

## A Review of the Effects of Drugs on Hydration Status

Milad Asghardoust Rezaei<sup>1</sup>, Ali Zahiri<sup>1</sup>, Sobhan Eisazadeh<sup>1</sup>, Matin Moeini Maleki<sup>1</sup>,  
Mahdi Mashhadi Akbar Boojar<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Student Research Committee, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 7 November 2023 Accepted: 23 November 2024

### Abstract

**Background and Aim:** Despite the essential role of water in biological environments, this nutrient is often overlooked. The hydration status of the body is determined by water balance (the difference between water intake and output). Water deficiency or negative balance is influenced by various internal and external factors. This review article aims to evaluate the existing evidence regarding the effects of medications on hydration status and discusses their implications for overall health.

**Methods:** A comprehensive search using selected keywords based on the MeSH model, including water, drugs, pharmaceutical additives, hydration, and dehydration, was conducted in the databases PubMed, Scopus, and Google Scholar for relevant studies published in English. These studies focused on the effects of medications on hydration, encompassing both primary and secondary research.

**Results:** Current findings regarding the interaction between hydration status and medication use, as well as other related additives, are limited. Medications may induce dehydration by increasing water loss through diarrhea, elevating urine output, or promoting sweating. Common mechanisms of action include reduced thirst sensation, decreased appetite, and altered central temperature regulation. Conversely, many medications can affect hydration status by altering gastric residence time and modifying gastrointestinal permeability and absorption.

**Conclusion:** Monitoring the hydration status of patients, particularly those at high risk, plays a crucial role in protecting against many unintended side effects arising from medication and dietary regimens. Improving hydration status not only aids in the overall functioning of body systems but can also reduce the risk of complications such as renal dysfunction, hypotension, and increased susceptibility to infections. Therefore, prioritizing hydration as a vital factor in patient care, especially in specific medical conditions, is essential for enhancing treatment outcomes and improving patients' quality of life.

**Keywords:** Dehydration, Hydration, Pharmaceutical Additives, Drugs, Water.

## مروری بر تاثیر داروها بر وضعیت هیدراتاسیون

میلاذ اصغر دوست‌رضائی<sup>۱</sup>، علی ظهیری<sup>۱</sup>، سبحان عیسی زاده<sup>۱</sup>، متین معینی ملکی<sup>۱</sup>، مهدی مشهدی‌اکبر بوجار<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** علی‌رغم نقش بسیار ضروری و حیاتی آب در محیط‌های زیستی، عموماً به این ماده مغذی توجه زیادی نمی‌شود. وضعیت هیدراتاسیون بدن با تعادل آب (تفاوت بین ورودی و خروجی آب) تعیین می‌گردد. کمبود یا تعادل منفی آب، تحت تاثیر عوامل مختلف داخلی (عدم احساس تشنگی) و خارجی (مصرف داروهای متعدد یا مصرف مزمن برخی از داروها) قرار می‌گیرد. این مقاله مروری به ارزیابی شواهد موجود درباره اثرات داروها در وضعیت هیدراتاسیون می‌پردازد و تأثیرات آن‌ها را بر سلامت عمومی مورد بحث قرار می‌دهد.

**روش‌ها:** جستجوی فراگیر با بهره‌گیری از کلمات کلیدی منتخب بر اساس مدل MeSH شامل آب، داروها، مواد افزودنی دارویی، هیدراتاسیون، دهیدراتاسیون در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Google Scholar برای مطالعات مرتبط به زبان انگلیسی انجام شد. این پژوهش‌ها بر روی اثرات هیدراتاسیون ناشی از داروها، در هر دو نوع تحقیقات اولیه و ثانویه تمرکز داشتند.

**یافته‌ها:** یافته‌های فعلی در مورد تعامل بین وضعیت هیدراتاسیون و مصرف داروها و سایر افزودنی‌های مربوطه محدود بوده است. داروها ممکن است با افزایش دفع آب از طریق اسهال، افزایش میزان ادرار و یا تعریق باعث ایجاد کمبود آب در بدن شوند. کاهش احساس تشنگی، کاهش اشتها و یا تغییر تنظیم دمای مرکزی بدن از مکانیسم‌های رایج اثرگذاری این عوامل می‌باشد. از طرف دیگر، بسیاری از داروها با تغییر زمان اقامت غذا در دستگاه گوارش و یا تغییر نفوذپذیری و جذب گوارشی، تغییراتی در وضعیت هیدراتاسیون بدن ایجاد می‌کنند.

**نتیجه‌گیری:** پایش شرایط هیدراتاسیون بدن بیمار خصوصاً در بیماران پرخطر، نقشی کلیدی در محافظت از بسیاری از عوارض ناخواسته ناشی از رژیم‌های دارویی و غذایی خواهد داشت. بهبود وضعیت هیدراتاسیون نه تنها به بهبود عملکرد کلی سیستم‌های بدن کمک می‌کند، بلکه می‌تواند خطر بروز عوارضی مانند اختلال در عملکرد کلیه، کاهش فشار خون و افزایش خطر عفونت‌ها را نیز کاهش دهد. بنابراین، توجه به هیدراتاسیون به عنوان یک عامل حیاتی در مراقبت از بیماران، به ویژه در شرایط خاص پزشکی، باید در اولویت قرار گیرد تا به بهبود نتایج درمانی و کیفیت زندگی بیماران کمک کند.

**کلیدواژه‌ها:** هیدراتاسیون، دهیدراتاسیون، مواد افزودنی دارویی، داروها، آب.

## مقدمه

سازمان امنیت غذایی اروپا، مصرف مناسب روزانه آب در شبانه‌روز حداقل دو لیتر است که شامل آب موجود در نوشیدنی‌ها و غذای جامد می‌شود. تخمین زده شده است که حدود ۸۰-۷۵ درصد از آب مصرفی (یعنی حدود ۱۵۰۰ میلی‌لیتر) معمولاً از مایعات و ۲۵-۲۰ درصد باقی مانده از مواد غذایی جامد تأمین می‌شود (۷). گرچه مقادیر قابل مصرف آب تعیین نشده، به خوبی مشخص شده است که مصرف بسیار زیاد آن به دلیل دفع ناکافی کلیه می‌تواند منجر به مسمومیت حاد شود (۸). از طرف دیگر آب از طریق ادرار، مدفوع، تعریق یا تنفس از بدن خارج می‌شود که عوامل داخلی و خارجی مانند ورزش، عفونت‌ها، بیماری‌های کلیوی و یا اسهال در دفع آن از طریق این مسیرها اثر می‌گذارند. به تازگی، نشان داده شده است که از دست دادن غیر محسوس آب از طریق پوست و تنفس با افزایش سن، زمینه را برای دهیدراته شدن در افراد مسن افزایش می‌دهد (۹).

هدف این مطالعه، بررسی و تحلیل اثرات مختلف داروها بر وضعیت هیدراتاسیون در بدن است. این مرور به شناسایی چگونگی تأثیر داروهای مختلف بر تعادل مایعات و الکترولیت‌ها می‌پردازد و عواملی را که ممکن است منجر به تغییرات در وضعیت هیدراتاسیون شوند، شناسایی می‌کند. همچنین، این مطالعه به ارزیابی عوارض جانبی داروها و نحوه مدیریت آن‌ها در بیماران با شرایط خاص می‌پردازد تا به درک بهتری از تعاملات دارویی و نیازهای هیدراتاسیون در درمان‌های بالینی دست یابد.

## روش‌ها

این مطالعه مروری نقلی به بررسی مقالات پژوهشی، گزارش‌های موردی، مرورها و متاآنالیزهای منتشر شده به زبان انگلیسی می‌پردازد. جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed و Google Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های آب، داروها، مواد افزودنی دارویی، هیدراتاسیون، دهیدراتاسیون، بر اساس الگوی سرفصل‌های موضوعی پزشکی (MeSH) انتخاب شده بودند، انجام گرفت. بازه زمانی جستجو از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۲۴ میلادی تعیین شد. نتایج جستجو از نظر ارتباط با سؤال تحقیق، عدم تکرار و کیفیت مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت و مقالات مناسب برای بررسی بیشتر انتخاب شدند. در مرحله اول ۲۶۸ مقاله شناسایی شد که پس از اعمال معیارهای خاص، تعداد آن به ۸۲ مقاله در بررسی نهایی کاهش یافت. فرآیند استخراج داده‌ها شامل شناسایی اطلاعات کلیدی مانند طراحی مطالعه، میزان ارتباط با شرایط هیدراتاسیون بدن و معیارهای نتیجه‌گیری و نتایج هر مقاله بود.

## نتایج

امروزه، در مورد مناسب‌ترین روش برای ارزیابی آسیب شناسی دهیدراته شدن بدن به ویژه در افراد مسن، اتفاق نظر وجود ندارد. چندین نشانگر زیستی مانند شاخص‌های خون و ادرار و همچنین

در میان شاخه‌های مختلف فیزیولوژی و تغذیه، ارزیابی و اهمیت هیدراتاسیون چندان مورد توجه قرار نگرفته است. آب برای زندگی ضروری است و بسیاری از عملکردهای حیاتی در بدن انسان از جمله انتقال مواد مغذی از طریق سیستم گردش خون، کاهش اصطکاک حرکات مفاصل، حفظ پایدار دمای بدن و مهمتر از همه به عنوان محیطی که اجازه می‌دهد واکنش‌های بیوشیمیایی حیات انجام شود وابسته به حضور کافی و به اندازه آب است (۱). از نظر ترکیب بدن، آب حدود ۸۰ درصد از وزن بدن یک نوزاد تازه متولد شده را به خود اختصاص می‌دهد. البته این میزان با افزایش سن کاهش می‌یابد و در مردان و زنان بالغ به ترتیب ۶۰ و ۵۰ درصد می‌رسد و در اندام‌های حیاتی مانند کلیه‌ها و ریه‌ها نیز تا ۸۰ درصد افزایش می‌یابد (۲). آب کل بدن هم شامل مایعات داخل فضای سلولی و هم خارج سلول است و میزان آن وابستگی زیادی به مقدار توده عضلانی دارد. وضعیت هیدراتاسیون کمیته است که نشانگر ترکیب مایعات کل بدن می‌باشد. در این راستا، تعادل آب که به عنوان تفاوت بین ورودی و خروجی آب تعریف می‌شود، متداول‌ترین کمیت مورد استفاده برای ارزیابی شرایط آبی بدن است. چندین مکانیسم وجود دارد که از طریق آن‌ها تعادل آب پایدار می‌ماند: مانند افزایش احساس تشنگی، جبران از دست دادن آب از طریق ترشح آزوپرسین، تحریک سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون، فعال‌سازی سیستم سمپاتیک، کاهش الکترولیت‌های حاضر در توبول‌های کلیه و بالطبع آن کاهش دفع آب (۳).

در شرایط ایده‌آل، تعادل آب ثابت است؛ یعنی ورودی آب برابر با خروجی آن می‌باشد. با این حال تحت شرایط خاص، به هم خوردن تعادل بین دریافت آب و ازدست دادن آن رخ می‌دهد و تعادل آب منفی شده که منجر به کمبود آب می‌شود (۴). این امر می‌تواند به صورت هایپرتونیک، ایزوتونیک یا هایپوتونیک طبقه‌بندی شود. دهیدراته شدن هایپرتونیک هنگامی ظاهر می‌شود که اتلاف آب بیش از دست دادن سدیم باشد. این وضعیت به طور عمده و غالباً در افراد مسن مبتلا به عفونت یا در هوای بسیار گرم مشاهده می‌شود. اگر ازدست رفتن آب و سدیم به یک اندازه باشد، مانند شرایط استفراغ یا اسهال، دهیدراته شدن ایزوتونیک بدن رخ می‌دهد. سرانجام در هیدراتاسیون هایپوتونیک، از دست دادن سدیم بیشتر از حدررفت آب است. این نوع افت فشار خون در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ادرار آور هستند به طور مکرر دیده می‌شود (۵).

بدن ما می‌تواند از سه منبع آب به دست آورد: الف) نوشیدنی‌ها، از جمله خود آب، آب میوه، لبنیات و نوشیدنی‌ها؛ ب) غذاهای جامد، عمدتاً میوه‌ها و سبزیجات؛ و ج) متابولیسم مواد درشت مغذی (۶). از آنجا که مقدار آب حاصل از فرآیندهای متابولیکی کمتر از ۳۰۰ میلی لیتر است و بدن انسان قادر به ذخیره آب نیست، درک این نکته آسان است که آب باید از رژیم غذایی تهیه شود. طبق گفته

خاص، به ویژه به صورت مزمن نیز ممکن است شرایط هیدراتاسیون بدن را تغییر دهد. اثرات دارویی بر میزان آب بدن، نه تنها در افراد مسن، بلکه در ورزشکاران حرفه‌ای یا مبتدی نیز باید مورد توجه قرار گیرد، زیرا داروها می‌توانند از دست دادن مایعات را در حین ورزش تشدید کنند یا از مصرف مایعات کافی برای دستیابی به موقعیت درست مایعات پس از ورزش جلوگیری کنند (۱۸). به طور کلی، داروها با استفاده از سه مکانیزم باعث کاهش میزان هیدراتاسیون بدن می‌شوند: الف) کاهش احساس تشنگی، که منجر به کاهش در مصرف مایعات می‌شود؛ ب) افزایش دفع مایعات از طریق ادرار، عرق و دفع مدفوع؛ و ج) تغییر تنظیم دمای مرکزی (۱۹). علاوه بر این، برخی داروها باعث خواب آلودگی و گیجی یا افزایش سردرگمی می‌شوند که ممکن است بر ادراک و قضاوت گرما تأثیر بگذارد. واکنش‌های تحریک‌پذیری شدید و سندرم سروتونینی از این دسته‌اند (۲۰).

یکی از رایج‌ترین مکانیسم‌هایی که داروها با آن دفع آب را افزایش می‌دهند، اسهال است، اما تمایز قائل شدن بین اسهال حاد و اسهال مزمن ضروری است. اسهال حاد کمتر از چهار هفته طول می‌کشد و معمولاً منشأ عفونی دارد. اسهال مزمن بر اساس ویژگی‌های مدفوع به اسهال آبکی، التهابی یا چرب طبقه‌بندی می‌شود. تخمین زده شده است که بیش از ۷۰۰ دارو می‌توانند باعث بروز اسهال شوند و مکانیسم‌های مختلفی از جمله تأثیرگذاری روی مسیرهای تنظیمی حرکات در دستگاه گوارش، واکنش‌های آلرژیک، ایجاد صدمات در بافت روده‌ای، کوتاه شدن زمان اقامت غذا در دستگاه گوارش، ازدست‌دادن پروتئین از طریق انتروپاتی و/ یا جلوگیری از جذب یا هضم ضعیف چربی‌ها و کربوهیدرات‌ها برای ایجاد این اثرات در نظر گرفته شده است (۲۱). برخی از این مکانیسم‌ها ممکن است به طور همزمان ظاهر شوند. به همین ترتیب، برخی از داروها به دلیل تغییر مرکز تنظیم دما که در هیپوتالاموس قرار دارد بر تنظیم دما اثر می‌گذارند. این اختلال ممکن است به دلیل عملکرد ناکافی گیرنده‌های حرارتی، ایجاد نقص در تولید گرما (با اثر بر متابولیسم پایه بدن)، گشادی عروق پوستی یا سیستم کولینرژیک مختل شده و دخیل در تعریق تأثیر بگذارند (۲۲).

تاکنون مطالعات معدودی به ارزیابی اثر متقابل دارو و آب پرداخته‌اند. به طور خاص ارزیابی شرایط هیدراتاسیون بیماران مصرف کننده دیورتیک‌ها، کورتیکواستروئیدها و متفورمین در جمعیت سالمندان نشان داده که دهیدراته شدن در داوطلبان غالب بوده و جدا از دسته دارویی تجویز شده، روش تجویز نیز در میزان وقوع آن موثر در نظر گرفته شده است. به همین ترتیب، برای ارزیابی اثر کلی داروها در شرایط هیدراتاسیون بدن لازم است که نه تنها خود ماده فعال دارویی، بلکه مواد افزودنی دارویی را نیز در نظر بگیریم. در میان این افزودنی‌های دارویی، عوامل ضدعفونی کننده، مواد پرکننده/رقیق‌کننده، روان‌کننده‌ها، امولسیون کننده‌ها،

برآورد آب بدن از طریق مقاومت بیوالکتریک پیشنهاد شده است. با این حال، نشانگر ایده‌آلی وجود ندارد زیرا به نظر نمی‌رسد هیچ روش واحدی برای تشخیص کمبود آب بدن موجود باشد (۱۰). عواقب کم آبی بدن تقریباً بر روی هر ارگان و سامانه موجود در بدن اثر می‌گذارد و می‌تواند باعث اختلالات ادراری، یبوست، اختلالات گردش خون، بی‌اشتهایی، نارسایی عملکرد کبد، خستگی، فشار خون پایین، خواب آلودگی، افزایش دمای بدن، ورم و اختلالات عصبی شود (۱۱).

گروه‌های جمعیتی که در معرض خطر بیشتری از کاهش آب بدن هستند شامل کودکان، زنان باردار و شیرده و افراد سالمند می‌باشند. در حقیقت آسیب‌پذیری به دهیدراته شدن با میزان سن و پیروی مرتبط در نظر گرفته می‌شود (۱۲). به‌ویژه در سالمندان عوامل فیزیولوژیک مختلف در کنار یکدیگر خطر کمبود آب در آن‌ها را افزایش می‌دهد. یکی از شناخته شده‌ترین ویژگی‌های افراد مسن کاهش احساس تشنگی به دلیل کاهش واکنش گیرنده‌های اسموتیک و افت سطوح آنژیوتانسین است. این وضعیت می‌تواند در اختلالات نورولوژیک بدتر هم شود، زیرا عملکرد غده هیپوتالاموس و هیپوفیز ممکن است منجر کاهش حس تشنگی و تنظیم نادرست مایعات بدن شود. عملکرد کلیوی تغییر یافته و وجود بیماری‌های مزمن از شرایط مهم هستند که ممکن است بر شرایط آبی بدن نیز تأثیر بگذارند (۱۳). کمبود هیدراتاسیون در افراد مسن همچنین ممکن است علل مختلف پاتولوژیک داشته باشد، از جمله تب، اسهال، استفراغ، کما، گیجی ذهنی، سکته مغزی، زوال عقل و بیماری‌های عروق مغزی (۱۴). علاوه بر این، کمبود آب بدن می‌تواند تغییراتی در عملکرد کلیه ایجاد کند که نهایتاً خطر سمیت داروهایی که از راه کلیه دفع می‌شوند را افزایش دهد. در این مورد می‌توان به برخی اپیوئیدها و لیتیوم اشاره کرد (۱۵).

رژیم‌های غذایی همراه با داروهای مورد مصرف وضعیت هیدراتاسیون بدن را تغییر می‌دهند. به عنوان مثال، به خوبی شناخته شده است که مصرف الکل به دلیل اثر ادرار آور و کاهش هوشیاری، قضاوت و حس گرما با کمبود آب بدن ارتباط نزدیکی دارد و البته این اثر ممکن است با مصرف همزمان برخی داروها بیشتر شود (۱۶). غالباً مصرف متوسط نوشیدنی‌های الکلی با غلظت پایین، مانند آبجو، هیدراتاسیون بدن را چندان به خطر نمی‌اندازد. با این حال، افزایش دوز یا مقدار الکل، ممکن است باعث کم شدن مایعات بدن شود. به همین ترتیب، نوشیدنی‌های کافئین دار به جهت اثرات ادرار آور نیز می‌تواند منجر به کاهش مایعات بدن شوند. با این حال، این اثر در مصرف متوسط مشخص نیست و تفاوت معنی‌داری در سطوح هیدراتاسیون در افراد با مصرف متوسط کافئین و کسانی که فقط آب می‌نوشند یا مصرف خفیف کافئین دارند، مشاهده نشده است. بنابراین، این اثر ادرار آور فقط در موارد مصرف زیاد کافئین یا مصرف ناگهانی غیرمترقبه قابل انتظار است (۱۷). مصرف داروهای متعدد یا مصرف برخی از دسته‌های دارویی

جدول-۱. عوامل دارویی موثر بر شرایط آبی بدن و مکانیسم اثر آن‌ها

مکانیسم اثر	دسته دارویی	نام دارو
اسهال	عوامل اثرگذار بر لوله گوارش و متابولیسم	متفورمین ضداسید و ملین‌های حاوی منیزیم لاکتولوز میزوپروستول کنودنوکسی کولیک اسید مهارکننده‌های پمپ پروتون السالازین عوامل دارویی حاوی سنا ( <i>Cassia Angustifolia</i> )
	سیستم قلب و عروق	انالاپریل المزارتان ایبرزارتان والزارتان دیگوکسین استاتین‌ها
	دستگاه ادراری - تناسلی و هورمون‌های جنسی	سیلودوزین
	عوامل ضد میکروبی جهت استفاده سیستمیک	آنتی بیوتیک‌ها
	عوامل ضد نئوپلاسم و تعدیل کننده سیستم ایمنی	مایکوفنولات موفتیل آزاتیوپرین فلورواوراسیل کپستاتین ایرینوتکان ایدلایسیب ایبیلیمومب
	سیستم عضلات اسکلتی	عوامل ضد التهاب غیراستروئیدی کلشی سین اورانوفین
	سیستم اعصاب مرکزی	لوودوپا همراه با کربی‌دوپا یا بنسرازید / تولکاپون یا انتاکاپون مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین نمک‌های لیتیم
	سیستم تنفسی	تئوفیلین
عوامل افزایش دهنده حجم ادرار	عوامل اثرگذار بر لوله گوارش و متابولیسم	مهارکننده‌های انتقال دهنده سدیم-گلوکز (امپاگلیفلوزین)
	سیستم قلب و عروق	داروهای مدر
	عوامل مؤثر بر سیستم غدد درون ریز	کورتیکوئیدها
	سیستم اعصاب مرکزی	لیتیم
	سیستم تنفسی	تئوفیلین
عوامل کاهش دهنده حس تشنگی	سیستم قلب و عروق	مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین
	سیستم اعصاب مرکزی	مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین آگونیست‌های گیرنده D1 و D2 دوپامین سیتالوپرام، کلومی‌پرامین، دولوکستین، ونلافاکسین، میرتازاپین کلوزاپین بنزودیازپین‌ها
	سیستم تنفسی	تئوفیلین
عوامل اثرگذار بر مرکز کنترل دمای بدن	سیستم قلب و عروق	آنتاگونیست‌های گیرنده بتا ادرنرژیک (پروپرانولول و نبی ولول)
	سیستم اعصاب مرکزی	داروهای ضد جنون و داروهای ضد اضطراب
	سیستم تنفسی	عوامل آنتی کولینرژیک
عوامل افزایش دهنده تعریق	سیستم قلب و عروق	آنتاگونیست‌های گیرنده بتا ادرنرژیک (پروپرانولول)
	سیستم اعصاب مرکزی	تری‌هگزتری‌فنیدیل، تروپاتپین و بی‌پریدین
عوامل کاهش دهنده اشتها	عوامل اثرگذار بر لوله گوارش و متابولیسم	متفورمین
	سیستم قلب و عروق	دیگوکسین
	عوامل ضد میکروبی جهت استفاده سیستمیک	کینولون‌ها
	سیستم اعصاب مرکزی	فلوکستین نمک‌های لیتیم

دیگر آن‌ها در بیماران دیابتی مبتلا به پرفشاری خون بوده و این کارکرد به عملکرد ادرار آور آن‌ها نسبت داده می‌شود. البته این اثر خطر کم آبی بدن را به ویژه در بیماران مسن که ظرفیت کمتری برای تغلیظ ادرار دارند نیز افزایش می‌دهد. درمان ترکیبی با مهارکننده‌های SGLT2 و متفورمین باید با احتیاط انجام شود (۲۷).

داروهای مؤثر در کنترل علائم سوء هاضمه مانند ضداسیدها یا ملین‌ها نیز ممکن است باعث کمبود مایعات بدن شوند. به عنوان مثال آنتی‌اسیدهای حاوی منیزیم (شامل تری‌سیلیکات یا منیزیم هیدروکساید) و ملین‌های اسمتیک مانند لاکتولوز باعث اسهال اسمزی می‌شوند. این امر وقتی ظاهر می‌شود که املاح محلول در آب با جذب ضعیف یا با وزن مولکولی کم بلعیده می‌شوند و به دلیل فشار اسمزی خود، سریعاً آب و یون‌ها را به داخل لومن روده می‌کشند و در نتیجه باعث اسهال و متعاقباً کمبود آب بدن می‌شوند. به همین ترتیب، میزوپروستول و بیزاکودیل (که به ترتیب برای پیشگیری و درمان زخم معده و یبوست به کار می‌روند) یا اوسودوکسی کولیک اسید (که برای حل سنگ‌های صفراوی به کار می‌رود) معمولاً باعث اسهال و اختلالات آب و الکترولیت می‌شوند (۲۸).

مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)، تجویز شده برای بیماری مختلف مرتبط با اسید معده، بیمار را در معرض خطر بالای ابتلا به کولیت میکروسکوپی که نوعی التهاب روده بزرگ همراه با اسهال آبکی غیر خونی پایدار است، می‌کند. در گذشته تصور بر این بود که لانسوپرازول با چنین عوارضی بیشتر از سایر داروهای این دسته همراه است ولی نهایتاً عوارض مشابهی با مصرف سایر داروهای این دسته دارویی مانند امپرازول، اس-امپرازول و یا پنتوپرازول نیز مشاهده شد. متأسفانه مشخص شده است که مصرف همزمان داروهای التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) و PPI بیشترین خطر را برای ابتلا به کولیت میکروسکوپی ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، مهارکننده‌های پمپ پروتون می‌توانند منجر به رشد بیش از حد باکتری‌ها و عفونت‌های روده‌ای از جمله کلسترییدیوم دیفیسیل نیز شوند (۲۹).

اولسالازین یک داروی ضداالتهاب خوراکی برای درمان مؤثر کولیت اولسراتیو فعال است و می‌تواند برای بیماران مبتلا به بیماری کرون نیز مفید باشد. این ترکیب به صورت پیش دارو موجود است که برای رساندن، مزالازین (به عنوان ترکیب دارویی اصلی) به نواحی درگیر التهاب در روده بزرگ طراحی شده است. علی‌رغم اثربخشی قابل توجه، متأسفانه این دارو با افزایش ترشح آب در لومن روده و تسریع در دستگاه گوارش و امکان ایجاد اسهال (در ۱۲ تا ۲۵ درصد بیماران) همراه است. مکانیسم‌های دیگر فرض شده برای توضیح اسهال ناشی از السالازین، مهار Na/K ATPase و یا تحریک ترشح بی‌کربنات و سدیم در ایلئوم می‌باشد (۳۰).

استفاده از داروها با منشاء گیاهان دارویی، چه به صورت نسخه‌ای و چه به عنوان خوددرمانی در سال‌های اخیر به‌طور قابل توجهی در حال افزایش است. گرچه این عوامل در بسیاری از موارد

مواد معطر، رنگ دهنده‌ها و مواد نگهدارنده چه در مصرف موضعی و چه در مصرف سیستمیک بر شرایط آبی بدن مؤثر ارزیابی شده‌اند (۱۹). برای درک بهتر نقش داروها با توجه به مکانیسم تغییر شرایط آبی بدن و در نظر گرفتن طبقه بندی بافت اصلی مورد هدف عوامل درمانی گروه بندی این عوامل در جدول ۱ ارائه شده است.

### داروهای مؤثر بردستگاه گوارش و متابولیسم

متفورمین همچنان خط اول درمان دارویی برای دیابت نوع دوم است. در حالی که متفورمین دارای مشخصات ایمنی بسیار خوبی است، اما پس از شروع درمان ممکن است در بیماران، اختلالات دستگاه گوارش از جمله اسهال، حالت تهوع و سوء هاضمه ایجاد کند (۲۳). این تأثیرات ممکن است عواقب مهمی در شرایط آبی بدن به همراه داشته باشد و حتی می‌تواند بیمار از ادامه درمان منصرف کند. مکانیسم‌های مختلفی برای توضیح این اثرات ارائه شده است. به عنوان مثال، شباهت‌های ساختاری بین متفورمین و آگونیست‌های انتخابی گیرنده‌های سروتونین باعث ایجاد تغییراتی در انتقال دهنده‌های عصبی سیستم سروتونرژیک و نهایتاً اثر مستقیم در ایجاد حالت تهوع، استفراغ و اسهال می‌شود. برای جلوگیری از اثرات سوء گوارشی، توصیه می‌شود درمان با متفورمین با دوزهای پایین شروع شود تا به این علائم تحمل ایجاد شود. علاوه بر این، انتخاب فرمولاسیون‌های رهش کنترل شده (آهسته رهش) نیز گزینه مناسبی است، زیرا آن‌ها به ندرت باعث مشکلات دستگاه گوارش می‌شوند (۲۴).

گزارش شده است که متفورمین غلظت نمک صفراوی مجاری گوارشی را افزایش می‌دهد که با اعمال فشار اسمتیک منجر به ایجاد اسهال می‌شود. علاوه بر این متفورمین اشتها را کاهش می‌دهد که ممکن است باعث کاهش مصرف آب شود. از آنجا که راه اصلی دفع متفورمین کلیه است، باید مراقبت ویژه در بیماران با مراحل پیشرفته نارسایی کلیه و بیماران بالاتر از ۸۰ سال انجام شود (۲۵). در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیوی، متفورمین ممکن است باعث اسیدوز لاکتیک شود که شرایط دهیدراتاسیون یک عامل خطر برای ابتلا به اسیدوز لاکتیک است و این شرایط ممکن است با درمان همزمان با مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs) یا مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARBs) بدتر شود (۲۶).

مهارکننده‌های انتقال دهنده سدیم-گلوکز ۲ (SGLT2) در مجاری ادراری که داروهای خانواده گلیفلوزین نیز نامیده می‌شوند، عوامل ضددیابت جدیدتری هستند که فعالیت آن‌ها مبتنی بر مهار جذب مجدد گلوکز در توبول‌های پروگزیمال کلیه و افزایش دفع گلوکز در ادرار است که حاصل این امر منجر به پایین آمدن قند خون می‌شود. این داروها قادر به کاهش گلوکز خون هستند بدون اینکه ترشح انسولین را سرکوب کنند و علاوه بر این تأثیر آن‌ها بر کاهش وزن نیز جهت درمان بیماران دیابتی مفید می‌باشد. این داروها می‌توانند فشار خون را نیز کاهش دهند که عملکرد مفید

این موارد در بیماران مصرف کننده این دسته‌های دارویی توأم با ادرارآورها دو چندان می‌شود که نیاز به توجه بیشتری دارد (۳۶). داروی المزارتان با ریسک بالای وقوع انتروپاتی و اسهال و دهیدراتاسیون متعاقب آن همراه است (۳۷).

آنتاگونیست‌های گیرنده بتا- ادرنرژیک (بتا-بلاکرها) مانند پروپرانولول و متوپرولول، گروهی از داروها هستند که برای درمان پرفشاری خون، آنژین صدری و یا نارسایی قلبی و همچنین پیشگیری از حملات قلبی مکرر استفاده می‌شوند. این فرضیه مطرح شده است که این داروها به دلیل برخی اثرات دینامیکی خود ممکن است شرایط آبی بدن را تغییر دهند (۳۸). در تنظیم دمای بدن، هیپوتالاموس به عنوان مرکز تلفیق مرکزی نقش محوری در تعامل با پوست در فرآیند تنظیم مجدد دما ایفا می‌کند. در شرایط عادی، در پاسخ به افزایش یا کاهش دمای محیط پیرامون یا داخل بدن، به ترتیب اتساع عروق و یا انقباض عروقی نقشی کلیدی در حفظ ثبات دمای مرکزی بدن ایفا می‌کند. با این حال، عوامل دیگری نیز مثل فشار شریانی و برون ده قلبی بر جریان خون جلدی تأثیر می‌گذارند (۳۹). از آنجا که بتا- بلاکرها فشار متوسط شریانی را کاهش می‌دهند، ممکن است رابطه بین جریان خون پوست و دمای بدن را تغییر دهند و نهایتاً باعث کاهش اتلاف دمای بدن شوند. به‌علاوه، در بزرگسالان سالم، تجویز پروپرانولول در حین ورزش و تحت استرس گرما باعث کاهش تعریق می‌شود (۴۰). البته محققان دریافته‌اند که تجویز پروپرانولول در کودکان تأثیر منفی بر جریان خون پوست و تنظیم درجه حرارت بدن ندارد (۴۱). به هرصورت نیاز است مطالعات بیشتری برای تجزیه و تحلیل این نتایج بحث برانگیز انجام شود و توجه ویژه به سالمندان تحت درمان با بتا بلاکرها، به دلیل آسیب‌پذیری بیشتر آن‌ها در برابر اختلالات تنظیم دما، باید مورد توجه قرار گیرد (۴۲).

دیگوکسین دارویی با سمیت بالا است که کاربرد آن شامل نارسایی قلبی خفیف تا متوسط قلبی، همراه با ادرارآورها و مهار کننده‌های آنژیوتانسین می‌باشد. این دارو پنجره درمانی محدودی دارد و از این رو پایش آن برای جلوگیری از عوارض و مسمومیت بسیار حائز اهمیت است. سمیت دیگوکسین ممکن است شامل آریتمی قلبی خاص و حتی اختلالات هدایتی، ضعف، بی‌حالی، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ باشد (۴۳). علاوه بر این، مطالعات مختلف رابطه بین دیگوکسین و اسهال را تجزیه و تحلیل کرده‌اند. اسهال مربوط به دیگوکسین مربوط به مهار پمپ  $\text{Na/K ATPase}$  است، که عامل تنظیم آب و انتقال الکترولیت در سلول‌های روده‌ای نیز می‌باشد. به طور کلی اگر تجویز این دارو با داروهای ادرارآور همراه شود ممکن ریسک به هم ریختن تعادل آب و الکترولیت به شدت افزایش یابد. در سالمندان دیگوکسین خطر ابتلا به سایر عوارض روده‌ای مانند کوئیت ایسکمیک، که به دلیل کاهش خون‌رسانی به روده است را افزایش می‌دهد. کاهش اشتهای ایجاد شده توسط دیگوکسین نیز می‌تواند مانعی بر سر راه بیمار جهت

برای سلامتی نسبتاً بی‌عیب محسوب می‌شوند، اما برخی واکنش‌های جانبی آن‌ها از جمله تغییر در شرایط هیدراتاسیون بدن حائز اهمیت است. به عنوان مثال مصرف مزمن داروهای ملین با پایه خانواده سنا (*Cassia acutifolia*) می‌تواند منجر به اختلالات مایعات و الکترولیت‌ها و دیگر عوارض مرتبط شود. از این‌رو ارزیابی بیشتری در رابطه با داروهای گیاهی به خصوص هنگامی که به صورت ترکیبی یا همراه با سایر عوامل مؤثر بر شرایط آبی بدن استفاده شوند ضروری به نظر می‌رسد (۳۱).

### داروهای مؤثر بر سیستم قلب و عروق

دیورتیک‌ها داروهایی هستند که به‌طور گسترده برای درمان بیماری‌های مختلف مانند فشار خون بالا، نارسایی احتقانی قلب، نارسایی کبدی، سندرم نفروتیک و بیماری مزمن کلیه استفاده می‌شوند. به دلیل مکانیسم ذاتی خود، داروهای ادرارآور باعث حذف آب و برخی الکترولیت‌ها از طریق ادرار می‌شوند. در میان اختلالات مختلف الکترولیتی، هایپوناترمی و هایپرناترمی در درجه اول اختلالات دهیدراتاسیون بدن هستند که اغلب این موارد نیز مرتبط با تغییر در هورمون ضد ادراری یا وازوپرسین (ADH) است. در سال ۲۰۱۳، برای تعیین شیوع عوامل خطر مرتبط با اختلالات آب و الکترولیت، مطالعه‌ای بر روی ۵۱۷۹ نفر از افراد بالای ۵۵ سال انجام گرفت و گزارش شیوع بیش از ۲۵ درصد برای حداقل یک اختلال الکترولیتی در افراد مصرف‌کننده مزمن داروهای ادرارآور ثبت گردید (۳۲). نشان داده شده است که دیورتیک‌های تیازیدی منجر به هایپوناترمی، هایپوکالمی و هایپومنیزمی و دیورتیک‌های لوپ باعث هایپوناترمی و هایپوکالمی و دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم فقط باعث ایجاد هایپوناترمی می‌شوند. تمام این تغییرات الکترولیتی عواقب مهمی برای شرایط هیدراتاسیون بدن دارند و از این رو توجه ویژه‌ای به بیماران تحت درمان با ادرارآورها در شرایط دمایی بالا و گرم‌زدگی لازم است (۳۳).

داروهای خانواده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (کاپتوپریل، انالاپریل و لیزینوپریل) و آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین (کندزارتان، لوزارتان، والسارتان و اولمازارتان) به طور گسترده‌ای برای موارد مختلف مانند فشار خون بالا یا نارسایی قلبی تجویز می‌شوند. واکنش‌های جانبی مربوط به درمان با این عوامل شامل اختلالات متابولیت و کاهش هیدراتاسیون بدن است و تصور می‌شود این اثرات وابسته به مشخصات فارماکوکینتیک این داروها باشد (۳۴). مطالعات حیوانی نشان داده است که سیستم رنین-آنژیوتانسین در درک تشنگی ضروری بوده و مهار این سیستم پس از تجویز مکرر داخل مغزی و بطنی توسط دارویی همچون لوزارتان باعث کاهش در مصرف آب، کم شدن حجم ادرار و در نتیجه کمبود فشار خون می‌شود. هنوز مطالعات قابل توجهی برای ارزیابی این اثرات در انسان انجام نشده است (۳۵). به‌علاوه، آنژیوادم روده ناشی از دوزهای بالای عوامل مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین می‌تواند منجر به آبکی تر شدن مدفوع و دفع بیشتر آب از بدن گردد. اهمیت

مصرف مایعات یا غذاهایی با میزان آب بالا باشد (۴۴).

استاتین‌ها بیشترین گروه از داروهای تجویز شده کاهنده کلسترول هستند که متأسفانه ممکن است سبب اسهال شوند. این داروها بدن را در برابر گرما و عواقب آن، از جمله کمبود آب، آسیب‌پذیرتر می‌کنند. نتایج مطالعات در این خصوص تاحدی ضد و نقیض است (۴۵). سیمواستاتین و فلوواستاتین به عنوان داروهای طبقه‌بندی می‌شوند که احتمال متوسطی برای ایجاد کم‌آبی در بدن دارند (۲۴).

### داروهای مؤثر بر سیستم ادراری تناسلی

داروهای مؤثر بر سیستم دفع ادرار و هورمون‌های جنسی می‌توانند شرایط آبی بدن را تحت تأثیر قرار دهند. در میان این عوامل، داروی سیلودوزین با کاربرد جهت تسکین علائم هایپرتروفی خوش‌خیم پروستات بیشتر از سایرین با ایجاد اسهال و دهیدراتاسیون متعاقب آن همراه بوده است. از آنجا که این بیماران باید بصورت مداوم به مصرف دارو ادامه دهند آگاه‌سازی آن‌ها از چنین عوارضی اهمیت زیادی دارد (۴۶).

### داروهای مؤثر بر سیستم اندوکراین

کورتیکواستروئیدها داروهای ضدالتهابی و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی هستند که به صورت خوراکی، استنشاقی، داخل حفره بینی و موضعی برای درمان آسیب‌های مختلف از جمله بیماری التهابی روده، آسم، رینیت آلرژیک، لوپوس اریتماتوز سیستمیک و یا جلوگیری از رد بافت‌ها و اندام‌های پیوندی تجویز می‌شوند (۴۷). در این گروه، برخی از داروها منجر به القای تشکیل ادرار خصوصاً در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی می‌شوند. غالباً تجویز سیستمیک این داروها کاهش سطوح آبی بیشتر در بیماران به دنبال خواهد داشت. ضمناً سمیت کلیوی این دسته دارویی نیز حائز اهمیت بوده و دهیدراته شدن بدن این عارضه را نیز تشدید خواهد کرد (۴۸).

### عوامل آنتی‌باکتریال

عوامل ضد میکروب یکی از علل شایع اسهال ناشی از داروها هستند. این اثر به ویژه در سالمندان تحت درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف بیشتر وجود دارد که عموماً از آن به عنوان اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک یاد می‌شود. معمولاً اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک در اولین روزهای شروع درمان ظاهر می‌شود و در خاتمه درمان نیز ناپدید می‌شود. سازوکار اساسی این رخداد کاملاً شناخته نشده است. این فرضیه مطرح شده است که این عارضه می‌تواند ناشی از اختلال در فلور طبیعی روده توسط پاتوژن‌های خاص روده‌ای (به عنوان مثال کلستریدیوم دیفیسیل و یا کاندیدا) یا اثر مستقیم آنتی‌بیوتیک‌ها در مخاط روده باشد. علاوه بر این، رشد بیش از حد عوامل بیماری‌زای فرصت طلب (مانند استفیلوکوکوس اورئوس و کلبسیلا) سبب ایجاد حدود یک سوم موارد اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود (۴۹). مکانیسم متفاوتی که مصرف داروها و تظاهر اسهال را بهم پیوند می‌دهد، آسیب مخاط روده کوچک است. از این رو، مطالعات انجام شده بر روی بیماران تحت درمان مزمن با نئومایسین، تغییرات بافت شناختی مختلفی در مخاط از

جمله آتروفی شدید پرزهای روده‌ای را نشان داده‌اند (۵۰).

اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک عمدتاً به شکل خوش‌خیم ظاهر می‌شود که ممکن است کم‌آبی بدن را القا یا حتی سو تغذیه را در سالمندان بدتر کند (۵۱). با این حال در موارد شدید، اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک می‌تواند منجر به کولیت غشای کاذب یا حتی مگا کولون سمی شود، که با نرخ مرگ و میر بالایی همراه است. عموماً هر دسته آنتی‌بیوتیکی ممکن است منجر به ظهور این اثر سوء شود که در این میان به کینولون‌ها از جمله لووفلوکساسین و ماکرولیدها بیشتر توجه شده است (۵۲). تجویز کلاولانیک اسید همراه با آموکسی‌سیلین شانس وقوع این عارضه را به شدت افزایش می‌دهد که البته با افزایش فواصل تجویز می‌توان تاحدی ریسک وقوع این واقعه را کاهش داد. به طور خاص کینولون‌ها، با کاهش اشتها نیز می‌توانند در کاهش میزان آب دریافتی بدن مؤثر باشند (۲۴).

### عوامل ضدنئوپلاستیک و تنظیم‌کننده سیستم ایمنی

مایکوفنولات موفقیت‌آمیز یک عامل تعدیل‌کننده سیستم ایمنی است که معمولاً برای جلوگیری از رد پیوند پس از پیوند عضو استفاده می‌شود. تخمین زده شده است که تقریباً نیمی از موارد اسهال ناشی از دارو در گیرندگان اندام جامد ناشی از این دارو باشد که خوشبختانه پس از قطع مصرف دارو قابل برطرف شدن است (۵۳). اثرات مشابهی در بیمارانی که با داروهای تعدیل‌کننده دیگر ایمنی مانند آزاتیوپرین درمان می‌شوند نیز مشاهده شده است. متأسفانه کاهش اشتها ناشی از مصرف این دارو نیز می‌تواند شرایط دهیدراتاسیون بدن را تشدید کند (۵۴).

در رژیم‌های شیمی‌درمانی سرطان، اسهال عارضه‌ای است که بیش از ۵۰ درصد بیماران در طی درمان آن را تجربه می‌کنند (۵۵). به نظر می‌رسد تحریک مستقیم مخاط گوارش توسط این عوامل و تقلید از اثرات سیستم پاراسمپاتیک مکانیسم‌های اصلی دخیل در بروز این عارضه باشند (۵۶). در میان این داروها، وقوع اسهال با فلورواوراسیل و ایرینوتکان بیشتر از سایر داروها محتمل است. این عارضه حتی با مصرف پیش‌داروی فلورواوراسیل یعنی کپسیتابین که به صورت خوراکی مصرف می‌شود نیز بسیار شایع است (۵۷).

نشان داده شده است که مصرف توأم این دو دارو و داروهای مشابه نظیر لوکوورین شدت وقوع اسهال را تشدید می‌کند و باید توجه داشت که وقوع این عارضه جانبی می‌تواند بصورت حاد یا تأخیری باشد. اسهال حاد ناشی از دارودرمانی با این عوامل بیشتر تحت اثر خصوصیات مقلد سیستم کولینرژیک آن‌ها رخ می‌دهد. افزایش ترشح بزاق، اشک و موکوس شاهد دیگر بر این مکانیسم اثر است. اسهال تأخیری اغلب پس از گذشت ۲۴ ساعت از مصرف دارو رخ می‌دهد که غالباً وابسته به دوز مصرف هم نیست و می‌تواند حاصل تحریک مستقیم عوامل مذکور بر مخاط گوارش باشد (۵۶). اسهال دومین عارضه شایعی است که با مصرف عوامل مهارکننده تیروزین کیناز (نظیر ایماتینیب) مشاهده می‌شود و حتی شاهدهی بر اثر ضدتوموری آن‌ها تلقی گردیده است. ترشح یون کلر توسط این



ماده متابولیکی دوپامین است، درمان استاندارد برای این بیماری محسوب شده که معمولاً با مهارکننده‌های دکربوکسیلاز (کاربیدوپا یا بنسرازید) و اخیراً با مهارکننده‌های کاتکول-ا-متیل ترانسفراز (توکلوپون یا انتاکاپون) همراه می‌شود. این روش درمانی به خوبی تحمل می‌شود ولی متأسفانه عارضه اسهال از جمله عوارض جانبی گزارش شده (در ۷ تا ۲۰ درصد افراد) است. تصور می‌شود که این اثرات مربوط به بازدارنده‌های کاتکول-ا-متیل ترانسفراز باشد (۷۲). گزارش شده است که لوودوپا باعث کاهش اشتها و متعاقباً کاهش دریافت آب کافی می‌شود (۲۴). داروهای آنتی‌کولینرژیک مورد استفاده در پارکینسون نظیر تری‌هگزتریپیدیل و بی‌پریدین نیز ممکن است بر تولید عرق تأثیر منفی بگذارد و تنظیم دمای بدن را مختل کنند (۷۳).

برخی داروها می‌توانند با افزایش آزادسازی هورمون ضدادراری یا وازوپرسین از هیپوفیز پسین شریطی شبیه به سندرم ترشح نابجای وازوپرسین ایجاد کنند که نتیجه آن احتباس آب در بدن، هایپوناترمی و کاهش احساس تشنگی و متعاقب آن تغییر شرایط هیدراتاسیون بدن است. داروهای ضدافسردگی خانواده مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) همچون سیتالوپرام در بیماران سالمند و خصوصاً در مصرف توأم با داروهای مدر و یا دسته ACEIs توانایی ایجاد چنین وضعیتی دارند (۷۴). در میان داروهای ضد تشنج، آکس‌کاربازپین بیشتر از سایرین قادر به ایجاد هایپوناترمی است (۷۵). برخی مطالعات نیز سعی کرده ارتباطی میان مصرف داروهای ضدافسردگی و اسهال آبی ناشی از میکروکولیت و افت شرایط آبی بدن متعاقب آن نشان دهند. در میان این داروها چنین عوارضی بیشتر از همه با سرتالین و در درجه بعدی با پاروکستین گزارش شده است (۷۶). فلوکستین نیز با کاهش اشتها و دریافت کمتر غذاهای حاوی آب توسط بیمار می‌تواند در کاهش هیدراته بودن بدن نقش داشته باشد (۷۷).

سندرم نورولپتیک بدخیم (NMS) از واکنش‌های ایدیوسینکراتیک به برخی از داروهای از جمله داروهای ضدجنون است که با تب، تغییرات ذهنی و سفتی منتشره عضلات شناخته می‌شود که می‌تواند تهدید کننده حیات نیز باشد. نشان داده شده است که سوء تغذیه و افت شرایط آبی بدن ریسک این عارضه را افزایش می‌دهند. علاوه بر این، کاهش احساس تشنگی و تغییر در مرکز کنترل دمای بدن با بسیاری از داروهای تیپیک و غیر تیپیک ضدجنون خصوصاً کلوزاپین گزارش شده است که خصوصاً در مورد سالمندان نگرانی‌هایی را به همراه داشته است (۷۸). هایپوناترمی القا شده توسط بنزودیازپین‌ها و تأثیر این دسته دارویی بر مرکز تنظیم دما نیز در برخی مطالعات مورد توجه بوده است (۷۹). تجویز لیتیم به عنوان خط اول درمان اختلالات دو قطبی و مانیا در بسیار از بیماران با افزایش دفع ادرار، اسهال، کاهش اشتها و افزایش احساس تشنگی همراه بوده است (۸۰).

### داروهای مؤثر بر سیستم تنفس

در این دسته تتوفیلین، متیلزانتین آلکالوئیدی است که با

دسته دارویی به عنوان مکانیسم اصلی القای اسهال توسط آن‌ها معرفی شده که اغلب به صورت وابسته به دوز و ۲ تا ۳ روز پس از شروع دارو آغاز می‌گردد (۵۸). ایدلایسب نیز که به عنوان مهارکننده فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز در درمان بدخیمی‌های لنفوئیدی به کار می‌رود، در حدود نیمی از بیماران در هشت ساعت اول پس از مصرف اسهال خفیف تا متوسط آبیکی ایجاد می‌کند (۵۹). اسهال توأم با انتروکولیت با مصرف آنتی‌بادی‌های تک‌دومانی نیز به‌طور شایع گزارش شده است (۶۰). اپیلیومومب که خط اول درمان ملانومای متاستاتیک است، در بیش از ۴۰ درصد بیماران دریافت‌کننده، اسهال متوسط تا شدید احتمالاً توأم با دهیدراته شدن ایجاد می‌کند (۶۱). از این رو هیدراته کردن بیمار بایستی عموماً با فراورده‌های تزریقی با حجم بالای حاوی سدیم جهت پیشگیری از دست دادن آب بیمار قبل و حین شیمی‌درمانی با این عوامل در دستور کار قرار گیرد (۶۲).

### داروهای مؤثر بر عضلات اسکلتی

داروهای خانواده ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) مانند ایبوپروفن، استیل‌سالیسیلیک اسید (آسپرین)، ایندومتاسین و یا دیکلوفناک به طور گسترده جهت اثرات ضدالتهابی، ضد درد، ضد تب و اثرات ضدپلاکتی (تنها آسپرین) تجویز می‌شوند (۶۳). بررسی‌ها نشان داده‌اند، مصرف این داروها به صورت خوددرمانی در برخی گروه‌ها از جمله افراد مسن و ورزشکاران شایع‌تر است (۶۴). افزایش ریسک بروز عوارض دستگاه گوارشی مانند زخم معده، خونریزی و حتی سوراخ شدن مجاری گوارشی با این داروها شایع است (۶۵). عارضه اسهال نیز در ۳ تا ۹ درصد بیماران رخ می‌دهد (۶۶). محققان نشان داده‌اند که مصرف طولانی مدت دارو از این دسته دارویی به مدت ۴ تا ۱۲ ماه، به ویژه اگر همراه با مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs) باشد، خطر دهیدراته شدن بدن را تا پنج برابر افزایش می‌دهند (۶۷).

از داروی کلشی‌سین عموماً برای پیشگیری و درمان علائم نقرس و پلی‌سروزیت استفاده می‌شود. کلشی‌سین می‌تواند باعث تغییر در شرایط آبی بدن شود، زیرا با مهار پمپ  $Na/K$  ATPase مستقر در انتروسیت‌ها در ۸۰ درصد بیماران اسهال ایجاد می‌کند (۶۸). داروی اورانوفین نیز که برای درمان آرتريت روماتوئید تأیید شده است در حدود سه چهارم از بیماران تحت درمان طولانی مدت حداقل یک دوره اسهال ایجاد می‌کند که این عارضه به ویژه در مراحل اولیه درمان قابل توجه است (۶۹). مکانیسم احتمالی کاهش جذب اسیدهای صفراوی است (۷۰).

### داروهای مؤثر بر سیستم اعصاب مرکزی

کنترل علائم بیماری پارکینسون به عنوان یک بیماری مزمن و پیشرونده عصبی، با عوارض مهم و پیامدهای اجتماعی و اقتصادی فراوان، در گذشته تنها با داروهای آنتی‌کولینرژیک صورت می‌پذیرفت که خشکی مخاط و پوست و کاهش شرایط هیدراتاسیون بدن از عوارض شایع آن‌ها بود (۷۱). در حال حاضر لوودوپا که پیش

ویژه آن‌هایی که از داروهای نامبرده شده استفاده می‌کنند، ضروری است. متخصصان مراقبت‌های بهداشتی باید اثرات بالقوه داروها و رژیم‌های غذایی را در راستای حفظ سلامت بهینه بیماران مدنظر قرار دهند و بر اهمیت پژوهش‌های بیشتر در این زمینه تأکید کنند تا بتوان به درک بهتری از تعاملات بین داروها و وضعیت هیدراتاسیون دست یافت و پروتکل‌های درمانی موثرتری را طراحی کرد.

### نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- در محیط‌های نظامی، نظارت مداوم بر وضعیت هیدراتاسیون سربازان، به‌ویژه در شرایط آب و هوایی گرم یا هنگام فعالیت‌های فیزیکی شدید ضروری است. آموزش سربازان در مورد نشانه‌ها و علائم کم‌آبی (خستگی، سردرد، و کاهش عملکرد) می‌تواند به پیشگیری از مشکلات جدی کمک کند. آگاهی از اثرات جانبی داروها بر هیدراتاسیون، به ویژه داروهای متداول در جوامع نظامی (مسکن‌ها و داروهای ضد افسردگی)، می‌تواند به بهبود سلامت عمومی سربازان کمک کند. توسعه و اجرای راهبردهای پیشگیری از کم‌آبی، شامل تأمین آب کافی و مواد الکترولیتی، به‌ویژه در مأموریت‌های طولانی‌مدت، اهمیت دارد. انجام تحقیقات بیشتر در مورد تأثیرات داروها بر وضعیت هیدراتاسیون در جمعیت‌های نظامی می‌تواند به بهبود پروتکل‌های درمانی و پیشگیرانه کمک کند. شناسایی و نظارت بر گروه‌های پرخطر (سربازان با شرایط پزشکی خاص) برای جلوگیری از عوارض ناشی از کم‌آبی و داروها مهم است.

**تشکر و قدردانی:** بدین وسیله نویسندگان از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه الله الاعظم (عج) تشکر و قدردانی می‌نمایند.

**تضاد منافع:** نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

### منابع

- Ball P. Water as an active constituent in cell biology. *Chemical Reviews*. 2008;108(1):74-108. doi:10.1021/cr068037a
- Mohanharjai M. Fluid and electrolyte concepts in new borns. *Medical Journal, Armed Forces India*. 2011;58(2):182-3. doi:10.1016/S0377-1237(02)80075-2
- Kavouras SA. Assessing hydration status. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2002;5(5):519-24. doi:10.1097/00075197-200209000-00010
- Boughton W. The Australian water balance model. *Environmental Modelling & Software*. 2004;19(10):943-56.

گشادکردن مجاری تنفسی به عنوان خط آخر در کنترل علائم آسم، برونشیت و آمفیزم جایگاه دارد. این دارو با افزایش cAMP بازکردن کانال‌های کلر مجاری گوارش باعث افزایش ترشحات و تغییر وضعیت آبی بدن می‌شود (۸۱). علاوه بر این تتوفیلین نیز مشابه داروهای تیزایدی با افزایش حجم ادرار امکان روبرو شدن بدن با شرایط کم آبی را افزایش می‌دهد (۲۴). داروهای آنتی کولینرژیک استنشاقی مورد استفاده در کنترل آسم و برونشیت اگرچه جذب سیستمیک اندکی دارند، در دوزهای بالا توانایی اثر بر تنظیم دمای بدن دارند (۸۲).

### افزودنی‌های مورد استفاده در فراورده‌های دارویی

تصور می‌شد که اغلب افزودنی‌های دارویی ترکیبات بی‌اثر هستند که فاقد اثرات فارماکولوژیک خاصی بوده و بر جزء مؤثر دارویی نیز برهمکنش نامساعدی ندارد. با این حال نشان داده شده است که برخی از این افزودنی‌ها بر شرایط فیزیولوژیک بدن مؤثر هستند. سوربیتول، مانیتول، زایلیتول، پلی‌اتیلن گلایکول و نمک‌های منیزیم با اعمال فشار اسمتیک منجر به اسهال می‌شوند. برخی دیگر نظیر کیتوزان و سدیم لوریل سولفات نفوذپذیری روده و متعاقب آن فراهمی زیستی برخی داروها را افزایش می‌دهند. لابرالول به‌عنوان یک افزودنی لیپوئیدی می‌تواند منجر به افزایش موکوز و دفع مایعات شود (۲۴).

### نتیجه‌گیری

آب به عنوان عنصر حیات‌بخش در بدن ما تحت تأثیر عوامل مختلف داخلی و بیرونی قرار دارد. داروها و افزودنی‌های مربوطه در فرمولاسیون‌های دارویی می‌توانند به طور قابل توجهی وضعیت هیدراتاسیون بدن را تحت تأثیر قرار دهند و این تأثیرات ممکن است عواقب جدی بر سلامت عمومی داشته باشند. به‌ویژه، داروها می‌توانند با افزایش دفع آب، کاهش احساس تشنگی و تغییر در تنظیم دما به کمبود هیدراتاسیون منجر شوند. با وجود محدودیت‌های موجود در تحقیقات درباره تعامل بین وضعیت هیدراتاسیون و مصرف داروها، نظارت دقیق بر شرایط هیدراتاسیون بیماران، به

doi:10.1016/j.envsoft.2003.10.007

- Rowlands DS, Kopetschny BH, Badenhorst CE. The hydrating effects of hypertonic, isotonic and hypotonic sports drinks and waters on central hydration during continuous exercise: a systematic meta-analysis and perspective. *Sports Medicine*. 2022;1-27. doi:10.1007/s40279-021-01558-y
- Munteanu C, Teoibas-Serban D, Iordache L, Balaurea M, Blendea CD. Water intake meets the Water from inside the human body—physiological, cultural, and health perspectives—Synthetic and Systematic literature review. *Balneo and PRM Research Journal*. 2021;12(3):196-209. doi:10.12680/balneo.2021.439

7. Masot O, Miranda J, Santamaría AL, Paraiso Pueyo E, Pascual A, Botigué T. Fluid intake recommendation considering the physiological adaptations of adults over 65 years: a critical review. *Nutrients*. 2020;12(11):3383. doi:10.3390/nu12113383
8. Yonemura K, Hishida A, Miyajima H, Tawarahara K, Mizoguchi K, Nishimura Y, et al. Water intoxication due to excessive water intake: observation of initiation stage. *Japanese Journal of Medicine*. 1987;26(2):249-52. doi:10.2169/internalmedicine1962.26.249
9. Hooper L, Bunn D, Jimoh FO, Fairweather-Tait SJ. Water-loss dehydration and aging. Mechanisms of ageing and development. 2014;136:50-8. doi:10.1016/j.mad.2013.11.009
10. Bak A, Tsiami A, Greene C. Methods of assessment of hydration status and their usefulness in detecting dehydration in the elderly. *Current Research in Nutrition and Food Science*. 2017;5(2):43-54. doi:10.12944/crnfsj.5.2.01
11. El-Sharkawy AM, Sahota O, Lobo DN. Acute and chronic effects of hydration status on health. *Nutrition Reviews*. 2015;73(suppl\_2):97-109. doi:10.1093/nutrit/nuv038
12. Masot O, Lavedán A, Nuin C, Escobar-Bravo MA, Miranda J, Botigué T. Risk factors associated with dehydration in older people living in nursing homes: Scoping review. *International Journal of Nursing Studies*. 2018;82:90-8. doi:10.1016/j.ijnurstu.2018.03.020
13. Kenney WL, Chiu P. Influence of age on thirst and fluid intake. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(9):1524-32. doi:10.1097/00005768-200109000-00016
14. Begum MN, Johnson CS. A review of the literature on dehydration in the institutionalized elderly. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2010;5(1):e47-53. doi:10.1016/j.eclnm.2009.10.007
15. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(7):1275-83. doi:10.2215/CJN.02050309
16. Serra-Majem L, Nissensohn M. Beverage Consumption Habits around the World: The Burden of Disease Attributable to Hydration. *Nutrients*. 2016;8(11):738. doi:10.3390/nu8110738
17. Grandjean AC, Reimers KJ, Bannick KE, Haven MC. The effect of caffeinated, non-caffeinated, caloric and non-caloric beverages on hydration. *Journal of the American College of Nutrition*. 2000;19(5):591-600. doi:10.1080/07315724.2000.10718956
18. Evans GH, James LJ, Shirreffs SM, Maughan RJ. Optimizing the restoration and maintenance of fluid balance after exercise-induced dehydration. *Journal of Applied Physiology*. 2017;122(4):945-51. doi:10.1152/jappphysiol.00745.2016
19. Puga AM, Lopez-Oliva S, Trives C, Partearroyo T, Varela-Moreiras G. Effects of drugs and excipients on hydration status. *Nutrients*. 2019;11(3):669. doi:10.3390/nu11030669
20. Bartlett D. Drug-induced serotonin syndrome. *Critical care nurse*. 2017;37(1):49-54. doi:10.4037/ccn2017169
21. Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017;51(2):111-7.
22. Cuddy ML. The effects of drugs on thermoregulation. *AACN Advanced Critical Care*. 2004;15(2):238-53. doi:10.1097/00044067-200404000-00010
23. Hua Y, Zheng Y, Yao Y, Jia R, Ge S, Zhuang A. Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):403. doi:10.1186/s12967-023-04263-8
24. Puga AM, Lopez-Oliva S, Trives C, Partearroyo T, Varela-Moreiras G. Effects of drugs and excipients on hydration status. *Nutrients*. 2019;11(3):669. doi:10.3390/nu11030669
25. Gosmanova EO, Shahzad SR, Sumida K, Kovesdy CP, Gosmanov AR. Metformin is associated with increase in lactate level in elderly patients with type 2 diabetes and CKD stage 3: a case-control study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2020;34(1):107474. doi:10.1016/j.jdiacomp.2019.107474
26. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019;321(19):1926-7. doi:10.1001/jama.2019.3805
27. Tang J, Ye L, Yan Q, Zhang X, Wang L. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on water and sodium metabolism. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:800490. doi:10.3389/fphar.2022.800490
28. Open Resources for Nursing (Open RN); Ernstmeyer K, CE, editors. *Nursing pharmacology [Internet]*. 2nd edition. Eau Claire (WI): Chippewa Valley Technical College, Chapter 7 Gastrointestinal System; 2023.
29. Shimura S, Hamamoto N, Yoshino N, Kushiya Y, Fujishiro H, Komazawa Y, et al. Diarrhea caused by proton pump inhibitor administration: comparisons among lansoprazole, rabeprazole, and omeprazole. *Current Therapeutic Research*. 2012;73(3):112-20. doi:10.1016/j.curthe.res.2012.03.002
30. Wadworth AN, Fitton A. Olsalazine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Drugs*. 1991;41:647-64. doi:10.2165/00003495-199141040-00009
31. Ahmad S, Hassan A, Abbasi WM, Rehman T. Phytochemistry and pharmacological potential of *Cassia absus*—a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018;70(1):27-41. doi:10.1111/jphph.12816
32. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(3):256-63. doi:10.1016/j.amjmed.2012.06.037
33. Kehrenberg MC, Bachmann HS. Diuretics: a contemporary pharmacological classification?. *Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology*.

- 2022;395(6):619-27. doi:10.1007/s00210-022-02228-0
34. Flaten HK, Monte AA. The pharmacogenomic and metabolomic predictors of ACE inhibitor and angiotensin II receptor blocker effectiveness and safety. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(4):471-82. doi:10.1007/s10557-017-6733-2
35. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2019;33(2):363-82. doi:10.1111/jvim.15454
36. Squillante MD, Trujillo A, Norton J, Bansal S, Dragoo D. ACE inhibitor induced isolated angioedema of the small bowel: A rare complication of a common medication. *Case Reports in Emergency Medicine*. 2021;2021(1):8853755. doi:10.1155/2021/8853755
37. Kamal A, Fain C, Park A, Wang P, Gonzalez-Velez E, Leffler DA, et al. Angiotensin II receptor blockers and gastrointestinal adverse events of resembling sprue-like enteropathy: a systematic review. *Gastroenterology Report*. 2019;7(3):162-7. doi:10.1093/gastro/goz019
38. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Le Blanc VT, Westaway K, Roughead EE. Increased risk of hospital admission for dehydration or heat-related illness after initiation of medicines: a sequence symmetry analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2016;41(5):503-7. doi:10.1111/jcpt.12418
39. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2010;109(4):1221-8. doi:10.1152/jappphysiol.00298.2010
40. Marchand M, Gin K. The cardiovascular system in heat stroke. *CJC Open*. 2022;4(2):158-63. doi:10.1016/j.cjco.2021.10.002
41. Rivas E, McEntire SJ, Herndon DN, Mlcak RP, Suman OE.  $\beta$ -Adrenergic blockade does not impair the skin blood flow sensitivity to local heating in burned and nonburned skin under neutral and hot environments in children. *Microcirculation*. 2017;24(4):e12350. doi:10.1111/micc.12350
42. Balmain BN, Sabapathy S, Louis M, Morris NR. Aging and thermoregulatory control: the clinical implications of exercising under heat stress in older individuals. *BioMed Research International*. 2018;2018(1):8306154. doi:10.1155/2018/8306154
43. David MNV, Shetty M. Digoxin. [Updated 2023 Jan 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556025>
44. MacLeod-Glover N, Mink M, Yarema M, Chuang R. Digoxin toxicity: Case for retiring its use in elderly patients?. *Canadian Family Physician*. 2016;62(3):223-8.
45. Pearlman M, Covin Y, Schmidt R, Mortensen EM, Mansi IA. Statins and lower gastrointestinal conditions: a retrospective cohort study. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;57(8):1053-63. doi:10.1002/jcph.895
46. Yoshida M, Homma Y, Kawabe K. Silodosin, a novel selective  $\alpha$ 1A-adrenoceptor selective antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2007;16(12):1955-65. doi:10.1517/13543784.16.12.1955
47. Caramori G, Mumby S, Girbino G, Chung KF, Adcock IM. Corticosteroids. *Nijkamp and Parnham's Principles of Immunopharmacology*. 2019:661-88. doi:10.1007/978-3-030-10811-3\_32
48. Liu C, Zhao Q, Zhen Y, Zhai J, Liu G, Zheng M, et al. Effect of corticosteroid on renal water and sodium excretion in symptomatic heart failure: prednisone for renal function improvement evaluation study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2015;66(3):316-22. doi:10.1097/FJC.0000000000000282
49. Zhang W, Zhu B, Xu J, Liu Y, Qiu E, Li Z, et al. *Bacteroides fragilis* protects against antibiotic-associated diarrhea in rats by modulating intestinal defenses. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1040. doi:10.3389/fimmu.2018.01040
50. Holtgrewe LM, Dippel H, Weckauf H, Linnemüller S, Schuppert F. Candesartan-induced enteropathy that mimics celiac disease in a 90-year-old patient. *Case Reports in Gastroenterology*. 2023;17(1):185-91. doi:10.1159/000529003
51. Kaltenbach G, Heitz D. Antibiotic-associated diarrhea in the elderly. *La Revue de Medecine Interne*. 2004;25(1):46-53. doi:10.1016/j.revmed.2003.10.002
52. Salen P, Stankewicz HA. Pseudomembranous colitis. *StatPearls*. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470319/>
53. Farooqi R, Kamal A, Burke C. Mycophenolate-induced colitis: a case report with focused review of literature. *Cureus*. 2020;12(1):e6774. doi:10.7759/cureus.6774
54. Marbet U, Schmid I. Severe life-threatening diarrhea caused by azathioprine but not by 6-mercaptopurine. *Digestion*. 2001;63(2):139-42. doi:10.1159/000051882
55. O'Reilly M, Mellotte G, Ryan B, O'Connor A. Gastrointestinal side effects of cancer treatments. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2020:2040622320970354. doi:10.1177/2040622320970354
56. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2010;2(1):51-63. doi:10.1177/1758834009355164
57. Klimko A, Tieranu CG, Olteanu AO, Preda CM, Ionescu EM. Capecitabine-induced terminal ileitis: case report and literature review. *Cureus*. 2021;13(4):e14621. doi:10.7759/cureus.14621
58. Reichardt P. The Story of Imatinib in GIST-a Journey through the Development of a Targeted Therapy. *Oncology Research and Treatment*. 2018;41(7-8):472-7. doi:10.1159/000487511
59. Balagoni H, Chaudhari D, Reddy C, Young M. Idelalisib: a rare cause of enterocolitis. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the*



- Hellenic Society of Gastroenterology. 2016;29(2): 233-5. doi:10.20524/aog.2016.0022
60. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and hepatic toxicities of checkpoint inhibitors: algorithms for management. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2018;38:13-9. doi:10.1200/EDBK\_100013
61. Gong Z, Wang Y. Immune checkpoint inhibitor-mediated diarrhea and colitis: a clinical review. JCO Oncology Practice. 2020;16(8):453-61. doi:10.1200/OP.20.00002
62. MacDonald V. Chemotherapy: managing side effects and safe handling. The Canadian Veterinary Journal. 2009;50(6):665-8.
63. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742>
64. Doomra R, Goyal A. NSAIDs and self-medication: A serious concern. Journal of Family Medicine and Primary Care. 2020;9(5):2183-5. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc\_201\_20
65. Tai FW, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Clinical Medicine. 2021;21(2):131-4. doi:10.7861/clinmed.2021-0039
66. Fosslien E. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal system. Annals of Clinical & Laboratory Science. 1998; 28(2):67-81.
67. Marlicz W, Łoniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. In Mayo Clinic Proceedings. 2014;89(12): 1699-709. doi:10.1016/j.mayocp.2014.07.015
68. Stewart S, Yang KC, Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Arthritis research & therapy. 2020;22:28. doi:10.1186/s13075-020-2120-7
69. Wallin BA, McCafferty JP, Fox MJ, Cooper DR, Goldschmidt MS. Incidence and management of diarrhea during longterm auranofin therapy. The Journal of Rheumatology. 1988;15(12):1755-8.
70. Ratnaik RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. Drugs & Aging. 1998;13:245-53. doi:10.2165/00002512-199813030-00007
71. Arany S, Kopycka-Kedzierawski DT, Caprio TV, Watson GE. Anticholinergic medication: related dry mouth and effects on the salivary glands. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2021;132(6):662-70. doi:10.1016/j.oooo.2021.08.015
72. Deane K, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004;2004(4): Cd004554. doi:10.1002/14651858.CD004554.pub2
73. Boroughf WJ. Anticholinergic syndrome. In: Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, et al., editors. Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Cham: Springer International Publishing; 2017. pp. 519-537.
74. Kirpekar VC, Joshi PP. Syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH) associated with citalopram use. Indian Journal of Psychiatry. 2005;47(2):119-20. doi:10.4103/0019-5545.55960
75. Čiauškaitė J, Gelžinienė G, Jurkevičienė G. Oxcarbazepine and hyponatremia. Medicina. 2022;58(5):559. doi:10.3390/medicina58050559
76. Gwillim EC, Bowyer BA. Duloxetine-induced lymphocytic colitis. Journal of Clinical Gastroenterology. 2012;46(8):717-8. doi:10.1097/MCG.0b013e31825c0b51
77. Foltin RW, Haney M, Comer SD, Fischman MW. Effect of fluoxetine on food intake of humans living in a residential laboratory. Appetite. 1996;27(2):165-81. doi:10.1006/appe.1996.0043
78. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. World Psychiatry. 2018;17(3):341-56. doi:10.1002/wps.20567
79. Masamune T, Sato H, Okuyama K, Imai Y, Iwashita H, Ishiyama T, et al. The shivering threshold in rabbits with JM-1232 (-), a new benzodiazepine receptor agonist. Anesthesia & Analgesia. 2009;109(1):96-100. doi:10.1213/ane.0b013e3181a1a5ed
80. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. International Journal of Bipolar Disorders. 2016;4:27. doi:10.1186/s40345-016-0068-y
81. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Archives of Internal Medicine. 2005;165(10):1087-93. doi:10.1001/archinte.165.10.1087
82. Walter E, Carraretto M. Drug-induced hyperthermia in critical care. Journal of the Intensive Care Society. 2015;16(4):306-11. doi:10.1177/1751143715583502