek miękkich, miejscowe reakcje alergiczne na środek dezynfekujący. Zaznaczamy, że pobrań będzie dokonywał wyspecjalizowany personel medyczny, który zadba o odpowiednio przeprowadzoną procedurę, z zachowaniem zasad higieny i pełną ostrożnością. Pobrana krew obwodowa będzie wykorzystywana jedynie w celach naukowych i przechowywana w formie zakodowanej/anonimowej.

W przypadku chęci uzyskania większej ilości informacji o badaniu, lub zgłoszenia działań niepożądanych prosimy o kontakt z kierownikiem badania: