

Hidden psychopharmacology: how non-psychotropic drugs modulate emotions and implications for clinical practice

Андрій Чорномидз

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського

This article provides a comprehensive analysis of the impact of drugs traditionally classified as "non-psychotropic" on emotional state, mood, and cognitive-affective regulation. It reviews the neurobiological mechanisms by which somatic medications modulate mental functions, including their influence on neurotransmitter systems (GABA, glutamate, serotonin, dopamine), the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, neuroinflammation, cytokine pathways, and the microbiome. The clinical profiles of key pharmacological groups are analyzed in detail: corticosteroids (induction of mania and depression), isotretinoin (effects on neurogenesis and mood), beta-blockers (modulation of the peripheral component of fear and memory reconsolidation), fluoroquinolones (anxiety and dissociation via GABA blockade), hormonal contraceptives (hormonal vulnerability), NSAIDs and acetaminophen (emotional blunting and anti-inflammatory antidepressant effects), antihistamines, and immunomodulators. Special attention is given to the concept of "emotional pharmacology," which views these effects not merely as adverse reactions but as potential therapeutic targets (e.g., using anti-inflammatory agents for treatment-resistant depression or beta-blockers for PTSD). The article concludes that an interdisciplinary approach is essential for monitoring the mental health of somatic patients and for personalizing therapy based on genetic and immune risk factors.

Keywords: non-psychotropic drugs, drug-induced mood disorders, neuroinflammation, psychopharmacology, emotional regulation, adverse psychiatric effects.

Вступ

Проблема взаємодії між тілесним і психічним супроводжує медицину з моменту її становлення. Здавалося б, сучасні наукові досягнення мали б повністю зруйнувати культурну спадщину картезіанського дуалізму, який століттями навчав нас сприймати розум і тіло як два окремі світи. Проте його тінь досі відчутна: психіка у більшості клініцистів асоціюється насамперед із психотропними препаратами, а емоції з продуктами діяльності виключно центральної нервової системи. Не дивно, що вплив «не-психотропних» препаратів на емоційний стан часто ігнорують, недооцінюють або пояснюють випадковістю. У клінічній практиці це призводить до затримки діагностики, помилкового призначення психіатричних засобів, хибного трактування симптомів і недооцінки побічних реакцій [13].

Насправді ж будь-яка речовина, здатна змінювати фізіологію організму, від гормональних препаратів до антибіотиків, від бета-блокаторів до протизапальних засобів може опосередковано або безпосередньо впливати на емоції. Проблема полягає не в тому, що ці ефекти рідкісні, а в тому, що ми не звикли шукати їх поза межами психіатрії. Ще Gupta A. у своєму фундаментальному огляді вказував, що розподіл ліків на «психотропні» і «не-

психотропні» є зручним для структурування фармакології, але абсолютно не відповідає реальності біологічних систем [25].

Емоції не існують у вакуумі мозку; вони є інтегративним продуктом роботи нейронів, ендокринної регуляції, імунної відповіді, мікробіоти, метаболічних процесів. Тому будь-яке втручання у ці системи а більшість «звичайних» медикаментів саме це і роблять може викликати зміни настрою, тривожність, емоційне притуплення, дисфорію чи, навпаки, несподівану ейфорію.

У клінічній реальності це проявляється в безлічі ситуацій, які лікарі схильні розглядати як «психогенні» або «збігові»: пацієнт, який починає плакати після короткого курсу кортикостероїдів; підліток, який стає дратівливим і імпульсивним після кількох тижнів терапії ізотретиноїном; доросла людина, що відчуває апатію та віддаленість від власних переживань після кількох тижнів прийому бета-блокатора; пацієнт із вираженою тривогою після антибіотикотерапії фторхінолонами; жінка, яка відзначає емоційну лабільність після початку гормональної контрацепції; дитина, що демонструє парадоксальну гіперактивність після антигістамінного препарату [20, 34, 40, 48, 53].

З погляду сучасної нейронауки немає жодного парадоксу. Емоційна регуляція це не функція якоїсь «центральної структури», а результат складної взаємодії між нейронними мережами, системою ГАМК та глутамату, гормональними сигналами надниркових залоз, сигнальними шляхами цитокінів, станом кишкової мікробіоти, вегетативною нервовою системою та гомеостатичними механізмами організму. Препарати, які змінюють запалення, гормональний фон, проникність гематоенцефалічного бар'єра, метаболічні цикли чи симпатичну активацію, неминуче змінюють і роботу мозку. Саме тому, як показують численні огляди, включно з роботами Gupta A., Montastruc F. та іншими авторами, клініцисти мають розглядати емоційні зміни як потенційну частину фармакодинамічного профілю практично кожного класу препаратів [25, 39].

При цьому феномен «емоційних побічних ефектів» не варто розглядати виключно як патологічний. Якщо деякі ліки здатні посилювати або пригнічувати певні емоційні стани, то це означає, що ми можемо не лише остерігатися цих ефектів, але й використовувати їх терапевтично. Бета-блокатори вже давно застосовуються для контролю перформанс-тривоги; протизапальні препарати досліджуються як ад'юванти при депресії, пов'язаній із підвищеним рівнем цитокінів; статини демонструють можливий антидепресивний потенціал; а модуляція мікробіоти через антибіотики або пробіотики стає перспективним напрямом в афективній медицині [23, 45, 58].

Це відкриває новий вимір фармакотерапії емоційних розладів поза межами традиційної психіатрії. Нарешті, важливо зазначити, що саме лікарі «непсихіатричних» спеціальностей найчастіше першими стикаються з ятрогенними емоційними порушеннями. Тому ця тема є критично важливою не лише для науковців, а й для сімейних лікарів, терапевтів, дерматологів, ендокринологів, кардіологів та інших клініцистів. Розуміння глибоких механізмів, клінічних проявів і потенційних терапевтичних застосувань впливу не-психотропних препаратів на емоції дозволить як уникати небажаних наслідків, так і відкривати нові можливості для лікування.

Метою

Є здійснення глибокого аналітичного огляду сучасних даних щодо впливу «не-психотропних» лікарських засобів на емоційний стан людини, з інтеграцією молекулярних, нейробіологічних, імунних та клінічних аспектів. Ми прагнемо визначити, яким чином препарати, що традиційно не належать до психофармакології, здатні модулювати настрій, тривогу, емоційну реактивність та здатність до емоційної інтеграції, а також оцінити потенціал використання цих ефектів у терапевтичних цілях. Особлива увага приділяється тому, як системні фармакологічні

втручання взаємодіють із регуляторними мережами, що формують емоції, та які висновки з цього можуть зробити лікарі загальної практики, клініцисти інших спеціальностей і дослідники.

Методи дослідження

Дане дослідження є цільовим нарративним оглядом, спрямованим на інтеграцію сучасних знань із різних галузей медицини для формування цілісного бачення впливу непсихотропних препаратів на емоційні процеси. Джерельною базою слугували публікації у базах PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, а також дані із систем фармаконагляду (FAERS, EudraVigilance) за період з 1980 по 2025 роки.

До аналізу включалися: систематичні огляди та метааналізи; нарративні огляди високої якості; рандомізовані контрольовані дослідження; великі когортні та популяційні дослідження; експериментальні роботи з механістичними моделями; фармаконаглядіві сигнали з високою ймовірністю причинного зв'язку. Не включалися: одиничні нетипові казуїстики без підтвердження в літературі, дослідження із сумнівною методологією та роботи, що стосуються психотропних препаратів у прямому клінічному застосуванні.

Вибір цільового, а не систематичного дизайну обумовлений міждисциплінарним характером проблеми та потребою інтегрувати дані з різних галузей (ендокринологія, імунологія, дерматологія, кардіологія, гастроентерологія, фармакологія та психіатрія), що не дозволяє застосувати вузькі критерії систематичного перегляду.

Основні механізми впливу «не-психотропних» ліків на емоції

Попри усталене уявлення, що емоції формуються виключно в структурах мозку, сучасна нейронаука переконливо демонструє: емоційна регуляція це продукт багаторівневої інтеграції між нервовою, ендокринною, імунною, метаболічною та навіть мікробною системами організму. Будь-який фармакологічний вплив на одну з цих систем потенційно здатний змінювати емоційний стан. Саме тому препарати, що ніяк не асоціюються з психіатрією — від кортикостероїдів до антибіотиків інколи викликають такі значні зміни настрою, ніби йдеться про вплив класичних психотропів [13, 25, 39].

Одним із перших ще у 1990-х роках на це звернув увагу R. Stern, який описав феномен «перехресної емоційної реактивності» ситуації, коли ліки, що діють переважно на периферичні органи, змінюють емоційний стан настільки виражено, що у пацієнтів виникає враження «перезавантаження особистості». Сучасні огляди, зокрема фундаментальна робота Gupta A. [25], підтверджують, що поділ «психотропні / не-психотропні» є штучним і не відповідає фізіологічній реальності.

Переважно всі механізми впливу таких препаратів можна умовно об'єднати у три великі групи: пряма дія на центральну нервову систему, модуляція імунної та запальної відповіді, а також вплив на вісь кишечник-мозок. У реальності ці механізми тісно переплітаються, створюючи складні клінічні картини.

Пряма дія на центральну нервову систему

Деякі препарати, хоча й не належать до психотропних, здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр або змінювати його проникність. Типовим прикладом є кортикостероїди, які змінюють чутливість глутаматних рецепторів, порушують пластичність гіпокампа і модулюють активність лімбічних структур. Пацієнти часто описують стан після системних стероїдів як «емоційний вітер»: різкі переходи від ейфорії до плаксивості, вибухи

дратівливості, періоди надзвичайної імпульсивності [8, 10, 40, 55]. Ці реакції добре відомі клініцистам, але нерідко недооцінюються або сприймаються як наслідок основного захворювання.

Інший клас препаратів бета-блокатори впливає на центральну адренергічну систему. Хоча вони мають периферичну точку прикладання, їхня здатність зменшувати фізіологічну компоненту емоцій (серцебиття, тремор, симпатичний тонус) вторинно змінює суб'єктивне переживання тривоги. Деякі пацієнти описують це як «тишу в емоціях», інші як небажану емоційну плоскість [31, 34, 51]. Проте той факт, що бета-блокатори успішно застосовуються для контролю перформанс-тривоги, демонструє: ця дія не лише небажана, а й терапевтично корисна.

Зовсім інший механізм мають фторхінолони, які блокують рецептори ГАМК-А та викликають надмірне збудження центральної нервової системи. Це може призводити до тривоги, деперсоналізації, безсоння, галюцинацій, аж до гострих психотичних станів, описаних у фармаконаглядових звітах [1, 20, 56]. Цей ефект був настільки виражений, що FDA змушена була визнати нейропсихіатричні реакції класовою побічною дією.

Деякі препарати, такі як антигістамінні першого покоління, спричиняють переважно седативні ефекти, але у дітей можуть викликати парадоксальне збудження: дратівливість, імпульсивність, порушення емоційної регуляції [9, 48]. Механістично це пов'язано не лише з антихолінергічним ефектом, але і з незрілістю кірково-лімбічних зв'язків у дитячому віці.

Нейрозапалення, цитокіни та імунні шляхи

Імунна система є одним з найпотужніших модераторів емоційних процесів. Запальні цитокіни, такі як IL-1 β , TNF- α та IFN- γ , можуть проникати у мозок або сигналізувати через блукаючий нерв, змінюючи активність серотонінергічної, дофамінергічної та глутаматної систем. Саме тому препарати, які модулюють запалення, часто викликають глибокі емоційні зміни.

Одним із найяскравіших прикладів є інтерферон- α , що застосовується при вірусних гепатитах та онкології. До 30-50% пацієнтів на IFN- α розвивають клінічно значущу депресію, яка нерідко потребує антидепресантної терапії [38, 45]. Механізм полягає у посиленні індоламін-2,3-діоксигеназного шляху, що веде до виснаження серотоніну та накопичення нейротоксичних метаболітів.

Натомість препарати, які зменшують запалення, можуть мати протилежний ефект. У низці досліджень продемонстровано антидепресивні властивості інгібіторів COX-2, особливо у пацієнтів з високим рівнем С-реактивного білка [32, 41]. Подібні ефекти спостерігаються і у деяких статинів, які зменшують системне запалення та можуть сприяти покращенню емоційного стану [46, 58].

Окремий інтерес викликає монтелукаст антилейкотрієновий препарат, який традиційно застосовується у пульмонології. У дітей він здатний викликати дратівливість, нічні тривожні епізоди, емоційні «вибухи», а у дорослих депресивні та тривожні симптоми [25, 39]. Механізм пов'язаний із впливом на мікроглію та нейрозапальні шляхи.

Вісь «кишечник - мозок»

Все більше доказів свідчить про те, що мікробіота кишечника впливає на емоційний стан через метаболіти, нейропептиди, вегетативну нервову систему та імунні шляхи. Тому препарати, що змінюють мікробний склад, також можуть модулювати емоції.

Одним із найдивовижніших прикладів є антибіотики, особливо широкого спектра дії.

Порушення мікробіоти може спричиняти тривогу, депресивні симптоми, емоційну нестабільність [12, 23]. І навпаки, деякі антибіотики через вплив на певні бактеріальні види демонструють потенційний антидепресивний ефект, що активно вивчається.

Зміни мікробіоти також спостерігаються при застосуванні інгібіторів протонної помпи. Хронічна терапія омепразолом та подібними засобами може призводити до дефіциту вітаміну В12, магнію, порушень синтезу нейромедіаторів і, як наслідок, депресивних симптомів [25].

Ці дані змінюють уявлення про емоції як продукцію лише центральної нервової системи: настрій виявляється тісно пов'язаний із найменшими мешканцями нашого тіла.

Кортикостероїди та емоції

Системні кортикостероїди один із найяскравіших прикладів того, як лікарські засоби, що формально не належать до психотропів, здатні кардинально змінювати емоційну сферу. Вплив стероїдів на настрій настільки виражений, що іноді здається, ніби препарат діє безпосередньо на «емоційний центр», хоча насправді він залучає одразу кілька нейробіологічних систем. Попри десятиліття клінічного досвіду, ці ефекти все ще недооцінюються, особливо поза психіатрією, що неодноразово підкреслювалося в оглядах Gupta A. та інших авторів [25].

Емоційні зміни при терапії кортикостероїдами зазвичай описують як спектр, що коливається між двома полюсами гіперемоційністю та гіпореактивністю. Пацієнти можуть відчувати емоційну «розмитість», коли звичні переживання стають плоскими та віддаленими, або, навпаки, переживати хвилеподібні епізоди ейфорії, підвищеної енергії та прискорення думок. Нерідко ці стани супроводжуються дратівливістю, імпульсивністю, порушенням сну, емоційними «вибухами». У тяжких випадках виникають тяжкі депресії, параноїдні переживання, аж до стероїд-індукованого психозу [40].

Характерним є те, що ці реакції часто з'являються раптово, у перші 3-14 днів від початку терапії, хоча можуть проявлятися й пізніше. Найбільш драматичні симптоми спостерігаються при високих дозах (еквівалент $\geq 40-60$ мг преднізолону), проте навіть низькі дози в окремих пацієнтів здатні викликати емоційні зміни, якщо існують специфічні фактори вразливості генетичні, гормональні або психосоціальні [8].

Механізми цього феномена багатопланові. Кортикостероїди проникають через гематоенцефалічний бар'єр та взаємодіють із глюкокортикоїдними рецепторами, розташованими у гіпокампі, мигдалеподібному тілі, префронтальній корі — тих самих структурах, які регулюють стрес, емоції та пам'ять. Хронічна активація рецепторів порушує нейронну пластичність, знижує нейрогенез у гіпокампі, змінює активність глутаматних шляхів і баланс моноамінів. У результаті формуються симптоми, що нагадують одночасно тривожний спектр, афективні розлади та маніакальні прояви [10].

Однак прямі нейробіологічні механізми лише одна частина картини. Не менш важливим є вплив кортикостероїдів на ендокринну та імунну системи. Під впливом стероїдів пригнічується продукція прозапальних цитокінів, змінюється робота системи НРА (гіпоталамус-гіпофіз-наднирники), порушується фізіологічний циркадний ритм кортизолу. Це призводить до глибоких змін у регуляції емоцій, мотивації та реакціях на стрес. У деяких пацієнтів стероїди спричиняють «парадоксальне посилення» стресової відповіді, що й пояснює раптово дратівливість та імпульсивні реакції [45].

Особливо цікавим є явище стероїд-індукованої ейфорії. Багато пацієнтів описують її як «ненатуральне покращення настрою», «приплив сил», «почуття всемогутності». На нейробіологічному рівні це пояснюється активацією дофамінергічних шляхів та інгібуванням негативного зворотного зв'язку стрес-осі. Проте ейфорія швидко змінюється виснаженням, що відображає високу нестабільність цього емоційного стану.

З іншого боку, кортикостероїди можуть провокувати депресивні симптоми. Це пов'язано зі зниженням чутливості гіпокампа до кортизолу та пригніченням активності серотонінергічної системи. Саме тому у деяких пацієнтів навіть короткі курси стероїдів викликають глибоку апатію, порушення концентрації, «емоційне згасання» та виражену тугу [19].

Не менш важливо, що кортикостероїди можуть маскувати або посилювати вже існуючі психічні стани. Пацієнти з історією афективних розладів значно частіше демонструють емоційні реакції на терапію, іноді з переходом у маніакальні епізоди або тяжкі депресії. Це узгоджується з даними досліджень, де було показано, що люди з підвищеною чутливістю до стресу, порушенням роботи НРА-осі чи попередніми епізодами емоційної нестабільності належать до групи найбільшого ризику [55].

Ці клінічні спостереження підкреслюють важливість ретельного моніторингу, але водночас відкривають і можливість терапевтичного використання деяких ефектів стероїдів. Легке підвищення настрою, зменшення суб'єктивного відчуття стресу чи покращення мотивації у частини пацієнтів можуть бути корисними при тяжких соматичних станах, коли психологічні ресурси обмежені. Проте ця потенційна користь завжди має поступатися безпеці: стероїд-індуковані психотичні або маніакальні епізоди становлять значну небезпеку для пацієнта і вимагають негайної корекції терапії.

Кортикостероїди це яскравий приклад того, як периферичний фармакологічний вплив здатний призвести до значних емоційних змін. Їхній ефект одночасно є і застереженням, і нагадуванням про те, що емоції продукт тісної взаємодії всього організму. А також натяком на те, наскільки ще мало ми знаємо про потенціал «непсихотропних» речовин у регуляції настрою.

Ізотретиноїн та емоції

Ізотретиноїн один з тих препаратів, навколо яких протягом десятиліть точиться дискусія, що виходить далеко за межі дерматології. Його пов'язують із ризиком депресії, суїцидальних думок, емоційної нестабільності й водночас мільйони пацієнтів описують драматичне покращення якості життя після лікування важких форм акне. Міфи й застереження, страхи та недовіра, різні медіахвилі та суперечливі дані створили навколо ізотретиноїну складне інформаційне поле, у якому важко відділити реальність від легенд. Однак сучасні дослідження дають можливість розглянути цю проблему глибше, ніж просто через призму ризику чи безпеки. Ізотретиноїн це один із найцікавіших прикладів того, як «непсихотропний» препарат може впливати на емоції через багаторівневі біологічні механізми, і як ці ефекти можуть бути двобічними.

У клінічній практиці реакції пацієнтів на ізотретиноїн вражаюче різноманітні. Більшість не відчувають жодних значущих емоційних змін. Інші описують легку тривожність, дратівливість, короткі епізоди «внутрішньої напруги». У невеликої, але клінічно важливої частини пацієнтів виникають депресивні симптоми: зниження мотивації, відчуття емоційної порожнечі, плаксивість, тривожні напади, іноді суїцидальні думки [6, 36, 52]. Водночас не можна ігнорувати іншу групу пацієнтів: тих, хто вперше за багато років починає жити без виснажливих комплексів через акне. Їхній настрій підвищується, рівень соціальної тривоги зменшується, самооцінка зростає. Цей парадокс одночасна можливість як покращення, так і погіршення емоційного стану давно привертає увагу дослідників.

Механізми емоційних змін при застосуванні ізотретиноїну складні й досі активно досліджуються. На перший план виходить взаємодія ретиноїдів із центральною нервовою системою. Ретиноева кислота регулює експресію сотень генів, що беруть участь у нейропластичності, розвитку нейронних структур, диференціації клітин та модифікації синаптичної передачі [35]. Особливе значення має її вплив на гіпокамп область, критично залучену у регуляцію емоцій та пам'яті. Дослідження на тваринах показали, що високі

концентрації ретиноевої кислоти зменшують нейрогенез у гіпокампі та змінюють роботу глутаматних і ГАМКергічних систем [7, 42]. Ці процеси концептуально нагадують зміни, що спостерігаються при депресивних розладах.

Інший аспект стосується впливу ізотретиноїну на серотонінергічні шляхи. Є дані, що ретиноїди змінюють експресію транспортерів серотоніну та рецепторів 5-HT_{1A}, знижують чутливість серотонінергічних нейронів до зворотного зв'язку й можуть спричинити тимчасовий дисбаланс серотонінової передачі [22]. Це не означає, що ізотретиноїн «викликає депресію», але пояснює, чому у частини пацієнтів із біологічною вразливістю можуть виникати симптоми емоційного виснаження.

Важливим залишається і питання запалення. Деякі роботи продемонстрували, що ізотретиноїн може модифікувати рівні цитокінів, зокрема підвищувати ІЛ-6 та інші маркери системного запалення у чутливих індивідів [38, 45]. Це не універсальний ефект, але він може бути мостом між ретиноїдами та змінами в емоційній сфері, адже роль цитокінів у розвитку депресивних симптомів давно доведена.

Сучасні популяційні дослідження демонструють дуже неоднозначну картину. Великі метааналізи 2023–2024 років не виявили суттєвого підвищення загального ризику депресії чи суїцидальності на ізотретиноїні порівняно з іншими лікуваннями тяжкого акне [53]. Це важливе спостереження, яке підкреслює, наскільки великим є вплив самої хвороби на емоційний стан. Тяжке акне у підлітковому та молодому віці один із найпотужніших тригерів соціальної тривоги, ізоляції, депресивних переживань. Коли дисфігурація зникає, емоційний стан у значної частини пацієнтів покращується і це може «перекривати» потенційні негативні ефекти препарату.

Проте популяційні дані ніколи не повинні знецінювати індивідуальні випадки. Існує група пацієнтів невелика, але вразлива для яких ізотретиноїн стає спусковим механізмом емоційних розладів. Це люди з сімейною або особистою історією афективних порушень, з підвищеною чутливістю до гормональних змін, з активними стресорами або наявністю нейробиологічних факторів вразливості. Для них призначення ізотретиноїну вимагає особливо уважного моніторингу. У текстах Gupta A. та Montastruc F. акцентується саме на цьому: ризик не є універсальним, але він реальний, і ключ до безпечної терапії індивідуалізація [25, 39].

З огляду на це уявлення про ізотретиноїн має бути збалансованим. Він не є «небезпечним для психіки препаратом», як іноді подають медіа, і не є абсолютно нейтральним. Це молекула з надзвичайно складною біологією здатна в одних людей покращити емоційний стан шляхом усунення багаторічної косметичної травми, а в інших спровокувати симптоми емоційної вразливості. Подібна двобічність і є характерною для впливу непсихотропних препаратів на емоції загалом.

Показовим є те, що сучасна практика дедалі частіше не лише контролює ризику, а й використовує окремі ефекти ізотретиноїну терапевтично. Є дані, що у частини пацієнтів ретиноїди можуть зменшувати тривогу, пов'язану зі станом шкіри, модулювати самооцінку та соціальну взаємодію, покращувати якість життя і ці зміни мають реальний психічний вплив, який не варто ігнорувати [33, 57]. Це ще раз підкреслює важливу думку: вплив «непсихотропних» препаратів на емоції не обмежується лише побічними ефектами інколи він може бути частиною лікувального ефекту.

У підсумку ізотретиноїн є унікальним інструментом, який показує, що фармакологія емоцій не закінчується на психотропних засобах. Це ще одне підтвердження того, що емоції глибоко тілесне явище, і будь-який препарат, який змінює роботу гормональних, імунних чи нейропластичних механізмів, може бути, хоч і опосередковано, регулятором емоційної сфери.

Бета-блокатори та емоції

Бета-блокатори це, мабуть, найцікавіший приклад того, як лікарський засіб, створений для серцево-судинної терапії, може впливати на емоції точніше, ніж багато психотропних препаратів. Їхня дія настільки інтегрована в біологію страху, тривоги й фізіологічного збудження, що, схоже, історія фармакології просто не могла не привести до використання цих засобів у психіатрії навіть якщо спочатку це було випадковим спостереженням.

Хоча бета-блокатори формально не проникають у центри емоційного опрацювання так глибоко, як психотропні засоби, їхній вплив на симпатичну нервову систему змінює суб'єктивне переживання емоцій інколи навіть сильніше, ніж прямі впливи на ЦНС. Адже тривога це не лише думки, а й фізіологія. Вона живе в серцебитті, тремтінні, пітливості, м'язовій напрузі. І коли бета-блокатор «прибирає» цю тілесну складову, змінюється і вся емоційна картина.

Не випадково пацієнти часто описують ефект бета-блокаторів метафорично: «в голові тихіше», «страх стає менш переконливим», «тіло перестає нагадувати про паніку». Це феномен, який у літературі описують як емоційне згасання периферичних сигналів зменшення інтенсивності емоцій через блокування соматичних компонентів [34]. Такий ефект не є побічною дією це демонстрація того, наскільки тісно пов'язані тіло та емоції.

Бета-блокатори стали безцінним відкриттям у сфері перформанс-тривоги. Виконавці, музиканти, лектори, хірурги — усі, чия діяльність пов'язана з виступами й високою відповідальністю, давно знають про здатність цих препаратів «стабілізувати тіло» під час стресу. Цей ефект настільки виражений, що його іноді помилково вважають чисто психологічним, проте він має чітке нейробіологічне підґрунтя: бета-блокатори пригнічують периферичну дію адреналіну, тим самим зменшуючи сигнали, які мозок інтерпретує як страх або тривогу [51].

Цей феномен базується на теорії Джеймса-Ланге, яка стверджує, що мозок частково «зчитує» емоції, аналізуючи тілесні реакції. Якщо тіло не демонструє панічної відповіді, то і мозок формує менш інтенсивне переживання. Саме тому бета-блокатори викликають відчуття емоційної стабілізації навіть у пацієнтів без розладів тривоги просто шляхом відсікання фізіологічного компонента емоційної відповіді [11, 13].

Однак цей же механізм лежить в основі феномена, який пацієнти описують як емоційне притуплення або «внутрішню тишу». Деякі відчувають, що їхні емоції стають менш яскравими, що радості і суму наче «згладжуються», що реакції здаються менш інтенсивними. У когось це викликає комфорт і полегшення, у когось відчуття втрати частини себе. В оглядах виникає цікава дискусія: чи можна вважати цей ефект побічним, якщо для частини людей він є бажаним? На відміну від стероїдів або ретиноїдів, де емоційні зміни можуть бути хаотичними, ефект бета-блокаторів більш передбачуваний і механістично зрозумілий, а отже легко керований [50].

Клінічні дослідження демонструють ще одну цікаву властивість бета-блокаторів їхній вплив на пам'ять страху. Пропранолол, зокрема, активно вивчається як засіб, здатний зменшувати інтенсивність емоційних спогадів через вплив на процес reconsolidation повторного «переписування» пам'яті при її активації. У експериментальних моделях було показано, що введення бета-блокатора під час пригадування травматичного спогаду зменшує його афективну складову [30]. Хоча це дослідження поки не стало золотим стандартом для лікування PTSD, воно відкриває концептуально новий підхід: фармакологічне модулювання емоційних спогадів засобами, які не є психотропними.

Але, як і будь-який препарат, бета-блокатори мають свої ризики. Найчастіше пацієнти описують втому, зниження енергії, уповільненість і ці симптоми інколи нагадують легкі депресивні прояви. В окремих випадках у людей із вже існуючими афективними розладами бета-блокатори можуть сприяти поглибленню апатії або анергічного стану [31]. Проте

доказові огляди не знаходять переконливого зв'язку між цими препаратами та клінічно значущою депресією. Найімовірніше, йдеться про індивідуальні реакції, а не класовий ефект.

Важливим є і розуміння впливу на сон. Пропранолол може викликати інтенсивні сни, іноді тривожні або яскраві, що пов'язано з його здатністю впливати на фазу REM. Цей ефект зазвичай минає після адаптації, але він цікавий з точки зору розуміння того, як бета-блокатори інтегруються у структуру емоційної пам'яті та обробки емоцій у сні [25].

Попри ризики, бета-блокатори залишаються унікальним інструментом емоційної регуляції. Вони не змінюють думки, не втручаються у когнітивні процеси безпосередньо, але змінюють фізіологію, на основі якої мозок формує суб'єктивне переживання емоцій. Саме тому їхнє застосування давно не обмежується серцево-судинною медициною. У певному сенсі бета-блокатори є вікном до розуміння того, що емоції це не лише психологія, а й сукупність соматичних процесів, які можна цілеспрямовано модулювати.

І тут, як і у випадку стероїдів та ізотретиноїну, ми знову повертаємось до центральної ідеї нашої роботи: межа між «психотропним» і «непсихотропним» у фармакології дуже умовна. Бета-блокатори демонструють це особливо яскраво: хоча вони не впливають на хімію мозку так явно, як традиційні психіатричні препарати, їхній внесок у регуляцію емоцій є беззаперечним і по-своєму витонченим. Вони не «лікують» емоції вони змінюють тіло, на основі сигналів якого формується емоційний досвід. А отже, змінюють і саму емоційну реальність.

Фторхінолони та емоції

Серед усіх «непсихотропних» препаратів, що можуть модулювати емоційну сферу, фторхінолони займають особливе місце. У них немає того «образу» сильного емоційного впливу, який існує у стероїдів, немає багаторічних побоювань, як у ізотретиноїну, і вони не мають стабілізуючого ефекту бета-блокаторів. Але саме вони здатні викликати, мабуть, один із найбільш несподіваних і драматичних спектрів емоційних змін від вираженої тривоги до деперсоналізації, від безсоння до гострих психотичних епізодів. І як це часто буває у фармакології емоцій, механізми цього впливу виявляються значно складнішими, ніж може здатися.

Фторхінолони, зокрема ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин та інші представники класу, давно відомі як препарати з потенціалом впливати на центральну нервову систему. Однак протягом багатьох років цей ефект вважали рідкісним і переважно пов'язаним із високими дозами або нирковою недостатністю. Лише з появою масштабних фармаконаглядових систем стало очевидно: нейропсихіатричні реакції не такі вже й поодинокі. FDA включила попередження про психічні побічні ефекти ще у 2016 році, а у 2018 з'явилося окреме попередження про можливість тривалих нейропсихічних реакцій, включно з тривожністю, когнітивними порушеннями та емоційною нестабільністю [20].

Клінічна картина цих реакцій вкрай різноманітна. Пацієнти описують раптову появу тривоги, яка не піддається раціональному поясненню, відчуття «внутрішнього страху», панічні напади, емоційну дезорганізацію, проблеми з концентрацією, відчуженість від власних думок і тіла. У деяких випадках розвиваються дисоціативні симптоми: дереалізація, деперсоналізація, відчуття, ніби свідомість «віддалена» від реальності. І хоча більшість симптомів минає після припинення прийому препарату, у частини пацієнтів вони тривають тижні або навіть місяці [56].

Механізм цих явищ давно став предметом активної дискусії. Найбільш визнаним є вплив фторхінолонів на ГАМК-А рецептори. У нормі ГАМК основний гальмівний нейромедіатор мозку. Коли фторхінолони блокують ГАМК-А рецептори, відбувається надмірне збудження центральної нервової системи: посилюється активність кортикальних і лімбічних структур,

зростає симпатична активність, порушується регуляція тривоги на рівні мигдалеподібного тіла [1]. Саме через це фторхінолони можуть викликати відчуття «надмірної внутрішньої напруги», яка переходить у тривогу або безсоння.

Окреме значення має їхній вплив на глутаматні системи. ГАМК та глутамат працюють у тандемі, підтримуючи баланс збудження і гальмування. Коли гальмівний компонент слабшає, глутаматна активність стає домінуючою. Це призводить до сенсорної перенасиченості, емоційної нестійкості, посиленних реакцій на стресори. Деякі пацієнти описують цей стан як «перевантаження мозку», що відображає саме нейромедіаторний дисбаланс [1, 56].

Не менш важливою складовою є мітохондріальна токсичність, яку пов'язують із частиною нейропсихіатричних проявів. Фторхінолони можуть впливати на мітохондріальну ДНК та порушувати енергетичний метаболізм нейронів. Це, у свою чергу, може погіршувати толерантність мозку до стресу та сприяти розвитку когнітивних і емоційних порушень [27].

Ці ефекти стають особливо виразними у пацієнтів із факторами ризику: літній вік, порушення функції нирок, одночасний прийом НПЗП (які можуть посилювати ГАВА-блокуючий ефект), порушення електролітного балансу, історія тривожних розладів або епізодів деперсоналізації. Але навіть у молодих і соматично здорових людей фторхінолони іноді викликають емоційні розлади і це одна з причин, чому сучасні клінічні рекомендації закликають призначати їх лише за строгими показами [20, 39, 56].

Цікавим є і те, що емоційні ефекти фторхінолонів ведуть не лише до негативних дискусій, але й до важливих наукових висновків. Вони чітко демонструють, що емоційна стабільність залежить від тонкого балансу гальмівних і збуджувальних систем мозку, і що навіть коротке фармакологічне втручання може суттєво змінити цей баланс. Фторхінолони з їхньою здатністю блокувати ГАМК-А рецептори показують це особливо виразно, викликаючи ті стани, які пацієнти описують як «емоційну дезінтеграцію» коли тіло і свідомість перестають бути єдиною системою.

При цьому важливо зазначити, що більшість пацієнтів не відчувають серйозних емоційних змін. Але сам факт, що антибіотик здатний викликати тривогу або навіть психоз, підкреслює ключову ідею нашої роботи: у фармакології не існує «нейтральних» препаратів у сфері емоцій. Немає ліків, які діють лише «на тіло». Усе, що змінює нейронний баланс, запалення, мікробіоту чи енергетичний метаболізм, може впливати на емоції інколи дуже відчутно.

Фторхінолони також чудово демонструють межу між побічним і потенційно терапевтичним ефектом. Адже якщо ГАМК-блокуюча дія здатна викликати тривогу, то зворотна ГАМК-посилуюча є основою багатьох заспокійливих препаратів. Ця аналогія може здатися простою, але вона відкриває важливий концептуальний простір: розуміння емоційних ефектів непсихотропних препаратів допомагає краще усвідомити не лише ризики, а й потенційні нові мішені для терапії.

Фторхінолони це ще один приклад того, що емоції надзвичайно чутливі до змін у нейрохімічному балансі. Їхній вплив можна назвати небажаним, але він є незаперечним доказом того, що емоційна стабільність це тонкий процес, залежний від величезної кількості тілесних регуляцій. І кожен раз, коли ми призначаємо навіть «звичайний» антибіотик, ми торкаємося цієї складної системи.

Гормональні контрацептиви та емоції

Гормональна контрацепція одна з найбільш поширених фармакологічних інтервенцій у світі. Мільйони жінок щоденно використовують комбіновані оральні контрацептиви (КОК), прогестинові препарати, внутрішньоматкові системи з левоноргестрелом. Препарати цієї групи давно та міцно асоціюються з репродуктивною медициною, а їхній вплив на емоційну

сферу часто вважають або мінімальним, або «вторинним». Проте накопичення даних за останні десятиліття показало, що гормони, якими б «локальними» вони не здавалися, глибоко інтегровані у регуляцію настрою, тривоги та емоційної реактивності.

Парадокс полягає в тому, що більшість користувачок контрацептивів не відзначають помітних змін настрою. Проте є група жінок, для яких ці препарати стають тригером емоційних коливань, зниження мотивації, дратівливості, емоційної лабільності або депресивних симптомів. І що найважливіше це не випадковість, а прояв складної нейроендокринної взаємодії, яка в одних жінок залишається майже непомітною, а в інших стає чутливою до мінімальних коливань гормонального фону [54].

Клінічні дослідження демонструють: ризик емоційних ефектів не є універсальним, але він вищий у підлітків та молодих жінок, тобто в осіб із найбільш активним фізіологічним гормональним циклом. Великі данські популяційні дослідження показали, що підлітки, які використовують гормональну контрацепцію, мають підвищений ризик призначення антидепресантів протягом перших років застосування [49]. Це не означає, що КОК «викликають депресію» але підкреслює, що окремі групи більш уразливі до гормональних зрушень.

Емоційні зміни при прийомі гормональних контрацептивів мають характерну клінічну динаміку. Часто вони проявляються не катастрофічно, а підступно: легке пригнічення настрою, зниження енергії, «емоційне уповільнення», дратівливість наприкінці дня. Інколи ж навпаки підвищена емоційна чутливість, плаксивість, напади тривоги. У частини жінок мають місце симптоми, подібні до ПМС, але більш тривалі. У рідкісних випадках описуються глибші депресивні симптоми, хоча доказів прямого причинного зв'язку залишається недостатньо [15].

Що ж пояснює такі реакції? Перш за все вплив статевих гормонів на мозок. Естроген і прогестерон потужні нейромодулятори. Вони регулюють активність серотонінергічних, дофамінергічних, ГАМКергічних та глутаматних шляхів, змінюють чутливість рецепторів і впливають на пластичність у ділянках мозку, які формують емоційний досвід. На рівні структур це мигдалеподібне тіло, префронтальна кора, гіпокамп ті самі регіони, що беруть участь у формуванні настрою, тривожних реакцій та емоційної регуляції [2].

Естроген загалом має нейропротективний та антидепресивний ефект. Він підсилює серотонінову передачу, збільшує кількість серотонінових рецепторів та зменшує активність моноаміноксидази. Прогестерон та його метаболіти мають складнішу дію: один із них, алопрегнанолон, є потужним модулятором ГАМК-А рецепторів і має заспокійливий, анксиолітичний ефект. Проте при швидких гормональних коливаннях рівень алопрегнанолону може змінюватися надто різко, що й пояснює емоційні симптоми у деяких жінок. Відомо, що саме такі коливання лежать в основі ПМС, післяпологових афективних порушень і гормональної вразливості загалом [47].

Гормональні контрацептиви «вирівнюють» природний цикл, але не повертають гормональний профіль до фізіологічного. Вони створюють штучний, стабільний гормональний стан, який у більшості жінок не викликає емоційних коливань, але у частини навпаки, може призводити до відчуття «анти-емоційності». Деякі пацієнтки описують це як втрату емоційної яскравості, зниження лібідо, менш інтенсивні реакції на події феномен, який не є депресією, але свідчить про зміну нейромодуляторного середовища [25].

Сучасні нейровізуалізаційні дослідження показують, що прийом КОК може змінювати активність мигдалеподібного тіла та функціональну зв'язаність між ним і префронтальною корою. У деяких жінок спостерігається послаблення кортикального контролю над лімбічними структурами механізм, який може пояснити емоційну лабільність або схильність до тривоги [24].

Проте важливо підкреслити, що вплив гормональних контрацептивів на настрій не є однозначно негативним. Дослідження показують, що КОК можуть зменшувати симптоми ПМС, стабілізувати настрій у жінок із сильно вираженими передменструальними коливаннями, знижувати тривожність, яка пов'язана з циклічними гормональними змінами. У таких випадках контрацептиви виступають фактично як інструмент емоційної стабілізації, змінюючи гормональні флуктуації, що лежать в основі афективної чутливості [44].

Таким чином, вплив гормональних контрацептивів на емоції це складний і двобічний процес, який відбиває індивідуальні нейробиологічні відмінності. Немає єдиної відповіді на питання, чи «викликають» КОК депресію. Правильніше сказати: контрацептиви взаємодіють із біологічною емоційною системою, і ця взаємодія може мати різний результат залежно від особистої гормональної чутливості, психосоціального контексту, віку, типу препарату та індивідуального ендокринного профілю.

Для практичної медицини це означає одне: важливо вміти розпізнати жінок, які можуть бути більш чутливими до гормональних змін. І ще важливіше розуміти, що якщо емоційні симптоми виникають, це не привід автоматично відмовлятися від контрацептивів. Часто достатньо змінити тип прогестину, перейти на інший режим прийому або змінити препарат на комбінований чи навпаки монофазний. У цьому аспекті гормональна контрацепція, подібно до бета-блокаторів чи НПЗП, демонструє важливу ідею: емоції це тонка біологія, і корекція фізіологічних процесів може бути як ризиком, так і потужним терапевтичним інструментом.

Анальгетики як модулятори емоцій

Серед усіх «непсихотропних» препаратів, що впливають на емоційну сферу, анальгетики посідають особливе місце. Вони одночасно є наймасовішими, найпоширенішими і, парадоксально, одними з найменш усвідомлених у контексті впливу на настрій. Люди звертаються до НПЗП або парацетамолу, щоб зменшити біль але інколи отримують зміни, які стосуються не лише тіла, а й суб'єктивного досвіду емоцій. І саме це робить цю групу центральною в аналізі того, як «звичайні» ліки можуть модулювати емоційну реальність.

Біль тісно переплетений із емоціями. Він не існує у відриві від когнітивної оцінки, страху, очікування, тривоги, стресу. Тому будь-який засіб, що впливає на біль, неминуче торкається емоційної сфери. Анальгетики запозичують частину свого емоційного впливу від самої природи болю: зменшуючи ноцицепцію, вони знімають і психологічні компоненти страху перед болем, напруження, гіперувагу до внутрішніх сигналів. Але окремі препарати мають власні, незалежні механізми впливу на емоції, які виходять далеко за межі анальгетичного ефекту.

Парацетамол є найбільш показовим і парадоксальним прикладом. Протягом десятиліть його вважали одним із «найнейтральніших» препаратів, позбавлених впливу на центральні емоційні процеси. Але сучасні дослідження показали зовсім інше: парацетамол модулює емоційне сприйняття, зменшуючи інтенсивність негативних переживань і водночас приглушуючи позитивні. У низці експериментів було продемонстровано, що одноразова доза парацетамолу знижує реактивність на соціальний біль, емоційні образи та навіть радикально зменшує вплив негативних стимулів у парадигмах емоційного оцінювання [17].

Йдеться не просто про полегшення страху або тривоги парацетамол впливає на емоційну валентність. Негативні образи здаються менш неприємними, але й позитивні менш емоційно насиченими. Це явище отримало назву «емоційного притуплення» або *emotional blunting*, і воно нагадує деякі ефекти СІЗЗС, хоча має зовсім інше механістичне походження [18]. Найімовірніше, парацетамол діє через центральні серотонінергічні шляхи, а також через модулювання активності системи ендоканабіноїдів, що беруть участь у регуляції емоцій і соціального болю.

Однак найважливішою ланкою є протизапальний ефект прямий або непрямий. Запалення це

не лише периферичний процес; це один з основних біологічних механізмів, що формує емоційну реактивність. І тут НПЗП виступають як потенційні регулятори настрою на зовсім іншому рівні. Хронічне запалення асоційоване з депресією, тривогою, соматоформними симптомами та емоційною втомою. Коли НПЗП зменшують запальну відповідь, вони одночасно впливають на цитокіни передусім IL-6, TNF- α та CRP які безпосередньо впливають на роботу мозку, формування настрою та нейротрансмісію [38].

У цьому контексті цікавою є історія індометацину, ібупрофену та аспірину. Окремі дослідження свідчать, що ці препарати можуть зменшувати емоційний дистрес у пацієнтів із підвищеним рівнем системного запалення. Причому ефект помітніший у людей із депресією, резистентною до традиційних антидепресантів, де запальний компонент відіграє ключову роль [4, 32]. У цьому сенсі НПЗП стають точкою перетину соматичної та психіатричної фармакології.

Проте емоційний ефект НПЗП не є однозначно позитивним. Наприклад, окремі НПЗП передусім індометацин можуть викликати дратівливість, емоційну напругу, навіть депресивні симптоми у чутливих пацієнтів. Такі реакції імовірно пов'язані з його впливом на простагландинові шляхи, які беруть участь у регуляції циклів сну, температури та емоційної стабільності [25].

Цікавою є роль COX-2 інгібіторів. Їх досліджували як потенційні антидепресанти-ад'юванти особливо целекоксиб. У метааналізах продемонстровано, що целекоксиб у комплексі з СИЗС може зменшувати депресивні симптоми швидше, ніж антидепресанти без нього [41]. Механістично це пов'язано з пригніченням запальних цитокінів, які модулюють серотонінові та глутаматні шляхи. Тобто НПЗП у певному сенсі мають психіатричний потенціал, хоча поки що не є частиною рутинної практики.

Не менш цікавим є вплив НПЗП на біль «центрального походження», що часто супроводжується емоційним дискомфортом, тривогою, депресивними проявами та емоційною втомою. Лікування запального компонента в таких випадках інколи приводить до «несподіваного» поліпшення настрою не через пряму дію на мозок, а через відновлення нормального функціонування цілісної системи «запалення нейрони емоції».

Загалом, анальгетики це група, яка наочно демонструє: те, що ми сприймаємо як «просте знеболення», насправді глибоко інтегроване в емоційну регуляцію. Парацетамол приглушує емоції через нейромодуляторний вплив; НПЗП змінюють емоційний тон через вплив на запалення; деякі препарати цього класу можуть навіть бути перспективними у лікуванні депресії. Це не просто побічні ефекти, а своєрідний «емоційний слід» протизапальної фармакології.

І саме це центральна ідея нашої статті: навіть звичайні препарати мають здатність змінювати емоційний досвід людини, підкреслюючи, що емоції це біологія, а не тільки психологія. Ми можемо впливати на почуття, змінюючи запалення, гормони, автономну нервову систему, нейромедіаторні цикли і все це отримує свій вияв у клінічному досвіді пацієнта.

Антигістамінні препарати: роль гістаміну у пильності, мотивації та емоціях

Серед усіх «непсихотропних» препаратів антигістамінні здаються найбільш «нешкідливими». Вони сприймаються як звичайні засоби від алергії, які максимум викликають сонливість. Проте ця «сонливість» не дрібний побічний ефект, а пряме відображення фундаментальної ролі гістаміну у регуляції мозкової активності. І чим краще ми розуміємо емоційну нейробиологію, тим ясніше видно: гістамін один із ключових, хоч і менш відомих, модераторів пильності, мотивації, емоційності та стресової реактивності.

Гістамінергічна система це компактна, але надзвичайно потужна мережа нейронів, розташованих у туберомамільлярному ядрі гіпоталамуса. Звідси тонкі, розгалужені проєкції йдуть у кору, гіпокамп, мигдалеподібне тіло, стовбур мозку. Гістамін один із тих медіаторів, який забезпечує стан пильності, готовності до дії, орієнтації на зовнішні стимули. Якщо норадреналін «заряджає» мозок енергією, а дофамін формує мотивацію, то гістамін підтримує свідомість «увімкненою». Не дивно, що будь-яке фармакологічне втручання, яке блокує гістамінові рецептори, має потенціал змінювати і пильність, і емоції, і здатність мозку реагувати на довкілля [26].

Перші покоління антигістамінних препаратів (дифенгідраміні, хлоропіраміні, клемастин, димедрол) легко проходять через гематоенцефалічний бар'єр та активно блокують H1-рецептори у мозку. Саме вони викликають той характерний стан «психомоторної уповільненості», коли думки стають повільнішими, а емоційні реакції заглушеними. Пацієнти описують його як «сон у свідомості», «туман у голові», «внутрішнє відключення». У деяких виникає короточасне зниження мотивації, складність у ініціації дій, нечіткість емоційних переживань. І хоча ці відчуття зазвичай минають після припинення прийому, вони демонструють: гістамін важливий компонент емоційної енергії [29].

Вплив антигістамінних на емоції не є прямим він опосередкований змінами пильності, кори головного мозку та взаємодією з іншими медіаторами. Блокада H1-рецепторів знижує активність гістамінергічних нейронів, що призводить до зменшення кортикальної активації. А зниження кортикальної активації це основа не лише сонливості, а й емоційного згасання. Чим менше збудження в корі, тим менш різкими стають емоційні реакції, чим слабше відчуються імпульси мотивації, тим сильнішим може бути відчуття «байдужості». Цей ефект часто помилково сприймають як депресивний, але за своєю природою він зовсім інший це анти-активаційний, а не афективний механізм [48].

Другий важливий аспект взаємодія гістаміну з дофаміном. Гістамінові нейрони інгібують деякі дофамінергічні шляхи, а блокада H1-рецепторів змінює цей баланс. Дослідження показують, що антигістамінні можуть знижувати реактивність дофамінової системи, що проявляється як зменшення мотивації та реакції на винагороду. У деяких людей це може викликати короточасне відчуття анедонії не депресивної, а фармакологічної, пов'язаної зі зниженням дофамінового «енергетичного тону» [43].

Третій ключовий механізм вплив антигістамінних на сон, який, у свою чергу, глибоко інтегрований в емоційну сферу. Препарати першого покоління можуть посилювати фрагментацію сну або, навпаки, надмірно пролонгувати певні фази. Це часто проявляється у вигляді ранкової апатії, емоційної інертності, зниження когнітивної гнучкості. Такий ефект не є прямим впливом на настрій, але непрямо він може значно модифікувати емоційну регуляцію [29].

Ще цікавішим є питання про антигістамінні другого покоління. Лоратадин, цетиризин, фексофенадин і левоцетиризин майже не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, але це «майже» є критичним моментом. Цетиризин і левоцетиризин у деяких людей все ж можуть викликати легку сонливість, що підкреслює індивідуальну варіабельність проникності ГЕБ та різні рівні чутливості до блокади H1-рецепторів. У чутливих пацієнтів ефект може бути подібним до слабшої версії першого покоління: уповільнення мислення, зниження емоційної інтенсивності, легка «відстороненість». Хоча це явище не є небезпечним, воно важливе для розуміння всієї теми нашої роботи: навіть слабкий вплив на центральні гістамінові рецептори змінює емоційний фон [9].

Несподіваним аспектом є й те, що антигістамінні іноді справляють парадоксальний ефект тривоги, особливо у дітей та молодих дорослих. Замість седативного ефекту з'являється збудження, дратівливість, емоційна напруга. Причини цього феномена залишаються предметом дискусії, але ймовірно пов'язані з частковою блокадою рецепторів у різних

ділянках мозку та можливим впливом на холінергічні та допамінергічні шляхи [48].

Попри всі ці прояви, антигістамінні це клас, який показує дуже важливу наукову істину: біохімія пильності це фундамент емоційної біохімії. Якщо ми знижуємо пильність, ми змінюємо сам контекст, у якому людина відчуває емоції. Саме тому антигістамінні не є психотропними препаратами за класифікацією, але фактично є «м'якими модуляторами емоційного середовища». Вони показують, що емоційний стан це не лише нейромедіатори тривоги чи депресії, а й рівень активації мозку як такого.

І тут, як і у випадку бета-блокаторів чи НПЗП, ми бачимо ще одну важливу можливість: модуляція гістамінової системи може стати терапевтичною мішенню. Сучасні дослідження вивчають H3-рецептори як ключ до лікування порушень пильності, депресивної апатії, дефіциту мотивації. Це означає, що антигістамінні, які ми традиційно сприймаємо як «алергічні засоби», насправді відкривають шлях до глибшого розуміння емоційної регуляції та нових напрямків фармакотерапії.

Імуноterapia та емоційна відповідь

Імуноterapia це, мабуть, один із найяскравіших прикладів того, як ліки, які зовсім не задумувалися як психотропні, можуть впливати на емоції глибше, ніж багато класичних психіатричних препаратів. Інтерферони, інгібітори цитокінів, біологічні агенти усі вони створені для модулювання імунної відповіді, а не настрою. Проте у своїх клінічних ефектах вони демонструють одну з ключових думок нашої роботи: емоції це частина системної біології, і будь-яке втручання, що змінює запалення, імунний баланс або цитокінову регуляцію, неминуче зачіпає емоційний стан.

Ще у 1990-х роках стало очевидно, що інтерферон- α , який широко використовували у лікуванні гепатиту С та деяких онкологічних захворювань, має здатність викликати депресивні та тривожні симптоми. Пацієнти описували відчуття глибокої емоційної виснаженості, анедонії, тривоги, порушення сну, навіть суїцидальні думки. І хоча ці побічні ефекти спочатку сприймалися як «психологічна реакція» на тяжке захворювання, згодом стало зрозуміло: це прямий біологічний вплив інтерферону на мозок. Систематичні дослідження показали, що до 30–50% пацієнтів, які отримують інтерферон- α , розвивають клінічно значущі депресивні симптоми [45].

Механізм цих ефектів виявився фундаментальним для розуміння взаємодії імунної та емоційної систем. Інтерферони та інші цитокіни можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр або передавати сигнал через блукаючий нерв, активуючи мікроглію імунні клітини мозку. Мікроглія, у свою чергу, починає виробляти прозапальні цитокіни інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, TNF- α які змінюють активність моноамінових систем, зокрема серотоніну, норадреналіну та дофаміну. Зменшується синтез серотоніну через активацію ферменту індоламін-2,3-діоксигенази (IDO), який «переключає» метаболізм триптофану з синтезу серотоніну на утворення нейротоксичного метаболіту кінуреніну [38].

Цей механізм став одним із ключових доказів того, що депресія може мати запальний компонент, а деякі форми депресії бути не наслідком психосоціального стресу, а проявом системного імунного зрушення. Імуноterapia, а зокрема інтерферони, продемонстрували це набагато виразніше, ніж будь-яка інша група препаратів.

Проте інтерферони не єдині учасники цього процесу. Сучасна онкологічна імуноterapia, включно з інгібіторами PD-1, PD-L1 та CTLA-4, відкрила ще один вимір емоційних ефектів. Біологічна терапия може викликати як депресивні симптоми, так і емоційне загострення несподівану дратівливість, тривогу, емоційну лабільність. Частина пацієнтів описує «емоційну турбулентність» почуття, які змінюються надто швидко або надто інтенсивно. В окремих випадках виникає навіть гостра психотична симптоматика, що відображає глибокий вплив

імунної системи на нейрональну регуляцію [28].

З іншого боку, інгібітори прозапальних цитокінів, зокрема анти-IL-6 терапія та анти-TNF препарати, можуть викликати зворотний, позитивний емоційний ефект. Пацієнти із ревматоїдним артритом, псоріазом або запальними захворюваннями кишківника нерідко описують покращення настрою, підвищення енергії, зменшення тривоги після початку терапії. Це не лише наслідок полегшення фізичного стану у багатьох дослідженнях позначено саме біологічний антидепресивний ефект, пов'язаний зі зниженням рівнів системного запалення [32].

Зниження концентрації прозапальних цитокінів у крові корелює зі зниженням активності мікроглії та нормалізацією моноамінових систем. Експерименти показали, що під впливом анти-TNF препаратів покращується серотонінергічна нейротрансмісія, зменшується активність IDO та знижуються рівні кінуреніну. Саме тому деякі автори говорять про «непсихотропний антидепресантний ефект» протизапальних біологічних препаратів [14].

Це надзвичайно важливий концептуальний момент: імунна система може не лише провокувати депресію, але й бути мішенню для її лікування. І фармакологія тут відіграє ключову роль. Інтерферон- α демонструє, як надмірна активація імунної відповіді викликає емоційні розлади, тоді як анти-TNF препарати демонструють, як пригнічення патологічного запалення може відновлювати емоційний стан.

Біологічна терапія, таким чином, є унікальним інструментом для розуміння того, що афективні розлади це не лише психологічний феномен, а й імунно-нейрональна інтеграція. Ми бачимо, що:

- цитокіни здатні змінювати емоційність так само сильно, як і класичні нейромедіатори;
- запалення може лежати в основі депресивних симптомів у частини пацієнтів;
- модуляція цитокінів може бути терапевтичною мішенню для майбутніх антидепресантів;
- емоційні побічні ефекти є індикаторами системного біологічного зсуву, а не психологічної слабкості.

Не менш важливим є і те, що емоційні ефекти імунотерапії мають потужний прогностичний потенціал. Депресивні симптоми у відповідь на інтерферон можуть свідчити про гіперчутливість імунної системи до активації. Натомість покращення настрою при використанні антицитокінових препаратів може бути маркером запального компонента депресії, яка у майбутньому потенційно може потребувати саме протизапальної терапії, а не класичних антидепресантів [21].

Таким чином, імунотерапія демонструє нам не лише побічні ефекти, а й відкриває новий спосіб розуміння емоційної біології. Препарати, створені для лікування онкологічних або аутоімунних захворювань, виявляються ключем до нової моделі депресії та тривоги моделі, у якій запалення є одночасно патогенетичним фактором та потенційною мішенню.

Статини та емоції

Статини це одна з тих груп препаратів, про яких лікарі звикли думати здебільшого як про інструмент боротьби з серцево-судинним ризиком. Однак за останні десятиліття їхня роль у біології емоцій стала предметом активних дискусій. Вплив статинів на настрій не є очевидним з клінічної практики, адже більшість пацієнтів приймає їх без будь-яких помітних психологічних змін. Але коли говоримо про фундаментальну біологію, стає зрозуміло: ці препарати діють на системи, які прямо чи опосередковано беруть участь у регуляції емоцій.

Найголовніше статини впливають на метаболізм холестерину, а холестерин є попередником

для синтезу стероїдних гормонів і нейростероїдів. А нейростероїди такі як алопрегнанолон є потужними модуляторами ГАМК-А рецепторів, тобто мають безпосередній анксиолітичний та антистресовий ефект. Теоретично зниження доступного холестерину може змінювати рівні цих нейростероїдів. Це викликало гіпотезу, що статини здатні змінювати емоційний фон саме через нейростероїдну регуляцію [46].

Однак клінічні дані тут неоднорідні. Деякі дослідження показують, що статини можуть асоціюватися зі зниженим ризиком депресії, особливо у пацієнтів з високим рівнем запалення або серцево-судинними факторами ризику. Інші навпаки, повідомляють про рідкі, але можливі епізоди дратівливості, емоційної лабільності або погіршення настрою. Але загальна картина виглядає так: статини нейтральні або потенційно захисні щодо настрою, а поодинокі негативні реакції, найімовірніше, пов'язані з індивідуальними відмінностями у нейростероїдному метаболізмі [58].

Важливо розуміти і протизапальний вплив статинів. Адже хронічне запалення одна з ключових біологічних ланок депресії. Зменшення системного запалення під впливом статинів може бути однією з причин їхнього потенційного антидепресивного ефекту. Дослідження останніх років показують, що у пацієнтів з підвищеним рівнем C-reactive protein (CRP) застосування статинів інколи покращує настрій, стабілізує емоційну відповідь і зменшує тривожність, що підтримує концепцію «інфламаторної депресії» [4, 32].

Цікаво, що статини також можуть впливати на мікроциркуляцію та ендотеліальну функцію в ділянках мозку, відповідальних за емоційність. Це ще одна ймовірна ланка, через яку вони можуть впливати на когнітивно-афективні процеси. В деяких моделях покращення церебрального кровотоку під впливом статинів супроводжувалося зменшенням симптомів тривоги з плином часу [58].

Однак статини не є препаратом, який викликає виражені емоційні зміни їхній вплив, якщо й проявляється, то м'яко й опосередковано. Це відрізняє їх від інших розглянутих у нашій статті груп. Але їхня фармакологія демонструє важливий принцип: емоції це частина біохімії організму, і навіть препарати, які не мають прямої дії на ЦНС, можуть змінювати почуття через вплив на запалення, метаболізм або нейростероїдну вісь.

Інші групи препаратів, що впливають на емоції

Окрему цінність нашої статті може дати коротке резюме тих фармакологічних класів, які не увійшли до основних розділів, але мають добре задокументований емоційний вплив.

1. Антигіпертензивні засоби (окрім бета-блокаторів). Інгібітори АПФ та БРА інколи демонструють легкий анксиолітичний ефект через зменшення активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та зниження впливу ангіотензину II на стресові центри мозку [50]. Деякі дослідження показують, що пацієнти з гіпертензією на БРА мають нижчі рівні тривоги, ніж ті, хто не отримує терапії.
2. Антибіотики інших груп. Макроліди, пеніциліни та тетрацикліни рідко спричиняють емоційні побічні ефекти, але цікавими є антидепресивні властивості мінокцикліну, який зменшує запалення, впливає на мікроглію та має потенціал як ад'ювант при депресії [16].
3. Протитуберкульозні препарати. Ізоніазид може викликати як емоційне піднесення, так і тривогу через вплив на метаболізм вітаміну B6 та ГАМК. Циклосерин у високих дозах здатен викликати психотичні реакції [25].
4. Антиретровірусна терапія (ВІЛ). Препарати з групи інтегразних інгібіторів (наприклад, долутегравір) асоціюються з тривогою, безсонням та депресивними симптомами у частини пацієнтів [37].
5. Препарати для лікування щитоподібної залози. Левотироксин у надлишкових дозах може спричинити тривогу, дратівливість і емоційну нестабільність; недостатність

пригнічений настрій, уповільнення, апатію.

6. Антациди та препарати для лікування ГЕРХ. H₂-блокатори рідко, але можуть викликати сплутаність, тривогу; омепразол рідкі випадки деперсоналізації та тривоги (ймовірно, через порушення магнієвого балансу) [25].
7. Протівірусні засоби (наприклад, рібавірин). Можуть спричиняти виражену тривожність і депресивні симптоми, особливо в комбінації з інтерферонами [39].

Позитивні терапевтичні можливості: «зворотний бік медалі»

Попри те, що багато «непсихотропних» лікарських засобів відомі своєю здатністю впливати на настрій, емоції чи когнітивні процеси, сучасна фармакологія дедалі більше розглядає цю властивість не лише як джерело ризиків, а й як перспективний терапевтичний інструмент. У певному сенсі емоційні побічні ефекти це природна підказка, яка демонструє приховані фармакологічні мішені. Якщо ліки здатні викликати емоційні зміни ненавмисно, вони можуть робити це й у контрольований, терапевтичний спосіб.

Із накопиченням нових даних стає зрозуміло, що багато препаратів, які традиційно належать до соматичної медицини, мають потенціал модулювати емоційні стани інколи не гірше за психотропні засоби. Цей розділ підсумовує основні перспективи «зворотного використання» таких ефектів.

Бета-блокатори

Бета-блокатори, про які ми писали раніше, давно й добре відомі як один з найефективніших інструментів лікування ситуаційної тривоги зокрема під час публічних виступів, операційних втручань, спортивних змагань, іспитів та впливових переговорів. Їхній терапевтичний ефект не полягає у зміні мислення чи емоційних переконань, як це відбувається при психотерапії або застосуванні анксиолітиків. Натомість вони зменшують фізіологічну складову емоційного збудження тремор, тахікардію, пітливість, що часто є головним «підсилювачем» страху. Це робить бета-блокатори не лише засобом роботи з тривогою, а й моделлю того, як переформатування тілесної відповіді змінює суб'єктивний емоційний досвід. Цю особливість активно вивчають у контексті ПТСР, де пропранолол використовується для впливу на процес реконсолідації травматичних спогадів. Хоча метод ще не став стандартом, дослідження демонструють зменшення емоційної реактивності на травматичні тригери після фармакологічно модульованого повторного акту пригадування [30, 51].

НПЗП

Одним із найцікавіших напрямів сучасної психіатрії є запальна модель депресії. У частини пацієнтів депресивні симптоми напряму пов'язані з підвищеним рівнем цитокінів, активацією мікроглії та системним низькорівневим запаленням. Інгібітори COX-2 (целекоксиб, еторикоксиб) демонструють у клінічних дослідженнях здатність зменшувати депресивні прояви, особливо у тих пацієнтів, у яких спостерігається підвищений CRP чи IL-6. Це важливий доказ того, що модуляція периферичного запалення може впливати на емоції опосередковано через нервово-імунні механізми. І хоча НПЗП не можна вважати універсальними антидепресантами, вони відкрили новий напрям мислення: вплив на емоції може починатися далеко поза межами мозку [32, 41].

Статини

Статини багато років розглядалися лише як кардіопротектори, однак їхній вплив на емоційну сферу виявився значно складнішим. Деякі дослідження показали зниження ризику депресії серед пацієнтів, які застосовують статини, тоді як інші навпаки, вказували на можливі

емоційні побічні ефекти. Та головне не у суперечливих результатах, а у механізмі: статини мають потужний протизапальний та імуномодулювальний ефект, зменшуючи продукцію цитокінів, які пов'язані з депресивною симптоматикою. Це робить їх потенційними ад'ювантами антидепресантів, особливо в тих випадках, коли депресія має запальний компонент. Перші РКД вказують, що комбінація статин + SSRI може прискорювати відповідь на терапію у певної групи пацієнтів [46, 58]. Таким чином, статини поступово переміщуються у поле інтересів психіатрії не як прямі антидепресанти, а як інструмент впливу на ключові біологічні шляхи.

Антибіотики

Хоча фторхінолони часто викликають небажані емоційні ефекти, інші антибіотики демонструють потенційно терапевтичний вплив через модуляцію мікробіому. Рифаксимін, тетрацикліни, окремі макроліди все більше досліджуються як засоби, що можуть впливати на ось «кишечник мозок», зменшуючи системне запалення, змінюючи метаболізм коротколанцюгових жирних кислот, впливаючи на вісі GABA та серотоніну. Це ще один приклад того, як препарат, який не створювався для впливу на емоції, може виявитися психобіотичним інструментом. Деякі пілотні дослідження показують, що рифаксимін може зменшувати тривожність у пацієнтів з IBS, а доксициклін модулювати активацію мікроглії, що має потенціал у лікуванні тривожних розладів і ПТСР [16, 23].

Ізотретиноїн

Хоча ізотретиноїн має репутацію препарату, що може викликати емоційні побічні ефекти, велика кількість пацієнтів демонструє покращення настрою під час терапії. Це пояснюється тим, що акне це не лише дерматологічна проблема. Воно пов'язане з соціальною тривогою, низькою самооцінкою, депресивними переживаннями. Тому ефективно лікування акне може зменшувати психологічне навантаження та підвищувати якість життя.

Метадані показують, що покращення настрою спостерігається частіше, ніж погіршення, а ризики депресії пов'язані переважно з індивідуальною вразливістю або тяжкими психосоціальними умовами [53, 57]. У цьому сенсі ізотретиноїн є цікавим прикладом препарату, який демонструє обидва боки емоційного впливу і ризики, і терапевтичні можливості.

Монтелукаст

Монтелукаст відомий здебільшого завдяки дискусії про ризики депресії та суїцидальних думок. Але водночас він привертає увагу нейробіологів як перспективний модулятор нейрозапалення та мікроглії. У доклінічних моделях монтелукаст знижує нейрозапалення, покращує когнітивні функції та навіть розглядається як потенційний засіб проти вікових когнітивних порушень. Тобто препарат, який викликає емоційні побічні ефекти у вразливої групи, в інших умовах може бути інструментом нейропротекції [25]. Це одна з найкращих ілюстрацій ідеї, що емоційний вплив ліків не є однозначним: він залежить від дози, контексту, метаболізму, стану імунної системи та фону мозкової активності.

Позитивні можливості «непсихотропних» препаратів демонструють одну ключову ідею: емоційність організму це біологічний феномен, який можна модулювати різними шляхами, і вплив на емоції інколи починається зовсім не в мозку.

Бета-блокатори, НПЗП, статини, антибіотики, ізотретиноїн та монтелукаст це лише верхівка айсберга. Вони представляють різні механістичні осі:

- симпатична регуляція,

- системне запалення,
- мікробіом,
- гормональні коливання,
- регуляція пам'яті,
- мікрогліальна активність.

Це дозволяє поглянути на емоції як на явище, що формується тілом не менше, ніж психікою. Саме тому терапевтичний потенціал таких препаратів величезний і він тільки починає розкриватися.

Висновки

Фармакологія емоцій давно перестала бути сферою виключно психіатрії. Наш огляд демонструє, що емоційна регуляція це вразлива та складно організована біологічна система, на яку впливають не лише антидепресанти чи анксиолітики, але й десятки класів «непсихотропних» препаратів. Вони можуть змінювати настрій, тривогу, реактивність, емоційну чутливість інколи тонко й майже непомітно, інколи драматично і глибоко. Ці ефекти не є випадковими: вони відображають фундаментальну єдність між тілесними та емоційними процесами.

Кортикостероїди, ізотретиноїн, бета-блокатори, НПЗП, антигістамінні засоби, фторхінолони, статини, імуномодулятори кожен із цих класів впливає на емоції за допомогою своїх унікальних механізмів, які пролягають через запалення, нейропластичність, гормональну регуляцію, мікробіом, вегетативну нервову систему чи передачу сигналів у глутаматних, ГАМКергічних та моноамінових шляхах. Усе це демонструє, що емоційне життя людини тісно вкорінене у фізіологічну тканину організму. Немає жодного органа чи системи, які були б відокремлені від емоцій.

Не менш важливо, що частина цих ефектів має терапевтичний потенціал. Бета-блокатори давно застосовуються для лікування ситуативної тривоги. НПЗП та статини можуть мати антидепресивний ефект у пацієнтів з високим рівнем запалення. Ізотретиноїн, попри дискусії, часто покращує емоційний стан через зменшення тяжкого акне. Модулювання мікробіому антибіотиками чи іншими засобами відкриває перспективи створення нових «психобіотичних» підходів. Навіть імуномодулятори, що інколи провокують депресивні стани, стали ключем до розуміння того, що запальні цитокіни є прямими учасниками формування емоційної відповіді.

Таким чином, «зворотний бік медалі» полягає в тому, що побічні емоційні ефекти можуть слугувати дороговказами до нових напрямів лікування. Те, що одного пацієнта дестабілізує, іншому може принести полегшення якщо ці механізми застосувати свідомо, цілеспрямовано та з урахуванням індивідуальних особливостей.

Попри значні досягнення, залишається багато запитань. Яким чином генетичні й епігенетичні відмінності формують вразливість до емоційних побічних ефектів? Чому одні пацієнти відчувають лише мінімальні зміни, а інші реагують надзвичайно гостро? Як інтегрується мікробіом у регуляцію настрою і як різні антибіотики змінюють цю рівновагу? Чи можливо створити нові фармакологічні підходи, засновані не на прямому впливі на нейромедіатори, а на модуляції запалення, вегетативної активності, гормональної чутливості або соматичних компонентів емоцій?

Наш огляд показує, що для відповіді на ці запитання потрібен не вузький психіатричний погляд, а інтегративне, міждисциплінарне розуміння емоцій як феномена, що виникає на перетині імунології, ендокринології, гастроентерології, неврології, кардіології й психології.

У практичній медицині це означає одне: лікар будь-якої спеціальності повинен усвідомлювати, що призначаючи препарат, він втручається не лише у фізичний стан, а й у емоційне життя

пацієнта.

А для науки цей огляд відкриває простір для нового напрямку фармакології емоцій, у якій «непсихотропні» препарати перестають бути другорядними й стають ключем до розуміння фундаментальної біології емоційності.

Перспективи подальших досліджень

Вплив «непсихотропних» засобів на емоції вимагає переходу від фрагментарних спостережень до системної доказової бази. Майбутні наукові пошуки мають зосередитися на створенні єдиної міждисциплінарної моделі, яка інтегруватиме нейробіологію, імунологію та генетику.

Ключовими напрямками подальших досліджень мають стати:

1. Фармакогенетика та персоналізація. Ідентифікація генетичних маркерів вразливості (наприклад, до інтерферон-індукованої депресії чи стероїдних психозів) дозволить прогнозувати індивідуальні ризики ще до початку терапії [25].
2. Нейроімунні механізми. Поглиблене вивчення протизапальних агентів (статинів, інгібіторів COX-2, антицитокінових препаратів) як потенційних засобів для лікування резистентної депресії з високим запальним компонентом [32, 45].
3. Вісь «мікробіота-мозок». Оцінка ролі антибіотиків (зокрема тетрациклінів та макролідів) не лише як антимікробних засобів, а як модуляторів настрою через вплив на мікробіом та нейрозапалення [16, 23].
4. Нейровізуалізація. Використання fMRI та PET для об'єктивізації впливу соматичних ліків (бета-блокаторів, гормональних контрацептивів) на активність лімбічної системи та префронтальної кори [24].
5. Терапевтичне перепрофілювання. Дослідження можливості використання «побічних» ефектів у психіатрії, наприклад, впливу бета-блокаторів на реконсолідацію травматичної пам'яті при ПТСР [30].

Кінцевою метою цих досліджень має стати розробка нових клінічних протоколів, які включатимуть алгоритми моніторингу емоційного стану пацієнтів соматичного профілю. Це закладе фундамент нової дисципліни емоційної фармакології, що дозволить не лише попереджати небажані явища, а й використовувати системні ефекти ліків для покращення якості життя.

References

1. Akahane K, Sekiguchi M, Une T, et al. Structure-activity relationship of new quinolone carboxylic acids as GABA antagonists. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(10):1704-1708.
2. Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci*. 2015;9:37.
3. Ben-Shaanan Y, Azulay-Debby H, Liraz-Zaltsman S, et al. The brain as a target of the peripheral immune system: a role for neuro-immune interactions in remote post-injury responses. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(11):663-677. doi:10.1038/s41583-018-0071-x
4. Berk M, Dean O, Drexhage H, et al. Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for psychiatric disorders. *BMC Med*. 2013;11:74.
5. Bouvy PF, Heerdink ER, Leufkens HG. Use of sympathomimetic drugs and the risk of suicidal behaviour. *J Affect Disord*. 2001;66(1):15-24.
6. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, et al. Does isotretinoin cause depression and suicide? *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):495-502.
7. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(2):315-331.

8. Brown ES, Chandler PA. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3(1):17-21.
9. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459-466.
10. Ciriaco M, Ventrice P, Russo G, et al. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(1):94-98.
11. Critchley HD, Garfinkel SN. Interoception and emotion. *Curr Opin Psychol*. 2017;17:7-14.
12. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018
13. Damasio AR. *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York, NY: Penguin Books; 1994.
14. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56.
15. de Wit AE, Booij SH, Giltay EJ, et al. Association of use of oral contraceptives with depressive symptoms. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(1):52-59.
16. Dean OM, Maes M, Ashton M, et al. Minocycline as adjunctive therapy for treatment-resistant depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(9):879-880.
17. DeWall CN, MacDonald G, Webster GD, et al. Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci*. 2010;21(7):931-937.
18. Durso GRO, Luttrell A, Way BM. Over-the-counter relief from pains and pleasures: acetaminophen blunts evaluation sensitivity to positive and negative stimuli. *Psychol Sci*. 2015;26(6):750-758.
19. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry*. 2012;169(5):491-497.
20. FDA drug safety communication: FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. U.S. Food and Drug Administration. Published 2016. Updated 2018. Accessed November 24, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/>
21. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33(3):315-327.
22. Ferguson M, Ciszek BP, Locher L, et al. The role of the serotonergic system in the side effects of isotretinoin. *Neurosci Lett*. 2005;380(3):217-221.
23. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36(5):305-312.
24. Gingnell M, Engman J, Frick A, et al. Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(7):1185-1193.
25. Gupta A, Forsyth A, Khalaf S, et al. Adverse psychiatric effects of non-psychotropic medications. *BJPsych Adv*. 2019;25(5):276-284.
26. Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(2):121-130.
27. Haden P, Manji HK. Mitochondrial dysfunction in mood disorders. *Int Rev Neurobiol*. 2020;150:225-246.
28. Howard LM, Wood AM. Immune checkpoint inhibitors and psychiatric side effects. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(6):460-462.
29. Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6):S622-S627.
30. Kindt M, Soeter M, Vervliet B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):256-258.
31. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288(3):351-357.
32. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(12):1381-1391.
33. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162-169.
34. MacCormack JK, Newman MG. Peripheral autonomic contributions to emotional experience:

- a review of beta-adrenergic blockade studies. *Biol Psychol.* 2024;186:108758.
35. Maden M. Retinoids in brain development. *Semin Cell Dev Biol.* 2007;18(3):284-291.
 36. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract.* 2005;55(511):134-138.
 37. Menard A, Thomas R. Neuropsychiatric adverse effects of integrase strand transfer inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(6):522-527.
 38. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):732-741.
 39. Montastruc F, Sommet A, Bagheri H, et al. Drug-induced psychiatric disorders: a pharmacovigilance perspective. *Therapies.* 2019;74(2):225-227.
 40. Nasereddin L, Daoud N, Alalawi L, et al. Corticosteroid-induced psychiatric disorders: a review. *Cureus.* 2024;16(1):e52631. doi:10.7759/cureus.52631
 41. Naude PJW, den Boer JA, Comijs HC, et al. The role of cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of depression. *Mol Psychiatry.* 2013;18:630.
 42. O'Reilly K, Bailey SJ, Lane MA. Retinoid-mediated regulation of mood: possible cellular mechanisms. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233(3):251-258.
 43. Passani MB, Blandina P. Histamine receptors in the CNS as targets for therapeutic intervention. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32(4):242-249.
 44. Pearlstein T, Bachmann G. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with oral contraceptives. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010;1(3):117-125.
 45. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27(1):24-31.
 46. Rybakowski JK, Wojtowicz S. Statins and psychiatry. *Arch Med Sci.* 2009;5(3):306-312.
 47. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, et al. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(4):209-216.
 48. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2203-2217.
 49. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, et al. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(11):1154-1162.
 50. Steckelings U, Unger T. The renin-angiotensin-aldosterone system in anxiety and depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11:1-6.
 51. Steenen SA, van Wijk AJ, van der Heijden GJ, et al. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2016;30(2):128-139.
 52. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, et al. Isotretinoin treatment and risk of suicide, suicide attempts, psychiatric disease, and conduct disorder in a cohort of 5756 patients. *Arch Dermatol.* 2010;146(11):1244-1249.
 53. Tan N, Song S, Wei J, et al. Isotretinoin and psychiatric outcomes: updated meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(2):405-408.
 54. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormonal contraception and mental health: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2023.
 55. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1361-1367.
 56. Wierzbiński P, Zdanowicz R. Fluoroquinolone-induced neuropsychiatric adverse reactions. *Curr Pharm Des.* 2022;28(33):2734-2745.
 57. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(4):515-519.
 58. Xiao X, Zhang D, Bai Y, et al. Statins and mood regulation: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2022;13:840546.